

UNIVERSIDAD ALCALÁ HENARES DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



DAÑO RENAL EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH Y

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD

MARIA DEL PALACIO TAMARIT

Madrid, 2012

DIRECTORES DE TESIS:

Dr. Santiago Moreno Guillén

Dra. M^a Angeles Muñoz Fernández

A Dani y a Lucía

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

A todos mis compañeros del servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de La Princesa por todo este tiempo que hemos compartido durante los años de residencia. En especial a Cristina Sarriá, de la que he aprendido a compaginar la atención al enfermo con el interés por la investigación y a la que debo mi pasión por las enfermedades infecciosas. A mis compañeros de residencia, Juan y Ramiro, por disfrutar tanto de la medicina a su lado. A Paloma Gil por su ayuda, por su ejemplo, por su sencillez. A Carmen Suárez, por todos estos años de formación en su servicio y por las oportunidades recibidas.

A los compañeros del laboratorio de Inmunobiología Molecular del Hospital Universitario Gregorio Marañón por enseñarme el mundo desconocido del trabajo en el laboratorio, su día a día, y su buen hacer. A M^a Ángeles por su generosidad y paciencia conmigo y por concederme esta oportunidad.

A los compañeros del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Ramón y Cajal, por su calidad humana y científica, en especial a Pepe Casado, por todo lo que me ha enseñado en este tiempo y por el trabajo realizado en equipo. A Santiago Moreno por concederme la oportunidad de formar parte de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Ramón y Cajal, por sus enseñanzas y tiempo dedicado, por su optimismo en el día a día.

A Rafa Rubio por su desinteresada ayuda en los momentos difíciles y de incertidumbre profesional.

A todos los pacientes que diariamente me enseñan a servir en el ejercicio de la medicina.

A mis padres, a todos mis hermanos, y a mi tío Jose, por estar siempre, por animarme, por esta vida que llevamos juntos.

A Dani y a Lucía, por su tiempo, por los ánimos, por estar a mi lado, por ser la alegría del día a día.

I. INDICE

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
1. Breve recuerdo histórico de la Infección por VIH.....	3
2. Epidemiología de la infección por VIH.....	4
3. Tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).....	9
4. Efectos secundarios y toxicidad del TARGA.....	10
5. Enfermedad renal en la infección por VIH.....	16
a. Nefropatía asociada al VIH (NAVIH).....	16
b. Otras formas de afectación renal en el paciente infectado por VIH.....	18
c. Toxicidad por tenofovir.....	19
i. Definición de daño renal.....	22
ii. Estimación de daño renal: métodos en clínica.....	25
iii. Consecuencias de daño renal.....	35
d. Importancia de los factores de riesgo clásicos en la afectación renal.....	37
JUSTIFICACIÓN DE NUESTRO TRABAJO Y OBJETIVOS.....	41
MATERIAL Y MÉTODOS.....	45
1. Diseño del estudio.....	47
2. Población a estudio.....	47
3. Periodo de estudio.....	48
4. Definición de las variables.	48
5. Recogida de datos.....	52
6. Aspectos éticos.....	53
7. Análisis.....	53
RESULTADOS.....	57
1. Características de la población estudiada.....	59
2. Incidencia y prevalencia de daño renal en pacientes con infección por VIH que reciben tratamiento antirretroviral eficaz.	66
3. Factores de riesgo asociados al daño renal.....	72
4. Análisis de aspectos particulares.....	86

a. Pacientes naïve.....	86
b. Pacientes coinfectados por el VHC	91
c. Pacientes con estudio de función tubular.....	97
5. Correlación entre los métodos que estiman el FG.....	103
DISCUSIÓN.....	105
1. Características de la población estudiada.....	107
2. Incidencia y prevalencia de daño renal en pacientes con infección por VIH que reciben tratamiento antiretroviral eficaz	109
3. Factores de riesgo asociados al daño renal	114
4. Estudio del daño renal en subgrupos de pacientes:.....	129
a. Pacientes naïve.....	129
b. Pacientes coinfectados por el VHC.....	130
c. Pacientes con estudio de función tubular.....	133
5. Correlación entre los métodos que estiman el FG	134
6. Limitaciones y fortalezas del estudio.....	136
CONCLUSIONES	139
BIBLIOGRAFÍA	143

ABREVIATURAS

AINEs antiinflamatorios no esteroideos

AN inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido

ARV antirretrovirales

ATV atazanavir

AZT zidovudina

CDC Centros para el Control y Prevención de Enfermedades

CCR5 *Chemokine Receptor 5*

C-G Cockcroft-Gault

CKD-EPI Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CV carga viral

DE desviación estándar

d4T estavudina

DRV darunavir

DM diabetes mellitus

EFV efavirenz

ETV etravirina

FPV fosamprenavir

FGe filtrado glomerular estimado

HTA hipertensión arterial

HR Hazard ratio

IC95% Intervalo de confianza del 95%

IECA-ARA inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina-antagonista de receptor de angiotensina

II inhibidores de la integrasa

IP inhibidores de la proteasa

IRC insuficiencia renal crónica

LPV lopinavir

MRV maraviroc

MDRD modification of diet in renal disease

NN inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos

NAVIH nefropatía asociada al VIH
NVP nevirapina
OR Odds ratio
PCP Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (antiguo *P. carinii*)
RAL raltegravir
RIQ rango intercuartílico
SQV saquinavir
SIDA Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
TARGA tratamiento antirretroviral de gran actividad
TDF tenofovir
TDF+IP tenofovir asociado a inhibidores de la proteasa
TDF-IP tenofovir sin inhibidores de la proteasa
TMP-SMZ trimetoprim-sulfametoxazol
TPV tipranavir
UDVP usuarios de drogas por vía parenteral
VHB Virus de la hepatitis B
VHC Virus de la hepatitis C

II. INTRODUCCIÓN

1. BREVE RECUERDO HISTÓRICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

En 1981 se publicó en MMWR, boletín epidemiológico de los Centros para Control y Prevención de Enfermedades (CDC) en Atlanta un brote de neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP), en cinco jóvenes homosexuales (1). En el año siguiente, más de 450 casos se informaron al CDC (2), y la población en riesgo se amplió a los adictos a drogas por vía parenteral (3), y hemofílicos (4). Se definió formalmente como Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) por los CDC en septiembre de 1982 (5), aunque la patogénesis no estaba clara todavía. Los casos descritos en relación con transfusiones de sangre (6) y transmisión materno-fetal (7), apoyaban la etiología infecciosa, y la identificación de nuevos casos en las parejas femeninas de hombres con SIDA sugería un papel en la transmisión heterosexual (8). A principios de 1983, los investigadores en el Instituto Pasteur informaron del aislamiento de un nuevo retrovirus procedente de un paciente con signos precoces de SIDA (9). El año siguiente, investigadores del Instituto Nacional del Cáncer confirmaron la presencia del virus humano de la leucemia de células T (HTLV-III), aislado previamente, en los linfocitos de un paciente con SIDA (10, 11) y posteriormente clonaron el retrovirus que hoy es conocido como Virus de la Inmunodeficiencia Humana VIH-1 (12).

El final de los años 1980 y 1990 estuvo marcado por un rápido progreso en el campo del VIH. La Food and Drug Administration (FDA) de EEUU aprobó la primera prueba comercial para diagnosticar la infección por VIH-1 en 1985, y el primer agente antirretroviral, zidovudina, en 1987 (13). Dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos se aprobaron posteriormente por la FDA en 1991, lo que provocó la discusión del tratamiento combinado. Con la aprobación del primer inhibidor de la proteasa en 1995, los regímenes combinados de dos análogos de nucleósidos y un inhibidor de la proteasa (IP), rápidamente se convirtieron en el tratamiento habitual, el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), con una reducción dramática en la mortalidad relacionada con el SIDA (14). A pesar del optimismo provocado por el aumento en la supervivencia, los científicos comenzaron a considerar la posibilidad de

la existencia de reservorios de VIH-1 replicándose en el sistema nervioso central y en las células mononucleares (15-17). En 1997, los investigadores identificaron un reservorio del virus en las células T memoria (18) y demostraron la replicación del VIH-1 en los nódulos linfáticos en el contexto de una carga viral indetectable en plasma (19). El reconocimiento de que la infección por el VIH no podía ser erradicada con el tratamiento disponible, suscitó mayor interés en las consecuencias a largo plazo de la infección por el VIH y del tratamiento, incluyendo los trastornos metabólicos y la enfermedad hepática y renal.

2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

Tras más de dos décadas de la aparición de los primeros casos del Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en EEUU, se ha producido un cambio drástico en el patrón epidemiológico de la infección por VIH a nivel mundial. Aunque la enfermedad se limitaba a Norteamérica, Europa Occidental y zonas del África Subsahariana, la infección por VIH está extendida por todo el mundo, y hay focos epidemiológicos en los cinco continentes, de tal modo que es posible hablar de pandemia del VIH. Además la epidemia inicialmente relacionada con el consumo de drogas por vía parenteral se ha convertido fundamentalmente en una enfermedad de transmisión heterosexual, que afecta sobre todo a los países subdesarrollados.

La prevalencia y los diferentes aspectos implicados en la epidemia son diferentes de un país a otro. Mientras que el VIH/SIDA constituye un problema relativamente controlado en los países industrializados, en África Subsahariana el SIDA constituye la principal causa de muerte. La esperanza de vida ha disminuido en algunos estados africanos en más de 20 años. Más de 10 millones de niños están huérfanos. La economía de los países más afectados sufre y continúa sufriendo caídas dramáticas.

Según estimaciones de la OMS y ONUSIDA, a finales de 2009 el número de personas que vivían con VIH había aumentado llegando a cifras de 33,3 millones (31,4 millones-35,3 millones) de personas en todo el mundo; con 2,6 millones de infecciones nuevas al año y 1,8 millones de muertes debidas al SIDA (UNAIDS. UNAIDS report on the global

aids epidemic. 2010.www.unaids.org). La mayoría de los países más profundamente afectados son las regiones del África subsahariana, donde más de 22 millones de personas están infectadas por el VIH. La tasa más elevada y dinámica de propagación e incidencia se está documentando en países de la antigua Unión Soviética, en particular Estonia, Latvia, Rusia y Ucrania, así como en el Sur y Sudeste Asiáticos.

Figura 1. Número de personas viviendo con VIH (www.unaids.org)



Según las notificaciones recibidas hasta el 30 de junio de 2010 en el Registro Nacional de Casos de SIDA, se estima, tras corregir por retraso en la notificación, que en 2009 se diagnosticaron en España 1.275 casos de SIDA. Tras alcanzar su cénit a mediados de la década de los 90, el número de casos notificados de SIDA ha experimentado un progresivo declive, de forma que los notificados en 2009 suponen un descenso del 81,1% respecto a los notificados en 1996, año previo a la generalización de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad (Figura 2).

Se mantiene la tendencia descendente iniciada años atrás en el grupo de usuarios o exusuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) puesto que se observa una disminución en el número de casos diagnosticados del 19%. También bajaron en relación al mismo periodo los casos atribuidos a relaciones sexuales no protegidas entre hombres (1%), y a la transmisión heterosexual (11%) (Figura 3).

Figura 2. Incidencia anual de SIDA en España corregida por retraso en la notificación. Registro nacional de SIDA. Actualización a 30 de junio de 2010.

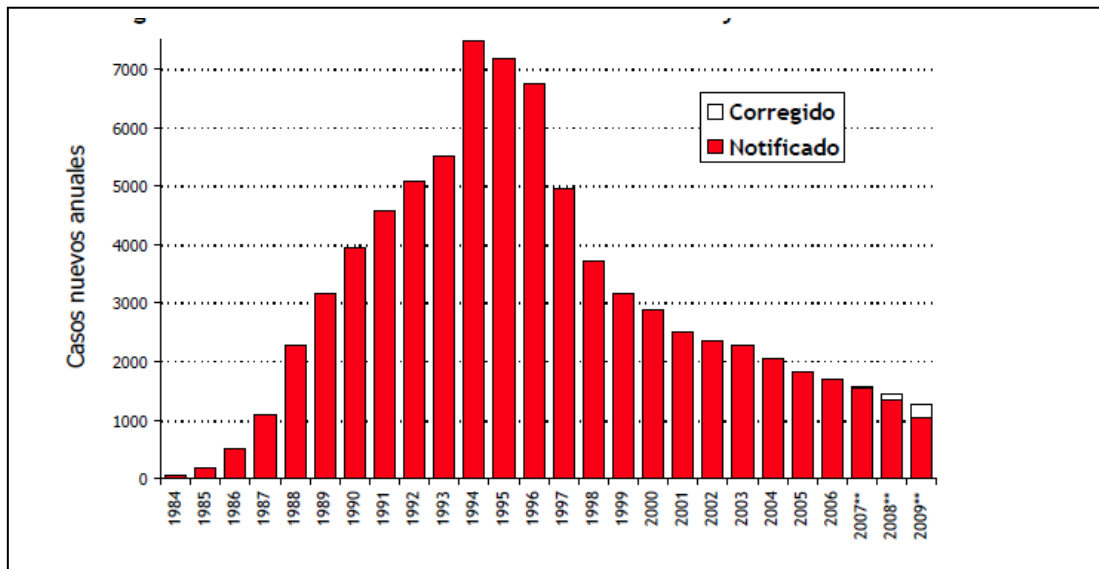
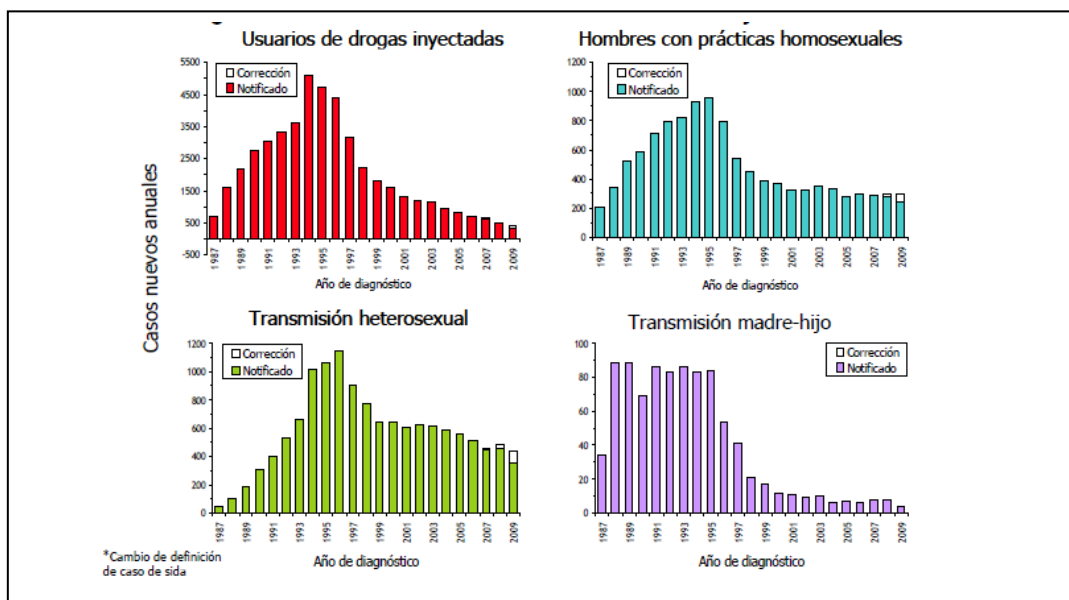
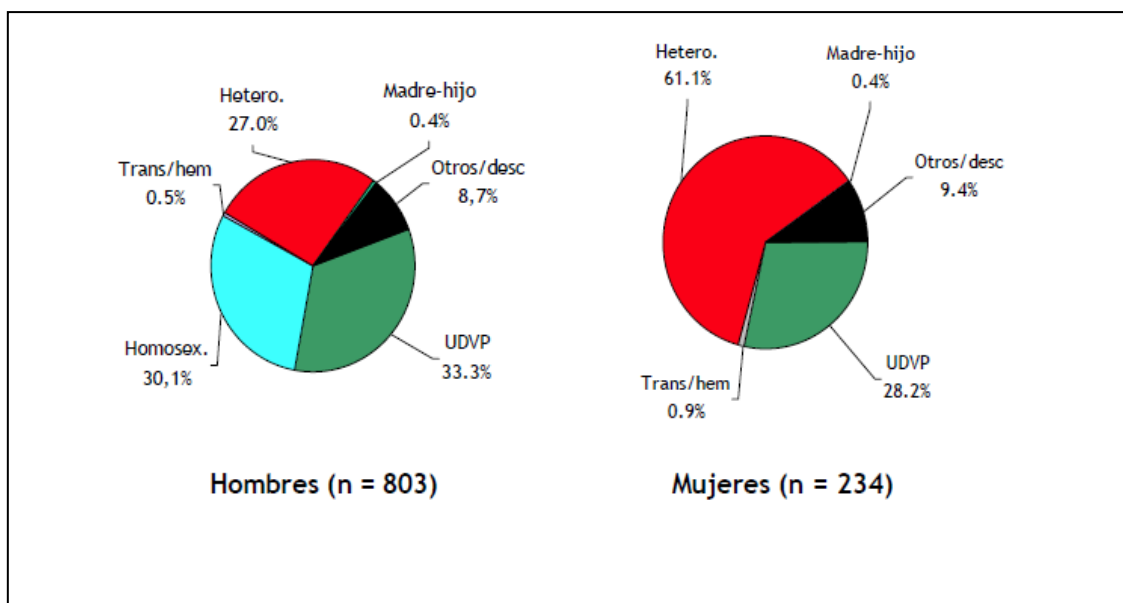


Figura 3. Casos de SIDA en España. Corregidos por retraso en la notificación. Registro Nacional de SIDA. Actualización a 30 de junio de 2010.



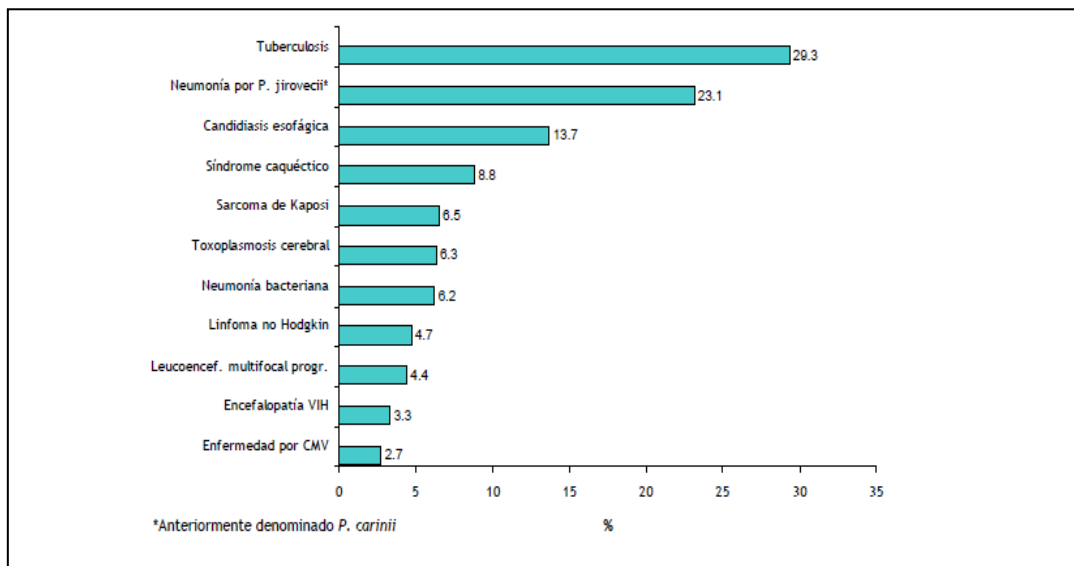
Hasta la fecha se ha recibido la notificación de 1.037 casos diagnosticados en 2009, que suponen el 86% de los casos que se estima habrá cuando se complete la notificación. El 77% de los diagnósticos de SIDA se han producido en hombres, y la edad media al diagnóstico se sitúa en los 41 años. La proporción de casos pediátricos (menores de 13 años) se sitúa en el 0,3%. El 32% de las personas que han desarrollado SIDA en 2009 contrajo la infección por compartir material de inyección para la administración parenteral de drogas. Las personas que contrajeron la infección por relaciones heterosexuales no protegidas ascienden al 34,7% de los casos. Aunque dicha transmisión, en números absolutos, afecta a más hombres que a mujeres, entre las últimas adquiere especial relevancia al representar el 60% de los diagnósticos de SIDA en mujeres notificados en 2009. La tercera vía de transmisión más frecuente han sido las relaciones homosexuales entre hombres, que supone el 23% de todos los casos y el 30% de los que afectan a hombres (Figura 4). Por lo tanto, en conjunto, se observa un predominio de la transmisión sexual, suponiendo el 57% de los nuevos casos de SIDA en 2009.

Figura 4. Casos de SIDA diagnosticados en España en 2009. Distribución de categorías de transmisión por sexo. Registro Nacional de SIDA. Actualización a 30 de junio de 2010.



Desde el inicio de la epidemia en España se han notificado un total de 79.363 casos de SIDA. Hasta 1997 la proporción de casos de SIDA en personas cuyo país de origen no era España estuvo por debajo del 3%. Pero a partir de 1998 esta cifra subió progresivamente hasta alcanzar el 31% en 2009. En este último año, el 45% de estas personas extranjeras procedía de Latinoamérica, y el 31% de países de África. En el periodo 2005-2009 la tuberculosis de cualquier localización siguió siendo la enfermedad indicativa de SIDA más frecuente, afectando al 29% de los casos. Le sigue la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (23%) y la candidiasis esofágica (14%) (Figura 5).

Figura 5. Enfermedades diagnósticas de SIDA más frecuentes en España en el período 2005-2009. Registro Nacional de SIDA. Actualización a 30 de junio de 2010.



A pesar del marcado descenso de la incidencia de SIDA en España desde la extensión de los nuevos tratamientos antirretrovirales (20), el nuestro sigue siendo uno de los países con mayor incidencia de SIDA en Europa Occidental. Para mantener la tendencia decreciente, además de reforzar las medidas de prevención, es necesario potenciar las intervenciones destinadas a promover la prueba del VIH, el consejo y el diagnóstico precoz de la infección en personas que hayan tenido prácticas de riesgo.

3. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD (TARGA).

El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) o triple terapia es aquel conformado por la combinación de tres o más fármacos antirretrovirales que actúan de manera simultánea en distintas dianas del ciclo biológico del virus lo que produce una marcada y sostenida reducción de la replicación viral con una indetectabilidad de la viremia en tan sólo pocas semanas después de iniciar el tratamiento y posteriormente un incremento precoz, sostenido, de los linfocitos T CD4 y muy superior al observado con la mono o biterapia (21, 22). El TARGA condiciona de esta forma un importante descenso de la tasa de progresión a SIDA, la disminución de los ingresos hospitalarios, y sus costes asociados y un aumento en la supervivencia (14).

La estructura básica del TARGA es la asociación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (AN) y un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado o no con ritonavir o un inhibidor de la transcriptasa no análogo de nucleósido (NN) o un inhibidor de la integrasa o un antagonista de los correceptores CCR5. Las ventajas e inconvenientes de cada combinación han sido motivo de análisis y revisión en repetidas publicaciones (23-26). El TARGA ha demostrado que modifica de manera significativamente favorable la morbimortalidad de la infección por VIH-1 (14, 27-30), es decir disminuye la mortalidad, las enfermedades defensorias de SIDA y el número de ingresos hospitalarios, tanto en aquellos pacientes asintomáticos como sintomáticos de la enfermedad, al favorecer la recuperación tanto cuantitativa como cualitativa del sistema inmunológico documentada de forma extensa en la literatura en los últimos años (31, 32).

En la actualidad contamos con más de 28 fármacos antirretrovirales aprobados para el tratamiento de la infección por VIH. La elección de un determinado régimen de TARGA debe individualizarse en función del grado de inmunosupresión y viremia basal del paciente, resistencias primarias del virus, adherencia al mismo, complejidad de la posología, las restricciones alimentarias requeridas, efectos secundarios a corto, medio y

largo plazo, potenciales interacciones farmacológicas y futuras opciones terapéuticas que deben ser reservadas en caso de fracaso terapéutico.

Los objetivos primarios del tratamiento son la consecución de una supresión de la viremia máxima y prolongada, el restablecimiento o conservación de la función inmunológica, la mejoría de la calidad de vida y la disminución de la morbimortalidad relacionada con la infección por el VIH. La disminución de la viremia es responsable de importantes beneficios clínicos (33).

3. EFECTOS SECUNDARIOS Y TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD (TARGA).

Los pacientes en tratamiento antirretroviral experimentan con frecuencia efectos adversos. Como resultado de esto, el tratamiento de la infección por el VIH se ha convertido en un complicado balance entre los beneficios de la supresión virológica duradera y el riesgo de toxicidad farmacológica. El retraso en el inicio del tratamiento, la adherencia al mismo, el cambio de regímenes o incluso la interrupción del tratamiento antirretroviral son con frecuencia resultado de la toxicidad farmacológica (34). Aproximadamente un 25% de los pacientes interrumpen el tratamiento en el primer año debido a efectos secundarios (35, 36). Un número similar de pacientes no toma la dosis recomendada de la medicación por la preocupación de los efectos secundarios. La cohorte suiza muestra que hasta un 47 y un 27% de los pacientes presentan efectos clínicos y de laboratorio, respectivamente (37).

Los problemas gastrointestinales son la principal razón para la retirada o cambio de los antirretrovirales (38). Los pacientes que refieren efectos secundarios son con frecuencia los menos adherentes a la medicación. Existe también una asociación importante entre el consumo abusivo de alcohol y la no adherencia a la medicación (39).

La mayoría de los efectos adversos frecuentes se detectan en ensayos clínicos efectuados antes de la comercialización del fármaco. Sin embargo, algunas toxicidades menos frecuentes (como la acidosis láctica con esteatosis hepática) y algunas complicaciones

a largo plazo (como los eventos cardiovasculares y la lipodistrofia) no se han reconocido hasta que los fármacos han sido utilizados en población más extensa y durante un tiempo más prolongado. Los estudios observacionales de cohortes de pacientes han documentado mayores tasas de discontinuación y fallo del tratamiento antirretroviral que los ensayos clínicos (40, 41). Los estudios observacionales reflejan mejor lo que sucede en la práctica clínica. La tasa de interrupción del tratamiento antirretroviral en los ensayos clínicos puede no ser representativa del total de la población infectada por el VIH, principalmente debido a los criterios de inclusión/exclusión más restrictivos y al tratamiento y seguimiento posterior. Además la mayoría de los análisis sobre las razones que llevan a la interrupción del TARGA se han limitado a estudios europeos (36, 42, 43). La mayoría de los estudios han sido descriptivos con cortos períodos ventana, fármacos disponibles, y experiencia clínica. El número de comprimidos del TARGA y la complejidad del régimen no se ha tenido en cuenta en el análisis, a pesar de que la reducción en el número y frecuencia de comprimidos a tomar cada día se ha sugerido como la principal estrategia para mejorar la adherencia (44).

Los **efectos secundarios grupo-específicos más importantes de los NN** son el exantema y la hepatitis que en general son leves o moderados, y ambos se relacionan más con la nevirapina (45, 46). De los efectos fármaco-específicos es importante explicar a los pacientes que el efavirenz puede originar hasta en más del 50% de los casos, síntomas neurológicos transitorios (mareos, somnolencia, insomnio, sueños vívidos, confusión, despersonalización) que suelen desaparecer a las 2-4 semanas y que obligan a interrumpir el tratamiento en menos de un 5% de los casos (47-49). En los pacientes con antecedentes psicóticos debe evitarse este fármaco si es posible. Los resultados de dos estudios comparativos de efavirenz y lopinavir/ritonavir sugieren que el uso de efavirenz puede asociarse con el desarrollo de lipoatrofia periférica (definida por la pérdida de $\geq 20\%$ de la grasa subcutánea de las extremidades, medido por DEXA) (50, 51). No obstante existe la posibilidad de que tales resultados, más que a un efecto específico del efavirenz, se deba a una interacción entre efavirenz y los AN utilizados o a que lopinavir/ritonavir tenga un efecto protector frente a estos últimos. Es importante subrayar que el hecho de que no se haya observado lipoatrofia en numerosos ensayos efectuados con efavirenz, cuando este fármaco no se asocia a análogos de la timidina

(52, 53), determina la necesidad de nuevos estudios que esclarezcan este punto. El efavirenz puede producir teratogenia en el feto y por eso está contraindicado en el embarazo.

Los **efectos secundarios más frecuentes de la familia de los IP** son la dislipemia (en particular la hipertrigliceridemia) y la resistencia a la insulina (especialmente los IP antiguos, no potenciados) que pueden sumarse a un efecto similar al de los análogos de timidina y/o lipodistrofia (54). El riesgo de estos trastornos es mayor cuando se utiliza ritonavir, ya sea como único IP o como potenciador de otro IP. El atazanavir (ATV) tiene un perfil metabólico más favorable que el resto de los IP (54-58). La diabetes mellitus es menos común (59). Estas alteraciones metabólicas suelen ser más frecuentes en pacientes con redistribución de la grasa corporal. En estudios de cohortes realizados durante un periodo de tiempo superior a un año se ha demostrado que la duración de la terapia con IP es un factor de riesgo independiente para desarrollar cardiopatía isquémica (60). Diferentes estudios de cohortes han mostrado tasas de infarto agudo de miocardio o cardiopatía isquémica superiores hasta en un 75% a la población general ajustada por sexo y edad (61, 62). Otros estudios de casos-control han encontrado una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular silente, en términos de cardiopatía isquémica, engrosamiento de la capa íntima-media de la carótida, enfermedad vascular arterial periférica y disfunción endotelial (63, 64).

El **síndrome de lipodistrofia** se caracteriza por la presencia combinada o no, de pérdida de grasa periférica (lipoatrofia), la cual es muy frecuente en el contexto de infección por VIH tratada con análogos de timidina, y de acúmulo de grasa visceral y troncal-abdomen, mamas, cuello (lipoacúmulo). El desarrollo de esta última, en contraste con la lipoatrofia, no se asocia con el uso particular de determinados fármacos o clases de fármacos. La incidencia de dichas anomalías en pacientes que comienzan TARGA aumenta progresivamente con el tiempo. Durante los primeros años del tratamiento antirretroviral la estimación de lipodistrofia moderada o grave en estos pacientes al cabo de 2 años era del 20% (65), pero aunque en la actualidad son menos frecuentes, no se sabe bien cuál es su incidencia con el uso de los fármacos antirretrovirales más recientes.

La **osteopenia y la osteoporosis** se hallan con más frecuencia en los pacientes infectados (66) , pero no se conoce con certeza cuál es la importancia relativa de los distintos factores invocados como favorecedores. Es posible que factores tales como la edad, sexo y tabaquismo, propios del paciente, sean más importantes que los ligados a la infección por el VIH o a su tratamiento. El papel patogénico del TARGA sigue siendo discutido. Así, aunque el inicio del TARGA, independientemente del régimen utilizado, se sigue de una modesta pérdida de masa ósea que tiende a estabilizarse, parece claro que los IP, antaño incriminados, no son los principales responsables de este efecto. Tampoco la mayor disminución de densidad mineral ósea con tenofovir en relación a otros AN parece mantenerse ni progresar a largo plazo, sino que parece estabilizarse en los 6 primeros meses de tratamiento (67). Se desconoce también si la osteonecrosis es un efecto adverso del TARGA, pues aunque se relaciona con este y con un grado avanzado de inmunodepresión, también se asocia al tratamiento con corticoides y demás factores de riesgo clásicos para la misma (68, 69).

La **reacción adversa grupo-específica más importante de los AN**, especialmente estavudina (d4T) y en menor medida zidovudina (AZT) y didanosina (ddI), es un cuadro de acidosis láctica y esteatosis hepática cuya incidencia es baja pero que si no se reconoce a tiempo puede llegar a ser mortal (1 episodio por cada 1000 pacientes/año) (70) . Esta complicación es una consecuencia de la toxicidad mitocondrial de los AN, la cual tiene su origen en la inhibición de la ADN-polimerasa mitocondrial. La clínica es subaguda y poco específica. Puede haber astenia, disnea y manifestaciones de insuficiencia hepática. Los clínicos han de tener un alto grado de sospecha, pues a pesar de la relativa rareza de este cuadro puede ser mortal.

El uso de determinados AN, particularmente los análogos de timidina, se asocian también con el desarrollo de lipoatrofia. Los factores de riesgo de la lipoatrofia son multifactoriales (71). Las pautas que incluyen d4T o AZT han demostrado un mayor riesgo de lipoatrofia y de hiperlipemia que las que no los contienen (47, 53, 72-75) y la sustitución de estos últimos por abacavir o tenofovir se asocia con una mejoría de ambos trastornos (55). A este respecto, se ha observado que aunque las pautas formadas por

inhibidores de la proteasa + efavirenz (EFV) mejoran la lipoatrofia ocasionada por AN, y ejercen un efecto desfavorable sobre los lípidos plasmáticos (76). Además el uso de análogos de la timidina y en particular de estavudina constituye un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus (77). De los efectos secundarios fármaco-específicos es muy importante saber reconocer la reacción de hipersensibilidad asociada al uso de abacavir, pues aunque no es muy frecuente, entre un 5-8 %, puede ser fatal. Suele aparecer de forma relativamente temprana (durante el primer mes) y evoluciona rápidamente. La clínica consiste en la presencia de más de uno de los siguientes síntomas o signos; fiebre, mialgias, síntomas gastrointestinales, respiratorios y exantema, lo que facilita la distinción entre este efecto y otros procesos. Existe un marcador específico, el HLA B57*01, que tiene elevado valor predictivo negativo, para predecir la ausencia de riesgo de hipersensibilidad a abacavir (78). Si se continúa con el fármaco o se reintroduce tras la suspensión, la gravedad de los síntomas aumenta habiéndose descrito casos de fallecimiento. Por tanto, ante un síndrome de hipersensibilidad a abacavir, no se debe volver a utilizar el fármaco.

Tenofovir puede inducir **nefrotoxicidad** en una pequeña proporción de pacientes, cuya incidencia es mayor en los estudios de cohortes que en los ensayos clínicos aleatorizados, en los cuales no se ha observado nefrotoxicidad grado 3-4, pero sí una discreta ($\approx 10\%$) y no progresiva reducción del filtrado glomerular (79). Esta complicación que en la mayoría de las ocasiones consiste en una disfunción tubular por una acumulación intracelular del fármaco, se manifiesta por diversas anomalías tubulares (en ocasiones en forma de un síndrome de Fanconi), generalmente acompañadas de una reducción del filtrado glomerular (tabla 1).

Tabla 1. Avances en el conocimiento de la toxicidad por los antirretrovirales.

