

**Departament de Medicina/ Universitat Autònoma de Barcelona**

**Autor: Francisco Javier Juega Mariño**

**PREVALENCIA, EVOLUCION Y FACTORES  
DE RIESGO ASOCIADOS A INSUFICIENCIA  
RENAL EN PACIENTES INFECTADOS POR  
VIH DE NUESTRO MEDIO**

**Director:** *Dr. Ramón Romero*. Jefe del Servicio de Nefrología, Hospital Universitari Germans  
Trias i Pujol. Profesor titular de la Universidad Autónoma de Barcelona

**Trabajo de Investigación. UAB. Septiembre 2011**

**Anexo**

**CERTIFICADO DEL DIRECTOR**

**DEL**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

Ramón Vicente Antonio González, profesor de Medicina del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona y Jefe de Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.

HACE CONSTAR,

que el trabajo titulado ` PREVALENCIA, EVOLUCION Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INSUFICIENCIA RENAL EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH DE NUESTRO MEDIO´ ha estado realizado bajo mi dirección por el licenciado Francisco Javier Juega Mariño, estando en condiciones de poder ser presentado como trabajo de investigación de 12 créditos, dentro del programa de doctorado de Medicina Interna (curso 2010-2011) en la convocatoria de Septiembre.

Barcelona, treinta y uno de Agosto de dos mil once.

## **INDICE**

1. Anexo -----	pág. 2
2. Agradecimientos-----	pág. 4
3. Resumen -----	pág. 5
4. Introducción -----	pág. 7
5. Objetivos-----	pág. 9
6. Material y métodos -----	pág.10
a. Análisis estadístico -----	pág.12
7. Resultados -----	pág.14
a. Evolución de la función renal-----	pág. 23
8. Discusión -----	pág. 36
a. Limitaciones del estudio-----	pág. 40
9. Conclusiones -----	pág.41
10.Bibliografía -----	pág.42

## **AGRADECIMIENTOS**

- Al Dr. Ramón Romero, Jefe de Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol por incentivar me al desarrollo científico dentro de mi ámbito profesional y permitirme trabajar en este apasionante campo de la investigación.
- Al Dr. Josep Bonet, Jefe clínico del Servicio de Nefrología del Hospital Germans Trias i Pujol, por su dedicación y guía en la planificación y redacción de este trabajo, a través de sus conocimientos científicos y apoyo personal.
- A la Dra. Beatriu Bayés, Subdirectora médica del Hospital Germans Trias i Pujol por su experiencia investigadora, su apoyo y estímulo al desarrollo de nuevas ideas, y su seguimiento y colaboración en parte fundamental de este trabajo.
- A la Dra. Maribel Troya, por su inestimable asistencia y apoyo principalmente en el desarrollo estadístico del estudio.
- A las Dras. Eugenia Negredo y Anna Bonjoch, así como al Sr. Jordi Puig, por permitirme colaborar con su equipo en el estudio de un área de la medicina de sumo interés, por su experiencia investigadora, y por su exigencia y apoyo constantes.
- Y a todas aquellas personas que directa o indirectamente han colaborado en la realización de este proyecto.

## **RESUMEN:**

- **Introducción**

En los últimos años se ha observado a través de diversos estudios un incremento en la prevalencia de insuficiencia renal (IR) en pacientes con infección por VIH. Se han establecido diversas etiologías en el desarrollo de IR en pacientes VIH+, tales como el propio virus VIH (HIVAN), la toxicidad farmacológica secundaria al tratamiento antiretroviral (principalmente tenofovir/indinavir), la coinfección por el VHC, u otras causas.

- **Objetivos:**

Establecer la prevalencia de insuficiencia renal en pacientes infectados por el VIH de nuestro medio, estudiar los factores de riesgo asociados a su desarrollo, y valorar la evolución de la función renal de esta subpoblación en el tiempo.

- **Material y métodos:**

Estudio descriptivo prospectivo de 1596 pacientes VIH + controlados en nuestro centro. 2 cortes transversales de la muestra: Nov'08-Feb'09 y Jul-Sept'10. Datos en cada corte: Edad, sexo, tiempo de infección por VIH, coinfección VHB y VHC, serología luética. Creatinina, Urea, FG (MDRD-4 IDMS). Hemoglobina, Fibrinógeno, glucosa, Albúmina, HDL, LDL, TG, Ca y P. Carga viral, linfocitos totales, CD4, CD8, CD4 < 200 cel/mL, CV indetectable, CV > 400, CV > 4000. Glicemia Basal Alterada, DM según glicemia basal, Hipertrigliceridemia, hiperLDL, hipoHDL. Tratamiento previo o actual con Tenofovir (TDF) e Indinavir (IDV). GRUPO 1: FG ≤ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y GRUPO 2: FG > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Test de Student, Prueba de Mann-withney, W de wilcoxon y análisis multivariante.

- **Resultados:**

N 1596, 76,4% Hombres, edad media 45±9a, tiempo VIH 14±7a, CV indetectable 2008:76,5%, 2010:73,5%, VHC + 38,7%, VHB+ 22,6%, lúes 6,9%, tratamiento con TDF 47,2%, IDV 39,1%. En 2008: FG Medio 49,09 ± 12,08 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, FG ≤ 60: 4,9% (n=79):91,1% en estadio 3 de IRC. Diferencias significativas (p<0,05) entre grupos 1y2 en edad media (52±11 vs 45±9a), fibrinógeno medio (376±122 vs 341±84mg/dl), tratamiento con TDF (73,4% vs 45,9%), IDV (59,5% vs 38,1%). En 2010: FG Medio 45,4±14,2 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, FG ≤ 60: 3,9% (n=62):87,1% estadio 3 de IRC. Diferencias significativas (p<0,05) entre grupos 1y2 en edad media, albúmina (41,7±6 vs 46,4±3g/L), Hb (13,5±2,3 vs 14,6±1,5g/dl), CD4a (504±319 vs 615±297 cels/ml), TG (2,4±1,4 vs 1,7±1,4 mmol/L). Análisis multivariante de factores marcadores de función renal en 2008 que influyen en 2010 (sig < 0,0001): Edad y fibrinógeno. Durante observación, el 95% de la muestra estabilidad de la función renal, el 2,4% mejoría y el 1,3% deteriora función renal.

El marcador independiente de mejoría de función renal en pacientes Grupo 1 2008 fue el tratamiento previo o actual con Tenofovir. La presencia de HTA se obtuvo como marcador independiente de NO mejoría de función renal. Los marcadores independientes de deterioro de la función renal fueron la edad (p<0,005), fibrinógeno (p<0,014), Albúmina (p<0,026), CD4% (p<0,025), CV > 4000 copias/microL (p< 0,40), DM (glucosa basal ≥ 7 mmol/L) (p< 0,022), HiperTG (TG ≥ 1,7 mmol/L) (p< 0,002)

- **Conclusiones:**
  - Entre la población de pacientes con infección por VIH de nuestro medio, se observó una **prevalencia de insuficiencia renal (FG  $\leq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) del 4-5%**. Aproximadamente el 90% presentaban alteración moderada de la función renal (estadio 3 K/DOQI: FG 60-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
  - Marcadores independientes de **deterioro de función renal en 2008** en toda la población a estudio: Edad avanzada, fibrinógeno elevado y tratamiento previo o actual con Tenofovir.
  - Marcadores independientes de **deterioro de función renal en 2010** en toda la población a estudio: Edad avanzada, descenso de albúmina, Fibrinógeno elevado, Hipertrigliceridemia (TG  $\geq$  1,7 mmol/L)
  - Marcadores independientes de **mejoría de función renal en aquellos pacientes con FGe inicial alterado (FG  $\leq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>):** Tratamiento previo o actual con Tenofovir y NO presentar HTA
  - Marcadores independientes de **deterioro de función renal en aquellos pacientes con FGe inicial conservado (FGe > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>):** Edad avanzada, Fibrinógeno elevado, descenso de Albúmina, descenso de CD4 (%), Presencia de CV > 4000 copias/microL, Presencia de Hipertrigliceridemia (TG  $\geq$  1,7 mmol/L), Presencia de Diabetes Mellitus (glucosa basal  $\geq$  7 mmol/L)
  - **En resumen,** según nuestros resultados, el deterioro de función renal en la población de pacientes infectados por VIH de nuestro medio está relacionado con diversos factores que incluyen la edad avanzada, el estado inflamatorio, el pobre control inmunológico del propio VIH, el tratamiento antirretroviral con Tenofovir y marcadores de síndrome metabólico (HTA, DM, HiperTG).

## **INTRODUCCIÓN:**

El curso y pronóstico de los pacientes infectados por el denominado Virus de la Inmunodeficiencia humana (VIH), ha cambiado radicalmente desde el inicio de la era TARGA (terapia antirretroviral de gran actividad) a partir de 1996, con una mayor supervivencia del paciente y disminución de la morbilidad. En dicho contexto, datos recientes muestran un incremento en la prevalencia e incidencia de patología renal entre la población de pacientes infectados por VIH en los últimos años, relacionándose con una mayor mortalidad y morbilidad en este grupo de pacientes.

En la era pre-TARGA, unido a la mayor prevalencia de infecciones oportunistas y neoplasias, la forma más observada de patología renal correspondía a la nefropatía asociada al VIH (HIVAN), causada por el propio virus. Ésta se caracteriza por un colapso glomerular y una afectación tubulo-intersticial severa, presentándose mayoritariamente en pacientes afroamericanos y severamente inmunodeprimidos.

Estudios posteriores, tras la introducción de los nuevos antirretrovirales (ARV), han descrito un espectro más amplio de afectación renal.

Existen múltiples factores que pueden haber contribuido a ello: 1) en primer lugar el uso prolongado de antirretrovirales. Si bien inicialmente se observó un descenso en la incidencia de insuficiencia renal en los pacientes bajo tratamiento ARV debido a un mejor control virológico, trabajos más recientes han demostrado la implicación de ciertos fármacos como tenofovir, indinavir, atazanavir y otros en el desarrollo de patología renal en diversas formas; 2) el tratamiento concomitante con fármacos nefrotóxicos, de uso frecuente en estos pacientes, dada la alta tasa de complicaciones que presentan; 3) el incremento en esta población de alteraciones metabólicas, de los factores asociados a riesgo cardiovascular y otros, favorecedores del desarrollo de nefropatía y también presentes en la población general, como la diabetes mellitus, la dislipemia, la hipertensión arterial o la coinfección por virus de la hepatitis B y C; y 4) un efecto directo del propio virus, en estrecha relación al estado inmunológico del paciente. Como consecuencia, y por similitud con la población general, es de esperar una mayor morbilidad y mortalidad asociada a la afectación renal en un futuro próximo.

Trabajos previos han estudiado la prevalencia de insuficiencia renal entre la población con infección por VIH, observándose grandes variaciones según las series. Éstas se creen debidas a la gran variabilidad entre las distintas poblaciones a estudio, con importantes variaciones en distribución racial, características clínicas y control inmunológico. En la mayoría de los estudios de nuestro ámbito se objetivó que la mayoría de pacientes presentaban un deterioro leve de la función renal, en estadios subclínicos, cobrando relevancia la necesidad de mecanismos de detección precoz en estadios iniciales.

En el año 2005 la Asociación Americana de Enfermedades Infecciosas publicó una guía clínica específica para el manejo de la insuficiencia renal crónica en pacientes con infección por VIH (6), recomendándose por primera vez el chequeo de enfermedad renal en todo paciente seropositivo, así como recomendaciones terapéuticas específicas.

Más recientemente, en nuestro medio, el Panel de expertos del grupo de estudio de Sida (GESIDA) y del Plan Nacional sobre el Sida (PNS), elaboraron un documento de consenso en el año 2010 sobre el diagnóstico, tratamiento y prevención de las alteraciones renales en pacientes con infección por VIH(7). Todo ello pone de relevancia el importante papel de la nefropatía en el VIH, presentándose como una entidad causante de afectación renal de amplio espectro, de alta relevancia clínica y que presenta aspectos aún por clarificar en su totalidad, todavía en estudio.

La Unidad de VIH de nuestro centro y la Fundación Lluita contra la SIDA controlan una población total aproximada de unos 2000 pacientes con infección por VIH.

La población de pacientes infectados por VIH de nuestro medio se caracteriza por estar compuesta en su amplia mayoría por pacientes de raza caucásica, de larga evolución de su enfermedad, bajo tratamiento antirretroviral intensivo en su mayoría, con una alta tasa de control virológico e inmunológico.

El servicio de Nefrología del Hospital Germans Trias i Pujol posee amplia experiencia en el estudio de nefropatía asociada al VIH, a través del estudio clínico e histopatológico, con una colaboración habitual con la Unidad de VIH de nuestro centro. Asimismo, el servicio de Nefrología realiza el control de una importante cohorte de pacientes con infección por VIH en tratamiento sustitutivo renal, que ha experimentado un incremento marcado en los últimos años.

Los estudios de prevalencia de Insuficiencia renal realizados en nuestro medio, con un diseño y potencia adecuados, son escasos. Un número importante de estos trabajos, se han desarrollado en EEUU, sobre una población con alta prevalencia de pacientes de origen afroamericano, con alta incidencia de HIVAN, o en otras áreas del planeta con limitado acceso a tratamiento antirretroviral TARGA. Por todo ello, creemos interesante y necesario el conocer cómo es la población de pacientes por infección por VIH de nuestro medio, que prevalencia de insuficiencia renal presentan, cuál puede ser su evolución, en una población todavía joven y con esperanza de vida creciente, y cuales pueden ser los factores predisponentes al desarrollo de insuficiencia renal, desde un enfoque actual. Todo ello nos permitiría unos adecuados instrumentos de screening inicial y de manejo terapéutico de este complejo subgrupo de pacientes.