Efecto adverso	Avances en el conocimiento	Tratamientos prometedores*
Lipoatrofia	Evitar d4T y AZT. La contribución de los IP es menos clara. Considerar DEXA anual en aquellos que reciben AZT, d4T, IP.	La retirada de estavudina y zidovudina ayuda, pero la mejoría es muy leve. Uridina. Pravastatina.
Lipoacúmulo	Los tratamientos dirigidos limitados, no muy claro si se debe a efecto directo del fármaco o a la lipoatrofia.	Hormona del crecimiento Análogo de liberador de hormona del crecimiento. Metformina
Dislipemia	No efecto probado de la dieta y ejercicio	Retirada de IP y/o de tAN. Pravastatina, dosis bajas de atorvastatina o rosuvastatina.
Resistencia insulina-Diabetes mellitus	La glucosa en ayunas es una herramienta pobre para el diagnóstico. Considerar sobrecarga oral de glucosa en los pacientes de alto riesgo.	Seguir las guías de tratamiento de la diabetes.
Enfermedad cardiovascular	La retirada del TARGA aumenta el riesgo. Los factores de riesgo tradicionales aumentan el riesgo de forma más importante que el TARGA.	Calcular el riesgo cardiovascular total contabilizando todos los factores de riesgo.
Hepatotoxicidad	Nevirapina debe ser iniciada en pacientes naïve con CD4<400 cel/ul en hombres y < 200cel/ul en mujeres. Didanosina puede producir fibrosis hepática, hiperplasia nodular regenerativa e hipertensión portal.	
Hipersensibilidad	La hipersensibilidad al abacavir ligada al haplotipo HLA B* 5701.	El estudio molecular del HLA puede evitar la mayoría de los casos de hipersensibilidad.
Osteoporosis	Tenofovir asociado con mayor riesgo de osteopenia a los 3 años, pero no con mayor riesgo de fractura. Papel desconocido de screening de rutina (denSIDAd mineral ósea).	Alendronato
Nefrotoxicidad	Tenofovir asociado con riesgo aumentado de nefrotoxicidad.	
Reacción secundaria a inyección de enfuvirtide	Ocurre en el 98% de los pacientes y no disminuye con el tiempo.	Puede ser menos severo si se emplea dispositivo de inyección sin aguja.

DEXA; absorciometría. tAN; inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos timidínicos.

* Además de la retirada del fármaco, no iniciarlo en los pacientes de alto riesgo.

4. ENFERMEDAD RENAL EN VIH.

a. Nefropatía asociada al VIH (NAVIH).

En 1984, se describieron numerosos casos de una forma única y rápidamente progresiva de glomerulonefritis focal colapsante en pacientes con SIDA (80-82). El característico “colapso” del glomérulo fue primeramente descrito en un paciente no infectado por VIH (83), pero la forma glomerulonefritis focal colapsante asociada al VIH se distingue por la presencia de una dilatación tubular microquística y una inflamación intersticial (84). Aunque la nefropatía asociada al VIH (NAVIH) se describió inicialmente en el seno de la infección por VIH avanzada, se descubrió de forma temprana que la glomerulonefritis focal colapsante podía preceder al desarrollo de síntomas clínicos sugestivos de SIDA (85). La NAVIH afectaba fundamentalmente a individuos de origen africano (85, 86). Los estudios sugerían además que el VIH-1 podía infectar el riñón o las células del epitelio renal en la NAVIH (87, 88). La evidencia definitiva de la infección de las células del epitelio renal por el VIH-1 no se tuvo hasta el año 2000 (89). A pesar de la rápida progresión a enfermedad renal crónica terminal (ERCT) y muerte entre los pacientes con NAVIH (85), la enfermedad renal recibió escasa atención comparado con las infecciones oportunistas y tumores definatorios de SIDA en los primeros 10 años de la epidemia.

Se han hecho avances importantes en el conocimiento de la patogénesis de la NAVIH. La reciente identificación del alelo ApoL1 como factor clave en la susceptibilidad genética representa un hallazgo crítico para comprender la mayor susceptibilidad de la raza negra a la NAVIH y otras enfermedades renales (90, 91). El descubrimiento de que el VIH puede infectar las células renales del epitelio tubular mediante infección directa célula-célula es también un hallazgo importante (92). Sin embargo, es necesario continuar investigando para llegar a comprender las complejas interacciones que existen entre la propia susceptibilidad genética, los factores virales y la respuesta del huésped que condicionan la NAVIH. Además los hallazgos sobre la NAVIH, permitirán entender mejor la susceptibilidad de la raza negra a la enfermedad renal en general.

A pesar de los progresos científicos en el esclarecimiento de la patogénesis de la NAVIH, las recomendaciones actuales del tratamiento se basan en datos observacionales y ensayos clínicos no controlados/aleatorizados. La disminución en la incidencia de ERCT asociada al VIH después de la introducción del TARGA, sugiere fuertemente el papel determinante del TARGA en el tratamiento de la NAVIH (93), que es apoyado por la mejoría clínica e histológica en los casos que se han documentado, y por los estudios de cohortes retrospectivos (94).

En un primer estudio longitudinal de factores asociados con la incidencia de NAVIH, realizado por Lucas et al (95), se encontró una incidencia del 1% en las persona de raza Afroamericana, la presencia de SIDA confería un riesgo aumentado por 5 veces de tener NAVIH. Hubo una disminución del 50% en la incidencia de NAVIH entre 1998-2001 comparado con los años 1995-1997. Aunque la introducción del TARGA ha tenido un impacto significativo en la epidemiología de la enfermedad renal asociada al VIH, el tratamiento antirretroviral parece que tiene un efecto protector sólo parcial (93).

Otra opción terapéutica en pacientes con NAVIH es el bloqueo del sistema renina-angiotensina mediante inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina 2 (ARA-2). Los datos de estudios observacionales sugieren que los IECA y los ARA-2 tienen en los pacientes con NAVIH un efecto antiproteinúrico y renoprotector, comparable al observado en otras nefropatías (96), y pueden retrasar la progresión de la insuficiencia renal. Algunos estudios han mostrado un descenso de la proteinuria y una tendencia a la estabilización o el enlentecimiento del daño renal en los pacientes con NAVIH tratados con esteroides. Sin embargo, el tratamiento esteroideo puede acompañarse de efectos secundarios importantes y frecuentes, sobre todo en los enfermos con mayor deterioro de la inmunidad (97).

Esto puede que refleje la combinación de una eficacia incompleta, adherencia subóptima, y ausencia de acceso universal al TARGA. Además el TARGA a largo plazo puede complicarse por nefrotoxicidad directa o alteraciones metabólicas que se relacionan con el desarrollo de insuficiencia renal crónica (IRC), tales como HTA, y DM (98, 99).

b. Otras formas de afectación renal en pacientes con infección por VIH.

Además de la NAVIH, los pacientes con infección por el VIH pueden presentar nefropatías glomerulares, vasculares, tubulointersticiales y obstructivas relacionadas con el propio virus, con los fármacos o con las infecciones que presentan (tabla 2).

Tabla 2. Principales enfermedades renales en el paciente con infección por el VIH

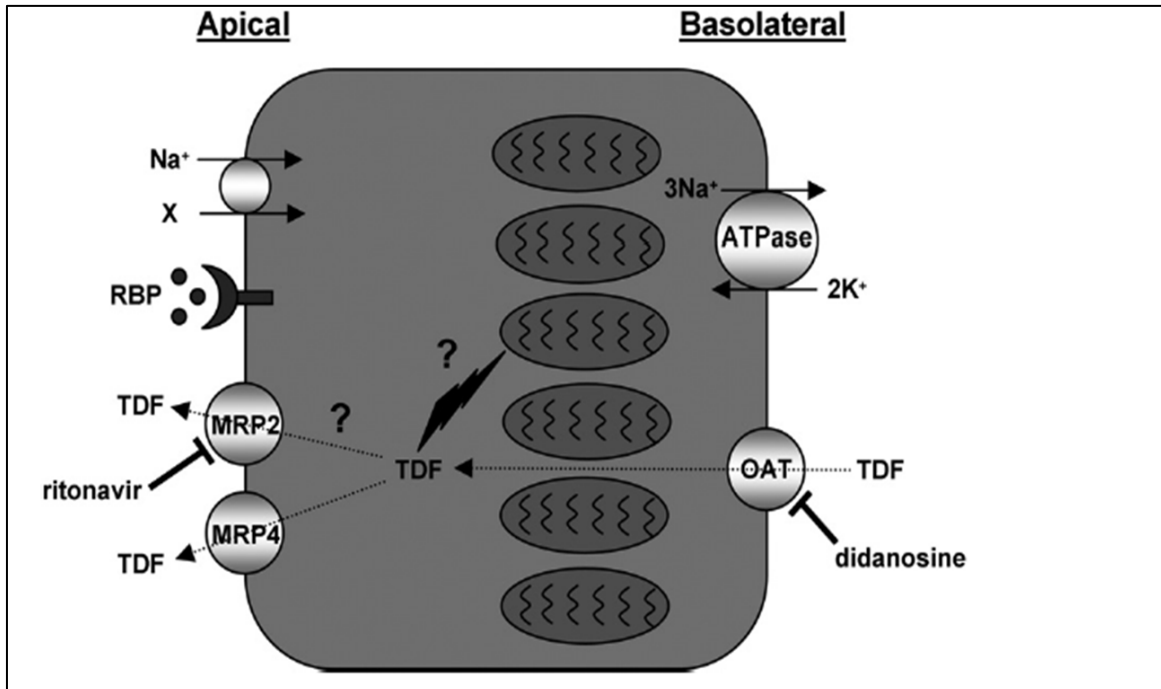
<p>Nefropatías glomerulares y vasculares</p> <p>Nefropatía asociada al VIH</p> <p>Glomerulonefritis por depósito de inmunocomplejos</p> <ul style="list-style-type: none">-Glomerulonefritis membranoproliferativa- Nefropatía por IgA- Glomeruloesclerosis segmentaria y focal no colapsante- Glomerulonefritis membranosa- Glomerulonefritis aguda postinfecciosa- Nefropatía similar a la nefropatía lúpica <p>Nefropatía diabética</p> <p>Neuropatía hipertensiva</p> <p>Microangiopatía trombótica/hipertensión arterial maligna</p> <p>Nefropatías tubulares e intersticiales</p> <p>Necrosis tubular aguda secundaria a enfermedades intercurrentes asociadas con hipoperfusión renal, contrastes yodados o fármacos</p> <p>Nefropatías tubulares por fármacos (foscarnet, anfotericina B, aminoglucósidos, AINEs, TDF)</p> <p>Nefropatías intersticiales asociadas a hipersensibilidad a fármacos (nefritis intersticial inmu- noalérgica)</p> <p>Nefropatías obstructivas intrarrenales o extrarrenales (en ocasiones secundarias a fármacos como sulfadiazina, indinavir o atazanavir)</p> <p>Nefropatías intersticiales asociadas a infecciones (tuberculosis, hongos, <i>Salmonella</i>, <i>Legionella</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, virus)</p> <p>Nefropatías intersticiales por infiltración tumoral (linfomas, mieloma)</p> <p>Rabdomiolisis</p>
--

c. Toxicidad por tenofovir.

Tenofovir se elimina en la orina sin sufrir ninguna modificación a través del filtrado glomerular y secreción tubular. El 20-30% del fármaco es transportado de forma activa a las células del túbulo proximal por transportadores de aniones orgánicos (hOAT1, en menor medida hOAT3) en la membrana basolateral. A continuación el fármaco es secretado a la luz tubular por el transportador de membrana apical MRP-4 y MRP-2 (multidrug resistance proteins, codificadas por los genes ABCC4 y ABCC2, respectivamente). Un gran número de fármacos interacciona con estos transportadores y puede condicionar una entrada excesiva del fármaco, o una retención del mismo, favoreciendo el acúmulo intracelular, aumentando la toxicidad (figura 6).

Se han identificado diversos factores de riesgo para desarrollar nefrotoxicidad con el uso de tenofovir, entre ellos la presencia de IRC previa, la administración junto con otros fármacos nefrotóxicos, un peso corporal bajo, una mayor edad y recuento bajo de linfocitos CD4 (79). En algunos estudios, el antecedente de infecciones oportunistas, la presencia de comorbilidad, la HTA, el dolor crónico (marcador de uso de AINE), el uso simultáneo de didanosina y la coadministración de inhibidores de la proteasa (IP) potenciados (100-103) se han asociado también a un mayor riesgo de nefrotoxicidad con el uso de tenofovir.

Figura 6. Transporte del tenofovir en el túbulo renal proximal. Tomada de A. Hall, Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *Am J Kid Dis*, 2011.



El túbulo proximal presenta una elevada densidad de mitocondrias dispuestas en la zona basolateral que son la diana de la toxicidad por TDF. Una variedad de solutos (X) son reabsorbidos a través de la membrana apical mediante el cotransportador de sodio, que funciona gracias al gradiente de Na^+ generado por la actividad de la bomba de ATP ($\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$). El túbulo proximal es también responsable de la captación de proteínas de bajo peso molecular (como la RBP) del filtrado renal a través de la endocitosis mediada por un receptor. La toxicidad mitocondrial en el túbulo proximal produce una alteración en la reabsorción de proteínas de bajo peso molecular y otros solutos, dando lugar a un síndrome de Fanconi. TDF tenofovir, OAT transportadores orgánicos aniónicos, MRP multidrug resistance transporters, RBP proteína de unión al retinol.

Se han propuesto diferentes mecanismos para explicar la toxicidad relacionada con el tenofovir, particularmente en asociación con los IP. Estos incluyen:

i) toxicidad tubular mediada por los transportadores humanos hOAT1, como la observada con compuestos similares al tenofovir, como el adefovir y el cidofovir. Se ha sugerido que el uso simultáneo de tenofovir y de los IP (especialmente lopinavir/ritonavir), produce por un mecanismo de competición por los transportadores hOAT1 un acúmulo intracelular de tenofovir (104);

ii) inhibición de la secreción de tenofovir en la orina a través de la proteína MRP (multidrug resistant protein) (104). Se ha especulado que la inhibición de MRP por ritonavir podría causar disfunción tubular disminuyendo la salida apical de tenofovir, y facilitando su acúmulo intracelular;

iii) disfunción renal mediada por la depleción de DNA mitocondrial (105, 106). Aunque tenofovir tiene menor afinidad por la DNA polimerasa-gamma que la didanosina, estavudina o zalcitabina, el aumento de los niveles de didanosina, zalcitabina, o estavudina por encima de un rango sería suficiente para producir depleción de DNA mitocondrial con el consiguiente daño mitocondrial, haciendo a las células del túbulo más sensibles a los efectos tóxicos del tenofovir, incluso con niveles en rango de normalidad.

En una revisión reciente de 164 casos de síndrome de Fanconi asociado a tenofovir, el 84% de los pacientes estaba recibiendo simultáneamente un IP, en la mayoría de los casos potenciado con ritonavir (107). Por último, determinados polimorfismos en los genes que codifican las proteínas transportadoras de tenofovir en las células de los túbulos proximales renales, concretamente determinados haplotipos del gen ABCC2 (MRP2) y del gen ABCC4 (MRP4) (108, 109) se han asociado también a un mayor riesgo de nefrotoxicidad con el uso de este fármaco.

Los ensayos clínicos randomizados y los datos post-comercialización del tenofovir, han apoyado la seguridad renal del tenofovir en los individuos VIH infectados relativamente sanos (79, 100). En los primeros ensayos no se observaron casos de síndrome de Fanconi, ni interrupción del fármaco por toxicidad renal (73, 100). Sin embargo, los casos clínicos documentados, estudios observacionales, modelos animales, e incluso cultivos celulares han apoyado la idea de que el tenofovir es nefrotóxico para las células del túbulo proximal (101-103). La diferencia existente entre los ensayos clínicos y los casos clínicos documentados puede explicarse por distintas razones; primero los criterios de inclusión y exclusión de los ensayos clínicos son estrictos, evitan la inclusión de pacientes mayores, con enfermedad VIH avanzada o comorbilidades asociadas; segundo, puede ser que la detección de la toxicidad tubular en grado leve requiera de

un estudio más completo del túbulo para ser detectada (por ejemplo, análisis de orina, fosfato sérico, excreción de proteínas de bajo peso molecular en la orina...) que en muchos ensayos clínicos no se ha realizado; tercero, en la mayoría de los casos documentados los pacientes recibían de forma concomitante junto con el tenofovir didanosina y/o inhibidores de la proteasa potenciados (IP/r), cuando en la mayoría de los ensayos clínicos el tenofovir se combinaba con inhibidores de la transcriptasa no análogos de los nucleósidos (NN), y la didanosina no se permitía de forma específica (110).

La mayoría de los casos documentados de toxicidad renal por tenofovir ha sido una tubulopatía parcial o completa (síndrome de Fanconi) con o sin reducción en la tasa de filtrado glomerular. La disfunción tubular puede preceder al deterioro de la función renal. La proteinuria tubular implica la presencia en la orina de cantidades aumentadas de proteínas de pequeño tamaño molecular que son libremente filtradas por el glomérulo pero reabsorbidas en condiciones normales por el túbulo. Múltiples estudios han documentado la existencia de una disfunción tubular subclínica en los pacientes infectados por el VIH.

El dolor óseo, la osteomalacia o fracturas patológicas también se han notificado en el seno de un síndrome de Fanconi inducido por tenofovir (111).

i. Definición de daño renal.

El aumento en la supervivencia asociado con el empleo de TARGA ha producido mayor énfasis en monitorizar la toxicidad a largo plazo de los fármacos.

La mayoría de los estudios no han encontrado un riesgo aumentado de proteinuria, insuficiencia renal crónica o enfermedad renal crónica terminal (ERCT) que precise diálisis en pacientes VIH en tratamiento con tenofovir comparado con aquellos que reciben otros fármacos (73, 74, 112-115). Esto es esperable de alguna forma, ya que la IRC es una manifestación severa e irreversible que puede tardar años en desarrollarse. La IRC puede ser asintomática hasta que el $FG < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Por lo tanto, el reconocimiento precoz de la enfermedad renal en los pacientes infectados por VIH es ne-

cesario para prevenir la toxicidad renal y la progresión de la misma e iniciar las medidas adecuadas para su manejo; ya que la creatinina sérica puede no elevarse por encima de los valores normales hasta que el FGe sea $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Según cómo se defina la nefrotoxicidad y qué parámetros evaluemos, encontraremos diferentes cifras de incidencia y prevalencia.

Dos estudios han demostrado disfunción tubular por tenofovir, definida por la presencia de al menos dos de los siguientes marcadores urinarios: glucosuria, hiperaminoaciduria, hiperfosfaturia, hiperuricosuria y B2-microglobulinuria, en un 17-22% de los pacientes tratados (frente a un 6% y 12% de los pacientes tratados con otro TARGA o naïve) (108, 116). Algunos estudios han identificado mayor incidencia de hipofosfate-mia en los pacientes en tratamiento con tenofovir (incidencia de fosfato sérico $< 2 \text{ mg/dl}$; 16,7 por 100 personas-año entre los que toman tenofovir frente a 8,0 personas-año de los pacientes que no lo toman; prevalencia 9,8% en los tratados con tenofovir, 6,7% entre los tratados sin tenofovir y 2,6 entre los naïve) (116, 117), reflejando que la hipofosfatemia es relativamente frecuente en los pacientes infectados por VIH (118). La glucosuria se encontró en un 2% de los pacientes tratados con tenofovir con FG normal (119), lo que sugiere que la glucosuria podría ser un test de screening coste-efectivo de la toxicidad renal inducida por tenofovir.

El riesgo de fracaso renal agudo en los pacientes que reciben tenofovir comparado con el grupo de sujetos control se estimó que era de un 0,7% (IC 95%; 0,2-1,2 %) en un meta-análisis reciente (120).

Un estudio retrospectivo de más de 1.000 pacientes infectados por VIH en tratamiento con tenofovir, identificó un 1% de los pacientes en los que la creatinina sérica aumentó $> 120 \text{ umol/L}$ (121). En otro estudio con seguimiento de 4 años de 10.343 pacientes en tratamiento con tenofovir, se objetivó toxicidad renal severa en un 0,5% y un aumento en la creatinina sérica $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$ en 2,2% de los pacientes (79). El estudio observacio-nal SCOLTA de 754 pacientes infectados por VIH tratados con tenofovir, encontró una incidencia de un 2,5% de elevación de la creatinina 1,5 veces el valor normal en una media de 19,5 meses de seguimiento (122). Los valores de corte empleados en estos

estudios para definir nefrotoxicidad claramente infraestiman este efecto adverso. Como recuerdo, los criterios AKIN (AKI Network) (123) definen insuficiencia renal aguda como el aumento en la creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dl durante 48h, o aumento mayor de un 50% en la creatinina sérica respecto a la basal o disminución en la producción de orina por debajo de 0,5 ml/kg/h durante más de 6 horas. Así, un aumento en la creatinina sérica, dentro del rango de la normalidad (ej, de 0,7 a 1 mg/dl) es ya indicativo de daño renal.

Las guías de práctica clínica de NKF-DOQUI (124), consideran insuficiencia renal cuando el filtrado glomerular estimado (FGe) es inferior a 60 ml/min/1.73m² en dos o más mediciones, durante 3 meses, calculado mediante la ecuación abreviada de MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) lo que equivale a IRC estadio 3 según la clasificación de la National Kidney Foundation (125).

La escala de los ACTG (126) considera toxicidad grado 1 (leve) una cifra de creatinina 1,1-1,3 por encima del valor normal; grado 2 (moderada) creatinina 1,4-1,8 por encima del valor normal; grado 3 (severa) creatinina 1,9-3,4 por encima del valor normal y grado 4 (potencialmente letal) creatinina más de 3,4 veces el valor normal, mantenida en dos o más medidas consecutivas.

En otros estudios se han empleado otros parámetros de toxicidad renal tales como elevación de la creatinina sérica $>2,0$ mg/dl respecto a la basal y/o disminución superior al 50% en el FGe respecto al basal (127). En la Cohorte Suiza estudian de forma prospectiva la disminución de 10 ml/min en el FGe por C-G y MDRD, en pacientes naïve y pretratados en tratamiento antirretroviral con y sin tenofovir. El punto de corte de descenso de 10 ml/min en el FG en un año se basa en datos de estudios sobre pacientes diabéticos e hipertensos donde una caída del FG de 10ml/min en un año se considera un signo ominoso de progresión (128).

Algunos estudios de cohortes observacionales que han descrito tasas bajas de toxicidad renal por tenofovir eran de corta duración (129-131). En el metaanálisis reciente de Cooper que incluye 13 estudios (> 5.767 pacientes) describen una pérdida de fun-

ción renal más rápida en los pacientes en tratamiento con tenofovir (-5,4 ml/min) comparado con los que no lo toman (diferencia media en la pérdida de FGe por C-G 3,9 ml/min; IC 95%, 2,1-5,7 ml/min). Sin embargo, un punto fundamental que es el tiempo en el que se produce esta pérdida, no se documenta (110).

ii. **Estimación del daño renal: métodos para medirlo en la práctica clínica.**

Estimación del filtrado glomerular

El FG es una medida directa de la función renal y refleja la masa renal funcionante, correlacionándose con la aparición de síntomas, con la progresión de la enfermedad renal y con las alteraciones estructurales como la fibrosis túbulo-intersticial. Su conocimiento es esencial para la detección y manejo de enfermedad renal aguda y crónica y para la dosificación y ajuste del tratamiento antirretroviral. Los valores normales de FG dependen de la edad, sexo y tamaño corporal, siendo aproximadamente de 130 ml/min/1.73 m² para los varones jóvenes y de 120 ml/min/1.73 m² para las mujeres jóvenes y declinando progresivamente con la edad (se estima que se produce un descenso fisiológico de 1 ml/min por año a partir de la edad adulta). El FG se mide por diferentes métodos.

El aclaramiento de creatinina, calculado a partir de la concentración sérica de creatinina y de su excreción en orina de 24 horas, es el método más empleado para medir la FG. Este método no se ve afectado por la masa muscular pero sí por la secreción tubular (mayor a medida que disminuyen la función renal) por lo que sobreestima el FG real y es además frecuente presentar errores en su recogida, por lo que actualmente se recomienda utilizar en aquellas situaciones inestables en las que la estimación del FG por ecuaciones sea inadecuada.

Las tres ecuaciones que se emplean de forma más frecuente en la práctica clínica para estimar el FG son la de Cockcroft-Gault (C-G), la de MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), y la diseñada por CKD-EPI (125, 132) (tabla 3).

Tabla 3. Estimación de filtrado glomerular.

Marcador	Ecuación	Comentario
4-MDRD (133)	$FGe = 186 \times CrS - 1.154 \times edad - 0.203 \times 0.742$ si mujer $\times 1.212$ si raza negra	-Práctico con $FGe < 60$ mL/min/1.73m ² -Infraestima FG cuando $FGe \geq 60$ mL/min/1.73 m ² -Validación limitada en pacientes VIH a un estudio pequeño
Cockcroft-Gault (132)	$CrCl = ([140 - edad] \times peso) / (72 \times CrS) \times 0.85$ si mujer	-Práctico con $FGe < 60$ mL/min/1.73 m ² -Sobreestima FG actual cuando $FGe \geq 60$ mL/min/1.73 m ² -Validación limitada en pacientes VIH a un estudio pequeño
CKD-EPI (134)	$FGe = 141 \times \min(CrS/\kappa, 1)^\alpha \times \max(CrS/\kappa, 1) - 1.209 \times 0.933$ edad $\times 1.018$ si mujer $\times 1.159$ si raza negra Donde κ es 0.7 para hombres y 0.9 para mujeres; α es -0.411 para hombres y -0.329 para mujeres; min indica mínimo de CrS/κ o 1; y max indica máximo de CrS/κ o 1.	-Validez similar que MDRD con $FGe < 60$ mL/min/1.73 m ² -Más precisa que MDRD especialmente cuando $FGe \geq 60$ mL/min/1.73 m ² -Sobreestima FG actual cuando ≥ 60 L/min/1.73 m ² , pero en menor nivel que el MDRD. -No ha sido validada en población infectada con VIH

Abreviaturas: FGe, tasa de filtrado glomerular estimado; CrS creatinina sérica; CrCl, aclaramiento estimado de creatinina; Cis C, cistatina C sérica. Unidades: Cr S en mg/dL, CisC en mg/L, edad en años, peso en Kg.

Fórmula de Cockcroft-Gault

La ecuación de Cockcroft-Gault está basada en un estudio de 249 varones hospitalizados (con aclaramientos de creatinina entre 30 y 130 ml/min) que demostró muy buena correlación con el aclaramiento de Creatinina en ml/min, aunque puede sobrestimar el FG en pacientes en rango normal (132). La fórmula es:

$$FG = (140 - \text{edad [años]} \times \text{peso [kg]} \times [0,85 \text{ si es mujer}]) / (72 \times Cr [mg/dl])$$

Se emplea de forma frecuente para valorar la función renal en estudios farmacocinéticos y por ello es ampliamente utilizada para el ajuste de fármacos en la insuficiencia renal.

Ecuación MDRD

La ecuación MDRD (modification of diet in renal disease) estima el FG corregido para la superficie corporal y es recomendada por la National Kidney Foundation como herramienta de elección para la medida de FG (125). Se deriva de un estudio con 1.628 pacientes con nefropatía crónica (FG 20- 60ml/min/1,73 m²), aunque el estudio no incluía pacientes diabéticos y los pacientes ancianos, infectados por VIH, o con proteinuria severa, se excluyeron. Desde su publicación, la fórmula abreviada MDRD, que emplea sólo 4 variables de las que se incluían en la ecuación inicial (sin albúmina ni peso) (125), se ha empleado con mayor frecuencia en la práctica clínica. La fórmula es:

$$\text{FG (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Cr [mg/dl]})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203} \\ \times (0,742 \text{ si es mujer}) \times (1,21 \text{ si es afrocaribeño})$$

Ecuación CKD-EPI

En 2009 se presentó una nueva ecuación para estimación del FG, descrita por la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Los autores desarrollaron esta nueva ecuación combinando datos de 8.254 pacientes con FG medido en 10 estudios observacionales, como una mejor alternativa a los test de screening habituales en pacientes con función renal relativamente bien preservada. La idea era encontrar una ecuación que estimase el FG a partir de la creatinina con igual precisión que el MDRD para FG < 60 ml/min/1.73m² y con mayor exactitud para FG > 60 ml/min/1.73 m². La fórmula es:

$$\text{FGe} = 141 \times \min(\text{CrS}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Cr S}/\kappa, 1) - 1.209 \times 0.933 \text{ edad} \\ \times 1.018 \text{ si mujer} \\ \times 1.159 \text{ si raza negra}$$

Donde κ es 0.7 para hombres y 0.9 para mujeres; α es -0.411 para hombres y -0.329 para mujeres; min indica mínimo de CrS/ κ o 1; y max indica máximo de CrS/ κ o 1.

La estimación del FG a través de la creatinina sérica en los pacientes infectados por VIH puede conllevar importantes errores debido a su metabolismo alterado, alteraciones

de la composición corporal, y exposición a múltiples fármacos que afectan la secreción tubular de creatinina (135, 136). Como sucede en la población general, la precisión de los métodos que estiman el FG disminuye a medida que aumenta el FG. De forma global, la ecuación MDRD es más precisa a la hora de estimar el FG que la de C-G.

Dado el gran impacto de la enfermedad renal en estos pacientes, estos hallazgos pueden ser de gran importancia en la práctica clínica diaria. La mayor precisión de la ecuación CKD-EPI podría mejorar la toma de decisiones en los pacientes con disminución de la función renal. De forma concreta, el menor sesgo reduciría la tasa de falsos diagnósticos de insuficiencia renal estadio 3 ($FG < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) en los pacientes sin insuficiencia renal ($FG \text{ medido} > 60 \text{ ml/min/ 1.73 m}^2$ y ausencia de marcadores de daño renal) (134).

Sin embargo, todavía son necesarios estudios para establecer la utilidad de la nueva ecuación CKD-EPI y sus limitaciones en el contexto de la infección por VIH (137).

La ausencia de una reducción del FG no descarta la existencia de IRC, pues diversas enfermedades renales, sobre todo en sus etapas iniciales, pueden cursar con tasas de FG normales o incluso elevadas. Por ello, junto a la estimación del FG, es necesaria la determinación de marcadores urinarios de daño renal, como la proteinuria y la glucosuria.

Proteinuria o parámetros urinarios

La proteinuria o presencia de proteínas en orina por encima de los límites máximos fisiológicos ($>150 \text{ mg/1.73m}^2/\text{d}$) es uno de los indicadores más precoces de enfermedad renal, traduciendo una alteración en la permeabilidad de la membrana basal glomerular, o en la reabsorción tubular renal.

Desde el punto de vista cuantitativo, la microalbuminuria se define por la presencia de albúmina en cantidad superior a los 30 mg/d hasta 300 mg/d. La proteinuria propiamente dicha, es la eliminación de proteínas en orina por encima de los 300 mg/d. Se

consideran proteinurias leves las inferiores a los 2 g/d, medias entre 2 y 3,5 g/d, y altas mayores de 3,5 g/d (en rango nefrótico > 3 gr/d).

En función de su origen la proteinuria puede ser glomerular (alteración en la filtración), por sobrecarga filtrada (la elevada concentración de proteínas en plasma determina una mayor filtración que sobrepasa la capacidad de reabsorción por el túbulo proximal, generalmente son de bajo peso molecular como en las gammapatías monoclonales) y tubular (generalmente, esta última con <2 g/día y con mayor proporción de proteínas de bajo peso molecular, como la beta-2 microglobulina, y menor proporción de albúmina).

La presencia de proteinuria en niveles relativamente bajos es un marcador precoz no sólo de progresión y aparición de insuficiencia renal sino de eventos cardiovasculares e incluso mortalidad. La microalbuminuria es un hallazgo frecuente en los pacientes con infección por VIH, ya que hasta un tercio de los pacientes la presentan a pesar de niveles normales de creatinina (138).

Por todo ello, resulta imprescindible la determinación de proteinuria en estos pacientes.

Métodos para determinación de proteinuria:

a. Recogida de orina de 24h

Medir la cantidad de proteína excretada en la orina recogida durante 24 horas. Se considera el método de referencia para medir la proteinuria pero es imprecisa debido a que está sujeta a errores en la recogida (por exceso/por defecto).

b. Tira reactiva

En la actualidad, la tira reactiva colorimétrica permite diagnosticar si hay o no proteinuria y aproximadamente en qué rango puede estar según la cantidad de cruces: trazas 150-300 mg/l; (+) 300-1.000 mg/l; (++) 1,0-3,0 g/l; (+++) 3-10 g/l, y (++++>) > 10 g/l.

Si es positiva habrá que descartar procesos que puedan dar falsos positivos, como infecciones de orina, incluso con orina diluída y proteínas diferentes de la albúmina. Aunque es una herramienta útil de screening, la microalbuminuria no es detectada por las tiras reactivas. En un estudio de 166 pacientes infectados por VIH en los que se realizó una tira reactiva en la orina y un cociente en orina de proteína-creatinina en un período de 48h, hasta en un 21% de los pacientes con niveles bajos pero significativos de proteinuria (300 a 999 mg/g de creatinina), no se detectó por la tira reactiva de orina (139).

Las tiras reactivas son de elección para el muestreo en pacientes asintomáticos, pero tras descartar falsos positivos, sus resultados deben ser confirmados en una recogida de orina de 24 horas.

c. Cocientes albúmina- creatinina y/o proteínas-creatinina

La medición del cociente albúmina-creatinina o de proteínas-creatinina en una muestra aislada de orina ofrece una estimación adecuada de la excreción urinaria de proteínas o albúmina en 24 horas. Además el cociente albúmina-creatinina en orina se correlaciona adecuadamente con la albuminuria en orina de 24 horas. Estos cocientes se han propuesto para el despistaje de proteinuria de origen glomerular (140).

Las guías de la IDSA recomiendan el uso de tiras reactivas en orina como método de despistaje (141), mientras que la NFK (National Kidney Foundation) recomiendan las tiras reactivas específica para albúmina o los cocientes de albúmina-creatinina(125).

Estimación del daño tubular.

Las tubulopatías se definen como alteraciones clínicas en las que existe una disfunción tubular específica con escasa o nula afectación de la función glomerular en estadios precoces. En el túbulo proximal se reabsorben las dos terceras partes del agua, el cloruro y el sodio y prácticamente todo el bicarbonato, azúcares, aminoácidos y péptidos filtrados. Las disfunciones tubulares pueden ser simples o complejas, según se afecte el transporte tubular de una o varias sustancias. La disfunción tubular renal múltiple o Síndrome de Fanconi se caracteriza por un trastorno en la reabsorción de glucosa,

aminoácidos, fosfato y con frecuencia bicarbonato, acompañada o no de otras anomalías (proteinuria tubular, hiperuricosuria, etc). Actualmente, el término Síndrome de Fanconi se utiliza para designar cualquier disfunción tubular proximal compleja, sea completa o parcial, independientemente de las etiologías responsables.

Múltiples estudios han descrito una alta prevalencia de alteraciones tubulares en los pacientes VIH. Las alteraciones tubulares, incluso en grado avanzado, pueden pasar desapercibidas hasta que se afecte la función glomerular; por lo tanto, es necesario un método de despistaje específico y precoz. La disfunción tubular puede además producir trastorno de la mineralización ósea, que puede estar mediado por un incremento en la pérdida de fosfato, acidosis metabólica o aumento en la producción de la parathormona (142, 143).

Teniendo en cuenta que muchas de estas tubulopatías no se detectan hasta la afectación de la función glomerular salvo búsquedas específicas, es preciso su conocimiento para evitar su progresión.

Marcadores de alteración tubular.

Suero

Fosfato sérico

Las alteraciones en la homeóstasis del fósforo (P) se producen cuando existe una alteración en el balance glomerulotubular. Aproximadamente el 80-85 % del fósforo filtrado se reabsorbe a nivel del túbulo proximal.

La hipofosfatemia es uno de los trastornos electrolíticos más habitualmente asociados al VIH. En la era del TARGA se ha llegado a describir hasta en un 30% de pacientes, posiblemente por la implicación que tienen algunos antirretrovirales, especialmente el tenofovir. Dentro de las causas de hipofosfatemia se incluyen la desnutrición, alcoholismo, pérdidas gastrointestinales, osteomalacia, hiperparatiroidismo y síndrome de Fanconi, aunque muchas veces puede ser multifactorial (144, 145). Se ha discutido si la determinación de fosfato sérico puede ser útil para monitorizar la aparición de tubulopatía, pero como se ha comentado la hipofosfatemia es una alteración hidroelectrolí-

tica sensible pero muy poco específica, dado su origen multifactorial y hay que valorar las cifras de fósforo en conjunto con niveles de vitamina D3 (25-hidroxicolecalciferol) y de PTH (parathormona), además de confirmarla (146, 147).

Orina

Fosfaturia

En el túbulo proximal se produce la reabsorción de entre el 80-85% del fosfato filtrado. La hiperfosfaturia de origen renal se debe por tanto a la disminución de la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal.

Podemos calcular la pérdida urinaria de fósforo mediante:

- el cálculo del porcentaje de reabsorción tubular de fósforo (%RTP);

$$\% \text{ RTP} = [1 - (\text{P orina} \times \text{Cr plasma}) / (\text{P plasma} \times \text{Cr orina})], \text{ normalmente } \geq 82\%$$

- la excreción total de fosfato (habitualmente inferior a 1200 mg/día), y

- la excreción fraccional de fósforo (habitualmente inferior al 20% o 10% si hay hipofosfatemia).

La hiperfosfaturia se mide habitualmente por el cálculo de la RTP, sin embargo, este índice es dependiente de la fosfatemia, por lo que el índice TmP/FG ($\text{P sangre} - (\text{P orina} \times \text{Cr sangre/Cr orina})$) con valores normales superiores a los 3 mg/dl, es mejor en este sentido.

El cálculo de la fosfaturia mediante la cuantificación en orina de 24 horas de la reabsorción tubular de fosfato es un marcador precoz de tubulopatía proximal, por lo que esta determinación nos puede ayudar a saber si existe algún grado de daño o disfunción tubular (figura 7).

Glucosuria

También la aparición de glucosuria normoglucémica (en ausencia de diabetes) es un marcador sensible de daño tubular, por defecto de reabsorción de glucosa en el túbulo renal.

Aminoaciduria

Se trata de un grupo heterogéneo de aminoácidos por lo que se conoce como aminoaciduria no específica o generalizada.

Uricosuria

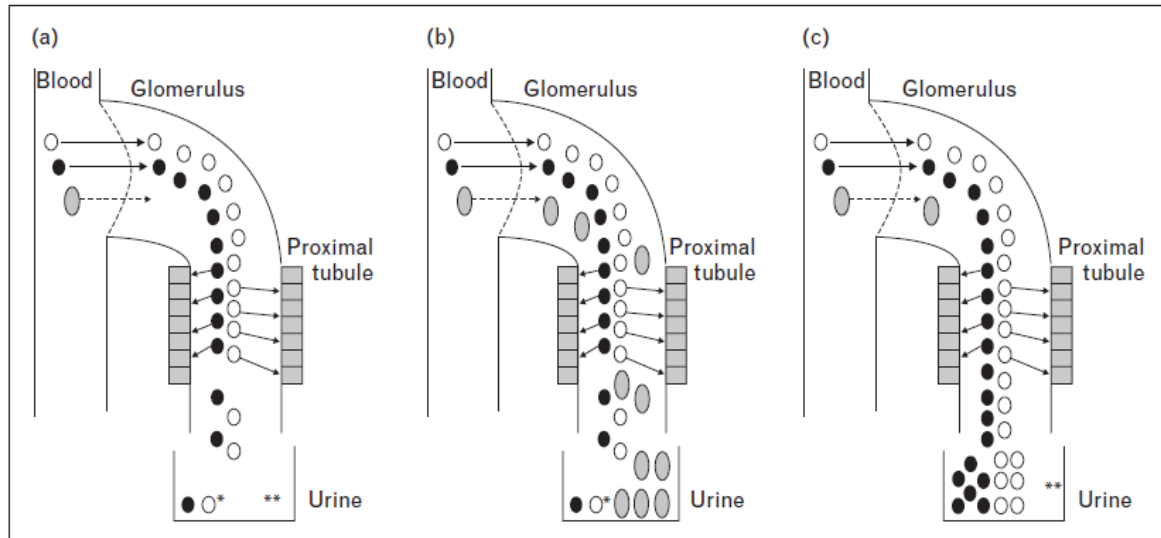
La hiperuricosuria también es marcador de disfunción tubular renal proximal cuando su excreción fraccional supera el valor normal de $7 \pm 2\%$.

Proteínas de bajo peso molecular

Las proteínas de pequeño peso molecular son pequeñas moléculas que son libremente filtradas a través del glomérulo, recuperadas casi completamente del ultrafiltrado y catabolizadas por el túbulo proximal. Por lo tanto, las proteínas de bajo peso molecular están presentes en mínimas cantidades en la orina de individuos con función tubular normal. El aumento de la excreción de estas “proteínas tubulares” indican disfunción tubular, y su concentración urinaria es una medida de la severidad de la disfunción tubular. Como sucede con la proteinuria de origen glomerular, la proteinuria de origen tubular se expresa mejor como un cociente sobre la creatinina en orina para evitar las diferencias debidas a la concentración en la orina (figura 7). Las más estudiadas son las siguientes; proteína de unión al retinol (*RBP, retinol binding protein*), Cistatina C (*Cis C*), β 2-microglobulina (*B2-M*), Lipocalina asociada a la gelatinasa del neutrófilo (*NGAL*), también llamada lipocalina 2 o lipocalina humana de los neutrófilos (*HNL*) y N-acetil- β -D-glucosaminidasa (*NAG*).

En una cohorte observacional, la exposición a tenofovir se asoció con una disminución en la reabsorción de fosfato y un aumento por cinco veces en la concentración urinaria de B2-M a las 12 semanas del inicio del tratamiento (115, 148). Este hecho ha llevado a comprobar si la B2-M es un marcador sensible de disfunción tubular y el aumento de su excreción precede al deterioro en la reabsorción tubular de fosfato o viceversa.

Figura 7. Esquema de la reabsorción de fosfato y de proteínas por el riñón en condiciones normales (a), afectación glomerular (b), afectación tubular (c). Tomada de Post F, Wyatt C and Mocroft A, Biomarkers of impaired renal function, *Curr Opin in HIV and AIDS*, 2010.



El fosfato es libremente filtrado en el glomérulo y activamente reabsorbido del ultrafiltrado por las células del túbulo proximal. La reabsorción del fosfato está regulada, y el exceso de fosfato de la dieta se excreta en la orina, resultando en concentraciones urinarias variables de fosfato. Las proteínas de bajo peso molecular (LMWP) son filtradas y reabsorbidas en el túbulo proximal, en condiciones normales pueden aparecer pequeñas cantidades en la orina. La albúmina y las proteínas de elevado peso molecular (HMWP) no son filtradas libremente, aunque pequeñas cantidades de albúmina pueden estar presentes en la orina en ausencia de enfermedad glomerular. *La concentración urinaria de fosfato varía con la ingesta de fosfato en la dieta **Pequeñas cantidades de albúmina pueden estar presentes en caso de afectación glomerular. O fosfato; ● LMWP; ● albúmina/HMWP

De este modo, parece razonable valorar la función tubular mediante determinación en orina de 24h del balance calcio-fósforo, ya que el cambio en la reabsorción tubular de fosfato es un marcador precoz de tubulopatía proximal, así como parecen prometedores los estudios sobre la cuantificación en orina de B2-M (por la amplia experiencia que se tiene, sensible pero menos específica) y RBP (sensible y más específica en pacientes en TDF). Se ha discutido si la determinación de fosfato sérico puede ser útil para monitorizar la aparición de tubulopatía, pero se ha observado la hipofosfatemia puede tener un origen multifactorial y hay que valorar las cifras de fósforo en conjunto con niveles de vitamina D3 (25-hidroxicoalciferol) y de PTH (parathormona), además de confirmarla (146, 147).

En todo caso, el uso de biomarcadores de disfunción o daño tubular sigue siendo controvertido, con poca información sobre su valor predictivo, sin puntos de corte definidos y aceptados que los asocien a daño tubular progresivo o daño subclínico sin repercusión, por lo que son necesarios más estudios antes de tomar decisiones clínicas.

iii. Consecuencias del daño renal.

Inmunovirológicas

¿Qué consecuencias a largo plazo puede tener el daño renal en la respuesta inmunoviológica? Se sabe que la replicación del virus influye en la función renal, ya que puede contribuir de forma directa al daño, como hemos visto en la NAVIH y otras formas de afectación renal.

Un estudio reciente documentó la asociación entre la carga viral suprimida y la mejoría de la función renal en un amplio rango de FGe (149). Asimismo en otro estudio donde se investiga el efecto de la replicación viral del VIH en la función renal se objetiva que ésta puede mejorar en los pacientes con supresión viral (150). Esto contrasta con otras formas de insuficiencia renal crónica, tales como la producida por la diabetes y la hipertensión, en las que la progresión de la pérdida del FG puede enlentecerse, pero es raro que revierta.

Ahora bien, los pacientes que desarrollan daño renal en relación con el tratamiento, ¿tienen menor recuperación inmunoviológica?. Lo que es probable es que estos pacientes debido a la toxicidad tengan mayores interrupciones del tratamiento, requieran ajuste de dosis de los antirretrovirales, y esto puede repercutir en el control virológico, y por tanto en la recuperación inmunológica.

Mortalidad

Aunque el riesgo que supone la IRC en los pacientes infectados por VIH ha sido bien documentado, existen pocos estudios que hayan valorado las consecuencias de una función renal deteriorada y de la existencia de albuminuria en esta población. En el estudio de Choi et al (140) la afectación renal definida por una disminución en el aclaramiento renal de cistatina C y la existencia de albuminuria supone un aumento de mortalidad en los pacientes infectados por VIH, no reconocido en un número importante de casos debido al empleo del aclaramiento de creatinina para estimar el filtrado glomerular en la práctica clínica. En este estudio los marcadores de daño renal fueron factores de riesgo de mortalidad en los pacientes infectados por VIH, después de tener en cuenta los factores de riesgo de mortalidad habituales en estos pacientes tales como el recuento de CD4, viremia de VIH, coinfección por VHC, infecciones oportunistas, y exposición a fármacos nefrotóxicos así como consumo de tóxicos.

Es posible que la insuficiencia renal conlleve un aumento de la mortalidad por diferentes mecanismos. Tanto la albuminuria como la disminución de la función renal se asocian con la enfermedad cardiovascular, que se ha convertido en una causa importante de mortalidad en la población infectada por VIH, y tanto las complicaciones cardíacas como renales están aumentado a medida que esta población envejece. De forma similar otros estudios han sugerido que la enfermedad renal se asocia con mayor progresión a SIDA y menor ganancia de linfocitos T CD4 (151). Y además en otro estudio se ha visto que la efectividad del TARGA podía comprometerse en el contexto de la insuficiencia renal, debido al menor aclaramiento de los fármacos, dosis inadecuadas, no ajustadas por función renal y aumento de efectos secundarios (152).

Óseas

El significado clínico de la disfunción tubular aislada no está claro. En concreto, no se sabe si esta disfunción tubular aislada identifica un grupo de pacientes en riesgo aumentado de desarrollar un síndrome de Fanconi, osteomalacia o disminución de la densidad mineral ósea.

Múltiples estudios han mostrado evidencia de que dosis altas de tenofovir se asocian con hipofosfatemia, aumento de la fosfatasa alcalina y raquitismo en monos rhesus jóvenes (143). En otro estudio realizado en macacos, se observó que la administración prolongada y a altas dosis de tenofovir se relacionaba con alteraciones típicas del síndrome de Fanconi y osteomalacia. Por lo tanto, algunos autores sugieren que la asociación del tenofovir con el hueso está relacionada de forma indirecta con las alteraciones renales que produce (153). Además tenofovir se ha asociado con una calciuria aumentada y disminución de la densidad mineral ósea así como con fosfaturia y un aumento en la fosfatasa alcalina (148). Earle et al (154) describieron una correlación entre el aumento en la fosfatasa alcalina y disminución de la densidad mineral ósea confirmado por densitometría. Esta disminución de la densidad mineral ósea no se ha confirmado en los estudios de corte transversal (147).

Aunque las guías de práctica clínica recomiendan monitorizar la función renal (148), la mejor estrategia para la detección precoz del síndrome de Fanconi no se ha definido.

¿Es prematuro incorporar la medición de marcadores tubulares en la práctica clínica?. Queda por determinar si la presencia de proteinuria en cantidad moderada permite la identificación de pacientes con mayor riesgo de desarrollar un síndrome de Fanconi o si es perjudicial para el hueso. Es necesario investigar sobre los factores de riesgo (genéticos) para desarrollar proteinuria tubular, los efectos de la disfunción tubular en el hueso, y la utilidad de cuantificar proteinuria de bajo peso molecular en orina como herramienta de screening para diagnóstico de síndrome de Fanconi.

d. Importancia de los factores de riesgo clásicos en la afectación renal en el paciente infectado por el VIH.

Desde la introducción del TARGA, la esperanza de vida de las personas infectadas por VIH ha aumentado de forma significativa. Como consecuencia, otras comorbilidades crónicas influyen de manera importante en su estado de salud y supervivencia.

Además del efecto del propio VIH en el riñón y de la toxicidad asociada al tratamiento antirretroviral hay que tener en cuenta los factores de riesgo clásicos para la enfermedad renal como la edad, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la raza. Diferentes entidades pueden producir IRC. Virtualmente todas las causas de nefropatía pueden producir una disminución crónica del FG y acabar siendo responsables de ERCT. En general, en el mundo desarrollado predominan la diabetes mellitus y la nefroangioesclerosis como causas de IRC, mientras que en los países en vías de desarrollo predominan las glomerulonefritis y las enfermedades relacionadas con infecciones. También existen diferencias raciales en cuanto a la prevalencia de IRC, de forma que es más elevada en individuos de raza negra y también en los indios americanos y en individuos del sudeste asiático. Además hay diferencias importantes en la causa de la IRC, la HTA es la causa más frecuente de ERCT en negros mientras que la diabetes es la causa más frecuente en el resto de grupos étnicos.

Debido al aumento de la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH, nos encontramos con una población infectada por el VIH que está envejeciendo, de modo que el número de personas mayor de 60 años se ha multiplicado por diez veces en los últimos diez años (155). Se estima que para el año 2015, el 50% de la población con infección VIH/SIDA será mayor de 50 años de edad (156). Aunque los pacientes mayores pueden conseguir una supresión virológica adecuada, el beneficio inmunológico del TARGA puede ser menor en comparación con los pacientes más jóvenes (157-159). Las comorbilidades son más frecuentes en los pacientes mayores y pueden tener un impacto en el manejo de la infección por el VIH en estos pacientes. La prevalencia de insuficiencia renal crónica en la población mayor/anciana se aproxima al 50% (160). Se estima que se produce un descenso fisiológico en el FG de 1 ml/min por año a partir de la edad adulta.

La diabetes mellitus y la hipertensión son las dos causas más frecuentes de insuficiencia renal crónica en la población general. Aumentan el riesgo de IRC por 10 veces y suponen un 71% de todos los casos de ERCT (161). Las complicaciones metabólicas del TARGA y el envejecimiento de la población infectada hacen sospechar que el daño re-

nal secundario a diabetes e hipertensión puede tener cada vez mayor importancia en los pacientes infectados por el VIH (161). En algunas series de biopsias renales de pacientes con infección por el VIH se ha comunicado la presencia de nefropatía diabética en el 6% de los casos y nefropatía hipertensiva con nefroangioesclerosis en el 4% (162). La prevalencia de DM fue de un 14% en el Multicenter AIDS Cohort Study, cuatro veces más frecuente que en los pacientes seronegativos (163) y se asoció con la exposición acumulada a inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (AN) pero no a IP (77) . Entre estos pacientes incluidos en el Multicenter AIDS Cohort Study, la prevalencia de HTA era tres veces más frecuente para los individuos infectados por VIH que para los controles de la misma edad y sexo (34,2% vs 11,9%; $p < 0,001$), y los pacientes hipertensos con infección por VIH tienen con mayor frecuencia resistencia a la insulina y síndrome metabólico (64,3% vs 16,9%, $p < 0,001$)(164).

Con las comorbilidades asociadas de la hipertensión y la diabetes, más frecuentes según se envejece, es razonable considerar que la prevalencia de la insuficiencia renal en los pacientes infectados por VIH mayores (ancianos) aumente en la próxima década. Esto tiene importantes implicaciones para los pacientes y los médicos ya que la insuficiencia renal afecta al aclaramiento de los fármacos y aumenta el riesgo de toxicidad (165), así como la fuerte correlación que existe entre la IRC y mayor morbi-mortalidad de origen cardiovascular.

La raza es otro factor de riesgo importante de IRC. Las personas de raza negra suponen el 10% de la población general en los EEUU, pero $> 30\%$ de los pacientes con ERCT (161). Los hombres jóvenes de raza negra tiene un riesgo aumentado por 11 veces de insuficiencia renal crónica, comparado con hombres de raza blanca y edad similar (166). Cinco nuevos casos de ERCT se desarrollan por cada 100 casos de IRC en personas de raza negra, mientras que sólo se desarrolla 1 nuevo caso de ERCT por cada 100 pacientes con IRC de raza blanca (166) .

Otros factores de riesgo de IRC en los pacientes infectados por VIH son la carga viral elevada, recuento bajo de linfocitos CD4, y la coinfección por el virus de la hepatitis C

(VHC) (138). La incidencia de alteraciones renales y enfermedad glomerular en la población coinfectada por el VIH/VHC es desconocida. Un meta-análisis reciente sugiere que la coinfección por el VHC se asocia con un riesgo aumentado de enfermedad renal hasta del 50% (de proteinuria en un 15%, y fallo renal agudo en un 64%) comparado con la infección por VIH aislada (167). En un estudio que valora el riesgo de IRC y la mortalidad en una cohorte de veteranos se observó un aumento gradual en la prevalencia de coinfección por VHC a medida que empeoraba el FGe, desde un 39% en aquellos individuos con FG normal hasta un 60% en aquellos con FGe < 15 ml/min. Hay que tener en cuenta múltiples razones que expliquen este hallazgo, como es la asociación conocida entre la hepatitis crónica por VHC y daño renal agudo, proteinuria, IRC y ERCT (168, 169) y otros factores de riesgo para IRC que son más comunes en los pacientes coinfectados por VHC (170). Los resultados de este estudio de veteranos demuestran que los pacientes coinfectados por VHC presentan mayores tasas de IRC y mortalidad que aquellos mono infectados.

III. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

La potencial toxicidad renal a largo plazo de los antirretrovirales probablemente está infraestimada en los pacientes infectados por VIH y no siempre es reversible (171), lo que sugiere la posibilidad de daño renal permanente. Además, las diferentes complicaciones metabólicas junto con el progresivo envejecimiento de la población infectada por VIH puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal crónica vascular en los pacientes en tratamiento antirretroviral.

La identificación de los pacientes con enfermedad renal preexistente, que están en riesgo aumentado de toxicidad y daño renal, permite una dosificación correcta de los fármacos en uso, obliga a una monitorización cercana y evita el uso de medicaciones potencialmente nefrotóxicas.

No hay consenso sobre qué método es más adecuado para monitorizar el filtrado glomerular en la población infectada por VIH, y la correlación existente entre las diferentes fórmulas difiere en función de que tengamos una función renal “preservada” o no ($FGe < \text{ó} > 60 \text{ ml/min /1.73m}^2$).

Por todo ello, consideramos fundamental evaluar en nuestro medio con qué frecuencia se produce daño renal en los pacientes con infección por el VIH que reciben tratamiento antirretroviral, así como los factores que influyen en su aparición.

OBJETIVOS

Primario

1. Evaluar la incidencia y prevalencia de daño renal en una población de pacientes con infección por el VIH.
2. Estudiar los factores de riesgo asociados a su aparición.
3. Estudiar las características de la población a estudio.

Secundarios

1. Estudio del daño renal en subgrupos de pacientes:
 - Pacientes naïve
 - Pacientes coinfectados por el VHC
 - Pacientes con estudio de función tubular
2. Correlación entre los métodos que estiman el FG.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional de cohortes prospectivo y longitudinal. La recogida de datos se realizó de forma prospectiva en las consultas externas de VIH del Hospital Ramón y Cajal según los pacientes cumplieren o no los criterios de inclusión y de exclusión. De forma retrospectiva se recogieron los datos ausentes en la historia clínica.

POBLACIÓN A ESTUDIO

La población a estudio estaba formada por pacientes con infección por VIH en seguimiento en la consulta de VIH del Hospital Ramón y Cajal de Madrid. La consulta de VIH es una consulta monográfica que garantiza la homogeneidad en cuanto al cuidado de los pacientes y la recogida sistemática de tanto la información clínica como analítica. Se incluyeron los pacientes que cumplieron los siguientes criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

1. Infección por el VIH-1 documentada por ELISA y Western Blot
2. Pacientes con edad superior o igual a 18 años
3. Pacientes pretratados y pacientes naïve, con inicio de tratamiento antirretroviral de gran actividad a partir del 1 de enero de 2008 y hasta diciembre de 2011 en consultas externas de VIH del Hospital Universitario Ramón y Cajal
4. Seguimiento en consultas externas durante al menos 3 meses

Criterios de exclusión:

1. Insuficiencia renal crónica secundaria a nefropatía diabética, hipertensiva.
2. Pacientes en ensayos clínicos con fármacos no comercializados durante el período de observación del estudio.

LOCALIZACIÓN DEL ESTUDIO

Consultas externas de VIH del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid.

El Hospital Universitario Ramón y Cajal es un centro hospitalario público, dependiente de la Comunidad de Madrid, situado en la zona norte de Madrid. En la consulta monográfica de VIH del Hospital Ramón y Cajal hay aproximadamente 2200 pacientes en seguimiento, de los cuales el 80% están recibiendo tratamiento antirretroviral.

PERÍODO DE ESTUDIO

El estudio se ha realizado en el período de tiempo comprendido entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2011.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variables dependientes

Daño renal definido por la presencia de por lo menos uno de los siguientes criterios:

- **Crónico:**
- FGe < 60 ml/min/1.73m² en dos o más mediciones consecutivas, separadas tres meses, lo que constituye el estadio 3 de insuficiencia renal crónica (IRC) según las guías de práctica clínica de NFK-DOQI, calculado mediante las ecuaciones de MDRD (124).
- **Agudo:**
- Un aumento en la creatinina sérica por encima de 1,5 mg/dl o un incremento de 0,5 mg/dl en la creatinina sérica basal, mantenida en dos medidas consecutivas, lo que reúne los criterios de fracaso renal agudo (FRA) por la definición de los AIDS Clinical Trials Group (ACTG)(126).
- Descenso del FGe $>10\%$ a los 6 meses respecto al FG basal, estimado mediante la ecuación abreviada de MDRD y CKD-EPI.

- Descenso del FG >25% a los 12 meses de seguimiento respecto al FG basal, estimado mediante la ecuación abreviada de MDRD y CKD-EPI.

Las definiciones de daño renal hacen referencia a diferentes aspectos del deterioro de la función renal y han sido empleadas en la literatura. La definición de NKF-DOQI hace referencia a un daño renal cónico en el que pueden influir factores relacionados con el envejecimiento de los pacientes, la aparición de HTA y de DM.

El descenso del FG > 25% a los 12 meses se ha empleado con frecuencia en la literatura para hablar de daño renal, considerando que se trata de una medida más sensible que la definición de daño renal de la NKF-DOQI (FGe < 60 ml/min/1.73m² consecutivamente, durante 3 meses), sobre todo, si se trata de una población con función renal preservada. Y es también una medida más precoz, lo que permite, si se detecta daño renal, actuar, modificando por ejemplo el tratamiento que reciba el paciente (172, 173).

Las definiciones del descenso del FGe >10%, y >25% son de daño renal agudo, y los factores relacionados en su aparición puede ser diferentes y estar más en relación con precipitantes como fármacos nefrotóxicos, depleción de volumen, descompensación hepato-renal, sepsis... y si se corrigen, no progresar a daño renal crónico. Cada vez cobra más importancia el fracaso renal agudo en el desarrollo y aparición, no sólo de insuficiencia renal crónica a largo plazo, sino de complicaciones cardiovasculares (174).

El “descenso rápido” del filtrado glomerular se ha relacionado con un aumento de la mortalidad por todas las causas. Por tanto, es importante considerar no sólo la función renal, sino la trayectoria de la misma, ya que se ha relacionado con el riesgo cardiovascular (175) . Considerando que, de forma fisiológica el descenso esperado del FG anual es de 1 ml/min/m², se ha hablado de deterioro rápido de función renal cuando el descenso anual del FG es superior a 3 ml/min/m² (176), o también si se produce un descenso de 10 ml/min/m² en un año . La decisión de adoptar este punto de corte se basa en estudios sobre pacientes diabéticos e hipertensos donde una caída del FG de 10 ml/min en un año se considera un signo ominoso de progresión en pacientes con nefropatía diabética o hipertensiva (128). En el presente trabajo se ha considerado un

“descenso rápido” del FG cuando a los 6 meses se produce caída del FG > 10% respecto del FGe basal, porque en algunos estudios se ha objetivado en estos primeros meses de inicio de tratamiento un descenso más marcado del FG, que luego se estabiliza (177).

El daño renal se evaluó mediante la recogida de la creatinina (Cr) y el FGe estimado por la ecuación MDRD abreviada o 4-MDRD (incluye las 4 variables edad, sexo, peso y raza) ofrecida por el laboratorio de bioquímica a partir del año 2006), y estimada mediante la calculadora disponible en:

http://nephron.org/cgi-bin/MDRD_GFR/cgi.

Se estimó el FG de forma basal en los pacientes en los que se disponía del peso y la talla, mediante la ecuación de Cockcroft-Gault (C-G), calculadora disponible en:

<http://nephron.org/cgi-bin/CGSI/cgi>.

y mediante la ecuación de CKD-EPI mediante la calculadora disponible en:

<http://qxmd.com/calcute-online/nephrology/ckd-epi-egfr>.

Para obtener el descenso del FG durante el seguimiento se calculó en valor absoluto el cambio del FG entre el momento basal y los 3, 6 y 12 meses.

También se estimó el descenso del FG > 50% respecto del basal en una o más medidas, lo que reúne los criterios de riesgo, daño, fallo, pérdida e insuficiencia renal (RIFLE) (178) .

En un subgrupo de la cohorte se disponía de estudio de orina de 8-24 horas por lo que se decidió analizar si existían datos de alteración tubular. Estos pacientes tenían solicitado el estudio de orina por alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico, lo que sesga los resultados, y no es posible por lo tanto, hablar de incidencia de daño tubular aislado. Se definió **alteración tubular aislada** como dos o más alteraciones de la siguientes (116);

- descenso de la RTP < 82%
- hipofosfatemia (fósforo < 2,5 mg/dl confirmado en dos ocasiones)
- glucosuria en ausencia de hiperglucemia (≥ 250 g/dl)

- proteinuria (≥ 100 mg/dl)
- fosfaturia (> 1.200 mg por día)

Variables independientes

Epidemiológicas:

- edad (años)
- sexo
- raza (caucásica, negra, hispánica, asiática)
- vía de contagio de la infección VIH (UDPV, heterosexual, homosexual, otras)

Clínicas:

- coinfección por el VHC (serología positiva y detección por PCR positiva del material genético viral)
- grado de fibrosis medido por elastometría de transición (Fibroscan®) según los criterios de Castera et al (179)
- hipertensión arterial (HTA)
- diabetes mellitus (DM)

Antropométricas:

- talla
- peso
- IMC ($\text{peso}/\text{talla}^2$)

Biológicas:

- nadir de linfocitos T CD4 ($\text{células}/\text{mm}^3$) absoluto y porcentual, se realizó por citometría de flujo.
- carga viral VIH máxima pretratamiento (copias/ml y logaritmo) se realizó por RT-PCR Roche (límite de detección de 50 copias/ml)
- tiempo de infección por el VIH (meses, años)

Terapéuticas:

- TARGA de inicio
- fármacos nefrotóxicos o toxicidad previa por fármacos
- tiempo de tratamiento antirretroviral actual en meses

Analíticas: glucosa, creatinina, FGe por la fórmula de C-G, MDRD, CKD-EPI, fósforo, fosfatasa alcalina, orina elemental, orina de 8-24 horas con determinación de proteinuria, glucosuria, excreción de fosfato, excreción de calcio, reabsorción tubular de fosfato (RTP).

Tiempo de seguimiento y fecha de censura: definido como el tiempo desde que se inicia el TARGA hasta el 31 de diciembre de 2011 o hasta que el paciente cambia el tratamiento antirretroviral que ha iniciado, o se pierde su seguimiento.

RECOGIDA DE DATOS

La recogida de datos se realizó de forma prospectiva en las consultas externas de VIH del Hospital Ramón y Cajal según los pacientes cumplieren o no los criterios de inclusión y de exclusión. De forma retrospectiva se recogieron los datos correspondientes al TARGA de inicio, toxicidad renal previa por fármacos, datos del fibroscan, y se hicieron las estimaciones del descenso del FG en valor absoluto y porcentual. Todos los datos y variables fueron almacenados en una base de datos (Access) para su posterior análisis estadístico.

Los datos se recogieron en las visitas de control que efectúan los pacientes en seguimiento ambulatorio en las consultas externas de VIH. Se recogió en el momento basal antes de iniciar el tratamiento, a los 3, 6, 12, 18 y 24.

El daño renal crónico se analizaba en cada visita del paciente a la unidad y así se recogió la variable de descenso del FG < 60ml/min en dos visitas consecutivas.

Se recogió de forma sistemática si se producía un cambio en la pauta de antirretrovirales, ya fuera por daño renal o por otra causa.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

En las bases de datos no se incluyó información que pudiera identificar directa o indirectamente a los participantes en el estudio, de acuerdo con las normas internacionales de protección de datos, así como con la legislación española vigente. Los investigadores del estudio se responsabilizaron de la seguridad de las bases de datos, que no podrán ser utilizadas para otro fin que el señalado en el apartado de objetivos específicos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis descriptivo

Las variables cualitativas consideradas se describieron mediante sus frecuencias absoluta y relativa. Las variables cuantitativas se resumieron mediante su media y su desviación estándar (DE) o bien la mediana y el rango intercuartílico si la distribución de la variable no era asimilable a una distribución normal.

a. Análisis incidencia de daño renal

Se estimaron las tasas de incidencia de daño renal en pacientes naïve y pretratados y entre coinfectados por el VHC y no coinfectados, y se compararon mediante un modelo de regresión de Poisson, calculándose la razón de tasas entre ambos grupos.

b. Análisis factores asociados al daño renal

Se estudiaron los siguientes factores: ser naïve al tratamiento o pretratado, recuento nadir CD4, carga viral máxima pretratamiento, tiempo de infección por VIH y tiempo de tratamiento antirretroviral, tratamiento con tenofovir, tratamiento con tenofovir asociado a inhibidores de la proteasa, hepatopatía crónica por VHC, uso de nefrotóxicos (TMP-SMZ, AINEs), edad, sexo, presencia de DM, de HTA y FGe basal como predictores de la aparición de daño renal por las diferentes definiciones.

Para el estudio univariante de dichos factores asociados a daño renal se utilizaron pruebas de t de Student para muestras independientes o su correspondiente no paramétrico, test U de Mann Whitney en el caso de variables cuantitativas. Para evaluar la asociación de las variables de tipo categórico con el daño renal se utilizaron test de homogeneidad basados en la distribución χ^2 cuando los valores esperados lo hicieron posible y mediante test exactos de Fisher en caso contrario. La cuantificación del efecto se realizó mediante la diferencia de medias o bien mediante la Odds Ratio (OR) con sus correspondientes intervalos de confianza al 95%.

El análisis multivariante se realizó considerando la variable dependiente daño renal (crónico definido por dos medidas consecutivas $FG < 60 \text{ ml/min}$, y agudo definido como descenso del $FG > 10\%$ por MDRD a los 6 meses y descenso del $FG > 25\%$ por MDRD a los 12 meses) como dicotómica (daño renal si/no), mediante un modelo de regresión logística. En el modelo máximo se incluyeron aquellas variables que fueron significativas en el univariante así como aquellas que se consideraron a priori que debían incluirse dada su relevancia clínica. La estrategia de modelización utilizada fue una estrategia por pasos hacia atrás.

Se estimaron las funciones de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier en aquellos pacientes que, transcurridos los doce primeros meses del inicio de seguimiento no habían presentado daño renal y se compararon las curvas de supervivencia mediante la prueba del log-rank. El método de Kaplan-Meier utiliza el concepto de probabilidad condicionada, calculando la probabilidad de que, habiendo llegado sin el evento al final del intervalo de tiempo "K", no ocurra el evento en el intervalo "K+1". El producto de estas probabilidades condicionadas sucesivas de cada intervalo, irá proporcionando las tasas acumuladas de daño renal desde el comienzo del estudio hasta el final de cada uno de los intervalos. De forma univariante, mediante regresión de Cox, se cuantificó el efecto de los distintos factores mediante el cálculo del Hazard Ratio con sus intervalos de confianza al 95%. De forma multivariante, se analizó considerando como variables independientes aquellas que resultaron significativas en el univariante y aquellas que clínicamente se consideró que debían ser incluidas.

Se consideraron “casos censurados” para el análisis de daño renal aquellos pacientes en los que a la fecha de cierre del estudio (31 de diciembre de 2011) o bien no se había observado daño renal o se habían perdido durante el seguimiento. Para las pérdidas del seguimiento se tomó como referencia la fecha de la última visita.

Ambos modelos multivariantes de regresión logística y Cox se realizaron tan sólo considerando aquellas definiciones de daño renal que no saturaron el modelo de acuerdo a las recomendaciones habituales de seleccionar una variable por cada 10 eventos observados (180).

c. Análisis de correlación entre dos métodos de medida del filtrado glomerular.

Para el estudio de correlación entre ambos métodos de medida se utilizaron gráficos de Bland-Altman y se calculó el coeficiente de correlación intraclase.

Todos los contrastes fueron bilaterales con un nivel de significación igual a 0.05. Los paquetes estadísticos utilizados para el análisis fueron SPSS v 15.0 y Stata v 12.1. El análisis estadístico se realizó en la Unidad de Bioestadística del Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

V. RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.

La cohorte se compone de 839 sujetos, habiendo sido excluidos cinco pacientes con insuficiencia renal crónica (definida como FGe < 60 ml/min/1.73m² en dos o más mediciones consecutivas, mantenido durante 3 meses, según las guías de práctica clínica de NFK-DOQI). Los resultados que se analizan a continuación son sobre los 839 sujetos que habían iniciado tratamiento antirretroviral a partir del año 2008.

a. Características sociodemográficas e inmunoviológicas.

La mayoría de los pacientes son varones (75%), con una edad media de 41 años (8,14) cuando inician el estudio. En la mayoría, un 46,2 %, la adicción a drogas por vía parenteral (UDVP) ha sido el factor de riesgo para la adquisición del VIH, seguido en frecuencia de las relaciones homosexuales (29,4%) y de la heterosexuales en un 23,5%. En un 0,8% se desconocía el mecanismo de contagio (tabla 4).

Los sujetos de la cohorte eran de raza caucásica en un 91,9%, siendo de raza hispánica un 5,2%, de raza negra solamente un 2,7% y un 0,1% de raza asiática.