## **OBJETIVOS:**

- El objetivo de nuestro estudio es determinar la prevalencia de insuficiencia renal en la población de pacientes con infección por VIH de nuestro medio y estratificarla según los criterios de las K/DOQI 2002(1) de sus diferentes estadios evolutivos.
- Se pretende además estudiar su posible relación con las características clínicas de estos pacientes, su estado inmunológico y el tratamiento recibido como factores de riesgo predisponentes al desarrollo de enfermedad renal
- Se estudiará la evolución de la función renal de dicha población durante el periodo de observación, y sus posibles marcadores asociados.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo de un total de 1596 pacientes VIH + controlados en nuestro centro. Se obtuvieron dos cortes transversales de la muestra: El primero desde el mes de Noviembre 2008 a Febrero 2009, y el segundo desde el mes de Julio al mes de Septiembre de 2010, con un tiempo medio de seguimiento de 20 meses.

En cada corte se obtuvieron datos de toda la muestra relativos a:

a) **características clínicas:** Edad, sexo, tiempo de infección por VIH, co-infección VHB y VHC, serología luética;

- Se definieron a partir de los datos analíticos disponibles, variables de riesgo cardiovascular y alteración metabólica, según los criterios de Síndrome metabólico de la NCEP ATP-III de 2001(2) y su revisión por la AHA en 2005(3,4)(Ver figura A): hipertrigliceridemia (obtenido como valores de TG  $\geq$  1,7 mmol/L), elevación de LDL (obtenido como valores de LDL  $\geq$  3 mmol/L), descenso de HDL (obtenido como valores de HDL  $\leq$  1,03 mmol/L). No se hicieron distinciones entre género en las distintas determinaciones, escogiendo siempre el punto de corte más estricto de los disponibles.

- Se definieron glucemia basal alterada (GBA) como glucemia basal  $>$  5,6 mmol/L, y Diabetes Mellitus (DM) como glucemia  $\geq$  7 mmol/L, a partir de los valores de glucemia basal en ayunas obtenidos en cada corte analítico, según los criterios de la American Diabetes Association (ADA), 2009, y el algoritmo diagnóstico ADA 2011. (5)(ver Figura B). Éstos exigen una segunda determinación de glucemia en caso de primera determinación patológica. En nuestro trabajo, por limitaciones del estudio, tomaremos como diagnóstica la primera determinación obtenida en cada corte, para cada paciente.

b) **función renal:** Valores plasmáticos de creatinina, urea, filtrado glomerular estimado (FGe) según fórmula MDRD-4 IDMS [ FGe =  $175 \times (\text{Cr} / 88.4)^{-1.154} \times (\text{Edad})^{-0.203}$  (x 0.742 si mujer); (x 1.210 si raza negra) ](1, 37, 38, 39)

c) **analíticos:** Valores plasmáticos de hemoglobina, fibrinógeno, glucosa, albúmina, perfil lipídico (HDL, LDL, Triglicéridos), calcio y fósforo;

d) **estado inmunológico:** Carga viral (CV), número de linfocitos totales, CD4 (absolutos y porcentaje) y CD8 (absolutos y porcentaje)

- Se codificó como variable categórica CD4  $\leq$  ó  $>$  220 cel/mL, por su significación clínica como marcador de estado inmunológico severamente alterado, que requiere inicio de profilaxis antibiótica para enfermedades oportunistas. Valores de CD4  $\leq$  200 cel/mL se han relacionado con deterioro de función renal en pacientes infectados por VIH en estudios previos(6,7,14,16)

- Se codificaron como variables categóricas los puntos de corte de CV  $\leq$  400 copias/ml y CV  $>$   $\leq$  4000 copias/ml. Ambos puntos de corte han mostrado relación con deterioro de función renal en estudios previos.(6,7,14,16). Valores de CV  $\leq$  400 copias/ml se catalogaban como CV indetectable según estándares de laboratorios previos al año 2005.

- Se codificó como variable de Carga Viral indetectable valores  $CV \leq 50$  copias/ml. Actualmente, en el laboratorio de nuestro centro, se asume como CV indetectable valores  $\leq 25$  copias/ml. En el año 2008, el estándar de nuestro laboratorio marcaba como CV indetectable valores  $\leq 50$  copias/ml, por lo que seleccionamos dicho punto de corte para nuestro estudio.

e) **tratamiento** con Tenofovir (TDF) y tratamiento con Indinavir (IDV). Estas variables se codificaron comparando aquellos pacientes que habían recibido tratamiento previo o actual con cada uno de los fármacos y aquellos pacientes que nunca los habían recibido, según los datos disponibles.

Se definió como insuficiencia renal (IR) todo paciente que presentase un filtrado glomerular estimado (FGe) a partir de fórmula MDRD-4 IDMS  $\leq 60$  ml/ml/min/1.73 m<sup>2</sup> al momento del estudio.

Se agrupó a la muestra en dos grupos, en base al filtrado glomerular estimado, según cumplimiento de criterios de insuficiencia renal: Grupo 1  $FG \leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, Grupo 2  $FG > 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

El grupo 1 se estratificó en cada uno de los cortes en los distintos estadios de IR según la clasificación de la National Kidney Foundation (K/DOQI 2002)(1): Estadio 3 (FG 60 - 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), estadio 4 (FG 30 - 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) y estadio 5 (FG < 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), para valoración de la distribución de enfermedad renal según su estadio en esta población.

Se compararon los grupos 1 ( $FG \leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y grupo 2 ( $FG > 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en base a las variables obtenidas, en cada uno de los cortes transversales realizados, según los diferentes tests estadísticos descritos más adelante, para valoración de posibles variables relacionadas con el deterioro de función renal entre los pacientes con infección por VIH.

Posteriormente se valoró la evolución de la función renal de la población a estudio, en base al FGe, durante el periodo de observación, subdividiendo a la población en 4 grupos: Estabilidad en grupo 1 (FGe  $\leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> basal y al final del periodo de observación), estabilidad en grupo 2 (FGe  $> 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> basal y al final del periodo de observación), mejoría de función renal (FGe  $\leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> basal y FGe  $> 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> al final del periodo de observación) y deterioro de función renal (FGe  $> 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> basal y FGe  $\leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> al final del periodo de observación).

Se realizó un subanálisis del grupo 1 ( $FG \leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en el corte inicial. Se obtuvieron datos clínicos pormenorizados de los pacientes, en relación a presencia de Hipertensión arterial (HTA), dislipemia (DLP), Diabetes Mellitus (DM), valores de índice de masa corporal (IMC) y hábito tabáquico.

Asimismo, se subdividió este grupo en base al FGe entre aquellos que presentaron mejoría de función renal durante el periodo de observación (FGe  $\leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> basal y FGe  $> 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> final) y aquellos que no mostraron mejoría de función

renal ( $FGe \leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> basal y final), comparándolos según las distintas variables tanto clínicas como analíticas disponibles, para valoración de posibles marcadores de evolución de la función renal en dicha subpoblación.

Se realizaron análisis de comparación de medias al respecto de valores de corte basal 2008 y de corte final 2010, incluyendo las variables que mostraron significación estadística en cada uno de ellos en análisis multivariante posterior.

Además, se ejecutó también un subanálisis del grupo que en el corte basal mostraba función renal conservada pero en el corte final presentó deterioro de función renal ( $FGe > 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> basal y  $FGe \leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> al final del periodo de observación). Se obtuvieron datos clínicos de cada paciente del grupo en relación a diagnóstico clínico de HTA, DLP, DM y hábito tabáquico.

Al tratarse en este caso de un grupo reducido (n=21), pudo recogerse también de forma detallada una variable que codifica la retirada (si lo recibían actualmente) del tratamiento con Tenofovir ( TDF) ó Indinavir ( IDV) durante el periodo de observación. También se registraron los éxitos durante el periodo observacional, así como aquellos pacientes que requirieron inicio de técnicas de tratamiento sustitutivo renal.

Se comparó este subgrupo con aquel grupo de pacientes que presentaban función renal conservada en el corte basal, y presentaron estabilidad del FGe, manteniéndose la función renal estable en los dos cortes realizados durante el periodo de observación ( $FGe > 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> inicial y final).

De esta forma se pretende estudiar posibles marcadores asociados al deterioro de función renal durante el periodo de estudio. Se realizaron análisis de comparación de medias al respecto de valores de corte basal 2008 y de corte final 2010, incluyendo las variables que mostraron significación estadística en cada uno de ellos en análisis multivariante posterior.

### **Análisis estadístico**

Para llevar a cabo el análisis estadístico de las diferentes variables de estudio ha sido empleado el paquete estadístico SPSS (versión 15.0). (SPSS, Inc., Chicago IL).

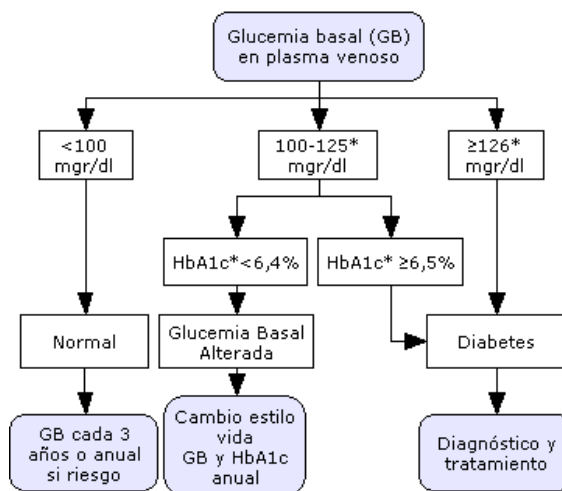
En primer lugar se han realizado análisis de estadística descriptiva (media, desviación estándar, mediana, cuartiles y tablas de frecuencia) de las principales variables de estudio. El análisis de asociación entre variables cualitativas se realizó a través de la prueba chi-cuadrado de Pearson. Además se utilizó el Test T de Student, el test de U de Mann-Whitney y test de Wilcoxon para para comparar las variables continuas que no seguían una distribución normal. Con las variables estadísticamente significativas se elaboró un modelo multivariante de regresión logística.

Se adoptó un nivel de significación del 5% ( $p \leq 0,05$ ) en los contrastes de hipótesis.

Figura A: Criterios simplificados de Síndrome metabólico según la NCEP ATP-III de 2001 y su revisión por la AHA en 2005

<b>Obesidad abdominal (perímetro cintura)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hombres: &gt; 102 cm.</li> <li>○ Mujeres: &gt;88 cm.</li> </ul>
<b>Triglicéridos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hombres: <math>\geq 150</math> mg/dl</li> <li>○ Mujeres: <math>\geq 150</math> mg/dl</li> </ul>
<i>o tratamiento farmacológico para los TG</i>
<b>cHDL</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hombres: &lt; 40 mg/dl</li> <li>○ Mujeres: &lt; 50 mg/dl</li> </ul>
<i>o tratamiento farmacológico</i>
<b>Presión arterial</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hombres: <math>\geq 130/ \geq 85</math> mmHg</li> <li>○ Mujeres: <math>\geq 130/ \geq 85</math> mmHg</li> </ul>
<i>o tratamiento con fármacos para la HTA</i>
<b>Nivel de glucosa en ayunas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hombres: <math>\geq 100</math> mg/dl</li> <li>○ Mujeres: <math>\geq 100</math> mg/dl</li> </ul>
<i>o tratamiento farmacológico para la hiperglucemia</i>

Figura B: Algoritmo diagnóstico Diabetes Mellitus, ADA 2011



\*En dos ocasiones

## **RESULTADOS:**

Un total de 1596 pacientes con infección por VIH de nuestro medio fueron incluidos en el estudio. Las características generales de la muestra se exponen con detalle en la Tabla 1.

Se trata de una población de raza caucásica en su práctica totalidad, mayoritariamente de género masculino ( 76,4%), relativamente joven (edad media  $45\pm 9$  años), con una importante proporción de pacientes que presentaban glicemia basal alterada (GBA) del 17%, y dislipemia (DLP), ( hiperTG 41,9% e hiper LDL 24,8% en 2008). Se trata de una población de larga evolución de la enfermedad, con un tiempo medio desde el diagnóstico de  $14\pm 7$  años, con amplio control virológico [Carga viral indetectable ( $< 50$  copias/ml ) del 76,5% en 2008]. Más de la tercera parte de la muestra presentaba co-infección por VHC (38,7%), con casi una cuarta parte de la muestra con co-infección por VHB (22,6%) y serologías luéticas positivas en baja proporción. Casi la mitad de la muestra (47%) había recibido tratamiento actual o previo con Tenofovir.

Tabla 1. Características generales de la muestra

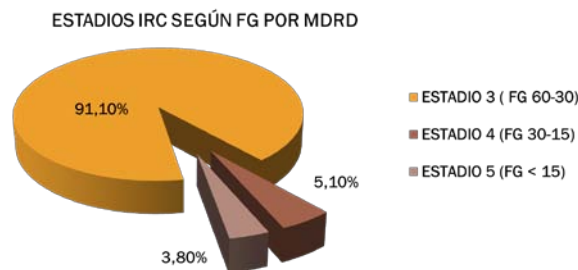
N	1596
Sexo	76,4% Hombres
Edad media	$45 \pm 9$ años
Tiempo medio de diagnóstico de infección por VIH	$14 \pm 7$ años
Porcentaje de población con CV indetectable (CV $< 50$ copias/mL)	2008: 76,5% 2010: 73,5%
Co-Infección por VHC	38,7%
Co-Infección por VHB	22,6%
Serología luética positiva	6,9%
Tratamiento con Tenofovir ( TDF)	47,2%
Tratamiento con Indinavir ( IDV)	39,1%
Glicemia basal alterada (GBA) (gluc $\geq 101$ mg/dl)	2008: 17,6% 2010: 17,29%
Elevación LDL ( LDL $> 115$ mg/dl)	2008: 24,8% 2010: 35,02%
Descenso HDL (HDL $< 40$ mg/dl)	2008: 37,15% 2010: 31,82%
Hipertrigliceridemia (TG $\geq 150$ mg/dl)	2008: 41,97% 2010: 39,4%
Diabetes Mellitus (gluc $\geq 126$ mg/dl)	2008: 3,7% 2010: 3,8%

**En el corte basal (Nov 2008-Feb 2009)** obtenido de la población, de un total de 1596 pacientes, mostraban criterios de insuficiencia renal ( FGe MDRD  $\leq$  60 ml/min/1.72 m<sup>2</sup>) 79 pacientes (4,9%), que conformaban el grupo 1 en 2008.

Presentaban un FGe medio de  $49,09 \pm 12,08$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

La distribución según estadios de IR K/DOQI fue la siguiente: Estadio 3 ( FGe 60 -30 ml/min) 91,1%; estadio 4 ( FGe < 30-15 ml/min) 5,1%; estadio 5 ( FGe > 15 ml/min) 3,8% (*Figura 1*).

Figura 1. Prevalencia y distribución de insuficiencia renal según FGe por MDRD basal (año 2008)



Se compararon grupo 1 (FGe MDRD  $\leq$  60 ml/min/1.72 m<sup>2</sup>) con el grupo 2 (FGe MDRD > 60 ml/min/1.72 m<sup>2</sup>) en análisis de diferencia de medias de muestras independientes a través de test en T. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre grupos 1 y 2 en edad media ( $52 \pm 11$  vs  $45 \pm 9$ a), niveles plasmáticos medios de creatinina ( $145 \pm 104$  vs  $77,7 \pm 13,8$  mmol/L), media de niveles de urea ( $8,8 \pm 5,6$  vs  $5,8 \pm 1,5$  mmol/L), fibrinógeno medio ( $376 \pm 122$  vs  $341 \pm 84$  mg/dl), y porcentaje de pacientes que habían recibido tratamiento previo o actual con Tenofovir (73,4% vs 45,9%), e Indinavir (59,5% vs 38,1%). No se observaron diferencias significativas entre niveles medios de lípidos, ni entre estado inmunológico y virológico de los pacientes. Asimismo, tampoco se encontraron diferencias significativas en el tiempo de evolución de infección por VIH, ni en el porcentaje de pacientes con coinfección por VHC, VHB y serologías luéticas positivas entre los dos grupos (*Tabla 3*).

En cuanto a las variables de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico, se observó en 2008 una tendencia a mayor prevalencia de GBA y DM en los pacientes con peor función renal, sin alcanzar la significación estadística, con tendencia destacable en el caso de GBA (G1 24,7% vs. G2 17,3%), con  $p < 0,07$ .

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a distribución de alteraciones lipídicas (HiperTG, elevación LDL y disminución HDL).

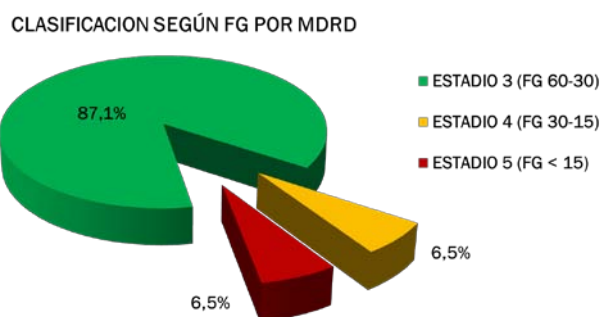
Se realizó test de regresión logística con análisis multivariante incluyendo las variables con significación en la diferencia de medias obtenidas previamente (edad, niveles de fibrinógeno, tratamiento previo o actual con TDF o con IDV). Se obtuvieron como marcadores independientes de insuficiencia renal en el primer corte transversal (Nov2008-Feb 2009), la edad más avanzada, niveles de fibrinógeno elevados, y tratamiento previo o actual con Tenofovir (Tabla 4).

**En el corte transversal final (Jul-Sept 2010)** se observó un descenso en la prevalencia de insuficiencia renal según FGe. 62 pacientes ( 3,9% del total) formaban el grupo 1 (FG $\leq$ 60 ml/min/1.72 m<sup>2</sup>).

Presentaban un FGe por MDRD medio de 45,4  $\pm$  14,2 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

La distribución según estadios de IR K/DOQI fue la siguiente: Estadio 3 ( FGe 60 -30 ml/min) 87,1%; estadio 4 ( FG < 30-15 ml/min) 6,5%; estadio 5 ( FG > 15 ml/min) 6,5% (Figura 2).

Figura 2. Prevalencia y distribución de insuficiencia renal según FGe por MDRD final (año 2010)



Se compararon el Grupo 1 y Grupo 2 en base a los datos obtenidos en el corte final (año 2010). El grupo de pacientes con deterioro de función renal por FGe (Grupo1: FGe  $\leq$  60 ml/min/1.72 m<sup>2</sup>), presentaba de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) edad media más avanzada y niveles más altos de Triglicéridos TG (2,4 $\pm$ 1,4 vs 1,7 $\pm$ 1,4 mmol/L). Sin embargo, mostraban también niveles más bajos de Albúmina (41,7 $\pm$ 6 vs 46,4 $\pm$ 3g/L), y de hemoglobina (13,5 $\pm$ 2,3 vs 14,6 $\pm$ 1,5g/dl), así como de niveles de CD4 absolutos (504 $\pm$ 319 vs 615 $\pm$ 297 cels/ml ) y porcentaje ( 25 $\pm$ 11 vs. 29 $\pm$ 10 %), todo ello de forma significativa.. La diferencia entre los niveles medios de linfocitos totales (1,97 $\pm$ 0,98 vs. 2,14 $\pm$ 0,77 cels x 10<sup>9</sup>) no alcanzaron la significación estadística en la Prueba T para la igualdad de medias ( $p < 0.11$ ), aunque sí se obtuvieron diferencias significativas en tests U de Mann-Whitney y W de Wilcoxon ( $p < 0,029$ ). (Tabla 5). En esta ocasión, no se obtuvieron diferencias significativas entre porcentaje de pacientes que habían recibido tratamiento previo o actual con TDF ni con IDV. No diferencias significativas entre porcentaje de pacientes con co-infección por VHC, VHB ni serología luética positiva.



TABLA 3. DIFERENCIAS DE VARIABLES ENTRE GRUPO 1 y GRUPO 2 EN 2008 (basal)

VARIABLE	N Datos disponibles	GRUPO 1 (FGe ≤ 60 ml/min). n:79	GRUPO 2 (FGe>60 ml/min). n:1517	p
<b>Edad (años)</b>	<b>G1: 79 G2: 1510</b>	<b>52 ± 10</b>	<b>45 ± 8</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Género masculino (%)	G1: 79 G2: 1516	68,4 %	75,8%	NS
<b>Urea (mmol/L)</b>	<b>G1: 78 G2: 1480</b>	<b>8,9 ± 5,9</b>	<b>5,8 ± 1,5</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Creatinina (mmol/L)</b>	<b>G1: 79 G2: 1507</b>	<b>145 ± 104</b>	<b>78 ± 14</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Tiempo de infección por VIH (años)	G1: 78 G2: 1476	15 ± 6	14 ± 7	NS
Carga Viral (copias/ml)	G1: 78 G2: 1495	7830 ± 55574	11389 ± 71196	NS
Carga viral indetectable (<50 copias/ml)	G1: 78 G2: 1496	80,8%	76,3%	NS
<b>Carga Viral &gt; 400 copias/ml</b>	<b>G1: 78 G2: 1496</b>	<b>7,7%</b>	<b>17,6%</b>	<b>&lt; 0,02</b>
Carga Viral > 4000 copias/ml	G1: 78 G2: 1496	5,1%	12,4%	< 0,071 (NS)
CD4 absolutos (cel/microL)	G1: 76 G2: 1440	524 ± 292	625 ± 2056	NS
CD4 absolutos ≤ 200 cel/microL	G1: 76 G2: 1440	11,8%	7,2%	NS
CD4 porcentaje (%)	G1: 76 G2: 1441	25,7 ± 10,4	27,2 ± 10,3	NS
CD8 absolutos (cel/microL)	G1: 76 G2: 1434	981 ± 519	1058 ± 2085	NS
CD8 porcentaje (%)	G1: 76 G2: 1436	46,6 ± 11,5	47,3 ± 12,5	NS
Linfocitos totales (x10x9/L)	G1: 78 G2: 1477	2,1 ± 1,2	6 ± 88,1	NS
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	<b>G1: 79 G2: 1507</b>	<b>14,1 ± 2,1</b>	<b>14,5 ± 1,5</b>	<b>&lt; 0,05*</b>
<b>Fibrinógeno (mg/dl)</b>	<b>G1: 74 G2: 1405</b>	<b>375 ± 122</b>	<b>342 ± 84</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Glucosa (mmol/L)	G1: 77 G2: 1481	5,3 ± 1,2	5,2 ± 2,6	NS
<b>HDL (mmol/L)</b>	<b>G1: 72 G2: 1433</b>	<b>1,3 ± 0,5</b>	<b>1,2 ± 0,4</b>	<b>&lt; 0,026*</b>
LDL (mmol/L)	G1: 70 G2: 1354	2,4 ± 1	2,5 ± 0,8	NS
Triglicéridos (mmol/L)	G1: 77 G2: 1475	1,9 ± 1,3	1,8 ± 1,4	NS
Albumina (g/L)	G1: 76 G2: 1441	42,6 ± 3,9	43,1 ± 3,8	NS
Calcio (mmol/L)	G1: 5 G2: 41	2,3 ± 0,05	2,3 ± 0,1	NS
Fósforo (mmol/L)	G1: 15 G2: 155	1,06 ± 0,3	1,04 ± 0,2	NS
Coinfección VHB (%)	G1: 67 G2: 1253	13,4 %	23,1%	NS
Coinfección VHC (%)	G1: 73 G2: 1419	38,4%	38,8%	NS
Serología luética positiva(%)	G1: 47 G2: 1079	2,1%	7,1%	NS
<b>Tratamiento TDF</b>	<b>G1: 79 G2: 1516</b>	<b>73,4%</b>	<b>45,9%</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Tratamiento IDV</b>	<b>G1: 79 G2: 1516</b>	<b>59,5%</b>	<b>38,1%</b>	<b>&lt; 0,0001</b>

\*: Valor de p no confirmado a través de prueba de Mann-Whitney y Wilcoxon (NS)

TABLA 5. DIFERENCIAS DE VARIABLES ENTRE GRUPO 1 y GRUPO 2 EN 2010

VARIABLE	N Datos disponibles	GRUPO 1 (FGe ≤ 60 ml/min) n:62	GRUPO 2 (FGe>60 ml/min) n: 1534	p
<b>Edad (años)</b>	<b>G1: 62 G2: 1528</b>	<b>53 ± 11</b>	<b>45 ± 9</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Género masculino (%)	G1:62 G2: 1534	75,8 %	75,4%	NS
<b>Urea (mmol/L)</b>	<b>G1: 61 G2: 1502</b>	<b>9,9 ± 5,7</b>	<b>5,6 ± 1,5</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Creatinina (mmol/L)</b>	<b>G1: 61 G2: 1508</b>	<b>168 ± 146</b>	<b>74 ± 14</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Tiempo de infección por VIH (años)	G1: 60 G2: 1495	14,5 ± 6,5	14 ± 7	NS
Carga Viral (copias/ml)	G1: 61 G2: 1513	8154 ± 62723	10189 ± 80736	NS
Carga viral indetectable (<50 copias/ml)	G1: 61 G2: 1513	67,2%	73,8%	NS
Carga Viral > 400 copias/ml	G1: 61 G2: 1513	6,6%	10,6%	NS
Carga Viral > 4000 copias/ml	G1: 61 G2: 1513	1,6%	6,9%	NS
<b>CD4 absolutos (cel/microL)</b>	<b>G1: 58 G2: 1497</b>	<b>504 ± 319</b>	<b>615 ± 297</b>	<b>&lt; 0,002*</b>
<b>CD4 absolutos ≤ 200 cel/microL</b>	<b>G1: 58 G2:1497</b>	<b>15,5%</b>	<b>6,1%</b>	<b>&lt; 0,011</b>
<b>CD4 porcentaje (%)</b>	<b>G1: 58 G2: 1498</b>	<b>25 ± 11</b>	<b>28,9 ± 9,9</b>	<b>&lt; 0,012*</b>
CD8 absolutos (cel/microL)	G1: 57 G2: 1487	906 ± 527	969 ± 466	NS
CD8 porcentaje (%)	G1: 57 G2: 1488	45 ± 12,8	45 ± 11,7	NS
<b>Linfocitos totales (x10x9/L)</b>	<b>G1: 58 G2: 1497</b>	<b>1,9 ± 0,9</b>	<b>2,1 ± 0,7</b>	<b>&lt; 0,029*</b>
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	<b>G1: 61 G2: 1529</b>	<b>13,5 ± 2,3</b>	<b>14,6 ± 1,5</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Fibrinógeno (mg/dl)</b>	<b>G1: 56 G2: 1427</b>	<b>391 ± 125</b>	<b>348 ± 100</b>	<b>&lt;0,002</b>
<b>Glucosa (mmol/L)</b>	<b>G1: 61 G2: 1503</b>	<b>5,6 ± 1,9</b>	<b>5,2 ± 1</b>	<b>&lt;0,03</b>
HDL (mmol/L)	G1: 57 G2: 1456	1,2 ± 0,5	1,2 ± 0,4	NS
LDL (mmol/L)	G1: 50 G2: 1396	2,7 ± 0,9	2,7 ± 0,9	NS
<b>Triglicéridos (mmol/L)</b>	<b>G1: 60 G2: 1500</b>	<b>2,4 ± 1,4</b>	<b>1,7 ± 1,4</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Albúmina (g/L)</b>	<b>G1: 57 G2: 1468</b>	<b>41,7 ± 6</b>	<b>43,4 ± 3,4</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Calcio (mmol/L)	G1: 12 G2: 236	2,3 ± 0,1	2,3 ± 0,09	NS
Fósforo (mmol/L)	G1: 23 G2: 555	1,07 ± 0,2	1,05 ± 0,2	NS
Coinfección VHB (%)	G1: 54 G2: 1266	14,8%	22,9%	NS
Coinfección VHC (%)	G1: 57 G2: 1435	40,4%	38,7%	NS
Serología luética positiva(%)	G1: 38 G2: 1088	2,6%	7,1%	NS
Tratamiento TDF	G1: 62 G2: 1534	58,1%	46,8%	<0,082(NS)
Tratamiento IDV	G1: 62 G2: 1534	50%	38,7%	<0,073(NS)

\*: Valores de significación final obtenidos a través de prueba de Mann-Whitney y Wilcoxon. Valores de p no significativos a través de prueba T.