Dentro de las comorbilidades de la cohorte a destacar que sólo un 6,3% eran hipertensos y un 2,4% diabéticos, mientras que el 42,3% estaban coinfectados por el VHC (n= 355). Entre los pacientes coinfectados, el 90,1% eran ex-UDVP, un 6,2% heterosexuales, un 3,1% homosexuales y un 0,6 % el factor de riesgo era desconocido.

Tabla 4. Características sociodemográficas e inmunoviológicas basales de la población.

	N=839	Porcentaje
Edad (media ± DE)	41 (8,14)	
Sexo		
Hombres	630	75%
Mujeres	209	24,9%
Categorías transmisión		
UDVP	388	46,2%
Homosexuales	247	29,4%
Heterosexual	197	23,5%
Desconocido	7	0,8%
Raza		
Caucásica	771	91,9%
Hispanica	44	5,2%
Negra	23	2,7%
Asiática	1	0,1%
Comorbilidades asociadas		
HTA	53	6,3%
DM	20	2,4%
VHC	355	42,3%
Caract. inmunoviológicas		
Nadir CD4 (cel/mm ³)	168,5 (72-273)	
Log 10CV máxima	5 (4,4-5,4)	
Ti. infección VIH (años)	14,4 (7,2-19,7)	
Naïve	217	26 %
Pretratados	622	74%

La mediana del nadir de linfocitos CD4 era 168,5 cél/mm³ (72-273) y la mediana del logaritmo en base 10 (log 10) de la carga viral máxima era 5 log (4,4-5,4). El tiempo de infección por VIH de la cohorte tenía una mediana de 14,4 años (7,2-19,9) (tabla 4).

b. Características del tratamiento antirretroviral de la población a estudio.

Un 26% de los pacientes eran naïve al TARGA por lo que son evaluados al inicio con su primera pauta de tratamiento antirretroviral, mientras que el 74% restante eran pacientes pretratados, y son evaluados con la última pauta de tratamiento iniciada.

La mediana del tiempo de tratamiento antirretroviral con la pauta con la que se estudia el daño renal era de 1,95 años (1,2-2,8). En los pacientes pretratados, el tiempo de tratamiento antirretroviral total o acumulado es mayor, con una mediana de 4,18 años (2,0-13,5).

En cuanto a los tratamientos antirretrovirales, el 40,3% estaba con un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir asociado al TDF (TDF+IP), un 38,3% tenía TDF sin inhibidor de la proteasa (TDF-IP), y sólo un 21,5% de la cohorte no recibía TDF (no TDF) (tabla 5). Dentro de los no análogos de nucleósidos (NN) el más empleado era el efavirenz (EFV) en un 25,8% seguido de nevirapina (NVP) en un 14,6%. En cuanto a los IP, el más utilizado era el atazanavir (ATV) en 22,1% seguido del lopinavir (LPV) en 15,2% y fosamprenavir (FPV) en un 11,2%. Además 67 pacientes del total de la cohorte (7,6%) estaban recibiendo algún fármaco de reciente aprobación como el inhibidor de la integrasa raltegravir (RAL) en un 7,7% y en un 0,7% maraviroc (MVC), antagonista del Co-receptor CCR5, y ambos fármacos a la vez en un 0,5% (tabla 5 y figura 8 y 9).

Se evaluó además la administración de fármacos potencialmente nefrotóxicos, entre estos el 14% recibía trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ) como profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (antiguo *P. carinii*), un 3% IECA-ARA II (Inhibidor del Receptor de la Angiotensina-Antagonista de los Receptores de la Angiotensina II) y un 2,4% AINEs (Antiinflamatorios no esteroideos) y un 1,7 % otros fármacos (antibióticos aminoglucósidos, indinavir previamente...).

De forma global en 62 pacientes se cambia el tratamiento antirretroviral (7,4%), por daño renal en 13 de ellos (21%), lo que supone un 1,5% del total de la cohorte, y debi-

do a otros motivos (toxicidad diferente de la renal, fracaso virológico, simplificación..) en los 49 restantes (79%).

El tratamiento que estaban recibiendo los pacientes que cambiaron el tratamiento antirretroviral era TDF+ IP en 31 (50%), TDF-IP en 15 (24,2%) y sin TDF en 16 (25,8%). El cambio fue de todo el tratamiento en 14 pacientes, sólo del TDF en 15, del IP en 25, del NN en 2, y de otros fármacos en otros 6 pacientes. Se puede observar que en los 62 pacientes en los que se modificó el tratamiento, hasta un 47% presentaba criterios de daño renal agudo a los 6 meses por descenso FG>10%. En la tabla 6 se puede observar las características de los pacientes en los que se modificó el tratamiento antirretroviral (tabla 6).

Figura 8. Tipo de tratamiento antirretroviral

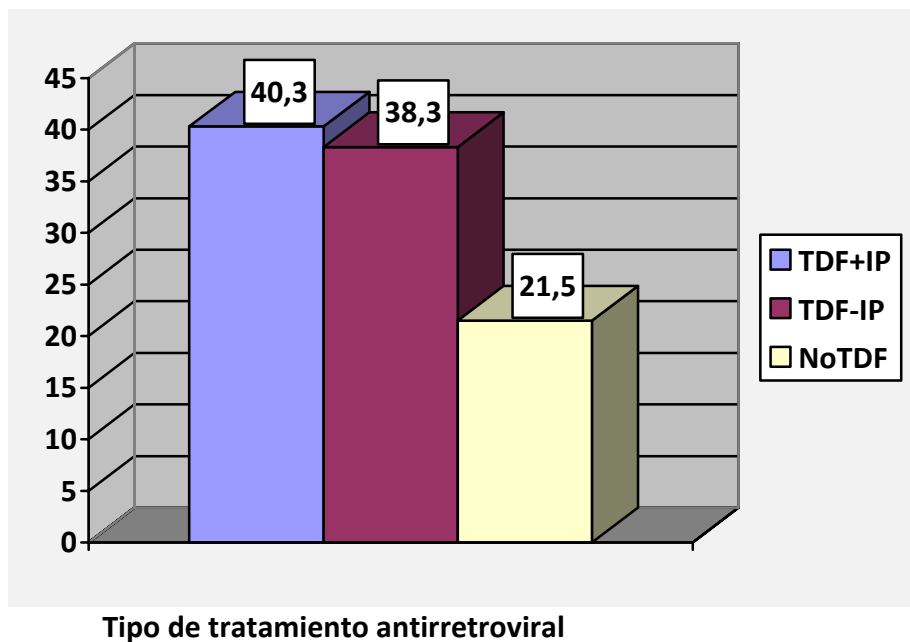


Tabla 5. Tratamiento antirretroviral de los pacientes

		Población global	
Duración TAR evaluado (años)	mediana	1,95	
	IQR	1,2-2,8	
Duración TDF (meses)	mediana	19	
	IQR	5-30	
Duración TAR total (años)	mediana	4,18	
	IQR	2,0-13,5	
TAR actual	TDF + IP	338 (40,3%)	
	TDF – IP	321 (38,3%)	
	No TDF	180 (21,5%)	
Tercer fármaco	NN	EFV	205 (25,8%)
		NVP	116 (14,6%)
		ETV	21 (2,6%)
	IP	ATV	176 (22,1%)
		DRV	63 (7,9%)
		FPV	89 (11,2%)
		LPV	121(15,2%)
		TPV	2 (0,3%)
		SQV	3 (0,4%)
		II	RAL
	CCR5	MVC	6 (0, 7%)
	Fármacos nefrotóxicos	Total	150 (18%)
		TMP-SMZ	118 (14%)
IECA-ARA		25 (3%)	
AINEs		20 (2,4%)	
Otros		1 (1,7%)	

Figura 9. Tercer fármaco del régimen antirretroviral

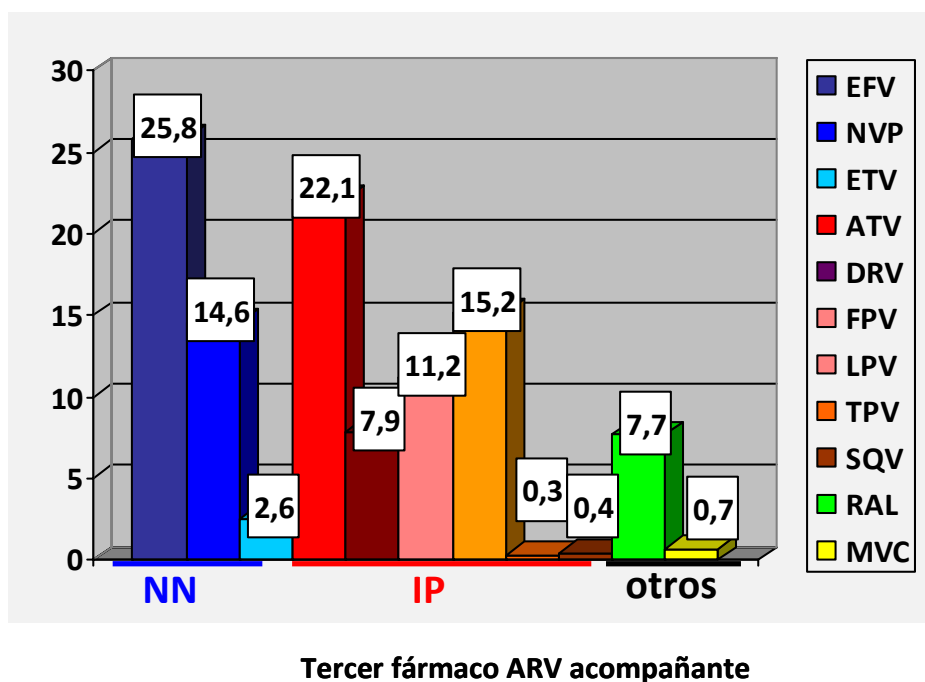


Tabla 6. Características de los pacientes que cambian el tratamiento antirretroviral

	N	Porcentaje
TTo ARV actual	62	
TDF+IP	31	50
TDF-IP	15	24,2
No TDF	16	25,8
Coinfección por VHC	29	46,8
Naïve	15	24,2
Daño renal crónico por FG<60ml/min consecutivas	5	8,1
Daño renal agudo por descenso FG>10% 6m	29	46,8
Daño renal agudo por descenso FG>25% 12m	8	12,9

c. Función renal basal de la población a estudio.

Al valorar la función renal basal de la pacientes antes de iniciar la pauta antirretroviral con la que se les estudia, se observa que la creatinina tiene una mediana de 0,9 mg/dl, y el FGe por MDRD es de 95,46 ml/min (83,1-110,2), el FGe por C-G es de 101,5 ml/min/m² (88-118) y por CKDEPI es de 98,8 ml/min (86,7-119). La mediana del fósforo inicial en la cohorte es de 3,3 mg/dl (2,9-3,7) (tabla 7).

Tabla 7. Función renal basal de los pacientes

		Población global
Creatinina inicial (mg/dl)	mediana	0,9
	IQR	0,8-1,01
FGe inicial MDRD (ml/min)	mediana	95,4
	IQR	83,1-110,2
FGe inicial C-G (ml/min)	mediana	101,5
	IQR	88-118
FGe inicial CKD-EPI (ml/min/m²)	mediana	98,8
	IQR	86,7-119
Fósforo inicial (mg/dl)	mediana	3,3
	IQR	2,9-3,7

2. INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE DAÑO RENAL EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH QUE RECIBEN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EFICAZ.

La mediana de tiempo de seguimiento de los pacientes en la cohorte a estudio es de 743 días (498-1067). De forma global, se produce daño renal por al menos un criterio de los propuestos en 211 pacientes (25,1%). Algunos pacientes cumplen más de un criterio de daño renal: 75 pacientes (8,9%) cumplen al menos dos criterios de daño renal y 7 pacientes (0,8%) tres criterios. En los pacientes que presentan daño renal agudo por descenso FGe>25% a 12 meses es frecuente que coexista daño renal agudo por descenso del FGe>10% a los 6 meses, y es también frecuente observar daño renal agudo por descenso FGe>10% a 6 meses y daño renal crónico por descenso FGe < 60 ml/min en dos determinaciones consecutivas.

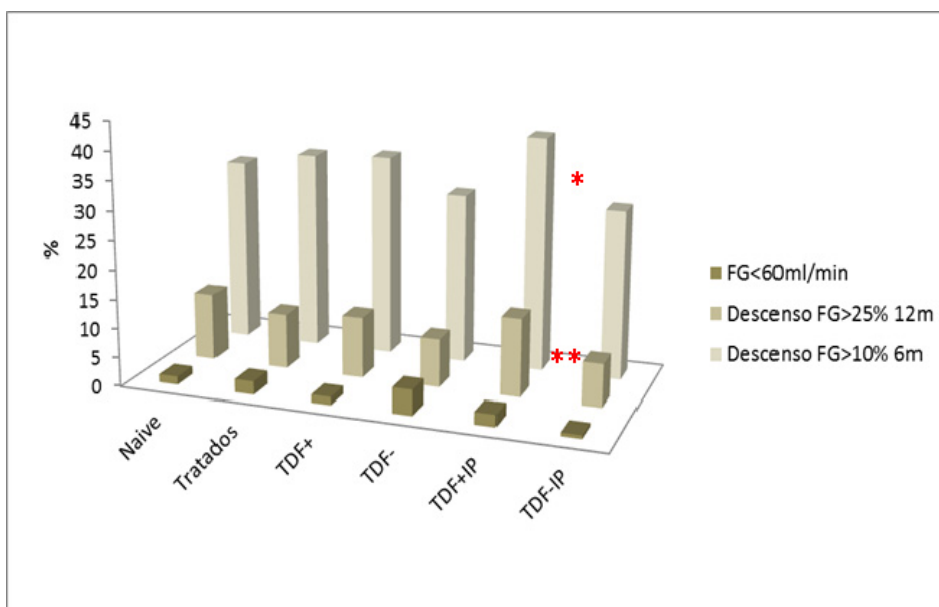
Durante el seguimiento no se produce ningún caso de daño renal por elevación de Cr >1,5 mg/dl en dos visitas consecutivas o aumento de la Cr>0,5 mg/dl respecto de la basal, mientras que el criterio de daño renal crónico por descenso FGe < 60ml/min en dos visitas consecutivas se cumple en 17 pacientes (2%).

Considerando los criterios de daño renal agudo un 34% de la cohorte presenta un descenso del FG >10% a los 6 meses (“descenso rápido”), y 83 pacientes (10%) cumplen el de descenso FG>25% a los 12 meses por la fórmula MDRD. Si estimamos esta variable mediante la ecuación CKD-EPI veremos que existen diferencias y hay una menor incidencia, produciéndose en 222 pacientes (27%) “descenso rápido”por caída FG>10% a los 6 meses y en 59 (7,1%) daño renal agudo por descenso FG> 25% a los 12 meses (Tabla 8).

Tabla 8. Prevalencia de daño renal por diferentes criterios.

Criterio de daño renal		n	Porcentaje	
Crónico	FG <60ml/min dos visitas consecutivas	17	2%	
	Método evaluación	Cr > 1,5 dos visitas consecutivas	0	0%
Agudo	MDRD	A 6 meses descenso > 10%FG	282	34%
		A 12 meses descenso > 25% FG	83	10%
		A 12 meses descenso > 50% FG	10	1,2%
	CKD-EPI	A 6 meses descenso > 10% FG	222	26,7%
		A 12 meses descenso > 25%FG	59	7,1%
		A 12 meses descenso > 50% FG	12	1,4%

Figura 10. Incidencia de daño renal en función de diferentes características; naïve, tratados, expuestos a TDF (TDF+) o no expuestos (TDF-), expuestos a TDF asociado a IP (TDF+IP) o TDF sin IP (TDF-IP).



*p=0,002 TDF+IP vs TDF-IP para descenso FG>10%, **p=0,013 TDF+IP vs TDF-IP para descenso FG>25%

En la figura 10 podemos observar la incidencia de daño renal en función de diferentes características, el ser naïve o pretratado, estar en tratamiento con tenofovir o no, o recibir tratamiento con tenofovir más inhibidores de la proteasa o no (TDF+IP ó TDF-IP). De forma global no hay diferencias en la incidencia de daño renal entre naïve y tratados, o expuestos a TDF o no expuestos. En los pacientes que reciben TDF+IP la incidencia de daño renal por descenso FGe>10% a 6 meses ($p=0,002$) y de daño renal por descenso FG>25% a 12 meses ($p=0,013$) es mayor que en los que están en tratamiento con TDF-IP.

Tasa de incidencia acumulada de daño renal agudo.

La estimación de la tasa de incidencia acumulada y de la razón de tasas para daño renal agudo en la población a estudio se realizó mediante un modelo de regresión de Poisson. La tasa de incidencia se expresa como el número de eventos por cada 100 personas-año de seguimiento.

La tasa de incidencia acumulada de daño renal agudo por descenso FGe >10% a los 6 meses en función de si recibían su primera pauta de tratamiento antirretroviral (naïve) o no, se refleja en la tabla 9. En los pacientes naïve la tasa de incidencia acumulada es de 22,08 por 100 pacientes-año, mientras en los pacientes pretratados es de 24,16 por 100 pacientes-año. La razón de tasas en pacientes pretratados respecto a los naïve es de 1,09 (IC 95% 0,83-1,43), sin que sea una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,541$).

Tabla 9. Tasa de incidencia y razón de tasas para daño renal agudo por descenso FG >10%.

Daño renal descenso FGe>10%	Tasa incidencia 100 personas-año (IC95%)		Razón de tasa de incidencia (pretratados/ naïve)(IC95%)
	NAÏVE (n=217)	PRETRATADOS (n=622)	
	22,08 (0,17-0,28)	24,16 (0,21-0,27)	1,09 (0,83-1,43) $p= 0,541$

La tasa de incidencia acumulada de daño renal agudo por descenso FGe >25% a los 12 meses en la población a estudio en función de si recibían su primera pauta de tratamiento antirretroviral (naïve) o no, se refleja en la tabla 10. En los pacientes naïve la tasa de incidencia acumulada es de 5,72 por 100 pacientes-año, mientras en los pacientes pretratados es de 4,64 por 100 pacientes-año. La razón de tasas en pacientes pretratados respecto a los naïve es de 0,81 (IC 95% 0,83-1,43, p=0,385).

Tabla 10. Tasa de incidencia y razón de tasas para daño renal agudo por descenso FG >25%.

Daño renal descenso FGe>25%	Tasa incidencia 100 personas-año (IC95%)		Razón de tasa de incidencia (pretratados/ naïve)(IC95%)
	NAÏVE (n=217)	PRETRATADOS (n=622)	
	5,72 (3,83-8,54)	4,64 (3,57-5,95)	0,81 (0,5-1,3), p=0,385

La tasa de incidencia acumulada de daño renal crónico por descenso FG < 60 ml/min en dos visitas consecutivas es de 2,00 por 100 personas-año de seguimiento (IC 95% 1,45-2,78). No se ha estudiado la razón de la tasa de incidencia de daño renal crónico entre pretratados y naïve por el escaso número de eventos (tabla 11).

Tabla 11. Tasa de incidencia para daño renal crónico por FG <60ml/min dos visitas consecutivas.

Daño renal crónico FGe < 60ml/min consecutivas	Tasa incidencia 100 personas-año (IC 95%) (n=839)

Mediana de descenso del FG en pacientes que presentan daño renal agudo

En la tabla 12 se representa la mediana del cambio en el FG, determinado por la ecuación de MDRD, en los pacientes que presentan daño renal agudo a los 6 y 12 meses. Los pacientes que presentaron daño renal agudo a los 6 meses tuvieron una mediana de descenso de -14 ml/min en el FG, mientras que los pacientes que no presentaron

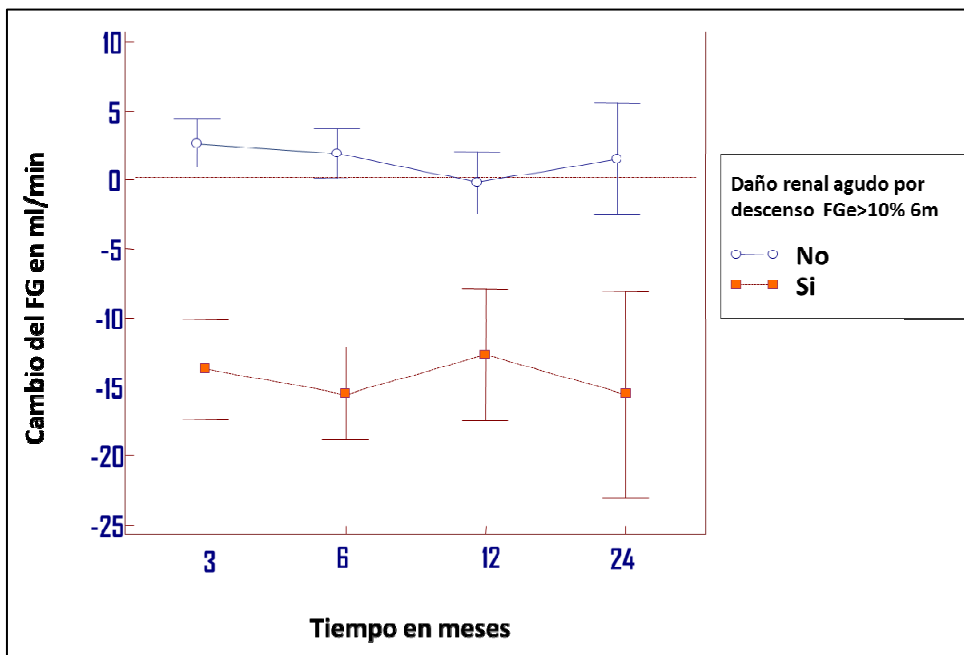
daño renal tuvieron un aumento del FG una mediana de +2,21 ml/min. De modo similar, el daño renal agudo a 12 meses por descenso del FG > 25% implica un descenso del FG de -29,61 ml/min frente a a los que no lo presentan, que pierden de -1 ml/min en el FG.

Tabla 12. Cambio del FG a los 6 y 12 meses en función de que se produzca daño renal agudo.

	Daño renal agudo por descenso FG >10% MDRD 6m		Daño renal agudo por descenso FG >25% MDRD 12m	
	SI	NO	SI	NO
mediana (ml/min)	-14	+2,2	-29,6	-1
IQR	-20,4 -8,6	+8,9 +19	-41 -14,8	-9,7 +7,3

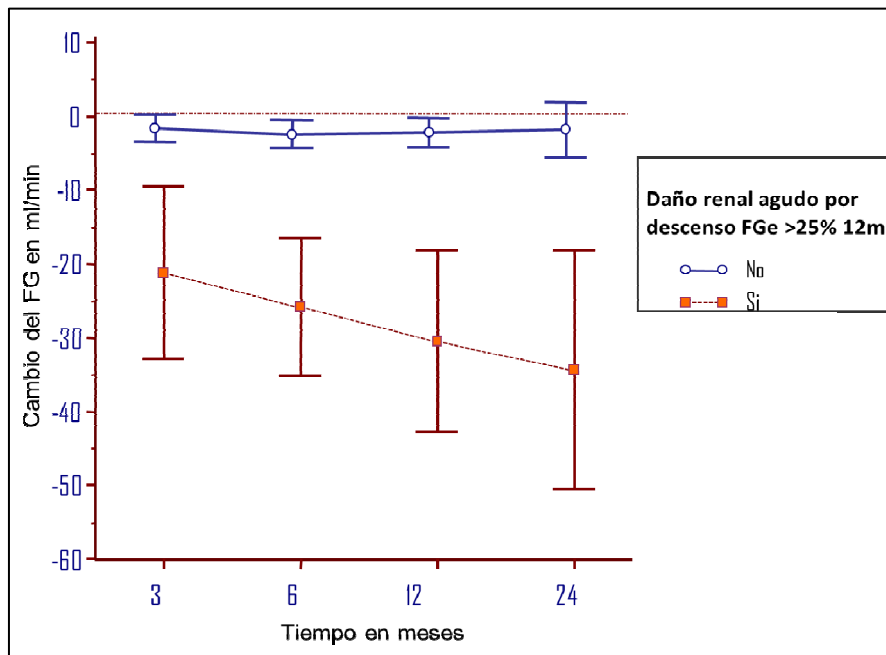
En la figura 11 se observa que la pendiente de descenso del FG se estabiliza pasados los 6 meses en aquellos pacientes que presentan daño renal agudo o “descenso rápido” a los 6 meses, a diferencia de la observada en los pacientes que presentan daño renal por descenso FG>25% a los 12 meses.

Figura 11. Pendiente de caída del FG en ml/min en los pacientes que hacen daño renal agudo a los 6 meses.



En la figura 12 se representa la pendiente de caída del FG en los pacientes que hacen daño renal agudo a los 12 meses y cómo puede observarse se produce una pendiente de descenso del FG que comienza a los 3 meses y se mantiene en el tiempo. De hecho los pacientes que tienen un descenso rápido de la función renal a los 6 meses (caída del FG >10%), tienen más riesgo de tener daño renal también a los 12 meses. Los pacientes que no cumplen criterios de daño renal agudo por descenso FGe >25% a los 12 meses, tienen cambios del FG menos marcados, con un FG más estable durante el seguimiento.

Figura 12. Pendiente de caída del FG en ml/min en los pacientes que hacen daño renal agudo a los 12 meses.



3. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE DAÑO RENAL.

Para estudiar los factores de riesgo asociados a presentar daño renal por alguna de las definiciones empleadas, se estudiaron por separado, considerando como variable dependiente el daño renal crónico definido por disminución del FG <60 ml/min en dos visitas consecutivas y el daño renal agudo definido por descenso FG >10% por MDRD a 6 meses o el descenso FG >25% por MDRD a 12 meses y como variables independientes aquellas relacionadas con mayor toxicidad renal descritas en la literatura (edad, sexo, peso, HTA, DM, tipo de TARGA, CD4 nadir...etc).

a. Daño renal agudo definido como descenso >10% FG MDRD a los 6 meses.

En el análisis univariante para conocer las variables que se asociaban con presentar daño renal agudo por descenso >10% FG MDRD a los 6 meses se observó que el nadir de CD4 y la función renal basal antes de empezar con el tratamiento antirretroviral actual, se asociaron con el desarrollo de daño renal agudo (tabla 13). También demostraron influir de forma significativa en el desarrollo de daño renal agudo el sexo femenino, la presencia de VHC, el empleo de IP/r y el uso de nefrotóxicos como trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ) (tabla 14). El empleo de IECAs-ARA II casi estaba cerca de alcanzar significación estadística ($p=0,055$) como variable asociada al daño renal, mientras que el empleo de TDF no se asoció con un mayor riesgo de daño renal.

Se realizó un análisis multivariable para estimar cuáles eran los predictores independientes de daño renal agudo por descenso del FGe>10% por MDRD a los 6 meses. El modelo se elaboró a partir de variables con valores $p<0,05$ en el análisis univariable así como otras variables que fueron seleccionadas a priori debido a su relevancia clínica (tabla 15).

Se puede observar que mientras que un nadir CD4 más alto se comporta como un factor protector de daño renal, el VHC y un FGe basal elevado se asocian con mayor riesgo de daño renal agudo (figura 13).

Tabla 13. Factores asociados al daño renal agudo por descenso >10% FG MDRD a los 6 meses.

	Daño renal agudo por descenso >10% FG MDRD 6m		p valor
	SI	NO	
Edad (años)	40,9 (8,4)	40,9 (8)	p = 0,601
Peso (kg)	68,9 (11,9)	69,3 (12)	p = 0,560
IMC	23,6 (3,7)	23,7 (3,76)	p = 0,539
Nadir CD4 (cél/mm ³)	141 (54,5-250,5)	172 (74-274)	p < 0,001
Log 10 CV máxima	5 (4,4-5,4)	5 (4,3-5,4)	p = 0,313
Ti. infección por VIH (años)	15,4(8,9-20)	14,2(7,2-19,9)	p= 0,097
Duración tto ARV actual (años)	1,8 (1,2-2,7)	1,8 (0,8-2,2)	p= 0,516
Función renal basal:			
Cr inicial (mg/dl)	0,8 (0,7-0,9)	0,9 (0,8-1)	p < 0,001
FGe por MDRD (ml/min)	101,5(87-118)	96 (83,6-110,4)	p < 0,001
FGe por C-G (ml/min)	103,9 (91,4-123)	101,7(88,7-118,8)	p = 0,148
FGe por CKD-EPI (ml/min/m ²)	103,9 (91,1-112)	99,2(87,4-109)	p < 0,001

Las variables edad, peso, IMC se expresan como media ± DE y el resto de variables continuas como mediana y IQR.

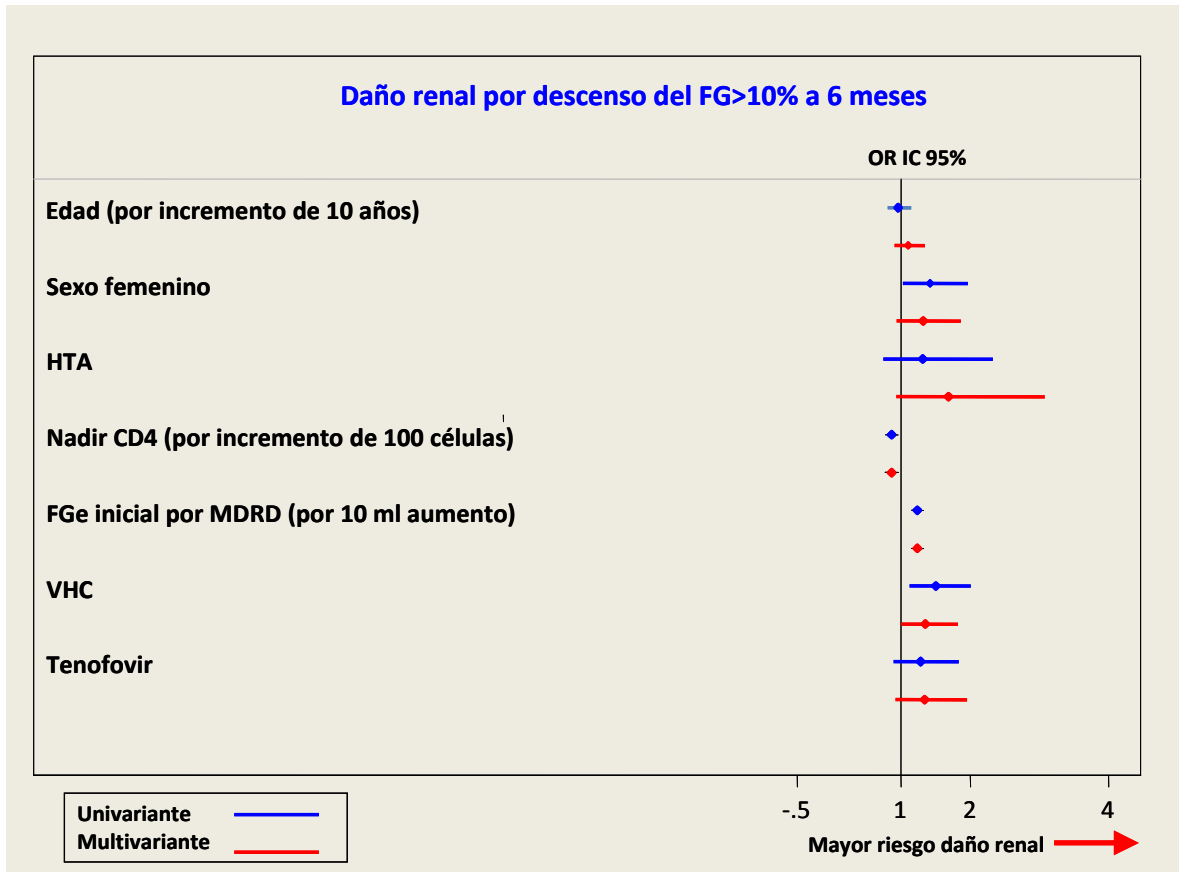
Tabla 14. Factores asociados al daño renal agudo por descenso >10% FG MDRD a los 6 meses.

	Daño renal agudo por descenso >10% FG MDRD 6m		OR (95%IC)	P valor
	SI	NO		
Sexo femenino	83 (29,4%)	126 (22,7%)	1,42 (1,027-1,96)	0,033
Naïve	69 (24,4%)	147 (25,9%)		0,559
HTA	21 (7,44%)	32 (5,7%)		0,369
DM	9 (3,19%)	55 (9,9%)		0,338
VHC	138 (49%)	216 (39%)	1,5 (1,12-2,00)	0,006
Uso de TDF	229 (81,2%)	428 (77,1%)		0,183
Uso de TMP-SMZ	54 (19,1%)	63 (11,3%)	1,85 (1,24-2,74)	0,003
Uso de IP/r	136 (48,2%)	201 (36,2%)	1,64 (1,22-2,19)	0,001
Uso de IECA-ARA	13 (4,6%)	12 (2,1%)		0,055
Cirrosis	24 (8,5%)	28 (5%)		0,202

Tabla 15. Análisis multivariante por regresión logística. Variables predictoras del descenso FG>10% por MDRD a 6 meses.

	OR (95% IC)	p
Edad (por incremento 10 años)	1,10 (0,90-1,34)	0,330
Sexo femenino	1,32 (0,93-1,86)	0,109
HTA	1,68 (0,92-3,07)	0,128
Nadir de CD4 (por incremento 100 céls/ml)	0,86 (0,77-0,96)	0,009
VHC	1,34 (0,99-1,82)	0,050
Tratamiento con TDF	1,34 (0,92-1,95)	0,086
FGe inicial por MDRD (por incremento 10 ml/min)	1,23 (1,15-1,32)	<0,001

Figura 13. Variables predictoras de daño renal agudo por descenso FG>10% a 6 meses



b. Daño renal agudo definido como descenso >25% FG MDRD a los 12 meses.

En el análisis univariante el nadir de CD4, la función renal basal antes de empezar el tratamiento antirretroviral, el sexo femenino, la presencia de VHC y de cirrosis y el uso de nefrotóxicos como trimetropim-sulfametoxazol (TMP-SMZ) y de IECAs-ARA se asociaron con daño renal (tabla 16).

Tabla 16. Factores de riesgo daño renal agudo por descenso > 25% FG MDRD a los 12 meses.

	Daño renal agudo por descenso >25% FG MDRD 12m		p valor
	SI (83)	NO (753)	
Edad (años)	42 (8,4)	40,9 (8,0)	0,312
Peso (kg)	68,7(15,3)	69,3 (12)	0,871
IMC	24,1 (4,3)	23,7 (3,7)	0,575
Nadir CD4 (cél/mm ³)	125(45-220)	172 (74-274)	0,004
Log 10 CV máxima	5(4,4-5,5)	5 (4,3-5,4)	0,817
Ti. de infección por VIH (años)	15,5(6,3-19,3)	14,2(7,2-19,9)	0,972
Duración tto ARV actual (años)	1,9 (1,2-2,7)	1,8 (0,8-2,3)	0,575
Función renal basal:			
Cr inicial (mg/dl)	0,7 (0,6-0,9)	0,9 (0,8-1)	< 0,001
FGe por MDRD (ml/min)	112,6(96,4-140,2)	95,8 (83,6-110,4)	< 0,001
FGe por C-G (ml/min)	104,7 (85,9-135)	101,7 (88,7-118,8)	0,211
FGe por CKD-EPI (ml/min/m ²)	107,6 (95,7-116)	99,25 (87,4-109)	< 0,001

Las variables edad, peso, IMC se expresan como media \pm DE y el resto de variables continuas como mediana y IQR.