Tabla 7: Alteraciones metabólicas. Perfil lipídico y glucémico. Diferencias entre grupo 1 y grupo 2 en 2008 y 2010.

	Periodo	GRUPO2 (FG > 60 ml/min)	GRUPO I (FG ≤ 60 ml/min)	P
<b>DM</b> (Gluc > 126 mg/dl)	2008	3,5%	6,5%	NS
	2010	<b>3,5%</b>	<b>13,1%</b>	<b>&lt;0,002</b>
<b>GBA</b> (Glucosa basal ≥ 5,6 mmol/L)	2008	17,3%	24,7%	<b>&lt;0,07</b>
	2010	<b>17%</b>	<b>36,1%</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Descenso HDL (HDL < 1,03 mmol/L)	2008	41,2%	37,5%	NS
	2010	33,4%	38,6%	NS
Elevación LDL (LDL ≥ 3 mmol/L)	2008	27,8%	27,1%	NS
	2010	38,5%	42%	NS
<b>Hipertrigliceridemia</b> (TG ≥ 1,7 mmol/L)	2008	43%	46,8%	NS
	2010	<b>39,4%</b>	<b>61,7%</b>	<b>&lt;0,0001</b>

TABLA 4: Regresión logística. Análisis multivariante de marcadores independientes de FG ≤ 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> en 2008

	B	E.T.	Wald	Sig.	Exp(B)
<b>Paso 5(a)</b>					
edad	,076	,014	31,048	<b>,000</b>	1,079
Tratamiento TDF	1,005	,281	12,776	<b>,000</b>	2,731
fibrinógeno	,004	,001	8,320	<b>,004</b>	1,004
HDL	,507	,288	3,096	<b>,078</b>	1,661
Constante	-9,179	,900	104,065	<b>,000</b>	,000

(a): Variables introducidas en el paso 1: Tratamiento TDF , Tratamiento IDV, Fibrinógeno, Edad, CV > 400 copias/ml, CV > 4000 copias/ml, HDL, GBA (glucosa basal ≥ 5,6 mmol/L).

TABLA 6: Regresión logística. Análisis multivariante de marcadores independientes de  $FG \leq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  en 2010:

	B	E.T.	Wald	Sig.	Exp(B)
Paso 8(a)					
<b>Edad</b>	,093	,016	36,016	<b>,000</b>	1,097
<b>Albúmina</b>	-,112	,031	13,105	<b>,000</b>	,894
<b>DM (gluc basal <math>\geq 7</math> mmol/L)</b>	,910	,452	4,053	<b>,044</b>	2,485
<b>hiperTG ( TG <math>\geq 1,7</math> mmol/L)</b>	,875	,304	8,257	<b>,004</b>	2,398
<b>Fibrinógeno</b>	,002	,001	3,729	<b>,053</b>	1,002
Constante	-4,339	1,501	8,355	<b>,004</b>	,013

a): Variables introducidas en el paso 1: **Tratamiento TDF , Tratamiento IDV, Fibrinógeno, Edad, CD4  $\geq 200$  cel/microL, CD4 absolutos, CD4 porcentaje, Linfocitos totales ( $\times 10^9/L$ ), glucemia basal, GBA (glucosa basal  $\geq 5,6$  mmol/L), DM (glucosa basal  $\geq 7$  mmol/L), hiperTG ( TG  $\geq 1,7$  mmol/L), Albúmina (g/dL), Hemoglobina (gr/dL)**

TABLA 8: Factores marcadores de función renal en 2008 que influyen en la función renal en 2010. Regresión logística, análisis multivariante

	B	E.T.	Wald	Sig.	Exp(B)
Paso 5(a)					
<b>Edad</b>	,088	,015	35,628	<b>,000</b>	1,092
<b>Fibrinógeno</b>	,005	,001	18,408	<b>,000</b>	1,005
Constante	-9,529	,919	107,612	<b>,000</b>	,000

(a): Variables introducidas en el paso 1: **Tratamiento TDF , Tratamiento IDV, Fibrinógeno, Edad, CV > 400 copias/ml, CV > 4000 copias/ml, HDL**

En este corte analítico final (2010), se obtuvieron además diferencias entre ambos grupos de forma estadísticamente significativa en cuanto a prevalencia de DM ( grupo 1 13,1% vs. Grupo2 3,5%), GBA (grupo1 36,1% vs. 17%) y, acorde con resultados comentados previamente, prevalencia de hipertrigliceridemia (hiperTG) ( grupo1 61,7% vs. Grupo 2 39,4%). En todos los casos, se observó una mayor proporción de alteraciones metabólicas en el grupo de función renal alterada, con tendencia a agregación de los distintos factores hacia criterios de síndrome metabólico en esta selección muestral. Además estos pacientes presentan una edad más avanzada que los que presentan función renal normal, lo que también favorece la aparición de factores de síndrome metabólico.

Estos resultados sugieren una evolución de dicha población hacia el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular en el tiempo, posiblemente favorecidos por la infección por el VIH, los tratamientos crónicos recibidos durante ese periodo, y la subsiguiente elevación de los niveles de inflamación sistémica, mostrando todo ello relación con deterioro de FGe en la muestra estudiada (Tabla 7)

Se realizó test de regresión logística con análisis multivariante incluyendo las variables con significación estadística obtenidas previamente, con inclusión de otras variables con significación en el corte basal (Edad, niveles de fibrinógeno, triglicéridos, albúmina y CD4 absolutos, recuento de Linfocitos totales, tratamiento previo o actual con TDF o con IDV, GBA, DM, hiperTG). No se incluyen las variables referentes a niveles de creatinina, niveles de urea y hemoglobina por considerarse hallazgos secundarios al desarrollo de insuficiencia renal.

Se obtuvieron como marcadores independientes de insuficiencia renal en el corte transversal final (Jul-Sept 2010): La edad más avanzada, niveles menores de albúmina, presencia de hiperTG y presencia de DM. Los niveles elevados de fibrinógeno rozan la significación estadística con  $p < 0,053$ . (Tabla 6).

Se estudiaron los posibles factores de riesgo que, siendo marcadores de insuficiencia renal en el corte basal, persistan como factores de riesgo independientes de insuficiencia renal ( $FGe \leq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) al final del periodo de observación, en el corte final. Se realizó un nuevo test de regresión logística multivariante. Se incluyeron las variables: edad, niveles de fibrinógeno y tratamiento previo o actual con TDF y con IDV.

Se obtuvieron la edad avanzada y niveles elevados de fibrinógeno plasmático como los únicos factores de riesgo independientes de desarrollo de insuficiencia renal en la población estudiada, tanto al inicio del estudio como al final del periodo de observación, con una media de 20 meses de duración. (Tabla 8).

## EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL

Se estudió la evolución de la función renal a través del FGe de toda la muestra, clasificando a los pacientes en grupos según la relación entre niveles iniciales y finales de FGe: Estabilidad en grupo 1 (FGe  $\leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> basal y final): 2,6%; estabilidad en grupo 2 (FGe  $> 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> basal y final): 92,7%, mejoría de función renal (FGe  $\leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> basal y FGe  $> 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> final): 2,4% y deterioro de función renal (FGe  $> 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> basal y FGe  $\leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> final): 1,3 %.

El grupo 1 basal, formado por pacientes con criterio de insuficiencia renal por FGe al principio del estudio, presentó una evolución destacable a lo largo del periodo de observación. El 47,2% de los pacientes presentaron mejoría de función renal hasta FG  $> 60$  ml/min/1,72 m<sup>2</sup>, mientras el 52,8% restante persiste en cifras de FGe  $\leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> también en el corte final. (figuras 3a y 3b)

Figura 3a: Clasificación de la muestra según la evolución del FGe durante el periodo de observación (2008-2010).

### EVOLUCIÓN DEL FG DE TODA LA MUESTRA

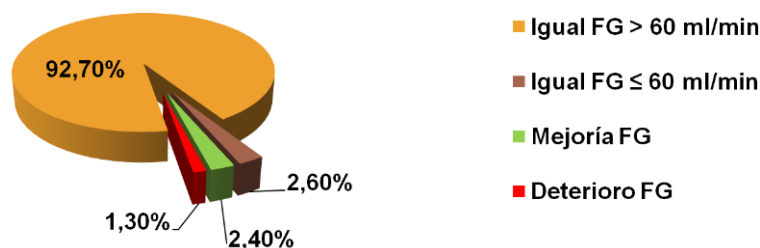
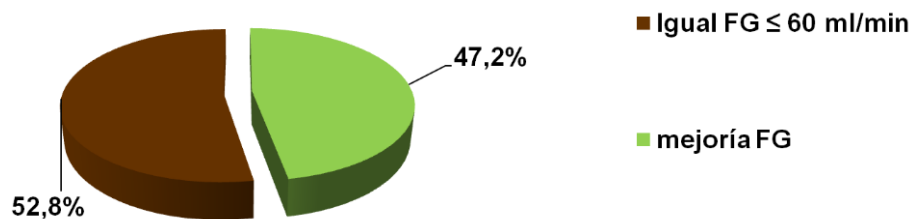


Figura 3b: Evolución del FGe del grupo 1 basal durante el periodo de observación (2008-2010)

### EVOLUCIÓN DEL FG DEL GRUPO 1 (FG $\leq 60$ ml/min)



Se decidió estudiar las características clínicas de este subgrupo, expuestas en la Tabla 9, y comparar las distintas variables entre el conjunto de pacientes que presentaron mejoría de función renal hasta niveles de  $FG > 60$  ml/min/1.72 m<sup>2</sup>, y los que persistieron con insuficiencia renal con  $FG \leq 60$  ml/min/1.72m<sup>2</sup> (Tabla 10), para valorar posibles marcadores relacionados con el deterioro de función renal durante el periodo de observación.

Se estudiaron las características de este subgrupo a partir de la historia clínica y diagnósticos clínicos, además de los datos analíticos disponibles.

Los pacientes del grupo 1 basal (79 pacientes), presentaban alta prevalencia de dislipemia (62,8%), hipertensión(26,9%) y diabetes (15,4%), así como hábito tabáquico (44,9%). Recibieron en amplia proporción tratamiento previo o actual con TDF y/o con IDV. Este subgrupo presentó durante el periodo de observación una alta mortalidad (8,9%). De los pacientes que fueron éxitos durante el periodo de observación, se obtuvo como corte final su última analítica completa previa al éxitus.

**Tabla 9. Características clínicas del grupo 1 basal**

<b>N</b>	<b>79</b>
<b>sexo</b>	<b>64,4% Hombres</b>
<b>edad media</b>	<b>52 ± 10 años</b>
<b>IMC medio</b>	<b>23,4 ± 4,3</b>
<b>dislipemia</b>	<b>62,8%</b>
<b>hipertensión</b>	<b>26,9%</b>
<b>diabetes</b>	<b>15,4%</b>
<b>tabaquismo</b>	<b>44,9%</b>
<b>VHC</b>	<b>38,4%</b>
<b>VHB</b>	<b>13,4%</b>
<b>serología luética positiva</b>	<b>2,1%</b>
<b>tenofovir (TDF)</b>	<b>73,4%</b>
<b>indinavir (IDV)</b>	<b>59,5%</b>
<b>éxitus 2008-2010</b>	<b>8,9%</b>

Se compara la evolución final de la función renal del Grupo 1 basal, entre el conjunto de pacientes que presentaron mejoría de función renal hasta niveles de FG > 60 ml/min/1.72 m<sup>2</sup>(47,2%), y los que persistieron con insuficiencia renal con FG ≤ 60 ml/min/1.72m<sup>2</sup>(52,8%):

Se observa que los pacientes que presentaron mejoría de función renal mostraban prevalencia de HTA significativamente menor que aquellos que presentaban estabilidad de IR (13 vs. 40%). Además, presentaban en mayor porcentaje tratamiento previo o actual con Tenofovir (86,6% vs. 61%)

Destaca este dato, puesto que en comparativa de medias en 2008 el resultado fue en sentido inverso, con mayor tratamiento por TDF en los pacientes con función renal más alterada. No disponemos en este subgrupo de pacientes de variables que codifiquen variaciones en el tratamiento, ni duración del mismo. Probablemente exista gran influencia de los cambios de régimen terapéutico en esta variable.

No se encontraron diferencias significativas entre prevalencia de antecedentes clínicos de diabetes mellitus, dislipemia, tabaquismo, tiempo de evolución de la infección por VIH ó co-infección por VHC ó VHB. Llama la atención que los pacientes que mejoran la función renal, tienen mayor prevalencia de co-infección por VHC y VHB que los que persisten con FGe ≤ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Se observa menor prevalencia de DM por diagnóstico clínico en los pacientes del Grupo B vs. Grupo A ( 7,9% vs. 22,5%), con cierta tendencia a la significación estadística, sin alcanzarla ( p < 0,069).

Destaca la ausencia de diferencias entre edad media de ambos grupos.

Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la distribución de factores de riesgo cardiovascular y criterios de síndrome metabólico entre ambos grupos.

Se observa tendencia global tanto en datos correspondientes a corte basal en 2008 como a corte final del 2010, en mayor proporción de factores de síndrome metabólico en pacientes que NO mejoran de la función renal durante la evolución, pero en ningún caso se alcanza la significación estadística.



**Tabla 10. Comparativa Grupo 1 basal: Grupo A: mejoría de función renal final vs. Grupo B: Estabilidad en IR. Diferencias entre variables clínicas y factores de riesgo cardiovascular**

VARIABLE	GRUPO A NO MEJORÍA FG N=41	GRUPO B MEJORÍA FG N=38	p
EDAD	54 ± 12 a	51 ± 9 a	NS
GÉNERO Masculino	70,7%	65,8%	NS
IMC	23,9 ± 5	22,5 ± 1,8	NS
TABAQUISMO	45%	44,7%	NS
<b>HTA</b>	<b>40%</b>	<b>13%</b>	<b>P&lt;0,01</b>
DLP (Diagnóstico clínico)	62,5%	63,2%	NS
DM (Diagnóstico clínico)	22,5%	7,9%	P < 0,069 (NS)
GBA (glucosa basal ≥ 5,6 mmol/L)	2008: 30% 2010: 29,3%	2008: 18,9% 2010: 21,1%	NS
DM (glucosa basal ≥ 7 mmol/L)	2008: 7,5% 2010: 9,8%	2008: 5,4% 2010: 5,3%	NS
Descenso HDL ( HDL < 1,03 mmol/L)	2008: 35,1% 2010: 35,1%	2008: 40% 2010: 35,1%	NS
Elevación LDL (LDL ≥ 3 mmol/L)	2008: 25,7% 2010: 40,6%	2008: 28,6% 2010: 38,2%	NS
HiperTG (TG ≥ 1,7 mmol/L)	2008: 55% 2010: 55%	2008: 37,8% 2010: 52,6%	NS
Tiempo de infección por VIH (años)	14 ± 7	16 ± 6	NS
VHC	32,4%	44,4%	NS
VHB	11,4%	15,6%	NS
LÚES	0%	4,5%	NS
<b>Tratamiento TDF</b>	<b>61%</b>	<b>86,8%</b>	<b>&lt;0,011</b>
Tratamiento IDV	56%	63%	NS

**En la comparativa de medias (Test T) del corte basal 2008** (Tabla 10) entre el Grupo B (mejoría del FGe) y Grupo A (persistencia de  $FG \leq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), se obtienen diferencias significativas entre niveles de urea y creatinina de ambos grupos.

El Grupo B presenta niveles menores de creatinina ( $137 \pm 29$  vs.  $172 \pm 116 \text{ mmol/L}$ ) y de urea ( $7,4 \pm 2,6$  vs.  $10,2 \pm 7,1 \text{ mmol/L}$ ). Es decir, ya se encontraban en niveles de función renal más cercanos a la normalidad, y por tanto, la mejoría era más factible.

Dicha tendencia se observan también en la diferencia en FGe medio ( GrupoA  $43,8 \pm 13,4 \text{ ml/min}$  vs. Grupo B  $54,7 \pm 6,9 \text{ ml/min}$ ).

Los pacientes del grupo B presentaban menores niveles de TG, mayores niveles de Hemoglobina, y menor proporción de pacientes con  $CD4 < 200 \text{ cel/microL}$ , de forma estadísticamente significativa.

**Regresión Logística. Análisis Multivariante del corte basal 2008** (Tabla 11): Se obtuvieron como marcadores independientes de “mejoría” de función renal durante el periodo de observación haber recibido tratamiento actual o previo con TDF, y NO padecer HTA.

**En la comparativa de medias (Test T) del corte final 2010** (Tabla 12), se obtuvieron diferencias significativas entre grupoA y GrupoB en niveles de Hb ( $13,8 \pm 2,3$  vs.  $14,7 \pm 1,7$ ), menores en el grupo que mantiene función renal alterada. Además se obtuvo diferencias significativas obviamente esperables en cuanto a niveles de creatinina y urea. La diferencia entre niveles medios de fósforo tiende a la significación, pero está representada en pocos casos, por lo que no parece ser una variable relevante.

Las diferencias observadas tanto en los niveles de hemoglobina como en los niveles de fósforo, parecen ser secundarias a las diferencias en cuanto a función renal de ambos grupos, por lo que no se incluyen en el análisis multivariante.

**Regresión Logística. Análisis Multivariante del corte final 2010** (Tabla 13): Se mantienen como marcadores independientes de mejoría de función renal el tratamiento actual o previo con TDF y el NO padecer HTA. No se obtiene ningún nuevo marcador con respecto al análisis previo realizado sobre valores del corte basal, de 2008.

**Tabla 10. Comparativa Grupo 1 basal: Subgrupo B (mejoría de función renal final) vs. Subgrupo A (Estabilidad en IR). Diferencias entre variables del corte inicial (2008)**

VARIABLE	GRUPO A NO MEJORÍA FGe 2008-2010 n:41	GRUPO B MEJORÍA FGe 2008-2010 n: 38	P
FG (MDRD)	43,8 ± 13,4 ml/min	54,7 ± 6,9 ml/min	NS
<b>Urea (mmol/L)</b>	<b>10,2 ± 7,1</b>	<b>7,4 ± 2,6</b>	<b>&lt; 0,025</b>
<b>Creatinina (mmol/L)</b>	<b>172 ± 116</b>	<b>137 ± 29</b>	<b>&lt; 0,014</b>
Carga Viral (copias/ml)	12253 ± 75863	3174 ± 17824	NS
Carga viral indetectable (<50 copias/ml)	82%	78%	NS
Carga Viral > 400 copias/ml	5%	10,5%	NS
Carga Viral > 4000 copias/ml	5%	5,3%	NS
CD4 absolutos (cel/microL)	529 ± 314	519 ± 270	NS
<b>CD4 absolutos ≤ 200 cel/microL</b>	<b>20,5%</b>	<b>2,7%</b>	<b>&lt; 0,029</b>
CD4 porcentaje (%)	27 ± 10	25 ± 11	NS
CD8 absolutos (cel/microL)	920 ± 444	1045 ± 586	NS
CD8 porcentaje (%)	47 ± 10	46 ± 13	NS
Linfocitos totales (x10 <sup>9</sup> /L)	1,9 ± 1,3	2,2 ± 1	NS
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	<b>13,7 ± 2,3</b>	<b>14,6 ± 1,8</b>	<b>&lt;0,058</b>
Fibrinógeno (mg/dl)	390 ± 138	361 ± 103	NS
Glucosa (mmol/L)	5,4 ± 1,3	5,1 ± 0,9	NS
HDL (mmol/L)	1,3 ± 0,6	1,3 ± 0,4	NS
LDL (mmol/L)	2,3 ± 1	2,6 ± 1	NS
<b>Triglicéridos (mmol/L)</b>	<b>2,3 ± 1,5</b>	<b>1,7 ± 0,9</b>	<b>&lt; 0,044</b>
Albúmina (g/L)	42 ± 4	43 ± 4	NS
Calcio (mmol/L)	2,3 ± 0,1	2,3 ± 0,1	NS
Fósforo (mmol/L)	1,1 ± 0,5	1 ± 0,2	NS

**TABLA 11: Regresión logística. Análisis multivariante de marcadores independientes de evolución de FGe en el grupo 1, entre aquellos pacientes que obtuvieron mejoría del FGe durante el periodo de observación y los que se mantuvieron con FG ≤ 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Datos relativos al corte basal 2008:**

	B	E.T.	Wald	Sig.	Exp(B)
Paso 2(a) <b>Tratamiento TDF</b>	1,578	,683	5,336	<b>,021</b>	4,848
<b>HTA</b>	-1,722	,694	6,155	<b>,013</b>	,179
CD4 absolutos ≤ 200 cel/microL	1,899	1,140	2,777	,096	6,678
Trigliceridos (mmol/L)	-,448	,261	2,957	,085	,639
Constante	-1,692	1,328	1,624	,203	,184

a): Variables introducidas en el paso 1: **HTA, Tratamiento TDF, DM ( diagnóstico clínico), Trigliceridos (mmol/L), CD4a ≤ 200 cel/microL.**

**Tabla 12. Comparativa Grupo 1 basal: Subgrupo B (mejoría de función renal final) vs. Subgrupo A (Estabilidad en IR). Diferencias entre variables del corte final (2010)**

VARIABLE	GRUPO A NO MEJORÍA FGe 2008-2010 n:41	GRUPO B MEJORÍA FGe 2008-2010 n: 38	p
<b>Urea (mmol/L)</b>	<b>10,6 ± 6,7</b>	<b>6,5 ± 1,5</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Creatinina (mmol/L)</b>	<b>180 ± 171</b>	<b>92 ± 16</b>	<b>&lt; 0,002</b>
Carga Viral (copias/ml)	12301 ± 77467	911 ± 5008	NS
Carga viral indetectable (<50 copias/ml)	67,5%	76,3%	NS
Carga Viral > 400 copias/ml	2,5%	5,3%	NS
Carga Viral > 4000 copias/ml	2,5%	2,6%	NS
CD4 absolutos (cel/microL)	541 ± 335	572 ± 304	NS
CD4 absolutos ≤ 200 cel/microL	10,5%	7,9%	NS
CD4 porcentaje (%)	28 ± 10	26 ± 11	NS
CD8 absolutos (cel/microL)	841 ± 419	1041 ± 541	< 0,079(NS)
CD8 porcentaje (%)	44 ± 10	45 ± 14	NS
Linfocitos totales (x10x9/L)	1,8 ± 0,9	2,3 ± 1	< 0,065(NS)
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	<b>13,8 ± 2,3</b>	<b>14,7 ± 1,7</b>	<b>&lt;0,043</b>
Fibrinógeno (mg/dl)	389 ± 134	382 ± 114	NS
Glucosa (mmol/L)	5,3 ± 1	5,2 ± 1,2	NS
HDL (mmol/L)	1,3 ± 0,6	1,3 ± 0,4	NS
LDL (mmol/L)	2,7 ± 0,9	2,6 ± 1	NS
Triglicéridos (mmol/L)	2,2 ± 1,5	2,6 ± 3,9	NS
Albúmina (g/L)	42,2 ± 5,2	43 ± 2,4	NS
Calcio (mmol/L)	2,3 ± 0,9	2,4 ± 0,1	NS
<b>Fósforo (mmol/L)</b>	<b>1,1 ± 0,3</b>	<b>0,9 ± 0,1</b>	<b>&lt;0,058(NS)</b>

**TABLA 13: Regresión logística. Análisis multivariante de marcadores independientes de evolución de FGe en el grupo 1, entre aquellos pacientes que obtuvieron mejoría del FGe durante el periodo de observación y los que se mantuvieron con  $FG \leq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ . Datos relativos al corte final 2010:**

	B	E.T.	Wald	Sig.	Exp(B)
Paso 1(a)					
<b>HTA</b>	1,395	,598	5,441	<b>,020</b>	4,036
<b>Tratamiento TDF</b>	-1,395	,598	5,441	<b>,020</b>	,248
Constante	-,752	,543	1,919	,166	,471

a): Variables introducidas en el paso 1: HTA, Tratamiento TDF.

Asimismo, se estudiaron las características clínicas de los pacientes que integraban el subgrupo denominado GRUPO C (n=21): incluye aquellos pacientes que presentando un FG dentro de la normalidad en el corte transversal basal, presentaron una evolución negativa durante el periodo de observación, con desarrollo de insuficiencia renal objetivada en la segunda determinación analítica. (FG > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en 2008; deterioro hasta FG ≤ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en 2010)

Se estudian detalladamente las características clínicas de los pacientes del grupo C, obteniéndose a través de historia clínica datos sobre antecedentes o presencia de factores de riesgo cardiovascular, requerimientos de tratamiento sustitutivo renal, ó éxitus.

Se trata de un subgrupo reducido, de 21 pacientes, con clara predominancia del género masculino, y elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, tales como la HTA, la DLP o la DM. Presenta además un alto porcentaje de coinfección por VHC, en comparación con otros subgrupos poblacionales comentados previamente. Es destacable, además, que más de la mitad de la muestra había recibido tratamiento previo o actual con Tenofovir. En esta ocasión se pudo recoger, además, cuáles fueron aquellos pacientes a los que se les retiró el fármaco antirretroviral al detectarse desarrollo de alteración renal antes desconocida. Hasta a un 28% del total de los pacientes se les retiró el fármaco durante el periodo de observación, lo que representa el 54,5% de los pacientes que habían recibido tratamiento previo o actual con Tenofovir. A pesar de estas medidas de ajuste farmacológico, resulta evidente que no fue suficiente para evitar la aparición de alteración en el FGe.

Además, el Grupo C cuenta con una población con una elevada proporción de requerimiento de inicio de hemodiálisis, cercana al 10% (n=2), así como porcentaje de éxitus también elevado, cercano al 5% (n=1), todo ello durante los 20 meses de observación de nuestro estudio.(Ver Tabla 11).