Tabla 17. Factores de riesgo daño renal agudo por descenso > 25% FG MDRD a los 12 meses.

	Daño renal por descenso >25% FG MDRD 12m		OR (95%IC)	p valor
	SI	NO		
Sexo femenino	30 (36,1%)	117 (15,7%)	1,81 (1,12-2,93)	0,013
Naïve	24 (28%)	183(24,5%)		0,385
HTA	8 (9,6%)	45 (6%)		0,204
DM	2 (2,4%)	18 (2,4%)		0,997
VHC	47 (56,6%)	306 (41%)	1,87(1,18-2,96)	0,007
Uso de TDF	68 (82%)	580 (77,8%)		0,393
Uso de IP/r	45 (54,2%)	291 (39%)	1,84 (1,17-2,91)	0,008
Uso de TMP-SMZ	25 (30%)	92 (12,3%)	3,05 (1,82-5,13)	<0,001
Uso de IECA-ARA	6 (7%)	18 (2,4%)	3,14 (1,21-8,16)	0,026
Cirrosis	10 (12%)	42 (5,6%)	2,67 (1,13-6,32)	0,021

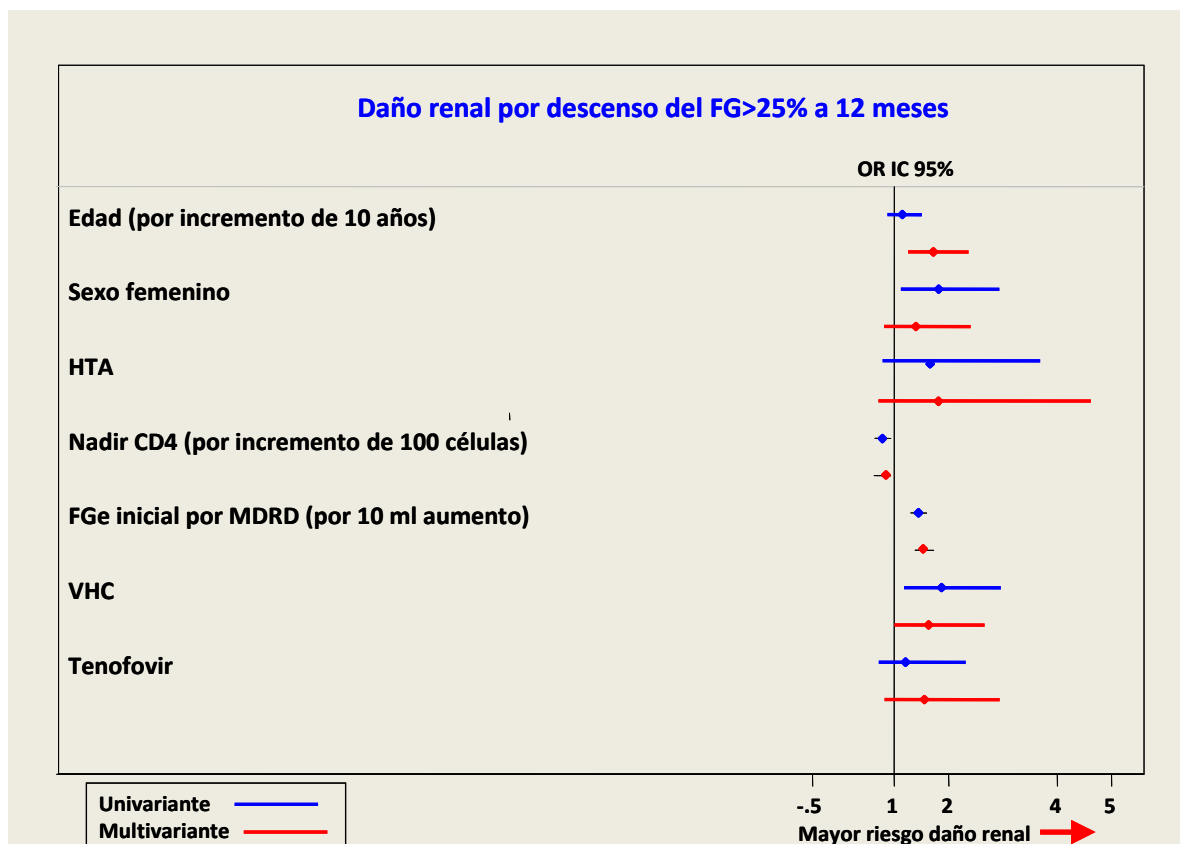
Se realizó un análisis multivariable para estimar cuáles eran los predictores independientes de daño renal agudo por descenso del FGe>25% por MDRD a los 12 meses. El modelo se elaboró a partir de variables con valores $p < 0,05$ en el análisis univariable así como otras variables que fueron seleccionadas a priori debido a su relevancia clínica (tabla 18).

El análisis multivariante muestra que una edad más avanzada, la hepatopatía crónica por VHC y un FGe basal elevado se asocian con mayor riesgo de daño renal agudo, mientras que un elevado recuento nadir de CD4 se comporta como un factor protector (figura 14).

Tabla 18. Análisis multivariante regresión logística. Variables predictoras del descenso FGe>25% por MDRD a 12 meses.

	OR (95% IC)	p
Edad (por incremento 10 años)	1,72 (1,25-2,37)	0,001
Sexo femenino	1,39 (0,81-2,0)	0,207
HTA	1,81 (0,71-4,61)	0,211
Nadir de CD4 (por incremento 100 céls/ml)	0,75 (0,61-0,91)	0,004
VHC	1,63 (1,00-2,66)	0,050
Tratamiento con TDF	1,55 (0,82-2,93)	0,158
FGe inicial por MDRD (por incremento 10ml/min)	1,55 (1,39-1,72)	<0,001

Figura 14. Variables predictoras de daño renal por descenso FG>25% a 12 meses.



c. Daño renal crónico definido como FG< 60ml/min en dos medidas consecutivas.

Se realizó un análisis univariante para conocer las variables que se asociaban con presentar daño renal crónico definido como FG<60ml/min dos medidas consecutivas. La edad en años, el nadir de CD4 y la función renal basal antes de iniciar el tratamiento antiretroviral actual con el que son estudiados, son factores que se asociaron con el desarrollo de daño renal crónico. No se apreciaron diferencias significativas en el peso, IMC, log 10 CV máxima, ni en el tiempo de infección por VIH o en el tiempo de tratamiento antirretroviral (tabla 19).

Tabla 19. Factores de riesgo para daño renal crónico definido como FG< 60ml/min dos medidas consecutivas.

	Daño renal crónico por FG<60ml/min consecutivas		P valor
	SI (17)	NO (822)	
Edad (años)	49,1 (9,8)	40,9 (8)	< 0,001
Peso (kg)	70,3 (13,5)	69,3 (12)	0,776
IMC	25,4 (4)	23,7 (3,7)	0,159
Nadir CD4 (cél/mm³)	69 (7-157)	172 (74-274)	< 0,001
Log 10 CV máxima	5,2 (4,6-5,6)	5 (4,3 -5,4)	0,362
Ti. infección por VIH (años)	12,9(9,6-15,2)	14,2 (7,2-19,9)	0,258
Duración tto ARV actual (años)	1,9 (1,2-2,8)	1,8 (0,8-2,2)	0,240
Duración tto con TDF (meses)	4 (0-19)	19 (6-31)	0,009
Duración tto con IP/r (meses)	11 (0-22,5)	19 (8-31)	0,024
Función renal basal:			
Cr inicial (mg/dl)	1,1 (0,9-1,4)	0,9 (0,8-1)	< 0,001
FGe por MDRD (ml/min)	62,8(56-73,6)	95,8 (83,6-110,4)	< 0,001
FGe por C-G (ml/min)	70,3 (56,4-76,3)	101,7 (88,7-118,8)	< 0,001
FGe por CKD-EPI (ml/min/m²)	65,2 (54,6-74,9)	99,2 (87,4-109)	< 0,001

Las variables edad, peso, IMC se expresan como media ± DE y el resto de variables continuas como mediana y IQR.

Considerando las variables cualitativas que influían en el desarrollo de daño renal crónico por FG < 60ml/min, la existencia de HTA y de DM se asociaron significativamente a su aparición. Mientras que el sexo femenino, el ser naïve o la existencia de VHC no parece que tuvieran mayor peso en su desarrollo. Dentro del uso de fármacos potencialmente nefrotóxicos, el uso de IECA-ARA (relacionado con la existencia de hipertensión) también influía de forma significativa. Es de destacar que los pacientes que presentaban daño renal crónico tenían menor duración del tratamiento con TDF y con IP de forma significativa respecto de los pacientes que no hacían daño renal (tabla 20).

Tabla 20. Factores de riesgo para daño renal crónico definido como FG < 60ml/min dos medidas consecutivas.

	Daño renal crónico por FG < 60ml/min consecutivas		OR (95%IC)	P valor
	SI	NO		
Sexo (mujer)	7 (41,2%)	202 (24,6%)		0,152
Naïve	3 (17,6%)	214 (26%)		0,581
HTA	6 (35%)	47 (5,7%)	8,99 (3,18-25,38)	< 0,001
DM	3 (17,6%)	17 (2,1%)	10,14 (2,66-38,6)	0,006
VHC	6 (35,3%)	349(42,5%)		0,627
Uso de TDF	9 (52,9%)	650 (79,1%)	0,29 (0,11-0,78)	0,016
Uso de IP/r	7 (50,9%)	331 (77,8%)		0,98
Uso de TMP-SMZ	4 (23,5%)	114 (13,9%)		0,81
Uso de IECA-ARA	3 (17,6%)	22 (2,7%)	7,79 (2,08-29,08)	0,012
Cirrosis	2 (40,4%)	50 (20,6%)		0,282

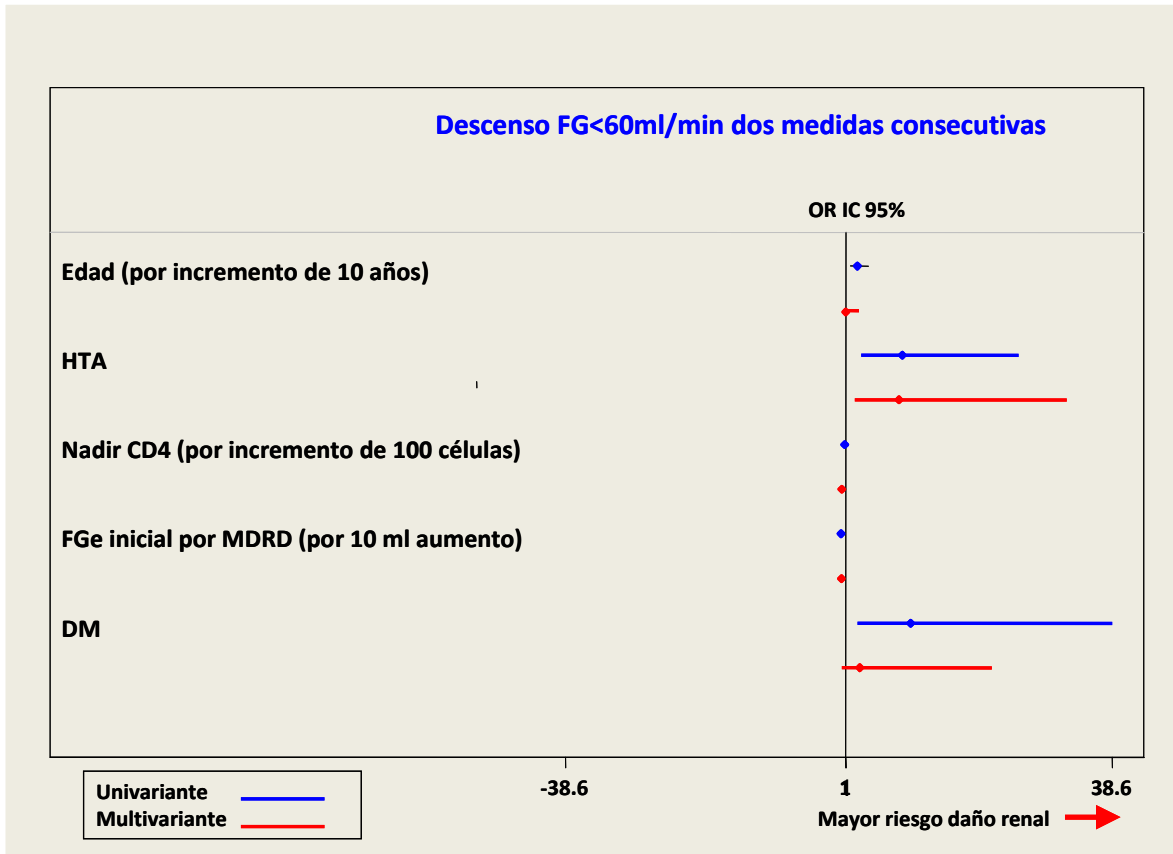
De los pacientes que presentan daño renal crónico por $FG < 60 \text{ ml/min}$ dos veces consecutivas, 11 de ellos (64,7%) habían presentado daño renal agudo a los 6 meses por descenso $FGe > 10\%$, y 7 (41,2%) además habían presentado daño renal agudo a los 12 meses por descenso $FG > 25\%$. El presentar daño renal agudo por descenso $FG > 25\%$ a los 12 meses aumenta en 6,77 veces el riesgo de daño renal crónico (IC 2,5-18,29, $p=0,001$) y de la misma manera, el daño renal agudo a los 6 meses por descenso $FGe > 10\%$ aumenta en 3,71 veces más el riesgo de presentar daño renal crónico (IC 95% 1,3-10,1, $p=0,006$).

El análisis multivariante muestra que la HTA, y un bajo FGe basal comportan mayor riesgo de daño renal crónico, mientras que un recuento nadir CD4 elevado se comporta como factor protector (tabla 21, figura 15).

Tabla 21. Análisis multivariante. Variables predictoras de daño renal crónico definido como $FG < 60 \text{ ml/min}$ dos medidas consecutivas.

	OR (95% IC)	p
Edad (incremento 10 años)	1,59 (0,88-2,89)	0,138
HTA	8,52 (2,26-32,16)	0,002
DM	2,98 (0,41-21,62)	0,278
FGe inicial por MDRD (incremento 10 ml/min)	0,37 (0,24-0,55)	<0,001
Nadir de CD4 (incremento 100 cél/mm^3)	0,44 (0,24-0,55)	0,004

Figura 15. Variables predictoras de daño renal crónico por descenso FG<60ml/min dos medidas consecutivas.



d. Tiempo a daño renal.

En los pacientes que tras 12 meses de seguimiento no habían presentado daño renal por ninguna de las definiciones empleadas, se analizó mediante un análisis de supervivencia el tiempo hasta daño renal y factores asociados a daño renal como descenso del FGe >10% mediante un análisis de regresión multivariante de Cox (tabla 22).

Después de los 12 primeros meses de seguimiento, 468 pacientes no habían presentado daño renal definido como descenso FG>10% a 6 meses, ni descenso FG>25% a 12 meses ni como disminución FG<60ml/min en dos visitas consecutivas. Estos 468 pacientes, en un 78% varones, de edad media 41,6 años (7,9) y raza caucásica en el 93%, eran naïve en un 22,4% y pretratados en un 77,6%, y tenían una mediana de seguimiento de

1,23 años (0,7-2,1). Las características sociodemográficas e inmunoviológicas de este subgrupo de pacientes era similares a las de la población general. La prevalencia de daño renal por descenso FG>10% fue del 19,4% (n=91), del daño renal por FG>25% del 2,1 % (n=10).

Tabla 22. Análisis multivariante regresión de Cox. Variables predictoras de daño renal por descenso FG>10%.

	HR (95% IC)	p
Edad (años)	0,99 (0,95-1,02)	0,691
HTA	0,99 (0,96-1,03)	0,783
DM	0,52(0,81-3,83)	0,523
VHC	0,75 (0,45-1,25)	0,274
Pretratados	2,09 (1,2-3,6)	0,009
Nadir de CD4 (por incremento 1 cél/mm ³)	1 (0,99-1,00)	0,819
FGe inicial por MDRD (por incremento 1 ml/min/m ²)	1,02 (1,01-1,03)	<0,001
Tratamiento con TDF + IP	1,41 (0,82-2,43)	0,213

En los pacientes estudiados se observó que el ser pretratado se asociaba a un riesgo 2,09 veces mayor de producir daño renal por descenso FG>10%, y el presentar un FGe basal elevado también, aunque el efecto era menor (HR 1,02).

En la figura 16 observamos que el 50% de los pacientes está libre de daño renal a 1.626 días (1176-2075).

El tiempo hasta daño renal por descenso FG>10% es significativamente menor en los pacientes pretratados frente a los naïve, 1.229 (57) días vs 1.349 (66) días (log-rank 6,06, p=0,014) (figura 17).

Figura 16. Tiempo hasta daño renal agudo por descenso FG>10%.

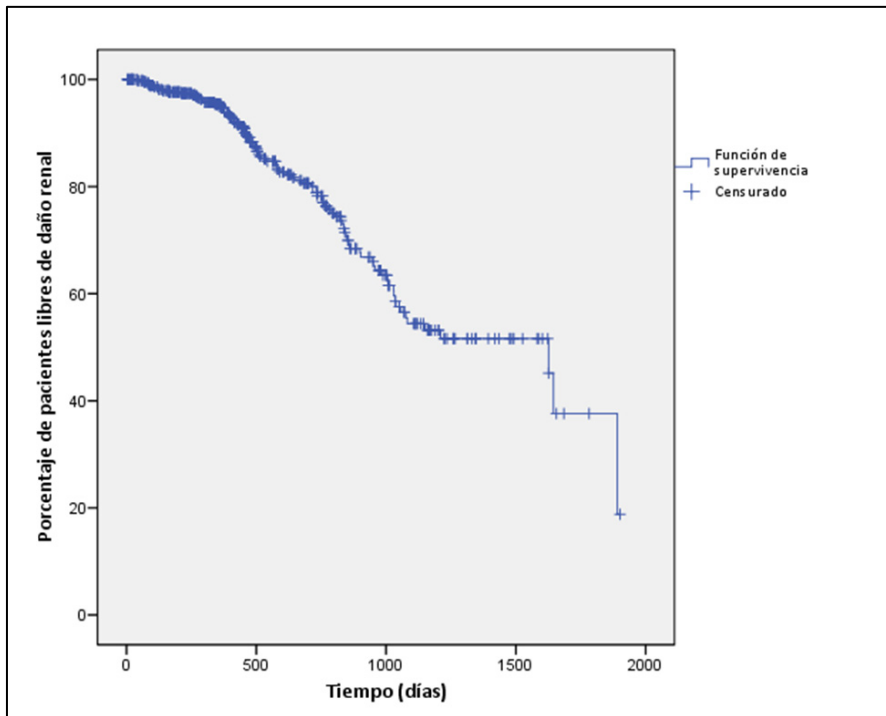
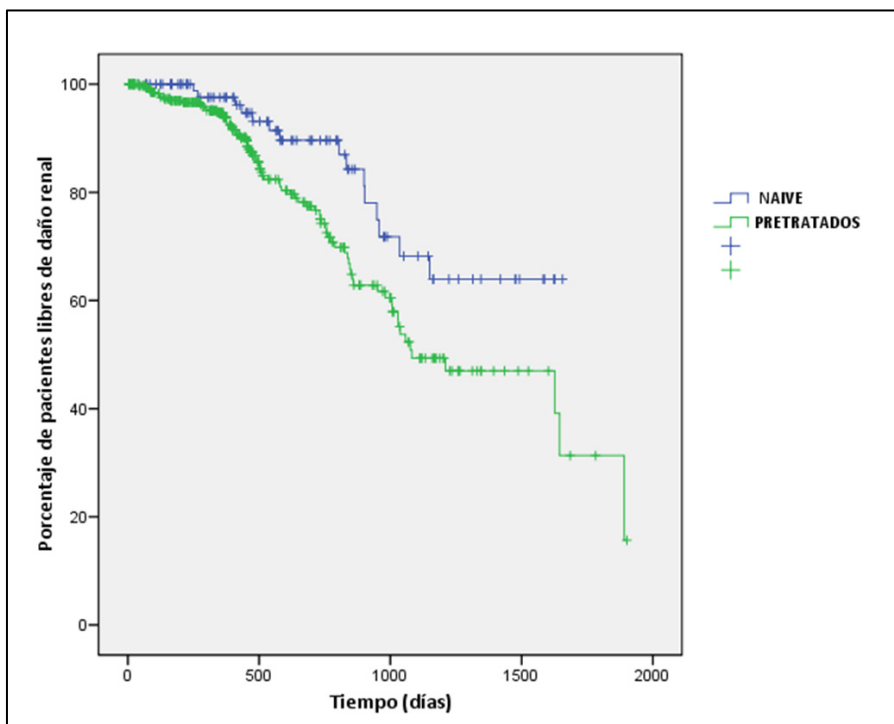
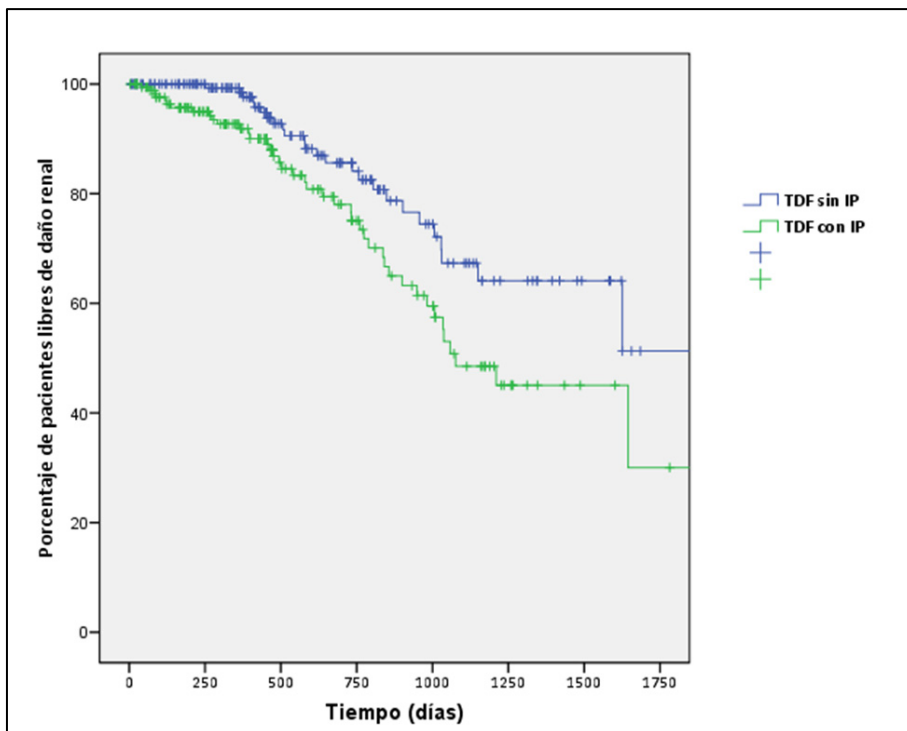


Figura 17. Tiempo hasta daño renal por descenso FG>10% (naïve vs pretratado).



El tiempo hasta daño renal por descenso FG>10% es significativamente menor en los pacientes tratados con TDF+IP frente a los tratados con TDF-IP, 1.217 (76) días vs 1.453 (75) días (log-rank 5,45, p=0,020) (figura 18).

Figura 18. Tiempo hasta daño renal por descenso FG>10% en función de tratamiento antirretroviral TDF+IP vs TDF-IP.



4. ANÁLISIS DE ASPECTOS PARTICULARES.

a. PACIENTES NAÏVE

Características basales

La población naïve respecto de la pretratada es una población más joven, 39 años frente a 42 años ($p = 0,001$), de raza caucásica en un 78%, pero con mayor proporción de pacientes de raza hispana que los pretratados, 14,3% vs 2,1% ($p= 0,001$). La vía de transmisión es por relación homosexual en un 54% frente a un 20,9% en la población pretratada ($p=0,001$). Por lo tanto, la coinfección por el VHC es menos frecuente en los pacientes naïve 16,1% vs 51,4% ($p=0,001$). La población naïve, al ser más joven tiene con menos frecuencia HTA, 2,8% vs 7,6% ($p=0,012$), y DM 0,5 % vs 3,1% ($p=0,031$) (tabla 23).

Los pacientes naïve tienen un mayor recuento nadir de linfocitos CD4 que los pretratados 248 $\text{cél}/\text{mm}^3$ vs 142 $\text{cél}/\text{mm}^3$ ($p= 0,001$), y una mediana de carga viral más baja que los pretratados 4,8 log frente a 5 log ($p= 0,001$). Como es esperable, la población naïve lleva menos tiempo infectada por el VIH, 4 años vs 16,6 años ($p<0,001$), y por lo tanto menor tiempo de tratamiento antirretroviral acumulado 2,09 vs 13,6 ($p=0,001$), aunque no difieren en el tiempo que llevan con la pauta actual de tratamiento 2 años vs 1,9 años ($p=0,461$), con la que se estudia el daño renal (tabla 24).

Tabla 23. Características sociodemográficas de la población naïve.

	Naïve 217	Pretratados 622	P valor
Edad (años)	38,9 (6)	41,8 (8)	0,001
Sexo femenino	46 (21,2%)	163(26,2%)	0,146
<i>Transmisión</i>			
UDVP	37 (17%)	351 (56,4%)	0,001
Homosexuales	117 (54%)	130 (20,9%)	0,001
Heterosexual	63 (29%)	134 (21,5%)	0,001
Desconocido	0 (0%)	7 (1,1%)	0,001
<i>Raza</i>			
Caucásica	170 (78%)	601 (96,6%)	0,001
Negra	15 (7%)	8 (1,3%)	0,001
Hispánica	31 (14,3%)	13 (2,1%)	0,001
<i>Comorbilidades</i>			
HTA	6 (2,8%)	47 (7,6%)	0,012
DM	1 (0,5%)	19 (3,1%)	0,031
VHC	35 (16,1%)	320 (51,4%)	0,001
<i>Inmunoviológicas</i>			
Nadir CD4 (cel/ml)	248 (152-322)	142 (55-246)	0,001
Log 10CV máxima	4,8(4,2 -5,2)	5 (4,5-5,5)	0,001
Ti. infección VIH(años)	4 (2,2-7,3)	16,6 (12,6-20,7)	0,001
Peso (kg)	70 (11,6)	68,4 (12,8)	0,061
IMC	23,9 (3,4)	23,7 (3,9)	0,741

El tratamiento en los pacientes naïve consiste fundamentalmente en TDF asociado a inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (NN), por ello vemos que hay mayor proporción de pacientes con TDF sin IP (TDF-IP) 71,9% vs 26,5% en los pretratados ($p=0,001$), en los que el tratamiento se basa fundamentalmente en IP. El empleo de TDF es muy frecuente en ambos subgrupos, y en sólo un 6,5% de los naïve frente a un 26,7% de los pretratados ($p<0,001$) no se emplea este antirretroviral. El empleo de inhibidores de la integrasa (RAL) y de antagonistas del CCR5 (MVC) es más frecuente en los pacientes pretratados, mientras que no hay diferencias en cuanto al empleo de TMP-SMZ profiláctico entre ambas poblaciones.

Tabla 24. Características del tratamiento de la población naïve.

	Naïve 217	Pretratados 622	P valor
Duración tto ARV total (años)	2,09 (1,02-3,2)	13,6 (10,09-16)	0,001
Duración TAR actual (años)	2 (0,9-3)	1,9 (1,3- 2,7)	0,461
Tipo de ARV			
TDF+IP	47(21,7%)	291 (46,8%)	0,001
TDF-IP	156 (71,9%)	165 (26,5%)	0,001
No TDF	14 (6,5%)	166 (26,7%)	0,001
RAL	1 (0,4%)	64 (10,2%)	0,001
MCV	1 (0,4%)	5 (0,8%)	0,001
Uso de TMP-SMZ	34 (15,6%)	84 (13,5%)	0,430

Las variables edad, peso, IMC se expresan como media \pm DE y el resto de variables continuas como mediana y IQR.

Los pacientes naïve parten de una función renal más conservada que los pretratados, con un FG estimado por las diferentes ecuaciones más elevado que en los pretratados ($p < 0,001$), siendo más notables estas diferencias en el FGe por C-G (ecuación que ajusta por el sexo y peso corporal) (tabla 25).

Tabla 25. Características de la función renal basal de la población naïve.

	Naïve 217	Pretratados 622	P valor
Cr inicial (mg/dl)	0,8 (0,7-0,9)	0,9 (0,8- 1)	0,029
FGe MDRD (ml/min)	100(87-113)	93,9(82-108)	<0,001
FGe C-G (ml/min)	111(92-128)	97 (84-108,5)	<0,001
FGe CKD-EPI (ml/min/m²)	105 (91,4-13,5)	97,85 (85,4 -107,4)	<0,001

Mediana y IQR.

Incidencia y prevalencia de daño renal en la población naïve.

La frecuencia de daño renal agudo y crónico es similar en ambas poblaciones, sin diferencias estadísticamente significativas entre pretratados y naïve (tabla 26).

Tabla 26. Prevalencia de daño renal en población naïve.

	Naïve 217	Pretratados 622	P valor
Daño renal agudo por descenso FGe >10% 6m	69 (31%)	213 (34%)	0,528
Daño renal agudo por descenso FGe >25% 12m	24 (11%)	59 (9,4%)	0,385
Daño renal crónico por FG <60ml/min consecutivas	3 (1,3%)	14 (2,2%)	0,581

Factores de riesgo de daño renal agudo en la población naïve.

Se realizó un análisis multivariante para estimar cuáles eran los predictores independientes de daño renal agudo en la población naïve. El modelo se elaboró a partir de variables con valores $p < 0,05$ en el análisis univariable así como otras variables que fueron seleccionadas a priori debido a su relevancia clínica (tabla 27 y 28).

El análisis multivariante muestra que para el daño renal agudo definido como descenso $FG > 10\%$ a los 6 meses en la población naïve, la HTA, el tratamiento con TDF asociado a IP y un FGe basal elevado se asocian con mayor riesgo de daño renal, mientras que un nadir de CD4 elevado se comporta como un factor protector.

Tabla 27. Variables predictoras de daño renal por descenso FGe >10% a 6 meses en población naïve.

	OR (95% IC)	p
Sexo femenino	1,20 (0,51-2,85)	0,666
Nadir CD4 (por incremento 100 cél/mm³)	0,73 (0,56-0,94)	0,018
HTA	9,6 (1,5-58,3)	0,014
FGe basal por MDRD (por incremento 10 ml/min)	1,32(1,13-1,54)	0,001
Tratamiento con TDF+IP	2,28 (1,08-4,8)	0,030

De manera similar, para el daño renal agudo definido por descenso FG>25% a 12 meses se observó que tanto la HTA como un FGe basal elevado se asociaban con mayor riesgo de daño renal, mientras que un nadir de CD4 elevado se comportaba como un factor protector (tabla 28).

Tabla 28. Variables predictoras de daño renal por descenso FGe >25% a 12 meses en población naïve.

	OR (95% IC)	p
Sexo femenino	1,20 (0,34-4,19)	0,774
Nadir CD4 (por incremento 100 cél/mm³)	0,64 (0,44-0,92)	0,016
HTA	10,54 (1,5-72)	0,017
FGe basal por MDRD (por incremento 10 ml/min)	1,51 (1,24-1,83)	0,001
Tratamiento con TDF+IP	1,98 (0,69-5,66)	0,200

b. PACIENTES COINFECTADOS POR EL VHC.

Características basales

Este subgrupo de pacientes coinfectados por el VHC, son varones en un 76%, de raza caucásica y UDPV. Los pacientes con VHC+ son más mayores, llevan más tiempo infectados por el VIH, y presentan un menor recuento nadir CD4 que los VHC- (tabla 29).

Tabla 29. Características sociodemográficas de la población coinfectada por el VHC.

	VHC+ 355	VHC- 484	P valor
Edad (años)	41,47(6,01)	40,95 (8,025)	0,038
Sexo femenino	86 (24,2%)	123 (25,4%)	0,747
Transmisión			
UDVP	320 (90,1%)	68 (14%)	0,001
Homosexual	11 (3,1%)	236 (48,8%)	0,001
Heterosexual	22 (6,2%)	175 (36,2%)	0,001
Desconocido	2 (0,6%)	5 (1%)	
Raza Caucásica	355 (100%)	416 (86%)	0,001
Comorbilidades			
HTA	21 (5,9%)	32 (6,6%)	0,774
DM	10 (2,8%)	10 (2%)	0,500
Inmunoviológicas			
Nadir CD4 (cel/mm³)	144 (63-234)	172 (74-274)	0,001
Log 10CV máxima	5 (4,3 -5,4)	5 (4,3-5,4)	0,731
Ti. infección VIH (años)	18,6 (14,4-21,8)	14,2 (7,2-19,9)	0,001
Peso (kg)	67,8 (13,4)	69,3 (12)	0,032
IMC	23,2 (4)	23,7 (3,7)	0,026
Naïve	35 (10%)	182 (37,6%)	0,001
Pretratados	320 (90,1%)	302 (62,4%)	0,001

Las variables edad, peso, IMC se expresan como media ± DE y el resto de variables continuas como mediana y IQR.

Hay una mayor proporción de pacientes pretratados, con mayor tiempo de exposición al tratamiento antirretroviral de forma global, aunque no hay diferencias significativas en la duración de la pauta actual con la que se estudia el daño renal. Los pacientes con VHC+ reciben en una proporción significativa un tratamiento antirretroviral con TDF+IP frente a los VHC- que en su mayoría reciben TDF asociado a NN (TDF-IP). Destaca una mayor proporción de pacientes en tratamiento profiláctico con TMP-SMZ en los coinfectados, mientras que el uso de inhibidores de la integrasa (RAL) y de antagonistas del CCR5 (MVC) es similar entre ambos grupos (tabla 30).

Tabla 30. Características del tratamiento de la población coinfectada.

	VHC+ 355	VHC- 484	P valor
Duración tto ARV total (años)	10,9 (6)	5,3 (5,4)	0,001
Duración TAR actual (años)	2 (1,2 -2,8)	1,8 (0,8-2,3)	0,126
Tipo de ARV			
TDF + IP	188 (53%)	150 (31%)	0,001
TDF - IP	82 (23,1%)	239(61,4%)	0,001
No TDF	85 (23,9%)	95 (19,6%)	0,148
RAL	31 (88,6%)	34 (70%)	0,765
MVC	2 (5,7%)	4 (9,8%)	0,767
Uso de TMP-SMZ	77 (21%)	41 (8,4%)	0,001

De forma basal, no existen diferencias significativas en el FGe por MDRD entre los pacientes con hepatopatía crónica por VHC y los que no la tienen, pero en la evolución los pacientes con VHC+ presentan mayor caída del FGe a los 6 meses ($p=0,002$) (tabla 31). Esta diferencia no la encontramos al estudiar los pacientes naïve frente a los tratados, ya que presentan una caída similar del FGe a los 6 meses, y tampoco en función de la exposición a tenofovir. Sí hay diferencias en el descenso de FGe a 6 meses en los pacientes que reciben TDF+IP frente a los que reciben TDF-IP de manera significativa, independiente del VHC ($p=0,001$) (Tabla 32, figura 19).

Tabla 31. Características de la función renal basal de la población coinfectada por el VHC.

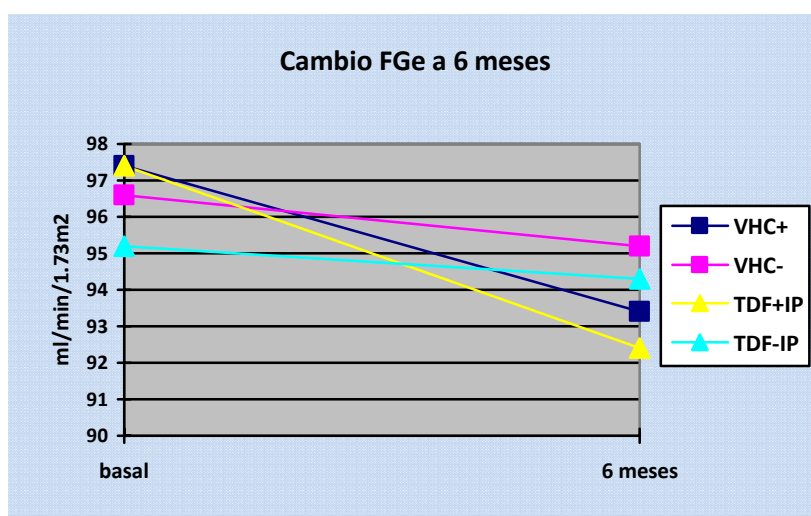
	VHC+ 355	VHC- 484	p valor
Cr inicial (mg/dl)	0,8 (0,7-0,9)	0,90 (0,80-1)	0,029
FGe MDRD (ml/min)	97,4 (87-111)	96,6(82-107)	0,071
FGe C-G (ml/min)	99,2(86,1-112,5)	101,7(88,7-118,8)	0,108
FGe CKD-EPI (ml/min/m ²)	101,2(87,9-109)	99,2 (87,4-109)	0,192

Tabla 32. Diferencias en el cambio del FG a los 6 meses en función de diferentes características de los pacientes.

FGe basal MDRD (ml/min/1.73m ²)		p valor	Cambio FG a 6m (ml/min)		p valor
Naïve 100 (87;113)	Tratados 93,9 (82;102)	<0,001	Naïve -1,88 (±16)	Tratados 2,72(±16)	0,132
VHC- 96,6 (82;107)	VHC+ 97,4 (87;111)	0,071	VHC- -1,42 (±14)	VHC+ -4 (±18)	0,002
TDF- 91,1 (79;110)	TDF+ 96,2 (84;110)	0,019	TDF- -0,4 (±16)	TDF+ -2,83 (±16)	0,116
TDF-IP 95,2 (84;106)	TDF+IP 97,4 (84;111)	0,199	TDF-IP -0,9 (±12)	TDF+IP -5 (±19)	0,001

TDF- no expuestos a tenofovir; TDF+ expuestos a tenofovir

Figura 19. Cambio del FG a los 6 meses.



Incidencia y prevalencia de daño renal en los pacientes coinfectados por el VHC.

La prevalencia de daño renal agudo es más frecuente en los pacientes coinfectados por el VHC (tabla 33).

Tabla 33. Prevalencia de daño renal en pacientes coinfectados.

	VHC+ 355	VHC- 484	OR (95%IC)	P valor
Daño renal agudo por descenso FGe >10% 6m	138 (38,8%)	144 (29,7%)	1,50 (1,12-2)	0,006
Daño renal agudo por descenso FGe >25% 12m	47 (13%)	36 (7,4%)	1,87 (1,18-2,96)	0,007
Daño renal crónico por FG <60ml/min consecutivas.	6 (1,7%)	11 (2,3%)		0,555

Tasa de incidencia acumulada de toxicidad renal en los pacientes coinfectados por el VHC.

La tasa de incidencia acumulada de daño renal agudo por descenso FGe >10% a los 6 meses en los pacientes con VHC+ es de 28,08 por 100 pacientes-año, mientras en los pacientes VHC- es de 20,39 por 100 pacientes-año. La razón de tasas es de 1,38 (IC 95% 1,09-1,74) siendo un 38% más frecuente el daño renal por descenso FG >10% en los VHC+, de forma estadísticamente significativa (p=0,013) (tabla 34).

Tabla 34. Tasa de incidencia y razón de tasas para daño renal agudo por descenso FG >10%.

Daño renal por descenso FGe >10%	Tasa incidencia 100 personas-año (IC95%)		Razón tasa de incidencia (VHC+ /VHC-) (IC95%)	
	VHC+ (n=355)	VHC- (n= 484)		
	28,08 (23,92-33,28)	20,39 (17,37-23,92)	1,38 (1,09-1,74)	p=0,007

La tasa de incidencia acumulada de daño renal por descenso FGe >25% a los 12 meses en los pacientes con VHC+ es de 6,45 por 100 pacientes-año, mientras en los pacientes VHC - es de 3,72 por 100 pacientes-año. La razón de tasas en pacientes con VHC+ respecto a los VHC - es de 1,74 (IC 95% 1,13-2,68), siendo un 74% más frecuente el daño renal por descenso FG >10% en los VHC+, de forma estadísticamente significativa (p=0,013) (tabla 35).

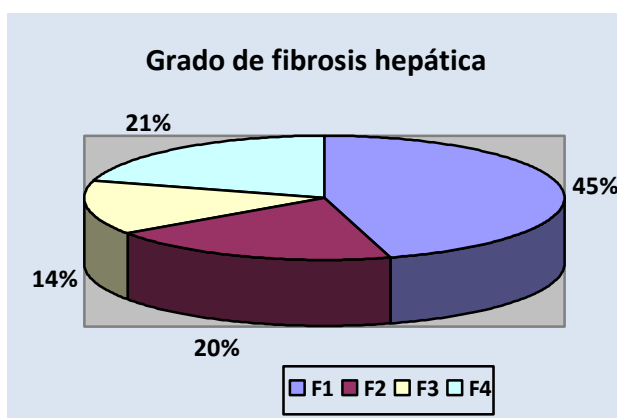
Tabla 35. Tasa de incidencia y razón de tasas para daño renal por descenso FG >25%.

Daño renal por descenso FGe>25%	Tasa incidencia 100 personas-año (IC95%)		Razón tasa de incidencia (VHC+ /VHC-) (IC95%)	
	VHC+ (n=355)	VHC- (n= 484)		
	6,45 (4,87-8,62)	3,72 (2,67-5,18)	1,74 (1,13-2,68)	p=0,013

Factores de riesgo de daño renal en los pacientes coinfectados por el VHC.

Se investigó el grado de fibrosis basal en 248 pacientes de los 355 que presentan hepatopatía crónica por VHC, mediante elastometría de transición (fibroscan®), con una lectura media de > 12,5 Kpa (F4 METAVIR) en un 20,6% de los pacientes (figura 20).

Figura 20. Grado de fibrosis hepática por elastometría de transición.



Aunque los pacientes con fibrosis avanzada compatible con cirrosis (F4 METAVIR) presentaron mayor descenso de FGe en el seguimiento a los 6 y 12 meses, este fue especialmente marcado en los pacientes cirróticos en tratamiento con TDF+IP. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, y el grado de fibrosis no se asoció con mayor daño renal agudo, ni crónico (figura 21 y 22).

Figura 21. Cambio medio del FG en pacientes coinfectados en función de fibrosis.

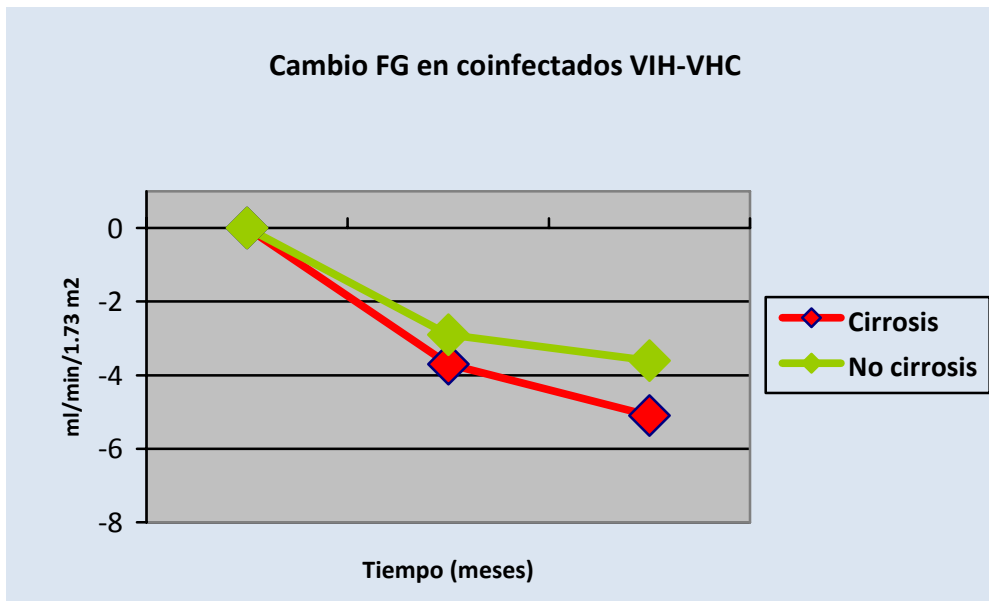
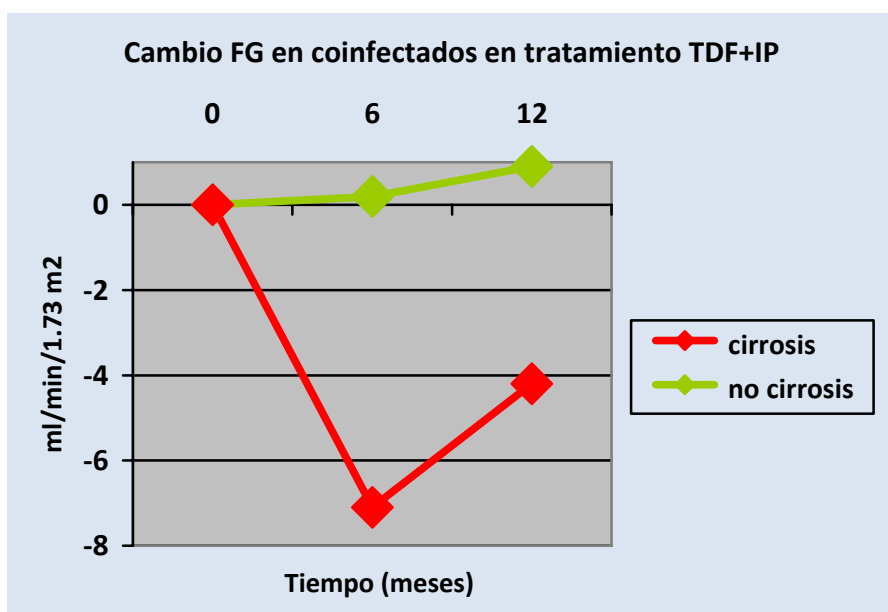


Figura 22. Cambio medio del FG en pacientes coinfectados tratados con TDF+IP.



Se realizó un análisis multivariante para estimar cuáles eran los predictores independientes de daño renal agudo definido como descenso FGe>10% a los 6 meses en la población coinfectada. Tras ajustar por las siguientes variables; recuento nadir CD4, tiempo de infección por VIH, tratamiento con TDF+IP, empleo de TMP-SMZ, edad y peso, observamos que el VHC es un factor independiente de daño renal agudo por descenso FGe>10%, aumentando el riesgo de daño renal agudo 1,5 veces (OR 1,5, IC 95% 1,03-1,88).

c. PACIENTES CON ESTUDIO DE FUNCIÓN TUBULAR.

Características basales

En la población global se disponía de un análisis elemental de orina al inicio del tratamiento antirretroviral en un 7,6% de los pacientes (n=64), que no mostraba alteraciones significativas (no proteinuria, no glucosuria, no datos de infección). Durante el seguimiento se comenzó a solicitar orina de 24 horas para estudiar parámetros de excreción-reabsorción fosfato por la existencia de un hiperparatiroidismo en algunos pacientes, en la mayoría de las ocasiones secundario a déficit de vitamina D y por la existencia de hipofosfatemia. Se analiza a continuación el subgrupo de pacientes, 117 (14% del total de la población), que tienen estudio de orina.

Las características sociodemográficas del subgrupo de pacientes con estudio de función tubular son muy similares a las del resto de pacientes, exceptuando que son en mayor proporción pacientes infectados por relaciones homosexuales, con mayor proporción de diabéticos y mayor recuento nadir de CD4 (tabla 36).

Es importante destacar que son pacientes que llevan más tiempo de tratamiento antirretroviral total acumulado y también mayor tiempo de tratamiento antirretroviral con la pauta actual con que se les estudia. Dentro de la pauta actual que reciben, en un 90,6% están recibiendo tratamiento con TDF, en mayor proporción que los pacientes

sin estudio de función tubular, y llevan también mayor tiempo con este fármaco (tabla 37).

No presentan diferencias en la función renal basal al inicio de la pauta actual de tratamiento antirretroviral con la que son estudiados, aunque de forma inicial tienen realizado estudio de orina elemental en mayor proporción que el resto de pacientes (tabla 38).

Tabla 36. Características sociodemográficas de la población con estudio de función tubular.

	Estudio túbulo 117	Población gral. 722	P valor
Edad (años)	42,2 ± 9,2	41 ± 8,1	0,146
Sexo femenino	25 (21,4%)	209(25,5%)	0,359
<i>Transmisión</i>			
UDVP	45 (38,5%)	343 (47,5%)	0,037
Homosexual	47 (40,2%)	200 (27,7%)	0,028
Heterosexual	25 (21,4%)	172 (23,8%)	0,573
Raza Caucásica	102 (87,2%)	669 (93%)	0,071
<i>Comorbilidades</i>			
HTA	9 (7,7%)	44 (6,1%)	0,510
DM	7 (6%)	13 (1,8%)	0,014
VHC	47 (40,2%)	308 (42,7%)	0,613
<i>Inmunoviológicas</i>			
Nadir CD4 (cel/mm³)	193 (93-312)	164 (69-271)	0,025
Log 10CV máxima	4,9 (4,3 -5,3)	5 (4,4-5,4)	0,860
Ti. infección VIH (años)	13,3 (6,219,4)	14,4 (7,5-19,9)	0,334
Peso (kg)	69 (11,7)	69,4 (12)	0,812
IMC	23,9 (3)	23,7 (4)	0,757
Naïve	37 (31,6%)	180 (25%)	0,139
Pretratados	80 (68,4%)	542 (75,1%)	0,139

Las variables edad, peso, IMC se expresan como media ± DE y el resto de variables continuas como mediana y IQR.

Tabla 37. Características del tratamiento de la población con estudio de función tubular.

	Estudio túbulo 117	Población gral. 722	P valor
Duración tto ARV total (años)	8,2 (2,6-14)	3,8 (1,7-14)	0,032
Duración TAR actual (años)	2,7(1,7-4)	1,8 (1,2-2,5)	0,001
Duración TAR con TDF (meses)	31 (13,5-44)	18 (3-27)	0,001
Tipo de ARV	-		
TDF+IP	47 (40,2%)	291 (40,3%)	0,118
TDF-IP	59 (50,4%)	262(36,6%)	0,118
No TDF	11 (9,4%)	169 (23,4%)	0,001
RAL	4 (80%)	61(86%)	0,765
MCV	0 (0%)	6 (8,5%)	0,070
Uso de TMP-SMZ	17 (14,5%)	101 (14%)	0,886

Tabla 38. Características de la función renal basal de la población con estudio de función tubular.

	Estudio túbulo 117	Población gral. 722	P valor
Cr inicial (mg/dl)	0,9 (0,8-1)	0,9 (0,8- 1)	0,784
FGe MDRD (ml/min)	97,2 (82,8-109,2)	95,4 (83-110)	0,703
FGe C-G (ml/min)	103,4 (87- 118,4)	101 (88-118)	0,524
FGe CKD-EPI (ml/min/m²)	99,3 (86,7- 110,5)	98,7 (86-108)	0,951
Orina elemental basal	17 (14,5%)	47 (6,5%)	0,002

Mediana y IQR.

Prevalencia de daño renal tubular en el subgrupo estudiado.

En la tabla 39 se muestra el estudio de función tubular mediante parámetros de excreción-reabsorción de calcio-fósforo en estos pacientes. La alteración más frecuente es la disminución de la reabsorción tubular de fosfato (RTP), RTP<82%, seguida de la hipo-

fosfatemia en un 17,1% y la fosfaturia en un 6%. La proteinuria y la glucosuria son menos frecuentes. En un 23,1% de los pacientes analizados se cumplen dos criterios de daño tubular.

Factores de riesgo de daño tubular renal.

Al estudiar los factores que se relacionaban con la existencia de marcadores de daño tubular renal mediante un análisis univariante se vio que sólo el peso y el IMC tenían asociación con su aparición, de modo que tenían menor peso e IMC los pacientes con marcadores de daño tubular (tabla 40). De las demás variables categóricas analizadas sólo el ser pretratado frente a ser naïve se asoció con la existencia de daño tubular renal (tabla 41).

Tabla 39. Daño tubular renal.

	n =117
Orina durante el seguimiento	117 (13,9%)
8 horas	51 (43,6%)
24 horas	65 (55,6%)
12 horas	1 (0,9%)
RTP < 82%	73 (62,9%)
Fosfaturia > 1200 mg/d	7 (6%)
Hipofosfatemia	20 (17,1%)
Glucosuria (≥ 250 g/dl)	4 (3,5%)
Proteinuria (≥ 100 mg/dl)	5 (4,5%)
Al menos 2 criterios de daño tubular	27 (23,1%)

Tabla 40. Factores asociados al daño tubular renal.

	Daño tubular renal 28	No daño tubular 89	P valor
Edad (años)	42,8 (8,10)	42(9,6)	0,671
Peso (kg)	65 (10,4)	70,2 (11,8)	0,054
IMC	22,6 (3,4)	24,2 (3,3)	0,036
Nadir CD4 (cél/mm³)	123 (88,5-243,5)	198 (114,5- 325)	0,096
Log 10 CV max.	5(4,4-5,7)	4,8 (4,2-5,3)	0,218
Ti. infección por VIH (años)	14,4 (11,3-19,5)	12,6 (11,3-19,5)	0,221
Ti.de tto. ARV (años)	2,4 (1,3-3,7)	2,8 (1,9-3,8)	0,530
Duración tto. con TDF (meses)	25,9 (19)	30,5 (18)	0,260
Cr inicial (mg/dl)	0,9 (0,8-1)	0,8 (0,8-0,9)	0,505
FGe por MDRD (ml/min)	92,6 (86,4-110,6)	98,2(81,1-109,9)	0,892
FGe por C-G (ml/min)	102,7 (94,1-112,9)	104,2(86,4-128,6)	0,241
FGe por CKD-EPI (ml/min/m²)	95,7 (90,1-106,1)	102,8 (85,9-111,5)	0,824

Tabla 41. Factores asociados al daño tubular renal.

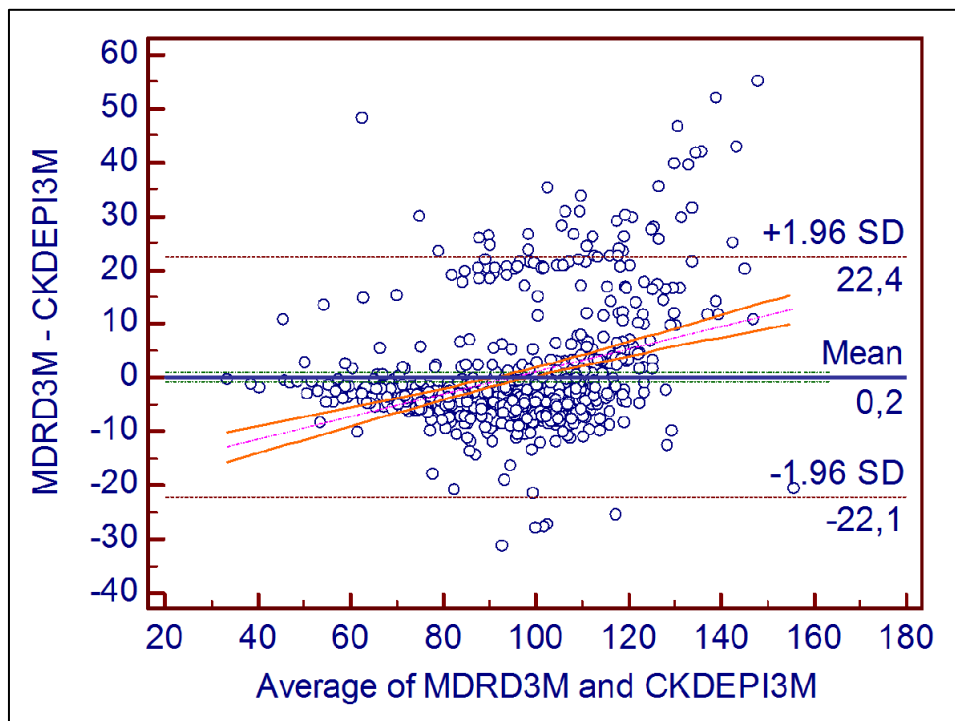
	Daño tubular renal		OR (95%IC)	P valor
	Si (27)	No (90)		
Sexo femenino	6 (24%)	19 (21,1%)		1
Pretratado	24 (89%)	56 (62,2%)	4,85 (1,35-17,35)	0,006
HTA	1 (3,7%)	8 (8,9%)		0,685
DM	0(0%)	7 (7,8%)		0,19
VHC	11(40,7%)	36 (40%)		0,826
Uso de TDF	23 (85,2%)	83 (92,2%)		0,292
Uso de TDF+IP	7 (25%)	40 (45%)		0,129
Uso de TMP-SMZ	3 (11%)	14 (15,6%)		0,759
Uso de IECA-ARA	0 (0%)	4 (4,4%)		0,571
Cirrosis	2 (33,3%)	1(4,5%)		0,107

5. CORRELACIÓN ENTRE LAS ECUACIONES PARA ESTIMAR EL FILTRADO GLOMERULAR.

Para determinar la diferencia entre ambas ecuaciones, se compararon los resultados del FGe por MDRD y por CKD-EPI mediante el análisis de Bland-Altman, expresados en valores absolutos ($FG_{MDRD} - FG_{CKD-EPI}$).

El estudio de Bland-Altman muestra sobrestimación de los valores del FG obtenidos a partir de MDRD con respecto a los del CKD-EPI a medida que el FGe aumenta por encima de $100 \text{ ml/min/1.73m}^2$. En el rango de FG $70-100 \text{ ml/min/1.73m}^2$ es donde presentan menores diferencias (figura 23). El coeficiente de correlación entre las dos fórmulas MDRD y CKD-EPI es bueno, del 0,83 (IC 95%; 0.80-0.85).

Figura 23. Gráfico de Bland-Altman para observar diferencias en el FGe por ecuación de MDRD y CKD-EPI (realizado a 3 meses).



VI. DISCUSIÓN

1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.

La cohorte incluye 839 sujetos que han iniciado tratamiento antirretroviral a partir del año 2008. Las características demográficas de la población son similares a las de otras muchas como la cohorte española (181) y la italiana (182) donde el mecanismo de transmisión mayoritario de la infección por VIH es por adicción a drogas por vía parenteral (un 40%), aunque hay que destacar la proporción de pacientes infectados por relaciones homosexuales que supone casi un 30%, seguida de cerca de la transmisión heterosexual en 23,5%. La media de edad de la población es de 41 años (8,14), similar a las cohortes mencionadas (181, 182) y a otras cohortes que estudian la toxicidad renal en pacientes con infección por VIH (100, 128, 129, 183) . Tres cuartas partes de los pacientes son varones y esto es debido no sólo a la población homosexual, sino también a que el sexo masculino tiene mayor representación entre la población adicta a drogas por vía parenteral.

Desde un punto de vista epidemiológico cabe resaltar que el 91,9% son de raza caucásica, mientras que sólo un 2,7% es de raza negra, teniendo en cuenta la mayor susceptibilidad que presenta la raza negra a la afectación renal por la infección por VIH, este subgrupo está escasamente representado como sucede en la cohorte suiza (128), a diferencia de otras cohortes donde encontramos desde un 5% de pacientes de raza negra (184), hasta un 14% (100), 50% (173) y un 74% en la Johns Hopkins (129).

Dentro de las comorbilidades de la población estudiada es importante destacar que sólo un 2,4% eran diabéticos y un 6,3% hipertensos, similar a la cohorte española descrita por Mérida (181) y mucho menos frecuente que en otras cohortes descritas donde la HTA oscila entre un 14% (127), un 20-25% en la cohorte suiza y en la Johns Hopkins (128, 129) y hasta un 39% en la cohorte de veteranos (185), mientras que un 42,3% estaban coinfectados por el VHC; comorbilidades que se han relacionado de forma directa con la enfermedad renal. La mediana del nadir de linfocitos CD4 era 168,5 células/mm³ y la mediana del log 10 de la carga viral máxima era 5 log. Se conoce por múltiples estudios que la probabilidad de morir o desarrollar un evento definitivo

de SIDA es mayor cuando el tratamiento se inicia con una cifra de linfocitos CD4 menor de 200 células/mm³. En numerosos estudios previos se ha demostrado una relación entre bajo recuento de linfocitos CD4 y daño renal. Los pacientes con bajo recuento de linfocitos CD4 son más propensos a presentar diagnóstico de SIDA y por lo tanto a estar expuestos a otros fármacos empleados en la infección por VIH, tales como foscarnet, aciclovir y pentamidina, que pueden ser tóxicos para el riñón (183, 186, 187).

La mediana del tiempo de infección por VIH era de 14,4 años, lo que indica que algunos de los pacientes llevaban casi cerca de 20 años infectados, y lo que es más importante, en los coinfectados por VIH-VHC, supone un mayor riesgo de llegar a un estadio de cirrosis hepática. De los pacientes coinfectados, el 45,6% presentan un hígado prácticamente normal al analizar el grado de fibrosis hepática (< 7.1kpa) por elastometría de transición, mientras que casi un tercio presentan fibrosis avanzada (METAVIR F4) compatible con cirrosis (> 12.5 Kpa).

Un 26% de los pacientes era naïve al TARGA por lo que son evaluados con su primera pauta de tratamiento antirretroviral, mientras que el 74% restante eran pacientes pretratados, y son evaluados con la última pauta de tratamiento iniciada. En la mayoría de los pacientes el tratamiento antirretroviral consistía en dos análogos de nucleósidos (AN), tenofovir en el 78,5%, combinados con un inhibidor de la proteasa (IP) en 40,3% y con un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (NN) en el 38,3%, estando sólo un 21,5% sin tenofovir, similar a la cohorte Horberg (127).

En nuestra cohorte un 14% de los pacientes estaba recibiendo TMP-SMZ como profilaxis primaria de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, que oscila desde un 23% hasta un 34% en la cohorte suiza en función de si se trata de pacientes pretratados o de pacientes naïve (128).

2. EVALUAR LA INCIDENCIA Y PREVALENCIA DEL DAÑO RENAL EN PACIENTES CON INFECCIÓN VIH EN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EFICAZ.

En este estudio se han diferenciado distintos tipos de daño renal, porque comportan diferentes mecanismos de producción y factores asociados y probablemente, diferentes consecuencias a largo plazo. Es necesario conocer las consecuencias que tiene el descenso del FG, el daño renal agudo y saber qué factores determinan la progresión a enfermedad renal. El daño renal crónico (definido por $FG < 60$ ml/min en dos visitas consecutivas) se relaciona de forma más directa con el envejecimiento y la aparición de comorbilidades propias como la HTA y la DM, así como con mayor tiempo de infección por VIH, mayor inmunodepresión de base con bajos recuentos nadir de CD4 y estadios clínicos más avanzados de la infección (188). En el daño renal agudo, definido por descenso del FG en un 10% o en un 25%, contribuyen factores como la sepsis, la carga viral, la infección concomitante por el VHB y VHC, así como la toxicidad por fármacos (189). Especialmente relevante es el daño tubular, relacionado de forma directa con el tenofovir, que causa disfunción de las células tubulares en una alta proporción de pacientes. Esta toxicidad puede ser subclínica (116, 190-192), o evolucionar produciendo daño celular en algunos casos y progresando a daño tubular severo definido como Síndrome de Fanconi o insuficiencia renal (171, 174, 193).

La incidencia acumulada de daño renal en el estudio depende de la definición empleada, como sucede en los distintos estudios de cohortes publicados en la literatura, donde encontramos diferentes cifras de incidencia en función de la definición propuesta de daño renal.

No se ha encontrado ningún caso de daño renal agudo definido por los criterios del ACTG, aumento de la creatinina sérica $>1,5$ mg/dl o $> 0,5$ mg/dl respecto de la basal mantenido en dos determinaciones de forma consecutiva. Este criterio se ha considerado menos sensible que los otros en estimar el daño renal agudo, teniendo en cuenta además que la creatinina depende de la masa muscular y la composición corporal que puede verse afectada en los pacientes con infección por VIH (194).

En la cohorte, la tasa de **incidencia acumulada de daño renal agudo por descenso FGe > 10% a los 6 meses** en la población naïve es de 22,08 por 100 pacientes-año, mientras que en los pretratados es de 24,16 por 100 pacientes-año. La razón de tasas en pacientes pretratados respecto a los naïve es de 1,09 (IC 95% -0,83-1,43), siendo un 9% más frecuente el daño renal por descenso FG >10% en los pretratados, sin que sea una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,541$). El descenso del FG > 10% a los 6 meses supone una pérdida de una mediana de -13,95 ml/min de filtrado glomerular (-20,4—8,6).

En la cohorte suiza estudian el tiempo a daño renal definido como descenso FG > 10% y descenso FG >10 ml/min y de forma secundaria el tiempo a descenso FG >20% y >30%, mediante la ecuación de 4-MDRD y Crockoft-Gault. Eligen el punto de corte de 10 ml/min basándose en los estudios de nefropatía diabética, hipertensiva y otras enfermedades renales no diabéticas que cursan con proteinuria, donde el descenso del FG de 10 ml/min en un año es un signo ominoso de progresión de la nefropatía (128). Describen una incidencia acumulada de 22,7 por 100 pacientes-año en el grupo de pacientes que recibe tenofovir y 10,3 por 100 pacientes-año en los que no lo reciben. En el estudio español de Mérida et al, cohorte de 365 pacientes, la mayoría pretratados, objetivan un descenso del FG > 10ml/min al año en un 21,8% de los pacientes y un descenso FG > 30ml/min en el 5,8% (181). En el estudio de Goicoechea et al, que incluía 146 pacientes naïve y pretratados, se observa en un 34% de los pacientes que reciben tenofovir un descenso del FG > 15% al año de seguimiento (100). En el estudio de la cohorte de veteranos, en el que se analizan diferentes parámetros de afectación renal (desarrollo de proteinuria, descenso rápido del FG y desarrollo de insuficiencia renal crónica) en 10.841 pacientes infectados por VIH naïve, se producen 3.078 eventos (descenso rápido del FG ≥ 3 ml/min/1.73m² en 12 meses dos años consecutivos) en 51.589 pacientes-año de seguimiento, lo que equivale a una incidencia de 5,96 por 100 pacientes-año (185). En la cohorte John Hopkins, que incluye pacientes naïve y pretratados se observa un descenso del FG entre el 1-25% en un 45,9% de los pacientes en 12 meses, observando diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que reciben tenofovir y los que no. La mediana de descenso del FG es muy similar a la

nuestra y es de -13 ml/min (-24, 0) en los pacientes en tratamiento con tenofovir frente a una mediana de -7,5 ml/min (-20, 6,5) en los que no toman tenofovir, en 12 meses de seguimiento (129).

Valorar el daño renal en los 6 primeros meses mediante descenso del FG es importante ya que se ha descrito que es más frecuente encontrarlo en los primeros 3-6 meses, estabilizándose posteriormente y alcanzando un plateau (129, 177).

En cuanto a la **incidencia acumulada de daño renal definido por un descenso del FG >25% a los 12 meses** en la cohorte se ha documentado una incidencia de 5,72 por 100 pacientes-año en los naïve frente a una incidencia de 4,64 por 100 pacientes-año en los pretratados. La razón de tasas en pacientes pretratados respecto a los naïve es de 0,81 (IC 95% -0,83-1,43), siendo similar en ambos subgrupos el daño renal por descenso FG >25% (p=0,385). Esta medida de daño renal se ha empleado de forma frecuente en los estudios que investigan la toxicidad renal, porque es considerada una medida más precoz y sensible que la definición de la NKF-DOQI (FGe < 60ml/min/1.73m² consecutivamente, durante 3 meses), sobre todo, si se trata de una población con función renal preservada (172, 173).

La cohorte japonesa de pacientes con infección por VIH estudia de forma retrospectiva el tiempo al descenso en el FG >25% por la ecuación de 4-MDRD en 495 pacientes naïve que inician su primer tratamiento antirretroviral que incluye tenofovir y objetivan una incidencia más alta que la nuestra, de 10,5 por 100 pacientes-año. En el análisis multivariante identifican el bajo peso (HR= 1,13; 95% IC, 1,01–1,27; p = 0,039) y el IMC (HR = 1,07; 95% IC 1,00–1,16; p = 0,058) como factores predictores de daño renal (195), por lo que realizan un estudio posterior comparando el tiempo a daño renal por descenso FG > 25% en 503 pacientes que inician un tratamiento con tenofovir (n=199) frente a los que inician el tratamiento con abacavir (n=304). La incidencia acumulada en este segundo estudio es de 9,84 por pacientes año en los pacientes que inician tenofovir frente a 4,55 por 100 pacientes-año en los que inician abacavir. La mediana de tiempo a daño renal es 246 días (rango 1-1339 días) para el grupo de tenofovir y 501 días (rango, 7-2022) para abacavir (177). El análisis del FG en cada grupo demostró un

descenso rápido durante los primeros 6 meses, seguido de un plateau hasta los 24 meses.

En la cohorte AIDS Arms Peabody Health Center en Dallas, de pacientes pretratados, investigan el descenso FG >25% respecto al basal en 323 pacientes e investigan las diferencias entre los que reciben tenofovir y los que no, pero no reflejan la incidencia acumulada de daño renal (173). La cohorte italiana ICONA analiza en 1.505 pacientes naïve el daño renal por descenso FG > 20% y observa una incidencia de 6,8 por 100 pacientes-año (IC 95% 5,5-8,2) muy próxima a la observada en nuestro estudio(182).

Al analizar la **incidencia acumulada de daño renal crónico definido como FG < 60 ml/min en dos visitas consecutivas (NKF-DOQI)**, se observó una tasa de incidencia acumulada de 2,00 por 100 personas-año de seguimiento (IC 95% 1.45-2.78). Esta tasa es similar a la observada en la cohorte EuroSIDA, una cohorte prospectiva que incluye pacientes de 93 centros de toda Europa (también Argentina e Israel), y de 4.474 pacientes que estudian, un total de 158 pacientes (3,5%) cumplen los criterios de insuficiencia renal crónica empleando la ecuación de Cockcroft–Gault y 209 pacientes (4,7%) si se empleaba la ecuación de 4-MDRD. Esto supuso una incidencia de 1,05 por 100 pacientes-año de seguimiento (IC 95% 0,91-1,18) con una mediana de seguimiento de 3,7 años (rango 2,8-5,7) (196). En un subanálisis del DAD en el que se incluyeron 22.603 pacientes con función renal preservada (FG > 90ml/min/1.73m² por Cockcroft-Gault), 131 pacientes progresaron a daño renal crónico definido como descenso FG < 60ml/min mantenido, lo que supone una incidencia de 1,33 por 1000 pacientes-año (1,10-1,56) durante una mediana de seguimiento de 4,5 años (rango 2,7-6,1) (197) . Los autores de este estudio presentado en la 19 edición del CROI (Conference of Retrovirus and Opportunistic Infections) concluyen que la mayor interrupción del tratamiento con tenofovir, pero no de otros antirretrovirales, en pacientes con disminución del FG, puede prevenir de un mayor deterioro de la función renal y progresión a insuficiencia renal crónica (197). Volviendo de nuevo a la cohorte de veteranos que analiza distintos parámetros de afectación renal (desarrollo de proteinuria, descenso rápido del FG y desarrollo de insuficiencia renal crónica) en 10.841 pacientes infectados por VIH naïve, se observa que se producen 533 eventos (FG<60ml/min/1.73m² en dos

medidas consecutivas mantenido al menos 3 meses) en 56.416 pacientes-año de seguimiento, que equivale a 0,94 por 100 pacientes-año de seguimiento (185).