Se contabilizaron 2 casos de requerimiento de inicio de hemodiálisis durante el periodo de observación, dentro del Grupo C.

Uno de estos casos presentó posteriormente éxitus durante el periodo de observación, representando el total de mortalidad observada durante dicho periodo en el Grupo C.

A continuación describiremos esquemáticamente las características de estos 2 casos del grupo C. Se debe destacar que ambos pacientes presentaban cifras de FGe por MDRD en 2008 dentro de la normalidad, por lo que creemos relevante hacerlos constar en este trabajo:

### **Caso 1:**

- Paciente Varón, 51 años, AP de HTA, DLP y DM. No fumador. IMC 24.
- Se objetiva deterioro de función renal progresivo en contexto de síndrome nefrótico no filiado
- Se suspende tratamiento con Tenofovir
- Persiste deterioro de función renal, requiriendo inicio de hemodiálisis en Agosto 2010.

### **Caso 2:**

- Paciente Mujer, 37 años, fumadora, exADVP, no AP de HTA, DLP ni DM. IMC 21,5. VHC +.
- Deterioro de la función renal en contexto de piodrosifrosis por litiasis complicada que requiere de nefrectomía derecha
- Se suspende tratamiento con Tenofovir
- Persiste deterioro de función renal , requiriendo inicio de hemodiálisis en Diciembre 2009.
- La paciente es exitus en Marzo 2010 en contexto de proceso infeccioso sobreañadido.

Estos breves apuntes de casos clínicos reales muestran la evolución tórpida que pueden llegar a presentar la función renal de los pacientes, y el riesgo de morbilidad que ello conlleva, en pocos meses de evolución.

Se decidió comparar el grupo C con aquellos pacientes con los que compartía categoría de FGe  $FG > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  en 2008. Es decir, el Grupo D, aquellos pacientes que mantuvieron estabilidad de función renal, siempre presentando  $FG > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  tanto en corte basal como en el final.

Se realizó **comparativa de medias (Test T) del corte basal 2008 del Grupo C vs. Grupo D.**(Tabla 16)

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas sobre diversas variables, representativas tanto del estado inmunológico de los pacientes, como de su status inflamatorio, como de los factores de riesgo cardiovascular presentes.

Los pacientes del Grupo C vs. Grupo D presentaban respectivamente una edad media más avanzada (  $53 \pm 11$  vs.  $45 \pm 8$  años), unos niveles más elevados de creatinina media ( $98 \pm 14$  vs.  $77 \pm 13$  mmol/L), y urea media ( $6,8 \pm 1,8$  vs.  $3,8 \pm 1,5$  mmol/L).

Los pacientes del Grupo C presentan además mayor alteración inmunológica, con Mayor proporción de mediciones de Carga Viral > 4000 copias/mL (Grupo C 28,6% vs. Grupo D 12,2% ). Grupo C presenta respecto a Grupo D, niveles más bajos de CD4 porcentaje (  $18,4 \pm 12,6$  vs.  $27 \pm 10$ ), de CD4 absolutos, y mayor proporción de CD4 < 200 cel/mL.

Tabla 14: Características del Grupo C, que presentando función renal normal inicial, desarrolló deterioro de la función renal durante el periodo observacional

<b>PACIENTES CON DETERIORO DE FUNCIÓN RENAL</b>	
<b>DE 2008 A 2010</b>	
<b>N</b>	<b>21</b>
GÉNERO Masculino	85,7 %
EDAD	$53 \pm 11$ años
IMC	$23 \pm 2,7$
HTA (diagnóstico clínico)	40%
DLP (diagnóstico clínico)	70%
DM (diagnóstico clínico)	25%
TABACO	40%
VHC +	55%
LUES	7,7%
VHB	21%
Tratamiento TDF	52,40%
Tratamiento IDV	38,10%
CAMBIO IDV	0 %
CAMBIO TDF	30%
INICIO HD	9,60%
EXITUS	4,80%

Tabla 15: Comparativa Grupo 2 basal: Subgrupo C (FGe inicial normal y deterioro posterior hasta  $FG \leq 60$  ml/min) vs. Subgrupo D (Estabilidad FGe  $> 60$  ml/min durante el periodo de observación). **Serologías y Tratamiento Antirretroviral**

VARIABLE	GRUPO C DETERIORO FG 2008-2010 (FGe $\leq 60$ ml/min) N=21	GRUPO D ESTABILIDAD FG 2008-2010 (FGe $> 60$ ml/min) N=1496	p
Coinfección VHB (%)	21,1%	22,9%	NS
Coinfección VHC (%)	55%	38,6%	NS
Serología luética positiva(%)	7,7%	7,1%	NS
Tratamiento TDF	52,4%	46,%	NS
Tratamiento IDV	38,1%	38,3%	NS

Se objetiva además, de forma significativa, mayor elevación de marcadores de inflamación en grupo C vs. Grupo D. Presentan mayores niveles de fibrinógeno medio ( $416 \pm 109$  vs.  $340 \pm 83$  mg/dl), menores niveles de albúmina media ( $40 \pm 5$  vs.  $43 \pm 3,8$  g/L) y de hemoglobina media ( $13,7 \pm 1,1$  vs.  $14,5 \pm 1,5$  gr/dl), interpretando el descenso en cifras de hemoglobina como posible marcador inflamatorio, además de su probable relación con insuficiencia renal.

También los marcadores de síndrome metabólico y riesgo cardiovascular mostraron diferencias estadísticamente significativas. El grupo C comparado con Grupo D, mostró mayor proporción de pacientes con GBA (38,1% vs. 17%), DM (glucosa basal  $\geq 7$  mmol/L) (14,3% vs. 3,4%), y con hiperTG (71,4% vs. 42,4%)

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre Grupo C y Grupo D en cuanto a proporción de tratamiento previo o actual con TDF, ni tratamiento con IDV, ni serologías víricas ó luéticas.

#### **Regresión Logística. Análisis Multivariante del corte basal 2008.**(Tabla 17)

Dada la variedad de variables significativas por T student, se incluyen en análisis multivariante. Se obtienen como marcadores independientes de deterioro de función renal: Edad avanzada, Elevación de fibrinógeno, descenso de CD4 porcentaje (%), presencia de Cv  $> 4000$  copias/mL. La presencia de hiperTG se mantiene en una significación límite ,  $p < 0,054$ .

Por tanto, parece confirmarse nuevamente que la edad avanzada, la elevación de marcadores de inflamación, un peor estado inmunológico, y la presencia de factores de riesgo cardiovascular, son marcadores independientes de deterioro de función renal en pacientes con infección por VIH de nuestro medio.



Tabla 16: Comparativa Grupo 2 basal: Subgrupo C (FGe inicial normal y deterioro posterior hasta FGe ≤ 60 ml/min) vs. Subgrupo D (Estabilidad FGe > 60 ml/min durante el periodo de observación). **Valores del corte basal 2008:**

VARIABLE	GRUPO C DETERIORO FG 2008-2010 (FGe ≤ 60 ml/min) N=21	GRUPO D ESTABILIDAD FG 2008-2010 (FGe > 60 ml/min) N=1496	p
<b>Edad (años)</b>	<b>53 ± 11</b>	<b>45 ± 8</b>	<b>&lt; 0,006</b>
Género masculino (%)	85,7 %	75,7%	NS
<b>Urea (mmol/L)</b>	<b>6,8 ± 1,8</b>	<b>5,8 ± 1,5</b>	<b>&lt; 0,021</b>
<b>Creatinina (mmol/L)</b>	<b>98 ± 14</b>	<b>77 ± 13</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Tiempo de infección por VIH (años)	14 ± 7	15 ± 6	NS
Carga Viral (copias/ml)	19054 ± 42790	11284 ± 71776	NS
Carga viral indetectable (<50 copias/ml)	66,7%	76,6%	NS
Carga Viral > 400 copias/ml	28,6%	17,5%	NS
<b>Carga Viral &gt; 4000 copias/ml</b>	<b>28,6%</b>	<b>12,2%</b>	<b>&lt; 0,037</b>
<b>CD4 absolutos (cel/microL)</b>	<b>426 ± 340</b>	<b>630 ± 2081</b>	<b>&lt; 0,036</b>
<b>CD4 absolutos ≤ 200 cel/microL</b>	<b>30%</b>	<b>6,9%</b>	<b>&lt; 0,002</b>
<b>CD4 porcentaje (%)</b>	<b>18,4 ± 12,6</b>	<b>27 ± 10</b>	<b>&lt; 0,006</b>
CD8 absolutos (cel/microL)	1213 ± 737	1057 ± 2105	NS
CD8 porcentaje (%)	53 ± 19	47 ± 12	NS
Linfocitos totales (x10x9/L)	2,2 ± 1,1	6,1 ± 88	NS
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	<b>13,7 ± 1,1</b>	<b>14,5 ± 1,5</b>	<b>&lt;0,014</b>
<b>Fibrinógeno (mg/dl)</b>	<b>416 ± 109</b>	<b>340 ± 83</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Glucosa (mmol/L)	5,8 ± 2,4	5,2 ± 2,6	NS
HDL (mmol/L)	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,4	NS
LDL (mmol/L)	2,8 ± 0,9	2,5 ± 0,8	NS
<b>Triglicéridos (mmol/L)</b>	<b>2,6 ± 1,6</b>	<b>1,8 ± 1,4</b>	<b>&lt; 0,033</b>
<b>Albúmina (g/L)</b>	<b>40 ± 5</b>	<b>43 ± 3,8</b>	<b>&lt; 0,002</b>
Fósforo (mmol/L)	1,03 ± 0,1	1,04 ± 0,2	NS
<b>GBA (glucosa basal ≥ 5,6 mmol/L)</b>	<b>38,1%</b>	<b>17%</b>	<b>&lt;0,019</b>
<b>DM (glucosa basal ≥ 7 mmol/L)</b>	<b>14,3%</b>	<b>3,4%</b>	<b>&lt;0,035</b>
Descenso HDL (HDL < 1,03 mmol/L)	40%	41,3,%	NS
Elevación LDL (LDL ≥ 3 mmol/L)	41,2%	27,7%	NS
<b>HiperTG (TG ≥ 1,7 mmol/L)</b>	<b>71,4%</b>	<b>42,4%</b>	<b>&lt; 0,013</b>

Tabla 17: **Regresión logística. Análisis multivariante.** Marcadores presentes en **2008** que se relacionan de forma independiente con deterioro de función renal posterior

	B	E.T.	Wald	Sig.	Exp(B)
Paso 7(a) <b>edad</b>	,097	,027	13,137	<b>,000</b>	1,102
<b>fibrinógeno</b>	,005	,002	5,993	<b>,014</b>	1,005
<b>CD4 porcentaje (%)</b>	-,061	,027	5,001	<b>,025</b>	,941
<b>Carga Viral &gt; 4000 copias/ml</b>	1,223	,595	4,222	<b>,040</b>	3,397
<b>HiperTG (TG ≥ 1,7 mmol/L)</b>	,994	,517	3,699	<b>,054</b>	2,701

a): Variables introducidas en el paso 1: edad, CD4 a ≤ 200 cel/microL, fibrinógeno, albúmina, GBA, HiperTG, DM (glucosa basal ≥ 7 mmol/L), CD4 (%), CD4 absolutos, Carga Viral > 4000 copias/ml

Se realizó **comparativa de medias (Test T) del corte final 2010 del Grupo C vs. Grupo D.**(Tabla 18)

En la comparativa de medias de datos del 2010, obtenemos nuevamente diversas variables que muestran diferencias significativas para cada uno de los grupos. Además, éstas coinciden prácticamente en su totalidad con las variables que mostraban significación estadística en el corte basal de 2008.

En esta ocasión, no se observa significación de la variable CV > 4000 copias/mL, pero sin embargo sí se obtiene la variable en bruto, Carga Viral media, como variable con diferencia significativa, aunque en esta ocasión paradójicamente los niveles más elevados de CV los presenta el grupo D, aquellos pacientes que mantienen estabilidad de la función renal. Nuevamente, los pacientes del grupo C, que presentan deterioro del FGe en el corte final de 2010, presentan, comparados con los pacientes del grupo D (estabilidad FGe > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>):

Peor control inmunológico, con niveles menores de CD4 absolutos y CD4 porcentaje y proporción de CD4 ≤ 200 cel/microL mayor que los pacientes con estabilidad de la función renal.

Elevación de marcadores de inflamación, con niveles de Fibrinógeno más elevados, y menores niveles medios de Albúmina y Hemoglobina.

Alta proporción de pacientes que presentan factores de riesgo cardiovascular y marcadores de síndrome metabólico. Los pacientes del grupo C presentan de forma estadísticamente significativa una elevada proporción de GBA, DM e HiperTG.

### **Regresión Logística. Análisis Multivariante del corte final 2010.**(Tabla 19)

Se obtienen como marcadores independientes de deterioro de función renal FGe ≤ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en 2010, de entre aquellos pacientes que presentaban FGe > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en el corte basal 2008 :

Edad avanzada, bajos niveles de CD4 porcentaje, presencia de hiperTrigliceridemia (HiperTG), que en este corte final alcanza claramente la significación estadística ( p < 0,002), tras el nivel límite del corte basal.

Obtienen significación dos nuevas variables, respecto al corte basal. Presencia de DM ( glicemia basal > 7 mmol/L), p < 0,022 y niveles bajos de albúmina, con p < 0,026.