En un estudio corte transversal realizado en Barcelona estudian la prevalencia de insuficiencia renal crónica en 854 pacientes con infección por VIH (87% en tratamiento antirretroviral, el 18% con tenofovir) y 2.134 controles VIH negativos. La prevalencia es del 7,6% en los pacientes con infección por VIH, del 4,7% en pacientes naïve, del 8% en los pretratados y en el grupo control la prevalencia es del 5,6% (198), muy superior a la que se ha hallado en el presente estudio, y que puede deberse, probablemente, a una mayor edad de los pacientes y quizás a una mayor proporción de pacientes de raza negra.

En España la prevalencia de insuficiencia renal crónica (estadios 3-5 de (K/DOQI) en una población de edad media 49,5 años es del 6,8%, (IC 95% 5,4-8,2), del 3,3% para edades comprendidas entre los 40-64 años y hasta del 21,4% para edades > 64 años (199). La población analizada en este estudio, tiene una edad media de 41 años ($\pm 8,14$), por lo que estaría más próximo a la prevalencia del 3,3% de la población general no infectada por el VIH. En Italia se realizó un estudio prospectivo de casos y controles en una cohorte de 750 pacientes con infección por VIH, considerando los pacientes VIH infectados como casos (n=55) y 110 controles, y objetivaron un 13% de insuficiencia renal crónica entre los casos (183). El estudio ASSERT es un estudio multicéntrico, randomizado, abierto, realizado en 73 centros de Europa en pacientes con infección por VIH naïve, los cuales eran randomizados a tomar tenofovir-emtricitabina o abacavir-lamivudina, combinado con efavirenz. El objetivo primario del estudio era ver el cambio en el FG a las 48 semanas respecto al basal, calculado por 4-MDRD y como objetivo secundario ver la proporción de pacientes con descenso en el FG respecto al basal (calculado por Crockcroft-Gault) y la proporción de pacientes que progresaban a insuficiencia renal crónica según lo definido por NKF-DOQI. Ningún paciente del estudio cumplió los criterios de insuficiencia renal crónica, y tampoco observaron diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento en la proporción de sujetos que presentaba un descenso del FG ≥ 10 ml/min, >20 ml/min, $> 10\%$ o 20% , estimándolo por 4-MDRD y por C-G y tampoco cumplieron criterios de toxicidad tubular proximal. Sí se

observaron diferencias significativas en la proteinuria de origen tubular medida por cuantificación en orina de B2-microglobulina, proteína de unión al retinol (RBP) y N-acetil-glucosaminidasa (NAG)(200).

Como se ha comentado previamente, no se puede hablar de incidencia de daño tubular en el presente estudio porque el análisis de orina de 8-24 horas no se ha realizado en todos los pacientes, sólo en 117 que presentaban alguna alteración del metabolismo fosfo-cálcico, fundamentalmente hiperparatiroidismo secundario a déficit de vitamina D y/o hipofosfatemia. La mayoría de los pacientes (90,6%) estaba recibiendo tratamiento con tenofovir y esto puede sesgar los resultados. Los pacientes que tienen estudio de función tubular son pacientes que llevan más tiempo infectados por el VIH, con mayor duración del tratamiento antirretroviral, y con un mayor recuento nadir CD4. En estos pacientes se observan criterios de daño tubular renal (según la definición propuesta) en un 23,9%. La mayoría presenta alteración de la RTP y fosfatúria >1200 mg/día y con menor frecuencia glucosuria y proteinuria.

3. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE DAÑO RENAL.

En la tabla 42 y 43 se resumen las principales características de los principales estudios que han investigado el daño renal en los pacientes infectados por VIH. Algunos de los factores relacionados con el daño renal agudo por descenso $FG > 10\%$ a 6 meses coinciden con aquellos implicados en el daño renal definido como descenso $FG > 25\%$ a 12 meses; probablemente porque estos factores siguen existiendo en el tiempo y se mantienen a los 12 meses, y también porque el hecho de presentar daño renal a los 6 meses hace más probable que se presente a los 12 meses, aunque muchos pacientes recuperan su función renal, y se estabiliza el descenso del FG.

Este momento, entre los 6 y 12 meses después de iniciado el tratamiento antirretroviral, es de gran importancia porque los fármacos antirretrovirales suprimen la replicación del VIH, y con esto, la inflamación asociada a la replicación empieza a disminuir, y el efecto perjudicial del virus a nivel del riñón también, pero por otro lado se produce un efecto desfavorable en el filtrado glomerular por algunos antirretrovirales, en con-

creto por el tenofovir, que aparece en los primeros meses y luego se estabiliza. No está tan claro el momento de aparición del daño tubular renal, que puede darse principalmente en el primer año del tratamiento, pero que puede ser secundario al uso acumulado del tenofovir, en pacientes más susceptibles, e incluso no ser reversible.

En el análisis univariante de los factores asociados a producir **daño renal agudo por descenso FG > 10% a los 6 meses** el nadir de CD4 (141 vs 172 cel/mm³, p<0,001) y la presencia de VHC (49% vs 39%, p<0,006), así como el filtrado glomerular basal del que se parte (101,5 vs 95,8 ml/min/1.73m² p<0,001), el sexo femenino (60,3 vs 39,7%, p=0,033) y el uso de nefrotóxicos como trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ) (19,1% vs 11,3%, p=0,003) son factores independientes de daño renal. El empleo de IECAs-ARA II casi está cerca de alcanzar significación estadística (p=0,055) como variable asociada al daño renal. En el análisis multivariante por regresión logística, el nadir de CD4 se comporta como un factor protector, ya que por cada aumento de 100 cél/mm³ en el recuento disminuye el riesgo de daño renal (OR 0,86, IC 95% 0,77-0,96, p=0,009). La coinfección por VHC supone un riesgo 1,34 veces mayor de daño renal (IC 0,99-1,82, p=0,050) y también un FG basal elevado aumenta el riesgo de daño renal, de modo que por cada 10 ml/min que aumenta el FG basal, el riesgo aumenta 1,23 veces (IC 95% 1,15-1,32, p<0,001).

La **inmunodepresión de base** se ha descrito en estudios previos como factor de riesgo de daño renal lo que concuerda con lo hallado en esta cohorte, donde por cada 100 cél/mm³ que aumente el nadir de CD4 disminuye el riesgo de daño renal. Esto coincide con la cohorte Johns Hopkins, donde un recuento nadir de CD4 bajo, de CD4<50 cél/mm³, supone mayor riesgo de descenso del FG>10 ml/min a los 12 meses, y también de descenso del FG>25% y >50% (129). La cohorte japonesa que estudia el daño renal por descenso FG>25% a 12 meses también identifica el recuento nadir CD4 <200 cél/mm³ como factor de riesgo, con un OR 1,65(IC 95% 0,97-2,79) (195) y por cada descenso de 100 cél/mm³ en el recuento CD4 nadir el riesgo de daño renal aumenta 1,00 (IC 95% 1,00-1,07)(177). En otras cohortes donde el criterio de daño renal agudo es un descenso FG superior al 50% respecto del basal, como en la de Horberg, también el recuento nadir CD4 es un factor de riesgo independiente (127).

La **coinfeción por el VHC** en la cohorte estudiada supone un factor de riesgo para el daño renal agudo definido como descenso $FG > 10\%$, con un OR 1,36 (IC 95% 1,01-1,85) y para el daño renal por descenso $FG > 25\%$ el VHC se queda cerca de alcanzar significación estadística en el multivariante (OR 1,63, IC 95% 1-2,66, $p=0,05$). En la cohorte japonesa de pacientes naïve que inician tratamiento con tenofovir, el VHC supone un riesgo 1,57 veces mayor de daño renal (IC 95% 0,92-2,69) (195). También en el estudio italiano de Calza et al, la coinfección por VHC es un factor de riesgo para daño renal por descenso $FG > 50\%$ respecto a la basal (184), al igual que en los estudios de daño renal crónico de Wyatt (168) y Di Biagio (183).

El **uso de TMP-SMZ** en el análisis univariante de daño renal agudo por descenso $FG > 10\%$ a 6 meses y por descenso $FG > 25\%$ a 12 meses se comporta como un factor de riesgo. El uso de TMP-SMZ no se ha incluido en el multivariante por tratarse de una variable que refleja la inmunodepresión basal, representada ya por el recuento nadir CD4. A pesar de ser un fármaco que puede producir daño tubular, cristaluria y nefritis intersticial aguda, así como potenciar la toxicidad de algunos antirretrovirales (201-203), en ninguno de los estudios consultados el uso de TMP-SMZ se ha relacionado con el daño renal. El TMP-SMZ es un fármaco que inhibe la secreción tubular, por lo que puede afectar al aclaramiento renal de algunos antirretrovirales (204, 205), y podría por tanto aumentar los niveles intracelulares de tenofovir, favoreciendo su toxicidad. En la cohorte suiza sí se menciona que entre un 23% y un 34% de los pacientes reciben TMP-SMZ (un porcentaje muy superior al de este estudio) y son principalmente los pacientes naïve, más jóvenes que los pretratados, y con una mediana de CD4 nadir más baja. En esta cohorte suiza en el análisis de regresión de Cox, el uso de TMP-SMZ supone un OR de 1,30 (IC 95% 0,96-1,75, $p=0,09$) de producir un descenso $FG > 10\text{ml}/\text{min}$ por la ecuación de C-G (128).

Un **mayor FGe basal**, por la ecuación MDRD, se ha relacionado con un riesgo aumentado de daño renal, lo que puede parecer contradictorio pero que también se ha sugerido en estudios previos, como el de la cohorte suiza (128) donde por cada aumento de 1 ml/min en el FGe basal, aumenta el riesgo de daño renal 1,02 veces (IC 95% 1,02-

1,03). También en la cohorte de Horberg de pacientes naïve se observa que aquellos pacientes que parten de un FGe basal más alto presentan mayores descensos del FG en el tiempo. De este modo, los que parten de un $FGe > 80 \text{ ml/min/1.73m}^2$ tienen un descenso del FG de $-17,97 \text{ ml/}$ a las 104 semanas frente a $-5,54 \text{ ml/min}$ en los que parten de un FGe entre 50 y 80 ml/min/1.73m^2 (127). En la cohorte de Calza et al, de pacientes naïve, experimentan mayor descenso del FG aquellos expuestos a tenofovir con mayor FGe basal ($>80 \text{ ml/min/1.73m}^2$) en el modelo uni y multivariable (184). En la cohorte ICONA, también se observa que por cada 10 ml/min que aumente el FGe basal el riesgo de daño renal aumenta 1,43 veces (IC 95% 1,30-1,57, $p < 0,001$) (182). Esto podría deberse, por un lado a la falta de sensibilidad y variabilidad que experimenta la ecuación de 4-MDRD para calcular el FG en los pacientes con función renal conservada y “relativamente sanos”, es decir que como sucede en la población general, la precisión de los métodos que estiman el FG disminuye a medida que aumenta el FG. Sin embargo, la ecuación MDRD se ha recomendado en las guías para el manejo de los pacientes con infección por VIH e insuficiencia renal crónica (141), así como en las guías de la Sociedad española de Nefrología (SEN) y de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) que recomiendan utilizar la ecuación MDRD para estimar el filtrado glomerular (206). Y por otro lado, los pacientes que inician el tratamiento antirretroviral con peor FGe basal es probable que tengan mayor afectación por el VIH a nivel renal o incluso una nefropatía asociada al VIH (NAVIH), y al iniciar el TARGA se controle la replicación del VIH y mejore la función renal (149).

El efecto del **tenofovir** en el daño renal, ya sea por descenso $FG > 10\%$ a 6 meses o $> 25\%$ a 12 meses no parece ser significativo en relación con el resto de variables analizadas, aunque se haya descrito un mayor descenso del FG en los primeros 6 meses en los pacientes que reciben tenofovir, que posteriormente se estabiliza (195, 207) .

El tenofovir se ha relacionado en otros estudios con este tipo de daño renal por descenso $FG > 10\%$ y $> 25\%$ ya sea sólo, o asociado al uso de IP/r, o al uso acumulado, en pacientes naïve y en pacientes pretratados (128, 129, 177, 182, 184, 185, 192, 195, 197, 208) y no se ha relacionado con daño renal, definido por criterios similares a los nuestros, en el estudio español de Mérida (181) ni en el de Horberg (127).

De forma reciente, en un metanálisis de Cooper (110), se objetivó una diferencia de 3,95 ml/min (IC 95% 2.13-5.7) en el descenso del FG entre los pacientes expuestos a tenofovir y los no expuestos, especialmente durante los primeros 6-12 meses, produciéndose posteriormente un plateau (207). En los pacientes de nuestra cohorte el descenso del FG a los 6 meses es mayor en los expuestos a tenofovir que en los no expuestos, aunque no es una diferencia estadísticamente significativa (-2,8 vs -0,4 ml/min, $p=0,116$). Sin embargo, en los pacientes expuestos a TDF+IP respecto de los expuestos a TDF-IP, esta diferencia alcanza significación estadística (-5 vs -0,9 ml/min, $p=0,001$). Y analizando la incidencia de daño renal entre los tratados con TDF+IP frente a los tratados con TDF-IP, también existen diferencias estadísticamente significativa a los 6 ($p=0,002$) y a los 12 meses ($p=0,013$), siendo más frecuente en los tratados con TDF+IP.

El **sexo femenino** se ha relacionado con mayor daño renal en algunas de las cohortes estudiadas (100, 182, 183, 198) como se puede observar en las tablas 42 y 43. En la cohorte suiza que analiza el daño renal por descenso del FG >10%, >20% y >30% por la ecuación de MDRD y de C-G, objetivan que el sexo femenino tiene una OR de 1,78 (IC 95% 1,29-2,47, $p=0,005$) por C-G, pero no por MDRD OR 1,28 (IC 95% 0,95-1,73, $p=0,1$). Aunque ambas ecuaciones corrigen el aclaramiento de creatinina para la edad y el sexo, sólo la ecuación MDRD corrige para la etnia, y la de C-G para el peso. Las diferencias observadas en el OR podrían deberse a diferencias en la superficie corporal, que estaría mejor estimada con el C-G (128). En nuestra cohorte el sexo femenino no se ha relacionado finalmente con mayor riesgo de daño renal.

Tanto la **edad como la HTA**, factores de riesgo conocidos de daño renal, se han analizado en el presente estudio. En el análisis multivariable sólo la edad, que por cada incremento en 10 años aumenta el riesgo de daño renal 1,71 veces, se ha mostrado como factor de riesgo independiente. La HTA, como se ha comentado previamente, es un factor de riesgo independiente para el daño renal crónico en la población a estudio, no influyendo de forma tan definitiva en el daño renal agudo. Estos factores se asocian en

diferentes estudios con mayor riesgo de daño renal, como puede observarse en las tablas 42 y 43.

Finalmente, teniendo en cuenta que uno de los objetivos es estudiar incidencia y prevalencia de daño renal en momentos concretos del seguimiento, se ha analizado el subgrupo de pacientes que a 12 meses no habían presentado ningún evento de daño renal. La mediana de tiempo libre de daño renal en estos pacientes es de 1.626 días (1176-2075), acortándose de forma significativa en los pacientes pretratados frente a los naïve y en los pacientes en tratamiento con TDF+IP frente a los tratados con TDF-IP.

En el análisis univariante realizado para conocer las variables que se asociaban a presentar daño renal crónico definido como **FG < 60ml/min en dos medidas consecutivas** se puede observar que los factores clásicos relacionados con el desarrollo de insuficiencia renal crónica tales como la HTA (35% vs 5,7%, $p < 0,001$), la DM (17,6% vs 2,1%, $p < 0,006$) y la edad (49,05 vs 40,95 años $p < 0,001$) se asociaban de forma significativa con esta forma de daño renal. También el bajo recuento nadir de CD4 (69 vs 172 células/mm³, $p < 0,001$), como se ha descrito en otros estudios, se asociaba de forma significativa en el análisis univariante; pero otras variables relacionadas con la infección VIH como el tiempo de infección por el VIH, log 10 CV máxima, tiempo de tratamiento antirretroviral, o el ser naïve o pretratado o la coinfección por VHC, no se mostraron asociadas. Una peor función renal basal, con FGe más bajo por MDRD también se relacionó con daño renal crónico (62,89 vs 95,89 ml/min/1.73m², $p < 0,001$). Es de destacar que al analizar el tiempo de tratamiento con tenofovir en meses, los pacientes que desarrollan daño renal crónico definido como descenso FG < 60 ml/min dos visitas consecutivas, estaban de forma significativa menor tiempo de tratamiento con tenofovir, una mediana de 4 meses (0-19) frente a 19 meses en el resto de la cohorte (6-31) ($p = 0,009$), al igual que el tiempo de tratamiento con IP/r, una mediana de 11 meses (0-22,5) frente a 19 meses (8-31) en los que no hacen daño renal ($p = 0,024$). Esto puede deberse al hecho de que en estos pacientes se vigila de forma más estricta el FG, y se cambie antes el tratamiento antirretroviral si se objetiva elevación de la creatinina o descenso del FG, estando menos tiempo con estos fármacos, como sugerían los autores del subestudio del DAD presentado en la 19 edición del CROI en Seattle (197). En

este subestudio del DAD los factores de riesgo que se relacionan con la progresión a IRC son el uso acumulado de lopinavir/r (OR 1,22, IC 95% 1,16-1,28), pero no de tenofovir ni de atazanavir/r, y los factores clásicos ya comentados, pues, como concluyen los autores de este trabajo, el cambio de estos fármacos en pacientes con disminución del FG puede que sea la causa de una menor aparición de eventos tipo IRC (197).

Además hay que tener en cuenta que el escaso número de eventos en la cohorte estudiada (17 en 839, 2%) ha podido limitar este análisis. El estudio de la cohorte de Barcelona, analiza la edad, el sexo femenino, la lipoatrofia, la categoría B-C de infección por VIH, la DM, la HTA y el tiempo de tratamiento antirretroviral >5 años como factores asociados a daño renal crónico definido por descenso mantenido del $FG < 60 \text{ ml/min}$ en al menos dos determinaciones. En este estudio, la edad (por cada 10 a que aumenta; OR 3,19, IC 95% 2,42 – 4,21, $p = 0,001$), el sexo femenino (OR 4,55, IC 95% 2,46- 8,40, $p = 0,001$) y la presencia de lipoatrofia (OR 1,84, IC 95% 1,03- 3,27, $p = 0,04$) son factores de riesgo en el análisis multivariante (198). En la cohorte EuroSIDA, los factores que se relacionan en el análisis multivariante con el daño renal crónico son la edad (OR 5,47, IC 95% 4,45–6,72, $p < 0,0001$), el nadir de CD4 (OR 0,9, IC 05% 0,82-0,99, $p = 0,028$), el uso de tenofovir (OR 2,18, IC 95% 1,25-3,81, $p = 0,006$) y el uso de indinavir (OR 2,49, IC 95% 1,62-3,83, $p < 0,001$) (196). En el estudio de casos y controles italiano los factores asociados con el desarrollo de daño renal crónico fueron una mayor duración de la infección por el VIH (OR 2,88, IC 95% 1,28-6,46, $p = 0,01$), enfermedad definitoria de SIDA (OR 1,09 IC 95% 1,03-1,16, $p = 0,002$), el sexo femenino (OR 2,01, IC 95% 0,96-4,18, $p = 0,06$) y la coinfección por el VHC (OR 2,12, IC 95% 0,99-4,52, $p = 0,05$).

Una mayor duración de la infección por el VIH puede jugar un papel en la aparición de daño renal por dos mecanismos; primero por una exposición más prolongada al virus que puede condicionar la aparición de la NAVIH, y segundo, por una exposición más prolongada a fármacos potencialmente nefrotóxicos como indinavir y tenofovir, así como fármacos que se emplean en el tratamiento y profilaxis de infecciones oportunistas (183). El sexo femenino como factor de riesgo, que ha se ha mencionado en varios estudios está escasamente representado en nuestra cohorte, 209 mujeres de las cuales siete hacen daño renal. Se ha postulado que pueden ser más susceptibles al daño

renal debido a una menor superficie corporal, o a que en las cohortes estudiadas la mayoría de las mujeres eran ex -adictas a drogas (183, 198). En la cohorte de los veteranos, tras ajustar por las comorbilidades basales, el tenofovir se asoció con un 33% más de riesgo de producir IRC por año de exposición (OR 1,26, IC 95% 1,10-1,44, $p < 0,001$), pero la asociación del uso de tenofovir con la progresión a IRC fue más débil en los pacientes mayores frente a los más jóvenes ($p = 0,043$), en aquellos con enfermedad cardiovascular frente a los que no la tenían ($p = 0,016$), en los diabéticos frente a los no diabéticos ($p = 0,041$) y en aquellos con HTA frente a los que no la presentaban ($p = 0,018$)(185). Este estudio utiliza un modelo marginal estructural para corregir la posibilidad de que la prescripción de un fármaco varíe en el tiempo en función de la aparición de diferentes comorbilidades (185).

En el análisis multivariante observamos que la HTA multiplica por 8,52 veces el riesgo (IC 95% 2,26-32,16) de daño renal crónico, mientras que un elevado recuento nadir de CD4 y un FGe basal elevado se comportan como factores protectores, y por cada aumento de 100 células/mm^3 en el recuento nadir de CD4 disminuye el riesgo de daño renal (OR 0,44, IC 95% 0,24-0,81, $p = 0,04$) y por cada 10 ml/min que aumente el FGe inicial disminuye el riesgo de daño renal (OR 0,37 , IC 95% 0,24-0,55, $p < 0,01$). El hecho de haber presentado daño renal agudo por descenso FG > 10% a los 6 meses multiplica por 12,7 el riesgo de daño renal crónico (IC 95% 3,09-52,4).

Tabla 42. Características de los estudios analizados.

Autores (año)	Diseño	Pacientes naïve	Tto. ARV	Tamaño muestra	Parámetros renales	Factores relacionados daño renal	p	RR (IC 95%)
Scherzer et al, 2012 (185)	CP (cohorte Veterans Health Administration) EEUU	Naïve	TDF vs no-TDF	10841	proteinuria ≥30mg/dl ↓ FG > 3ml/min en 12 m FG < 60ml/min/1.73m ² consecutivas	TDF > 3 a TDF 0.5-1 a TDF 0.5-1 a	<0.001 <0.001 <0.001	2.17 (1.48-3.20) 1.59 (1.38-1.84) 1.85 (1.35-2.53)
Ryom et al, 2012 (197)	CP DAD Europa, EEUU, Australia	Tratados		22603	≤70ml/min (C-G) FG < 60ml/min/1.73m ²	Ti. TDF Ti. ATV/r Ti. LPV/r Ti. LPV/r		1.18(1.12-1.25) 1.19(1.09-1.32) 1.11(1.05-1.17) 1.22(1.16-1.28)
Nishijima et al, 2012 (177)	CR Japón	Naïve	TDF vs ABC (>80% IP/r)	503	↓FG > 25% respecto al basal (MDRD)	TDF Edad Peso < 60kg CD4 ↓ 1 cel/ml VHB DM CV ↑ log10/ml	<0.003 <0.05 <0.001 <0.05 <0.05 <0.05 <0.05	1.89(1.24-2.88) 1.02(1.00-1.4) 2.77(1.444-5.13) 1.00(1.00-1.07) 1.07(0.5-2.0) 1.56(0.6-3.5) 1.04(0.7-1.4)
Nishijima et al, 2011 (195)	CR Japón	Naïve	TDF	495	↓FG > 25% respecto al basal (MDRD)	↓5 kg peso Sexo masc Edad ↑ 10 a CD4 < 200 c/ml VHC IP/r	<0.053 <0.05 <0.05 <0.05 <0.05 <0.05	1.13(1.01-1.27) 0.57(0.26-1.26) 1.24(1.04-1.49) 1.65(0.97-2.79) 1.57(0.92-2.69) 1.54(0.93-2.54)

								Tabaco CV↑log10/ml	<0.05 <0.05	1.65(1.09-2.48) 1.05(0.9-1.23)
Merida et al, 2011 (181)	CP España	Naïve tratados		365	↓FG>10ml/min (MDRD) ↓FG>30ml/min (MDRD)	12 m	Sexo masc. Edad Usd ddl	<0.05 <0.05 <0.05	3.47(1.6-14.2) 1.89(1.3-4.08) 2.3(1.9-23)	
Tordato et al, 2011 (182)	CP (ICONA) Italia	Naïve		1505 (644 inician tto)	↓FG>20% basal (MDRD) FGe<90 ml/min/1.73m ²	respecto	Sexo fem. Edad↑10 a ddl/FTC TDF/3TC IP/r	0.003 0.005 0.003 0.002 0.006	2.25(1.32-3.84) 1.41(1.11-1.79) 11.88(2.27-62.1) 4.20(1.95-9.02) 2.15(1.25-3.70)	
Rawlings et al, 2011 (173)	CR Texas	Tratados		323	↓FG>25% basal (CG y mDRD)	respecto	HTA Ti. TARGA	0.015 0.001	1.70 0.99	
Calza et al, 2011 (184)	CR Italia	Naïve		324	↓FG>50% basal (MDRD) ^a Cr>1.2 consecutivas Disfunción tubular	respecto	Edad >50 a ^a DM ^a HTA ^a VHC ^a IP ^a TDF ^a	0.05 0.05 0.05 0.05 0.05 0.078		
Dauchy et al, 2011 (192)	CP Aquitania	Naïve tratados		399	Disfunción tubular		Edad↑5 a ATV/r TDF	0.017 0.021 0.028	1.28(1.05-1.58) 1.28(1.04-1.58) 1.23(1.02-1.47)	
Ando et al, 2011	CP Japón	Tratados		424	Disfunción tubular evol a 12m de disfun-	y	Edad DM	0.003 0.010	1.04(1.01-1.07) 3.97(1.44-12.2)	

(191)												
Di Biagio et al, 2010 (183)	CP (casos- controles) Italia	Naïve tratados	Y					ción tubular FGe<60ml/min/1.73m ² 2 consecutivas proteínuria≥1+ FG<60ml/min	↑PCR SIDA ↑ 1 a VIH VHC Sexo fem.	0.003 0.002 0.010 0.055 0.060	1.96(1.26-3.14) 1.09(1.03-1.16) 2.88(1.28-6.46) 2.12(0.99-4.52) 2.01(0.96-4.18)	
Horberg et al, 2010 (127)	CR EEUU	Naïve		TDF vs TDF-	1647			↓FG>50% respecto basal (MDRD) ^b Cr>2mg/dl Disfunción tubular	Edad ^b DM ^b IP/ ^b CD4 nadir ^b	0.07	1.63(0.96-2.76)	
Post et al, 2010 (200)	ECR (estudio ASSERT) Europa	Naïve		TDF-FTC vs ABC-3TC	385			Cambio FG 48 sem (MDRD y C-G) FGe<60ml/min/1.73m ² (MDRD) ó <50ml/min (C-G) consecutivas Disfunción tubular ^c	↑RBP/Cr Y ↑B2-M/Cr TDF-FTC ^c	<0.001 <0.001	2.33 (1.71-3.19) 1.50(1.28-1.76)	
Crum- Cianflone et al, 2010 (208)	CR California	Naïve tratados	Y	TDF vs TDF-	717			FGe<60ml/min/1.73m ² (MDRD) una vez ^d Cambio FG a 96 sem	Edad↑10 a ^d CD4 na- dir↑100 ^d Uso TDF/año ^d	0.006 0.02 0.01	1.99(1.22-3.24) 0.61(0.4-5.28) 1.54(1.10-2.15)	
Labarga et al, 2009 (116)	CP España	Naïve tratados	Y	TDF vs otros	284			Disfunción tubular	Edad↑1a TDF	0.01 0.001	1.1 (1.0-1.1) 21.6 (4.1-113)	
Calmy et al, 2009	Corte transver- sal	Tratados			153			Disfunción tubular DMO< -1DS o <-2.5DS ^e	IP ^e	0.002	2.69 (1.09-6.63)	

(142)		Australia	Naïve y tratados	TDF vs TDF-	99	Disfunción tubular (RBP/Cr ^f , Alb/Cr, Prot/Cr ^f , NAG/Cr)	TDF ^f		
Hall et al, 2009 (190)	Corte transversal Reino Unido	Naïve y tratados	TDF vs TDF-	99	Disfunción tubular (RBP/Cr ^f , Alb/Cr, Prot/Cr ^f , NAG/Cr)	TDF ^f			
Goicoechea et al, 2008 (100)	ECR California	Naïve y tratados	TDF+IP vs TDF+NNRTI vs no-TDF	199	↓FG>15% respecto basal (C-G y MDRD) 48s	TDF+IP Sexo fem. Edad↑1a	0.04 0.001 0.001	3.7	
Sorri et al, 2008 (198)	Corte transversal caso-control Barcelona	Naïve y tratados		854 (2134 HIV-)	FGe<60ml/min/1.73m ² consecutivas	Edad↑10 a Sexo fem. Lipoatrosfia Categoría CDC (B-C)	0.0001 0.0001 0.04 0.05	3.19 (2.42-4.21) 4.45(2.46-8.40) 1.84(1.03-3.27) 1.77(1-3.14)	
Fux et al, 2007 (128)	CP Suiza	Naïve y tratados	TDF vs TDF-	1078	↓FG>10ml/min respecto basal (C-G y MDRD) ↓FG>20% y >30% respecto basal	DM FGe basal TDF IP/r	0.008 0.0001 0.0001 0.0001	2.34(1.24-4.42) 1.02(1.02-1.03) 1.67(1.27-2.21) 2.04(1.59-2.62)	
Microft et al, 2007 (196)	CP (EuroSIDA) Europa	Naïve		4474	FGe<60ml/min/1.73m ² consecutivas	Edad↑10 a CD4 nadir TDF IDV	0.0001 0.028 0.006 0.0001	5.47(4.45-6.72) 0.90(0.82-0.99) 2.18(1.25-3.81) 2.49(1.62-3.83)	
Wyatt et al, 2007 (168)	CP Nueva York	Naïve y tratados		1239	FGe<60ml/min/1.73m ² consecutivas	Edad Raza negra VHC CD4 (por 100c/ml)	0.0001 0.0001 0.05 0.001	1.03(1.01-1.05) 2.37(1.70-3.20) 1.48(1.04-2.10) 0.93(0.87-0.98)	

Gallant et al, 2005 (129)	CP (Johns Hopkins) Baltimore	Tratados	TDF vs TDF-	658	↓FG>10, >25% y >50% respecto basal (C-G)	Uso TDF CD4<50 cel/ml	0.006 0.001	
----------------------------------	------------------------------	----------	-------------	-----	--	--------------------------	----------------	--

CP cohorte prospectiva; CR cohorte retrospectiva; ECR ensayo clínico randomizado; PCR proteína-C-reactiva

^a, ^b, ^c, ^d, ^e, ^f, Factores de riesgo analizados para esa variable de toxicidad renal.

Tabla 43. Características basales de los participantes en los estudios analizados

Autores (año)	Edad (mediana)	Varones (%)	Raza negra (%)	FGe por MDRD (ó C-G *)	CD4 céls/ml ^{***}	HTA (%)	DM (%)	VHC (%)
Scherzer et al, 2012	45	97.5	49	96	216	38	6.8	14
Ryom et al, 2012	39	73	ND	≥90	440	8	3	12
Nishijima et al, 2012	36	96	0	119	188 ^{***}	2.5(TDF), 17(ABC)	4	2.9
Nishijima et al, 2011	38	95.2	0	120	247 ^{***}	5.7	6.1	10.5
Merida et al, 2011	44	74	ND	ND	604	5	2	39
Tordato et al, 2011	38	72	0	ND	505	2.1 (HTA ó DM)	2.1	27.6
Rawlings et al, 2011	38	82	61	114.5 120.6*	414	29	3	34
Calza et al, 2011	42	73	4.8	94	212 ^{***}	12	5.8	12.2
Dauchy et al, 2011	47.4	78	ND	100.82	200	8.1	6.1	15
Ando et al, 2011	45.5	92	ND	87 ± 14.7	428	23.8	4.95	2.35
Di Biagio et al, 2010	44	51	7.3	90.69 88.4*	179 ^{***}	18.2	10.9	56.4
Horberg et al, 2010	42	86.4	24.5	99.8	205 ^{***}	14.1	8.4	4.2
Post et al, 2010	37	81	15	ND	240 ^{***}	4	ND	9
Crum-Cianflone et al, 2010	41	92.3	38	ND	267	32.6	8	3.9
Labarga et al, 2009	45 vs 37 ^{**}	86 vs 95 ^{**}	ND		529 vs 273 ^{**}	29.5 vs 23 ^{**}	27 vs 15 ^{**}	22.5 vs 16 ^{**}
Calmy et al, 2009	48	98	ND	103.7	513	21.6	ND	ND
Hall et al, 2009	43 vs 36 ^{**}	94	ND	99	420 vs 370 ^{**}	4 vs 1 ^{**}	0	0
Goicoechea et al, 2008	39.5	80.6	13	106-110 102-111*	196 ^{***}	ND	ND	ND

Sorli et al, 2008	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Fux et al, 2007	40	69	ND	ND	95	193 ^{***}	25.5	3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Mocroft et al, 2007	43.4	76.1	15	94.4 [*]	102.5 [*]	135 ^{***}	27.3	4.7	20.6	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Wyatt et al, 2007	47	57	50	ND	ND	421	ND	ND	41	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Gallant et al, 2005	38	71.5	74	100 [*]	100 [*]	217 ^{***}	22.4	10.2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Los valores de las variables continuas se expresan en mediana.

FG por MDRD o por C-G; ml/min/1.73m².

ND no disponible. ^{*} C-G; ^{**} tratados vs naïve; ^{***} CD4 nadir.

4. ANÁLISIS DE ASPECTOS PARTICULARES.

a. PACIENTES NAÏVE.

El estudio del daño renal en la población naïve ha sido objeto de múltiples estudios recientes por tratarse de una población en la que los factores implicados en el daño renal se suceden de forma concomitante. Por un lado, el VIH está replicándose y en respuesta al tratamiento antirretroviral se produce la supresión virológica y por otro lado se inicia un tratamiento que se ha relacionado con un posible descenso del FG.