Estas nuevas variables desplazan al fibrinógeno de la significación estadística obtenida en el corte basal 2008. Nuevamente, tras el análisis multivariante, persisten como marcadores independientes la edad avanzada, un bajo control inmunológico, altos niveles inflamatorios y factores de riesgo cardiovascular y criterios de síndrome metabólico.

Tabla 18: Comparativa Grupo 2 basal: Subgrupo C (FGe inicial normal y deterioro posterior hasta FG ≤ 60 ml/min) vs. Subgrupo D (Estabilidad FGe > 60 ml/min). **Corte final 2010:**

VARIABLE	GRUPO C DETERIORO FG 2008-2010 (FGe ≤ 60 ml/min) N=21	GRUPO D ESTABILIDAD FG 2008-2010 (FGe > 60 ml/min) N=1496	p
<b>Edad (años)</b>	<b>53 ± 11</b>	<b>45 ± 8</b>	<b>&lt; 0,006</b>
Género masculino (%)	85,7 %	75,7%	NS
<b>Urea (mmol/L)</b>	<b>8,6 ± 2</b>	<b>5,6 ± 1,5</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Creatinina (mmol/L)</b>	<b>143 ± 66</b>	<b>73 ± 14</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Tiempo de infección por VIH (años)	14 ± 7	15 ± 6	NS
<b>Carga Viral (copias/ml)</b>	<b>255 ± 590</b>	<b>10433 ± 82100</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Carga viral indetectable (<50 copias/ml)	66,7%	74,4%	NS
Carga Viral > 400 copias/ml	14,3%	10,8%	NS
Carga Viral > 4000 copias/ml	0%	7,1%	NS
<b>CD4 absolutos (cel/microL)</b>	<b>432 ± 280</b>	<b>617 ± 298</b>	<b>&lt; 0,009</b>
<b>CD4 absolutos ≤ 200 cel/microL</b>	<b>25%</b>	<b>6,2%</b>	<b>&lt; 0,007</b>
<b>CD4 porcentaje (%)</b>	<b>19,7 ± 11,6</b>	<b>29 ± 10</b>	<b>&lt; 0,002</b>
CD8 absolutos (cel/microL)	1036 ± 690	969 ± 464	NS
CD8 porcentaje (%)	47 ± 17	45 ± 12	NS
Linfocitos totales (x10x9/L)	2,2 ± 1	2,1 ± 0,7	NS
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	<b>13,1 ± 2,1</b>	<b>14,6 ± 1,5</b>	<b>&lt;0,005</b>
<b>Fibrinógeno (mg/dl)</b>	<b>396 ± 108</b>	<b>347 ± 100</b>	<b>&lt;0,067(NS)</b>
<b>Glucosa (mmol/L)</b>	<b>6,2 ± 2,9</b>	<b>5,2 ± 1</b>	<b>&lt;0,0001</b>
HDL (mmol/L)	1,1 ± 0,4	1,2 ± 0,4	NS
LDL (mmol/L)	2,7 ± 0,8	2,8 ± 0,9	NS
<b>Triglicéridos (mmol/L)</b>	<b>2,7 ± 1,2</b>	<b>1,7 ± 1,3</b>	<b>&lt; 0,003</b>
<b>Albúmina (g/L)</b>	<b>41 ± 7</b>	<b>43 ± 3,4</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Calcio (mmol/L)	2,3 ± 0,2	2,3 ± 0,1	NS
Fósforo (mmol/L)	1,06 ± 0,2	1,05 ± 0,2	NS
<b>GBA (glucosa basal ≥ 5,6 mmol/L)</b>	<b>50%</b>	<b>17%</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>DM (glucosa basal ≥ 7 mmol/L)</b>	<b>20%</b>	<b>3,4%</b>	<b>&lt;0,005</b>
Descenso HDL (HDL < 1,03 mmol/L)	45%	33,3%	NS
Elevación LDL (LDL ≥ 3 mmol/L)	44,4%	38,4%	NS
<b>HiperTG (TG ≥ 1,7 mmol/L)</b>	<b>75%</b>	<b>39,1%</b>	<b>&lt; 0,002</b>

Tabla 19: **Regresión logística. Análisis multivariante.** Marcadores presentes en **2010** que se relacionan de forma independiente con deterioro de función durante el periodo de observación.

	B	E.T.	Wald	Sig.	Exp(B)
Paso 6(a) <b>Edad</b>	,085	,029	8,462	<b>,004</b>	1,088
<b>CD4 porcentaje (%)</b>	-,081	,028	8,351	<b>,004</b>	,922
<b>HiperTG (TG ≥ 1,7 mmol/L)</b>	1,821	,600	9,207	<b>,002</b>	6,178
<b>DM (glucosa basal ≥ 7 mmol/L)</b>	1,166	,509	5,254	<b>,022</b>	3,209
<b>Albumina</b>	-,109	,049	4,970	<b>,026</b>	,897

a): Variables introducidas en el paso 1: edad, CD4 a ≤ 200 cel/microL, fibrinógeno, albúmina, GBA, HiperTG, DM (glucosa basal ≥ 7 mmol/L), CD4 (%), CD4 absolutos, Carga Viral.

## **DISCUSIÓN:**

### **Prevalencia y distribución de insuficiencia renal**

El estudio observacional realizado en nuestro medio, sobre un amplio volumen de pacientes con infección por VIH, presenta una moderada prevalencia de insuficiencia renal según FGe por MDRD  $\leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, entre el 4-5% del total de pacientes.

Estudios previos han constatado que dicha prevalencia es altamente variable según el entorno socio-sanitario y las características clínicas, raciales y de tratamiento recibido de forma crónica.(12)

Estos datos son acordes con alguno de los últimos trabajos sobre la materia realizados en Europa y áreas cercanas a nuestro medio (13,16). Además, existe una predominancia de estadios moderados de insuficiencia renal, con la amplia mayoría de pacientes que presentan IRC grado III según la clasificación de K/DOQI 2002. Pero no debemos olvidar que se trata de una población relativamente joven, con una media de edad alrededor a los 50 años, que en su práctica totalidad siguen un tratamiento crónico que conlleva importantes complicaciones, y con patologías concomitantes potencialmente graves.

Posiblemente relacionado con ello sea el hecho de que el espectro de la nefropatía en el paciente con infección por VIH parece haber cambiado en los últimos años, cobrando relevancia entidades relacionadas con el efecto tóxico de los antirretrovirales, el estado proinflamatorio de estos pacientes ó la aparición creciente en esta población de factores de riesgo cardiovascular comunes a la población general.(11)

### **Factores asociados a deterioro de función renal en pacientes con infección por VIH**

En nuestro trabajo hemos identificado como factores relacionados con el deterioro de función renal la edad avanzada, el efecto del tratamiento antirretroviral, el estado inflamatorio de los pacientes, su control inmunológico y factores de riesgo cardiovascular clásicos.

La edad avanzada es un conocido factor de riesgo de aparición y desarrollo de insuficiencia renal y otros factores de riesgo cardiovascular clásicos, como la Diabetes Mellitus, la Glicemia Basal Alterada, la hipertensión, la dislipemia, obesidad, etc.(1,2,3,4,5).

Algunos autores hablan además del “envejecimiento prematuro” de estos pacientes, condicionado por la convergencia diversos factores sobreañadidos al incremento de esperanza de vida de esta población, desde el inicio de la era TARGA(10).

Uno de estos factores es el estado de persistente inflamación que presentan estos pacientes, que podría condicionar aumento de disfunción endotelial, mayor riesgo cardiovascular y afectación renal, entre otros.

En nuestro trabajo obtuvimos los **niveles de Fibrinógeno elevados y los niveles descendidos de Albúmina como marcadores de inflamación relacionados de manera independiente con presencia de  $FG \leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y con deterioro evolutivo de la función renal.**

Diversos trabajos han estudiado los distintos marcadores inflamatorios en el paciente con infección por VIH, como Fibrinógeno, PCR, IL-6, marcadores de procoagulación como el D- Dímero, y otros(17,19,20,21,22,24). La infección por VIH puede activar diversas vías inflamatorias de la pared vascular con liberación de citocinas y expresión de moléculas de adhesión endotelial.

El tratamiento antirretroviral juega un papel muy importante en estos complicados procesos. Por un lado, es capaz de suprimir muchas de estas alteraciones. En los estudios de interrupción de tratamiento, fundamentalmente en el estudio SMART, se demostró una mayor mortalidad cardiovascular en el grupo que interrumpía el TARGA(30,31).

Por otro lado, otros trabajos relacionan algunos ARV con mayor riesgo cardiovascular (IAM) como, abacavir, lopinavir, ritonavir, ó Indinavir, incluido en una variable de nuestro estudio.

Se ha demostrado que los pacientes con infección por VIH presentan niveles más altos de Fibrinógeno que los casos controles(17). Estos niveles se relacionan con elevación de otros marcadores como la PCR, convirtiéndose ambos en predictores de mortalidad en VIH, incluso a pesar de niveles de CD4 >500(26).

Fundamentalmente los Inhibidores de Proteasas (IP), un tipo de ARV, provocan aumento de fibrinógeno independiente, mientras otros como nevirapine ó efavirenz descenden sus niveles(17).

Según nuestro trabajo, los niveles elevados de fibrinógeno se asocian además a deterioro de la función renal en estos pacientes.

En dicho contexto proinflamatorio, el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular clásicos se ve favorecido.

Así, en nuestro estudio obtuvimos la presencia de **HTA como marcador independiente de ausencia de mejoría de función renal** en aquellos pacientes con  $FG < 60$  ml/min al inicio del estudio.

Además, se obtuvo la presencia de **diabetes mellitus según glicemia basal y la hipertrigliceridemia como marcadores independientes de deterioro de función renal** entre aquellos pacientes con  $FG$  conservado al inicio del estudio.

La mayoría de estudios poblacionales incluye la HTA y/o la Diabetes como factores de riesgo independientes para el desarrollo de insuficiencia renal en pacientes VIH +, de forma similar a la población general(6,7,14,15,16).

En el caso de nuestro estudio, sería necesario obtener información clínica sobre la presencia de HTA y DM en toda la muestra. AL carecer de dicha información, realizamos un análisis parcial en los subgrupos más reducidos, e ideamos definición de DM según glicemia basal, a pesar de no contar con analítica de confirmación.

Nuestros hallazgos confluyen en la objetivación de la incidencia creciente de factores de riesgo cardiovascular comunes a la población eneral en los pacientes con infección por VIH, y la afectación de función renal subsiguiente.

En nuestro estudio, se obtuvo el **tratamiento actual o previo con Tenofovir ( TDF), como marcador de función renal** en la población de pacientes con infección por VIH de nuestro medio.

Paradójicamente, en el corte basal de 2008, se asocia de forma independiente a deterioro de función renal, pero de igual forma se asocia a mejoría posterior de función renal en aquellos pacientes que presentaban  $FGe \leq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  al inicio del estudio.

Numerosos trabajos hacen referencia al demostrado potencial nefrotóxico del TEnofovir, así como del Indinavir, y otros ARV.( 6,7,8,9,35, 34).

En el caso del TDF, se ha observado variabilidad en su forma de afectación renal. Puede producir alteración tubular, insuficiencia renal aguda e insuficiencia renal crónica. Se ha comprobado que en ocasiones puede producir alteración de función renal incluso tiempo después de suspender el tratamiento, y que su afectación renal puede depender de exposición acumulada.(12, 8, 9) .

En caso de signos de deterioro de función renal, se debe plantear su ajuste de dosis ó su retirada (6,7). Tras estas medidas, hay pacientes que presentan recuperación total de función renal, otros no, observándose variabilidad individual en la respuesta.

Una de las limitaciones de nuestro estudio, por su diseño, es la recogida incompleta de información sobre tratamiento ARV. NO disponemos de tiempo de tratamiento, ni registro de cambios del mismo.

Tan sólo en el subgrupo de pacientes que presentaron deterioro de función renal final partiendo de FGe conservados, se ha podido recoger información al respecto. En este grupo, había recibido Tenofovir un 52,4% de los 21 pacientes. Durante la observación, se le retiró Tenofovir al 28% del total, lo que representa más de la mitad de los pacientes que recibían tratamiento con TDF. A pesar de ello, la evolución de la función renal fue desfavorable.

Basándonos en el patrón observado en el Grupo C, y la práctica clínica habitual en nuestra unidad de VIH, una posible explicación a la doble significación discordante de la variable de TDF en nuestro estudio sería el cambio de medicación.

En 2008 resulta ser marcador independiente de deterioro de función renal tras análisis multivariante. En un porcentaje de pacientes que desconocemos, se retirará o ajustará el tratamiento al detectarse afectación renal.

Para aquellos pacientes que al inicio del estudio presentaban  $FGe \leq 60$  ml/min el recibir tratamiento previo o actual con Tenofovir se mostró como marcador independiente de mejoría de función renal hasta  $FGe > 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en el corte final, casi 2 años después. Es posible que al detectar alteración renal se les haya ajustado o retirado el fármaco a una parte de estos pacientes, y para los que respondieron favorablemente y recuperaron función renal, se convirtiese así en marcador de “mejoría” de función renal.

NO disponemos de los datos necesarios para contrastar la hipótesis. Sería necesario un diseño de estudio prospectivo, más completo, con mayor recogida de datos con respecto al tratamiento ARV.

Otros Marcadores independientes de deterioro de función renal obtenidos fueron el **descenso de CD4 (%)** y **La presencia de CV > 4000 copias/microL, como marcadores de estado inmunológico de los pacientes.**

La mayoría de estudios poblacionales relaciona el deterioro de función renal y VIH con la alteración en algún parámetro inmunológico de control de la enfermedad, con el consiguiente aumento de complicaciones, estado inflamatorio, etc.( 6,7,14,15,16).

Otros marcadores de status inmunológico, como los CD4 absolutos, la CV indetectable, o  $CD4 < 200$  cel/mL no obtuvieron la significación estadística en el análisis multivariante, aunque sí en la comparación de medias.

Otros factores independientes de deterioro de función renal habitualmente presentes en estudios poblacionales al respecto, como la co-infección por VHCy VHB, el tiempo de evolución de VIH ó el género, no mostraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los contrastes de hipótesis realizados. .( 6,7,14,15,16).

En resumen, hemos obtenido tras el análisis estadístico de la muestra marcadores independientes de función renal que abarcan gran parte del amplio y complejo espectro de características clínicas que definen al paciente con infección por VIH, y su potencial enfermedad renal. Se han objetivado marcadores de edad avanzada, tratamiento antiretroviral, estado inflamatorio, control de la enfermedad de base y riesgo cardiovascular común a población general, con criterios de síndrome metabólico presentes.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO:**

- El estudio muestra las limitaciones propias a su diseño. Como otros estudios observacionales transversales, puede adolecer de falta de datos de sobre algunas variables evolutivas.
- También por su diseño de corte transversal, sólo disponemos de una determinación analítica por corte analítico, lo que afecta a la definición de DM y GBA a partir de niveles de glicemia basal, requiriendo de confirmación. Finalmente decidimos incluir la variable, haciendo constar sus limitaciones.
- NO se pudo recoger información detallada sobre sobre tratamiento antirretroviral, aspecto de especial importancia.
- Asimismo, tampoco pudimos disponer de datos acerca de factores de riesgo cardiovascular en toda la muestra, como la prevalencia de HTA, DM ó dislipemia según historia clínica, del total de pacientes.
- Ausencia de datos sobre proteinuria ó alteraciones de la orina de los pacientes de la muestra. Esta ausencia viene condicionada por la insuficiente concienciación e indicación del control nefrológico completo y el screening de nefropatía que existían en el momento del corte basal (2008). Tras la publicación de las guías al respecto, se produjo una evidente mejora y un claro aumento de las muestras disponibles, aunque insuficientes para el diseño del estudio.
- Por todo ello, es necesario la realización de estudios con un diseño adecuado, prospectivos, de larga .duración, para continuar en el desarrollo del estudio de la enfermedad renal en el paciente con infección por VIH de nuestro medio



## **CONCLUSIONES:**

- Entre la población de pacientes con infección por VIH de nuestro medio, se observó una **prevalencia de insuficiencia renal** (  $FG \leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) del 4-5%. El 90% de ellos presentan Estadio III de K/DOQI:  $FG 60-30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Marcadores independientes de **deterioro de función renal en 2008** en toda la población a estudio:
  - Edad avanzada,
  - fibrinógeno elevado
  - tratamiento previo o actual con Tenofovir.
- Marcadores independientes de **deterioro de función renal en 2010** en toda la población a estudio:
  - Edad avanzada
  - Descenso de albúmina
  - Fibrinógeno elevado
  - HiperTrigliceridemia ( $TG \geq 1,7$  mmol/L)
- Marcadores independientes de **mejoría de función renal** en aquellos pacientes con FGe inicial alterado (  $FG \leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>):
  - Tratamiento previo o actual con Tenofovir
  - NO presentar HTA
- Marcadores independientes de **deterioro de función renal en aquellos pacientes con FGe inicial conservado** ( $FGe > 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>):
  - Edad avanzada
  - Fibrinógeno elevado
  - Descenso de Albúmina
  - Descenso de CD4 (%)
  - Presencia de CV  $> 4000$  copias/microL
  - Presencia de Hipertrigliceridemia ( $TG \geq 1,7$  mmol/L)
  - Presencia de Diabetes Mellitus (glucosa basal  $\geq 7$  mmol/L)

En resumen, según nuestros resultados, el deterioro de función renal en la población de pacientes infectados por VIH de nuestro medio está relacionado con diversos factores que incluyen la edad avanzada, el estado inflamatorio, el pobre control inmunológico del propio VIH, el tratamiento antirretroviral con Tenofovir, marcadores de riesgo cardiovascular clásicos y marcadores analíticos de Diabetes Mellitus.

Todos ellos son objetivables, se pueden monitorizar y son potencialmente tratables, lo cual debería llevarse a cabo de forma estricta en este subtipo de población para la detección y tratamiento precoz de deterioro de función renal en pacientes con infección por VIH.

## **BIBLIOGRAFÍA :**

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification 2002. Am J Kidney Dis 2002; 39: S1-266.
2. NCEP ATP III 2001. Clinical practice guidelines. www.nhlbi.nih.gov > Clinical Practice Guidelines.
3. The expert panel. Third report of the national cholesterol education program NCEP expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults(ATP III). Final report.Circulation 2002 ,106 ,3143-421
4. Circulation 2005,112 ;2735-2752 AHA/NHLBI . Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/ National Heart , lung, and blood institute Scientific Satatement.
5. ADA 2011: Clinical Practice Table of Contents — January 2011, 34 (Supplement 1) — Diabetes Care.
6. Samir K. Gupta, Joseph A. Esustace, Jonathan A. Winston , et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV- infected patients : Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious diseases Society of America. CID 2005:40 (1 Junio).
7. Panel de expertos del Grupo de estudio de Sida (GESIDA) y del plan Nacional sobre el Sida (PNS). Diagnóstico, tratamiento y prevención de las alteraciones renales en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Recomendaciones del grupo de estudio del Sida/Plan nacional sobre el sida.EIMC 2010;28 (8);520.
8. Fernando Lozano, Eugena Negrodo y Carlos Quereda. Nefrotoxicidad del tratamiento antirretroviral. AIDS 2008, 22 (Nim. ESP 1): S22-S32.
9. Dr Szczech, Duke University Medical Center. Renal Dysfunction and Tenofovir toxicity in HIV-infected patients.Topic in HIV medicine 2008, 16 (4)-122-126.
10. Steven G. Deeks, Andrew N. Phillips. HIV infection, antiretroviral treatment ageing , and non AIDS relates morbidity. BMJ 2009, 338:a3172.
11. Thushan I. de Silva, Frank A. Post, Mathew D. Griffin, Davis H. Dockrell. HIV-1 infection and the kidney: An evolving challenge in HIV medicine.Mayo Clin Proc Sept 2007 ;82 (9) 1103-1116.

12. S. Naicker, J. Fabian. Risk factors for the development of chronic kidney disease with HIV/AIDS. *Clinical nephrology* vol.74 Suppl 1/2010 (S51-S56).
13. Amanda Mocroft, Ole Kirk, Peter Reiss, Stephane de Wit, Dalibor Sedlacek, Marek Beniowski , et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* 2010, 24: 1667-1678.
14. T. Fulop, J Oliver, R.S Meador , J. Hall, N. Islam , Et al. Screening for chronic kidney disease in the ambulatory HIV population. *Clinical nephrology* vol 73 No3 2010 (190-196).
15. A. Di Bagio, R. Rosso, F. Vitale, F. Cardinale, M. P. Sormano ,et al. Risk factors for chronic kidney disease among human immunodeficiency virus-infected patients: A European case control study. *Clinical Nephrology* vol 75. No 6/ 2011 (518-523).
16. Philippe Flandre, Pascal Pugliese, Lise Cuzin, Corinne Isnard Bagnis, Ivan Tack, Andre Cabie, et al. Risk factors of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Clin. J. Am Soc Nephrol* 6: 1700-1707, 2011.
17. Erin Medden, Grace Lee, Donal P. Kotler, Christine Wanke, E. Lewis, et al. Association of antiretroviral therapy with fibrinogen levels in HIV infection. *AIDS* 2008 March 30, 22(6) 707-715.
18. Hoffmann CJ, Katherine FL, Victoria J, Salome C, Craig I, Moore RD, Chaisson RE, Grant AD, Churchyard GJ. Changing predictors of mortality over time from cART start: implications for care. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Aug 26.
19. Guzmán-Fulgencio M, Medrano J, Rallón N, Echeverria-Urabayen A, Miguel Benito J, Restrepo C, García-Álvarez M, Vispo E, San Roman J, Sánchez-Piedra C, Soriano V, Resino S. Soluble markers of inflammation are associated with Framingham scores in HIV-infected patients on suppressive antiretroviral therapy. *J Infect*. 2011 Aug 12.
20. Neuhaus J, Jacobs DR Jr, Baker JV, Calmy A, Duprez D, La Rosa A, Kuller LH, Pett SL, Ristola M, Ross MJ, Shlipak MG, Tracy R, Neaton JD. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Infect Dis*. 2010 Jun 15;201(12):1788-95.
21. Jong E, Meijers JC, van Gorp EC, Spek CA, Mulder JW. Markers of inflammation and coagulation indicate a prothrombotic state in HIV-infected patients with long-term use of antiretroviral therapy with or without abacavir. *AIDS Res Ther*. 2010 Apr 16;7:9.

22. Baker JV, Neuhaus J, Duprez D, Kuller LH, Tracy R, Belloso WH, De Wit S, Drummond F, Lane HC, Ledergerber B, Lundgren J, Nixon DE, Paton NI, Neaton JD; INSIGHT SMART Study Group. Changes in inflammatory and coagulation biomarkers: a randomized comparison of immediate versus deferred antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Jan 1;56(1):36-43.
23. Boulware DR, Hullsiek KH, Puroon CE, Rupert A, Baker JV, French MA, Bohjanen PR, Novak RM, Neaton JD, Sereti I; INSIGHT Study Group. Higher levels of CRP, D-dimer, IL-6, and hyaluronic acid before initiation of antiretroviral therapy (ART) are associated with increased risk of AIDS or death. *J Infect Dis*. 2011 Jun 1;203(11):1637-46.
24. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, Ledergerber B, Lundgren J, Neuhaus J, Nixon D, Paton NI, Neaton JD; INSIGHT SMART Study Group. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med*. 2008 Oct 21;5(10):e203.
25. Madden E, Lee G, Kotler DP, Wanke C, Lewis CE, Tracy R, Heymsfield S, Shlipak MG, Bacchetti P, Scherzer R, Grunfeld C. Association of antiretroviral therapy with fibrinogen levels in HIV-infection. *AIDS*. 2008 Mar 30;22(6):707
26. Tien PC, Choi AI, Zolopa AR, Benson C, Tracy R, Scherzer R, Bacchetti P, Shlipak M, Grunfeld C. Inflammation and mortality in HIV-infected adults: analysis of the FRAM study cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Nov 1;55(3):316-22.
27. Phair J, Palella F. Renal disease in HIV-infected individuals. *Curr Opin HIV AIDS*. 2011 Jul;6(4):285-9.
28. Bernardino de la Serna JI, Zamora FX, Montes ML, García-Puig J, Arribas JR. Hypertension, HIV infection, and highly active antiretroviral therapy. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010 Jan;28(1):32-7. Epub 2009 May 1.
29. Pérez-Camacho I, Camacho A, Torre-Cisneros J, Rivero A. Cardiovascular risk factors associated with antiretroviral therapy. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009 Sep;27 Suppl 1:24-32.
30. Sebastián Hernández, Magdalena Vidal and Enric Pedrol. Evaluación del riesgo cardiovascular e intervención en los pacientes con VIH. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Volume 27, Supplement 1, September 2009, Pages 40-47

31. Mar Masiá and Félix Gutiérrez. Factores de riesgo cardiovascular dependientes de la infección por VIH. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* Volume 27, Supplement 1, September 2009, Pages 17-23.
32. Naicker S, Fabian J. Risk factors for the development of chronic kidney disease with HIV/AIDS. *Clin Nephrol.* 2010 Nov;74 Suppl 1:S51-6.
33. Crowley ST, Cantwell B, Abu-Alfa A, Rigsby MO. Prevalence of persistent asymptomatic proteinuria in HIV-infected outpatients and lack of correlation with viral load. *Clin Nephrol.* 2001 Jan;55(1):1-6.
34. Fux CA, Simcock M, Wolbers M, Bucher HC, Hirschel B, Opravil M, Vernazza P, Cavassini M, Bernasconi E, Elzi L, Furrer H; Swiss HIV Cohort Study. Tenofovir use is associated with a reduction in calculated glomerular filtration rates in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther.* 2007;12(8):1165-73.
35. Horberg M, Tang B, Towner W, Silverberg M, Bersoff-Matcha S, Hurley L, Chang J, Blank J, Quesenberry C Jr, Klein D. Impact of tenofovir on renal function in HIV-infected, antiretroviral-naive patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010 Jan 1;53(1):62-9.
36. Choi AI, Shlipak MG, Hunt PW, Martin JN, Deeks SG. HIV-infected persons continue to lose kidney function despite successful antiretroviral therapy. *AIDS.* 2009 Oct 23;23(16):2143-9.
37. Fontseré N, Salinas I, Bonal J, Bayés B, Riba J, Torres F, Rios J, Sanmartí A, Romero R. Are prediction equations for glomerular filtration rate useful for the long-term monitoring of type 2 diabetic patients?. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Aug;21(8):2152-8. Epub 2006 May 15.
38. Fontseré N, Bonal J, Navarro M, Riba J, Fraile M, Torres F, Romero R. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adult patients with chronic kidney disease stages 4-5. Effect of nutritional status and age. *Nephron Clin Pract.* 2006;104(4):c160-8. Epub 2006 Aug 30.
39. Fontseré N, Bonal J, Salinas I, de Arellano MR, Rios J, Torres F, Sanmartí A, Romero R. Is the new Mayo Clinic Quadratic equation useful for the estimation of glomerular filtration rate in type 2 diabetic patients?. *Diabetes Care.* 2008 Dec;31(12):2265-7. Epub 2008 Oct 3.