Un estudio reciente documentó la asociación entre la carga viral suprimida y la mejoría de la función renal en un amplio rango de FGe (149). En otro estudio se investigó el efecto de la replicación viral del VIH en la función renal y se observó una mejora de la función renal en los pacientes con supresión viral (150). Por otro lado, el propio tratamiento antirretroviral puede producir una alteración en el FGe, que se ha descrito con mayor frecuencia asociada al uso de tenofovir (177, 182, 184, 185, 200, 209) . Se han identificado diversos factores de riesgo para desarrollar daño renal con el uso de tenofovir, entre ellos la presencia de IRC previa, la administración junto con otros fármacos nefrotóxicos, un peso corporal bajo, una mayor edad y recuento bajo de linfocitos CD4 (79). En algunos estudios, el antecedente de infecciones oportunistas, la presencia de comorbilidad, la HTA, el dolor crónico (marcador de uso de AINE), el uso simultáneo de didanosina y la coadministración de inhibidores de la proteasa (IP) potenciados (100-103) se han asociado también a un mayor riesgo de toxicidad con el uso de tenofovir.

Los estudios que se reflejan en las tablas 42 y 43, realizados en pacientes naïve han demostrado una asociación entre el daño renal definido como descenso FG >20-25% respecto del basal y un bajo recuento nadir de CD4, mayor edad, bajo peso, sexo masculino, el empleo y duración del tratamiento con tenofovir, el tratamiento con algunos IP/r, la existencia de VHB y VHC, la HTA, la DM e incluso una carga viral elevada. En nuestro análisis multivariante la HTA, el tratamiento con TDF asociado a IP y un FGe basal elevado se asocian con ma-

por riesgo de daño renal agudo por descenso FG>10% a los 6 meses, mientras que un nadir de CD4 elevado se comporta como un factor protector.

De manera similar, para el daño renal agudo definido por descenso FG>25% a 12 meses se observó que tanto la HTA como un FGe basal elevado se asociaban con mayor riesgo de daño renal, mientras que un nadir de CD4 elevado se comportaba como un factor protector. Parece por lo tanto, que el potencial efecto del tenofovir en el descenso del FG sería más evidente en los primeros meses, que luego se estabilizaría y que resultaría en un daño renal relevante si se añaden otros factores en el tiempo como la existencia de HTA o de DM, uso de otros nefrotóxicos, uso concomitante con IP, o bajo peso.

b. PACIENTES COINFECTADOS POR EL VHC

Como se ha comentado previamente, la incidencia acumulada de daño renal por descenso FG>10% a 6 meses en los pacientes coinfectados por el VHC es superior a la de los pacientes mono infectados; 28,08 por 100 pacientes-año frente a 20,39 por 100 pacientes-año, siendo un 38% más frecuente el daño renal por descenso FG >10% en los coinfectados. De la misma manera, la tasa de incidencia acumulada de daño renal por descenso FG >25% es de 6,45 por 100 pacientes-año frente a 3,72 por 100 pacientes-año, siendo un 74% más frecuente en los coinfectados ($p=0,013$).

Se ha descrito de forma previa en la cohorte de Franceschini et al. con 705 pacientes coinfectados por el VHC-VIH, una tasa de incidencia de daño renal agudo (definido por aumento de la Cr >1,5 mg/dl o >0,5 mg/dl al menos durante 48h) de 6,4 por 100 pacientes-año (210). Los autores de este trabajo observan una interacción entre el recuento de CD4 y la coinfección por VHC, de modo que el mayor efecto de la coinfección por VHC en el daño renal lo observan en los pacientes con $CD4 > 200 \text{ células/mm}^3$, 3,2 por 100 pacientes-año si $CD4 > 200 \text{ células/mm}^3$ frente a 1,2 episodios por 100 pacientes-año si $CD4 < 200 \text{ células/mm}^3$. En el análisis multivariable, el tiempo de tratamiento antirretroviral

previo, el recuento de CD4 y la coinfección por VHC se asociaron de forma estadísticamente significativa al daño renal agudo. En la presente cohorte, los pacientes coinfectados tienen tendencia a ser más mayores (41,4 vs 40,9 años, $p=0,03$), a tener menor peso (68,7 vs 69,3 Kg, $p=0,032$) e IMC. Son con menor frecuencia pacientes naïve (10% vs 37,6%, $p=0,001$), tienen mayor duración de la infección por VIH (18,6 vs 14,2 años, $p=0,001$), recuentos más bajos de CD4 (144 vs 172, $p=0,001$), más empleo de profilaxis con TMP-SMZ (21,7% vs 8,5% $p=0,001$) y con mayor frecuencia tratamiento con tenofovir asociado a inhibidores de la proteasa (TDF+IP), 53% vs 31% en los que no presentan VHC, que reciben con mayor frecuencia (49,4%) tenofovir sin IP (TDF-IP). Todos estos factores, además del propio efecto del VHC, pueden contribuir a un mayor daño renal.

La infección con el VHC se ha asociado con varios tipos de glomerulonefritis (en particular glomerulonefritis membranoproliferativa) en los pacientes sin infección por el VIH (211). Y, de forma secundaria, la coinfección por el VHC en los pacientes con infección por el VIH se ha asociado con proteinuria (138) y riesgo de fallo renal agudo (210) así como enfermedad renal crónica terminal que requiere tratamiento renal sustitutivo (212).

La disminución de la perfusión renal secundaria al uso agresivo de diuréticos, la necrosis tubular aguda secundaria a infecciones o uso de antibióticos nefrotóxicos, así como el síndrome hepato-renal son algunos de los mecanismos que conducen al fallo renal agudo. Algunos estudios previos han sugerido que la cirrosis hepática y las complicaciones infecciosas de los usuarios de drogas por vía parenteral son causas que subyacen al fracaso renal agudo en estos pacientes, e incluso algunos estudios han investigado el impacto de factores específicos del VHC tales como la carga viral y el genotipo (213, 214) en la progresión del daño renal crónico. Aunque múltiples factores pueden ser responsables del mayor riesgo de daño renal agudo en los pacientes coinfectados, el mecanismo exacto de esta asociación no está del todo claro. Un metanálisis reciente sugiere que la coinfección VIH-VHC se asocia con un 50% más de ries-

go de enfermedad renal (OR 1,15 para proteinuria y OR 1,64 para fallo renal agudo) que los pacientes con infección por VIH aislada (167). Antes de la era TARGA, la morbilidad y mortalidad en los pacientes con infección por VIH estaba directamente relacionada con el VIH (215) posiblemente oscureciendo el efecto de factores crónicos tales como la enfermedad hepática en la incidencia de fallo renal agudo. Sin embargo, desde la introducción del TARGA, las muertes y hospitalizaciones entre los pacientes coinfectados no se relacionan de forma directa con la infección VIH (215, 216).

Para evaluar la asociación del VHC con el daño renal por descenso $FG > 10\%$ se ha realizado un modelo estimativo ajustando por las anteriores variables; nivel de CD4, tiempo de infección por VIH, uso de TDF+IP, uso de TMP-SMZ, peso y edad, para ver si alguna de ellas actuaba como confusora. El VHC es un factor de riesgo independiente de la toxicidad renal, con un riesgo estimado de 1,5 (OR 1,5). No se ha objetivado relación entre la incidencia de daño renal y el grado de fibrosis hepática medido mediante elastometría de transición, tampoco en la literatura se ha encontrado que este factor se haya tenido en cuenta al estudiar el daño renal en los pacientes coinfectados, salvo el estudio de Franceschini donde los pacientes cirróticos presentan mayor riesgo.

En otra cohorte donde se ha estudiado de forma reciente la incidencia de daño renal agudo en pacientes coinfectados (VIH+VHC+) frente a los mono infectados (VIH-VHC+) se objetivó una incidencia de 8,74 por 100 pacientes-año frente a 3,53 por 100 pacientes-año en los mono infectados. En el análisis multivariable, ni el genotipo ni la carga viral del VHC se asoció con el daño renal. La coinfección VIH-VHC, la cirrosis descompensada, y el consumo de cocaína se asociaron con el daño renal agudo (213). En el estudio de la cohorte EuroSIDA presentado en la 13 edición del congreso EACS, investigan el efecto del genotipo del VHC y la carga viral del VHC en la incidencia de insuficiencia renal crónica (definida por $FGe < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ confirmado en dos ocasiones, en pacientes con FGe previo $> 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ o como descenso confirmado del $> 25\%$ en el FGe basal en aquellos que parten de $FGe < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, esti-

man el FG por C-G). Un total de 5,5% pacientes progresan a IRC durante 30.164 pacientes-año de seguimiento, con una incidencia de 1,39 por 1000 pacientes año (IC 95% 12,6-15,2). La carga viral elevada de VHC (>500.000 copias/ml) se asoció con un aumento del riesgo, mientras que el riesgo fue similar en los pacientes con serología negativa frente a aquellos pacientes con serología positiva que se habían curado de la hepatitis por VHC. El genotipo del VHC no se asoció con el riesgo de daño renal (214).

En otra cohorte retrospectiva de mujeres infectadas por VIH se estudió el efecto del VHC (35% del total de 2.684 pacientes) observando que se producía un descenso del FGe >5% en 12 meses en aquellas pacientes con IRC basal (FGe basal <60ml/min/1.73m² por MDRD), y que esta asociación era independiente de otras comorbilidades como la HTA, la DM, el abuso de sustancias tóxicas y el uso de nefrotóxicos. En la cohorte estudiada había alrededor de un 1% de cirrosis pero no documentan el grado de fibrosis hepática basal, ni el seguimiento (217).

c. PACIENTES CON ESTUDIO DE FUNCIÓN TUBULAR.

Teniendo en cuenta las posibles limitaciones, el estudio de función tubular que se ha realizado en los pacientes del presente estudio revela que se trata de una alteración frecuente, que puede pasar inadvertida o ponerse de manifiesto como una alteración del metabolismo fosfo-cálcico. No se han descrito las alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico en los pacientes puesto que no era uno de los objetivos del presente trabajo, pero se han analizado los parámetros de función tubular en aquellos que tenían realizada una orina de 8-24 horas. La alteración más frecuente ha sido la disminución de la RTP, seguida de la hipofosfatemia y de la fosfaturia, siendo mucho menos frecuente la proteinuria o la glucosuria. Según la definición empleada, hasta un 23% presentaban daño tubular.

En un estudio español se ha descrito una prevalencia de daño tubular proximal del 15% en un total de 284 pacientes, siendo hasta de un 22% en los pacientes que recibían tratamiento con tenofovir (116). También en la cohorte suiza, la disfunción tubular, definida por la existencia de la menos 3 criterios de daño tubular, se encontró en un 6,5% de 1202 pacientes (144), oscilando entre un 0% en los pacientes naïve hasta un 12% en los pacientes que recibían tratamiento con tenofovir asociado a inhibidores de la proteasa. Un incremento en la excreción urinaria de fosfato, que se ha considerado como uno de los marcadores más precoces de daño tubular, estaba presente en un 42-50% de los pacientes en tratamiento con tenofovir frente a un 25% de los pacientes que recibían otros antirretrovirales y un 4% de los pacientes no tratados (144). De forma similar, en un estudio de la cohorte francesa de Aquitania, la prevalencia de daño tubular proximal fue de un 6,5%, y se relacionó con una edad más avanzada, y con la exposición a tenofovir y a atazanavir (192). En el presente estudio, un bajo peso e IMC, así como el ser pretratado se asoció con la existencia de daño tubular. Teniendo en cuenta que los pacientes en los que se estudió la orina recibían en un 90,6% tratamiento con tenofovir, que llevaban mayor tiempo de infección por VIH, y mayor tiempo de tratamiento antirretroviral total, no se ha podido analizar de forma correcta el efecto del tratamiento en los parámetros de función tubular, así como otros factores que se han relacionado con este tipo de daño renal.

5. COMPARACIÓN DE ECUACIONES PARA ESTIMAR EL FILTRADO GLOMERULAR.

El cálculo del FGe es muy importante en la práctica clínica y existen diversas fórmulas para estimarlo. A diferencia de la fórmula MDRD, la ecuación CKD-EPI se obtuvo de un estudio que incluyó pacientes con filtrado glomerular normal, por lo que se ha considerado que podría ser más precisa en sujetos con función renal normal o ligeramente reducida (valores ≥ 60 ml/min/1.73m²). Se han comparado los resultados obtenidos por ambas ecua-

ciones en una población con infección VIH relativamente joven, con función renal conservada (mediana de 95,46 por MDRD y de 98,8 ml/min/m² por CKD-EPI) en tratamiento antirretroviral. El coeficiente de correlación entre ambas ecuaciones fue del 0,83 similar a lo descrito en otros estudios (218). Se ha postulado (125) que la fórmula CKD-EPI podría evitar muchos falsos positivos de IRC, ya que la ecuación MDRD ofrece valores de FGe inferiores a los reales en este contexto. En este trabajo se ha encontrado que la ecuación CKD-EPI aplicada a nuestra población, en general, ofrece valores ligeramente superiores a los obtenidos por la fórmula MDRD en aquellos pacientes con $FG \leq 60$ ml/min, lo que concuerda con estudios previos.

6. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Este estudio presenta una serie de limitaciones:

1. Se trata de un estudio de cohortes con una parte retrospectiva en la recogida de datos, lo que puede hacer que la población no sea completamente homogénea.
2. En segundo lugar, el número de eventos a los tiempos señalados junto con el tamaño de la muestra puede no ser suficiente para evaluar factores menos frecuentes, y ello es especialmente relevante en el caso de los factores de riesgo cardiovascular, puesto que estos pueden ser un elemento también a considerar en nuestra serie a la hora de evaluar la función renal de los individuos incluidos.
3. En tercer lugar, no se ha realizado la medida directa del filtrado glomerular a partir de un método de referencia. Esta limitación es común a la mayoría de los trabajos publicados.
4. En cuarto lugar, cabe la posibilidad de un sesgo de selección por el cual en los pacientes que partían con un menor FG o con más riesgo de deterioro renal no se indicaran aquellos fármacos más asociados a nefrotoxicidad, como el tenofovir, o se hiciera una vigilancia más estrecha de la función renal.
5. No se ha estimado la incidencia de daño tubular renal dado que no se disponía de determinaciones de orina protocolizadas de todos los pacientes. Se ha analizado la función tubular de aquellos pacientes que presentaban alguna alteración del metabolismo foso-cálcico, por lo que probablemente existe un sesgo de selección.

6. Por último, aunque se ha realizado un análisis del subgrupo de pacientes naïve, la cohorte total compuesta por sujetos pretratados y naïve se ha analizado de forma global al estudiar daño renal, lo que puede ser una limitación ya que no son poblaciones homogéneas.

Fortalezas.

Con este trabajo no se pretende refutar o confirmar las conclusiones de los diversos ensayos clínicos y estudios de cohorte realizados hasta la fecha que claramente tienen un mejor control de sesgos que nuestro trabajo, fundamentalmente debido a su carácter prospectivo, multicéntrico, y en muchos casos aleatorizado. Sin embargo, este trabajo es relevante debido a que:

1. Ha definido en la medida de lo posible la mayoría de factores que se consideran predictores de daño renal.
2. Ha estudiado diferentes fórmulas de medida para valorar el daño renal de pacientes con infección por el VIH.
3. Ofrece datos interesantes sobre la importancia de la definición empleada de daño renal y los factores de riesgo asociados. Se ha diferenciado entre daño renal agudo y crónico, para destacar la importancia del fallo renal agudo, y las posibles consecuencias si progresa a largo plazo.
4. Analiza los datos de daño renal en una cohorte con una alta proporción de adictos a drogas por vía parenteral y coinfectados por el VHC.
5. Al ser un estudio realizado en una sola institución, se facilita la exactitud en la recogida de datos, así como la homogeneidad en la interpretación de posibles resultados dudosos de algunas variables.

VII. CONCLUSIONES

1. La incidencia de daño renal de cualquier grado en pacientes con infección por VIH es frecuente, pudiendo afectar hasta a un cuarto de los pacientes en este estudio.
2. La incidencia del daño renal varía en función de la definición considerada; elevada si se considera el porcentaje de afectación aguda en los primeros 6-12 meses de tratamiento (22,08 por 100 pacientes-año a los 6 meses y 5,72 por 100 pacientes-año a los 12 meses) y moderada como afectación crónica (2 por 100 pacientes-año).
3. De manera consistente, los factores de riesgo que predicen de forma independiente el daño renal agudo son un menor recuento nadir de CD4, la coexistencia de hepatopatía crónica por VHC, un elevado FGe basal y la edad. Mientras que en el daño renal crónico la HTA es el factor más decisivo así como un menor recuento nadir de CD4 y un bajo FGe basal.
4. El efecto del tenofovir como fármaco potencialmente nefrotóxico no es mayor que las variables clásicas relacionadas con el daño renal, y en el presente estudio no se puede separar su efecto del uso conjunto con IP.
5. No hay diferencias en la incidencia acumulada de daño renal entre la población naïve y la pretratada, pero al considerar el tiempo a daño renal los pacientes pretratados tienen menor tiempo libre de daño renal que los naïve.
6. Es importante la detección precoz de un descenso del FG>10% a los 6 meses, puesto que puede predecir el desarrollo de afectación crónica y las intervenciones en este estadio podrían prevenir un daño potencialmente irreversible.

7. La incidencia de daño renal en los pacientes con hepatopatía crónica por el VHC es mayor que en los que no tienen esta infección, sin observar diferencias significativas en los pacientes con fibrosis más avanzada.

8. Entre los métodos utilizados para estimar el FG, existe una correlación buena entre la ecuación de MDRD y CKD-EPI, siendo el coeficiente de correlación del 0,83, similar a lo descrito en otros estudios.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1981 Jun 5;30(21):250-2.
2. Update on Kaposi's sarcoma and opportunistic infections in previously healthy persons--United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982 Jun 11;31(22):294, 300-1.
3. Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato I, Stouwe RA, Holzman RS, et al. An outbreak of community-acquired Pneumocystis carinii pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. N Engl J Med 1981 Dec 10;305(24):1431-8.
4. Pneumocystis carinii pneumonia among persons with hemophilia A. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982 Jul 16;31(27):365-7.
5. Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)--United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982 Sep 24;31(37):507-8, 13-4.
6. Possible transfusion-associated acquired immune deficiency syndrome (AIDS) - California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982 Dec 10;31(48):652-4.
7. Unexplained immunodeficiency and opportunistic infections in infants--New York, New Jersey, California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982 Dec 17;31(49):665-7.
8. Immunodeficiency among female sexual partners of males with acquired immune deficiency syndrome (AIDS) - New York. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1983 Jan 7;31(52):697-8.
9. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 1983 May 20; 220(4599): 868-71.
10. Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, Robert-Guroff M, Richardson E, Kalyanaraman VS, et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 1983 May 20;220(4599):865-7.
11. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, Shearer GM, Kaplan M, Haynes BF, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. Science 1984 May 4 ;224 (4648): 500-3.
12. Hahn BH, Shaw GM, Popovic M, Lo Monaco A, Gallo RC, Wong-Staal F. Molecular cloning and analysis of a new variant of human T-cell leukemia virus (HTLV-ib) from an African patient with adult T-cell leukemia-lymphoma. Int J Cancer 1984 Nov 15;34(5):613-8.
13. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med 1987 Jul 23;317(4):185-91.
14. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med 1998 Mar 26;338(13):853-60.
15. Koenig S, Gendelman HE, Orenstein JM, Dal Canto MC, Pezeshkpour GH, Yungbluth M, et al. Detection of AIDS virus in macrophages in brain tissue

from AIDS patients with encephalopathy. *Science* 1986 Sep 5;233(4768):1089-93.

16. Stoler MH, Eskin TA, Benn S, Angerer RC, Angerer LM. Human T-cell lymphotropic virus type III infection of the central nervous system. A preliminary in situ analysis. *JAMA* 1986 Nov 7;256(17):2360-4.
17. McElrath MJ, Pruett JE, Cohn ZA. Mononuclear phagocytes of blood and bone marrow: comparative roles as viral reservoirs in human immunodeficiency virus type 1 infections. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989 Jan;86(2):675-9.
18. Finzi D, Hermankova M, Pierson T, Carruth LM, Buck C, Chaisson RE, et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science* 1997 Nov 14;278(5341):1295-300.
19. Wong JK, Gunthard HF, Havlir DV, Zhang ZQ, Haase AT, Ignacio CC, et al. Reduction of HIV-1 in blood and lymph nodes following potent antiretroviral therapy and the virologic correlates of treatment failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997 Nov 11;94(23):12574-9.
20. Alberdi JC, Lopez-Gay D, Ferreras A, Nieto E. Sudden decrease of HIV/AIDS mortality in the community of Madrid. *Med Clin (Barc)* 1998 May 16;110(17):679.
21. Autran B, Carcelain G, Li TS, Blanc C, Mathez D, Tubiana R, et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science* 1997 Jul 4;277(5322):112-6.
22. Kelleher AD, Al-Harhi L, Landay AL. Immunological effects of antiretroviral and immune therapies for HIV. *AIDS* 1997;11 Suppl A:S149-55.
23. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JS, Rizzardini G, Telenti A, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2010 Jul 21;304(3):321-33.
24. National consensus document by GESIDA/National Aids Plan on antiretroviral treatment in adults infected by the human immunodeficiency virus. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011 Mar;29(3):209 e1-103.
25. Clumeck N, Pozniak A, Raffi F. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. *HIV Med* 2008 Feb;9(2):65-71.
26. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. 2009 December;1:1-161.
27. Grabar S, Le Moing V, Goujard C, Leport C, Kazatchkine MD, Costagliola D, et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000 Sep 19;133(6):401-10.
28. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998 Nov 28;352(9142):1725-30.
29. Egger M, Hirschel B, Francioli P, Sudre P, Wirz M, Flepp M, et al. Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: prospective multicentre study. Swiss HIV Cohort Study. *BMJ* 1997 Nov 8;315(7117):1194-9.

30. Ives NJ, Gazzard BG, Easterbrook PJ. The changing pattern of AIDS-defining illnesses with the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) in a London clinic. *J Infect* 2001 Feb;42(2):134-9.
31. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Gonzalez C, McMahon D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997 Sep 11;337(11):734-9.
32. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med* 1997 Sep 11;337(11):725-33.
33. O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, Esinhart J, Hill A, Benoit S, et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS. *N Engl J Med* 1996 Feb 15;334(7):426-31.
34. Nolan D, Reiss P, Mallal S. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection: a review of selected topics. *Expert Opin Drug Saf* 2005 Mar;4(2):201-18.
35. Yuan Y, L'Italien G, Mukherjee J, Iloeje UH. Determinants of discontinuation of initial highly active antiretroviral therapy regimens in a US HIV-infected patient cohort. *HIV Med* 2006 Apr;7(3):156-62.
36. d'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, Pezzotti P, Antinori A, Phillips AN, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients. *AIDS* 2000 Mar 31;14(5):499-507.
37. Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B, Bernasconi E, Furrer H, Battegay M, et al. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2001 Oct 20;358(9290):1322-7.
38. Chubineh S, McGowan J. Nausea and vomiting in HIV: a symptom review. *Int J STD AIDS* 2008 Nov;19(11):723-8.
39. Hendershot CS, Stoner SA, Pantalone DW, Simoni JM. Alcohol use and antiretroviral adherence: review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 Oct 1;52(2):180-202.
40. Park-Wyllie LY, Scalera A, Tseng A, Rourke S. High rate of discontinuations of highly active antiretroviral therapy as a result of antiretroviral intolerance in clinical practice: missed opportunities for adherence support? *AIDS* 2002 May 3;16(7):1084-6.
41. Bini T, Testa L, Chiesa E, Adorni F, Abeli C, Castelnuovo B, et al. Outcome of a second-line protease inhibitor-containing regimen in patients failing or intolerant of a first highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000 Jun 1;24(2):115-22.
42. Mocroft A, Youle M, Moore A, Sabin CA, Madge S, Lepri AC, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. *AIDS* 2001 Jan 26;15(2):185-94.

43. Hansel A, Bucher HC, Nuesch R, Battegay M. Reasons for discontinuation of first highly active antiretroviral therapy in a cohort of protease inhibitor-naive HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001 Feb 1;26(2):191-3.
44. Maggiolo F, Ripamonti D, Suter F. Once-a-day HAART: dream or reality? *HIV Clin Trials* 2003 May-Jun;4(3):193-201.
45. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002 Jan;35(1):182-9.
46. Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA, Perez-Cuevas JB, Mocroft A, Cruceta A, et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001 Jul 6;15(10):1261-8.
47. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008 May 15;358(20):2095-106.
48. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, Rachlis A, Skiest D, Stanford J, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999 Dec 16;341(25):1865-73.
49. Clifford DB, Evans S, Yang Y, Acosta EP, Goodkin K, Tashima K, et al. Impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals. *Ann Intern Med* 2005 Nov 15;143(10):714-21.
50. Haubrich RH, Riddler SA, DiRienzo AG, Komarow L, Powderly WG, Klingman K, et al. Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment. *AIDS* 2009 Jun 1;23(9):1109-18.
51. Cameron DW, dSB AJ, Pulido F, Katner H, Wikstrom K et al. Significant sparing of peripheral lipotrophy by HIV treatment with LPV/r + ZDV/3TC induction followed by LPV/r monotherapy compared with EFV + ZDV/3TC. 14 th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, 2007; Los Angeles.
52. Gras L, Kesselring AM, Griffin JT, van Sighem AI, Fraser C, Ghani AC, et al. CD4 cell counts of 800 cells/mm³ or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm³ or greater. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 Jun 1;45(2):183-92.
53. Podzamczar D, Ferrer E, Sanchez P, Gatell JM, Crespo M, Fisac C, et al. Less lipotrophy and better lipid profile with abacavir as compared to stavudine: 96-week results of a randomized study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 Feb 1;44(2):139-47.
54. Fisac C, Fumero E, Crespo M, Roson B, Ferrer E, Virgili N, et al. Metabolic benefits 24 months after replacing a protease inhibitor with abacavir, efavirenz or nevirapine. *AIDS* 2005 Jun 10;19(9):917-25.
55. Llibre JM, Domingo P, Palacios R, Santos J, Perez-Elias MJ, Sanchez-de la Rosa R, et al. Sustained improvement of dyslipidaemia in HAART-treated patients replacing stavudine with tenofovir. *AIDS* 2006 Jun 26;20(10):1407-14.
56. Mallolas J, Podzamczar D, Milinkovic A, Domingo P, Clotet B, Ribera E, et al. Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir to boosted atazanavir in patients with virological suppression receiving a LPV/r-containing

- HAART: the ATAZIP study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 May 1;51(1):29-36.
57. Gatell J, Salmon-Ceron D, Lazzarin A, Van Wijngaerden E, Antunes F, Leen C, et al. Efficacy and safety of atazanavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted protease inhibitor treatment regimen: the SWAN Study (AI424-097) 48-week results. *Clin Infect Dis* 2007 Jun 1;44(11):1484-92.
58. Polo R, Jose Galindo M, Martinez E, Alvarez J, Arevalo JM, Asensi V, et al. Recommendations of the Study Group for Metabolic Alterations/Secretariat for the National AIDS Plan (GEAM/SPNS) on the management of metabolic and morphologic alterations in patients with HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006 Feb;24(2):96-117.
59. Brar I, Shuter J, Thomas A, Daniels E, Absalon J. A comparison of factors associated with prevalent diabetes mellitus among HIV-Infected antiretroviral-naïve individuals versus individuals in the National Health and Nutritional Examination Survey cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 May 1;45(1):66-71.
60. Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007 Apr 26;356(17):1723-35.
61. Obel N, Thomsen HF, Kronborg G, Larsen CS, Hildebrandt PR, Sorensen HT, et al. Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2007 Jun 15;44(12):1625-31.
62. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Jul;92(7):2506-12.
63. Lorenz MW, Stephan C, Harmjanz A, Staszewski S, Buehler A, Bickel M, et al. Both long-term HIV infection and highly active antiretroviral therapy are independent risk factors for early carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008 Feb;196(2):720-6.
64. Periard D, Cavassini M, Taffe P, Chevalley M, Senn L, Chapuis-Taillard C, et al. High prevalence of peripheral arterial disease in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis* 2008 Mar 1;46(5):761-7.
65. Martinez E, Mocroft A, Garcia-Viejo MA, Perez-Cuevas JB, Blanco JL, Mallolas J, et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet* 2001 Feb 24;357(9256):592-8.
66. Chirch LM, Feiner J, Go R, Mynarcik D, McNurlan M, Gelato M, et al. Osteopenia in patients with HIV infection is not associated with elevated sTNFR2 levels. *Clin Infect Dis* 2006 Oct 15;43(8):1084-5.
67. Madruga JV, CI KE, Etzel A, Zhou Y, Cheng A et al. Six year safety and efficacy of tenofovir (TDF) in combination with lamivudine (3TC) and efavirenz (EFV) in antiretroviral naïve patients. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, 2007 Sydney.

68. Gutierrez F, Padilla S, Masia M, Flores J, Boix V, Merino E, et al. Osteonecrosis in patients infected with HIV: clinical epidemiology and natural history in a large case series from Spain. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 Jul;42(3):286-92.
69. Mary-Krause M, Billaud E, Poizot-Martin I, Simon A, Dhiver C, Dupont C, et al. Risk factors for osteonecrosis in HIV-infected patients: impact of treatment with combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2006 Aug 1;20(12):1627-35.
70. Moyle GJ, Datta D, Mandalia S, Morlese J, Asboe D, Gazzard BG. Hyperlactataemia and lactic acidosis during antiretroviral therapy: relevance, reproducibility and possible risk factors. *AIDS* 2002 Jul 5;16(10):1341-9.
71. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005 Jan 6;352(1):48-62.
72. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006 Jan 19;354(3):251-60.
73. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004 Jul 14;292(2):191-201.
74. Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, Dejesus E, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008 Jan 1;47(1):74-8.
75. Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, Johnson M, Wilkins E, Churchill D, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipodystrophy. *AIDS* 2006 Oct 24;20(16):2043-50.
76. Tebas P, Zhang J, Yarasheski K, Evans S, Fischl MA, Shevitz A, et al. Switching to a protease inhibitor-containing, nucleoside-sparing regimen (lopinavir/ritonavir plus efavirenz) increases limb fat but raises serum lipid levels: results of a prospective randomized trial (AIDS clinical trial group 5125s). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 Jun 1;45(2):193-200.
77. Brown TT, Li X, Cole SR, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, et al. Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2005 Sep 2;19(13):1375-83.
78. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008 Feb 7;358(6):568-79.
79. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, Cooper DA, Gazzard B, Clotet B, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS* 2007 Jun 19;21(10):1273-81.
80. Rao TK, Filippone EJ, Nicastrì AD, Landesman SH, Frank E, Chen CK, et al. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984 Mar 15;310(11):669-73.

81. Gardenswartz MH, Lerner CW, Seligson GR, Zabetakis PM, Rotterdam H, Tapper ML, et al. Renal disease in patients with AIDS: a clinicopathologic study. *Clin Nephrol* 1984 Apr;21(4):197-204.
82. Pardo V, Aldana M, Colton RM, Fischl MA, Jaffe D, Moskowitz L, et al. Glomerular lesions in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1984 Oct;101(4):429-34.
83. Weiss MA, Daquiaoag E, Margolin EG, Pollak VE. Nephrotic syndrome, progressive irreversible renal failure, and glomerular "collapse": a new clinicopathologic entity? *Am J Kidney Dis* 1986 Jan;7(1):20-8.
84. D'Agati V, Suh JI, Carbone L, Cheng JT, Appel G. Pathology of HIV-associated nephropathy: a detailed morphologic and comparative study. *Kidney Int* 1989 Jun;35(6):1358-70.
85. Carbone L, D'Agati V, Cheng JT, Appel GB. Course and prognosis of human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *Am J Med* 1989 Oct;87(4):389-95.
86. Cantor ES, Kimmel PL, Bosch JP. Effect of race on expression of acquired immunodeficiency syndrome-associated nephropathy. *Arch Intern Med* 1991 Jan;151(1):125-8.
87. Cohen AH, Sun NC, Shapshak P, Imagawa DT. Demonstration of human immunodeficiency virus in renal epithelium in HIV-associated nephropathy. *Mod Pathol* 1989 Mar;2(2):125-8.
88. Kimmel PL, Ferreira-Centeno A, Farkas-Szallasi T, Abraham AA, Garrett CT. Viral DNA in microdissected renal biopsy tissue from HIV infected patients with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993 Jun;43(6):1347-52.
89. Bruggeman LA, Ross MD, Tanji N, Cara A, Dikman S, Gordon RE, et al. Renal epithelium is a previously unrecognized site of HIV-1 infection. *J Am Soc Nephrol* 2000 Nov;11(11):2079-87.
90. Genovese G, Tonna SJ, Knob AU, Appel GB, Katz A, Bernhardt AJ, et al. A risk allele for focal segmental glomerulosclerosis in African Americans is located within a region containing APOL1 and MYH9. *Kidney Int* 2010 Oct;78(7):698-704.
91. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, Lecordier L, Uzureau P, Freedman BI, et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science* 2010 Aug 13;329(5993):841-5.
92. Chen P, Chen BK, Mosoian A, Hays T, Ross MJ, Klotman PE, et al. Virological synapses allow HIV-1 uptake and gene expression in renal tubular epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2011 Mar;22(3):496-507.
93. Schwartz EJ, Szczech LA, Ross MJ, Klotman ME, Winston JA, Klotman PE. Highly active antiretroviral therapy and the epidemic of HIV+ end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2005 Aug;16(8):2412-20.
94. Wyatt CM, Klotman PE. HIV-1 and HIV-Associated Nephropathy 25 Years Later. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 Jul;2 Suppl 1:S20-4.
95. Lucas GM, Eustace JA, Sozio S, Mentari EK, Appiah KA, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of HIV-1-associated nephropathy: a 12-year cohort study. *AIDS* 2004 Feb 20;18(3):541-6.

96. Wei A, Burns GC, Williams BA, Mohammed NB, Visintainer P, Sivak SL. Long-term renal survival in HIV-associated nephropathy with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 2003 Oct;64(4):1462-71.
97. Smith MC, Pawar R, Carey JT, Graham RC, Jr., Jacobs GH, Menon A, et al. Effect of corticosteroid therapy on human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *Am J Med* 1994 Aug;97(2):145-51.
98. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 2005 May;45(5):804-17.
99. Wyatt CM, Klotman PE. Antiretroviral therapy and the kidney: balancing benefit and risk in patients with HIV infection. *Expert Opin Drug Saf* 2006 Mar;5(2):275-87.
100. Goicoechea M, Liu S, Best B, Sun S, Jain S, Kemper C, et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis* 2008 Jan 1;197(1):102-8.
101. Padilla S, Gutierrez F, Masia M, Canovas V, Orozco C. Low frequency of renal function impairment during one-year of therapy with tenofovir-containing regimens in the real-world: a case-control study. *AIDS Patient Care STDS* 2005 Jul;19(7):421-4.
102. Crane HM, Kestenbaum B, Harrington RD, Kitahata MM. Amprenavir and didanosine are associated with declining kidney function among patients receiving tenofovir. *AIDS* 2007 Jul 11;21(11):1431-9.
103. Masia M, Gutierrez F, Padilla S, Ramos JM, Pascual J. Severe toxicity associated with the combination of tenofovir and didanosine: case report and review. *Int J STD AIDS* 2005 Sep;16(9):646-8.
104. Rollet F, Nazal EM, Chauvelot-Moachon L, Kelaidi C, Daniel N, Saba M, et al. Tenofovir-related Fanconi syndrome with nephrogenic diabetes insipidus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: the role of lopinavir-ritonavir-didanosine. *Clin Infect Dis* 2003 Dec 15;37(12):e174-6.
105. Saumoy M, Vidal F, Peraire J, Sauleda S, Veal AM, Vilades C, et al. Proximal tubular kidney damage and tenofovir: a role for mitochondrial toxicity? *AIDS* 2004 Aug 20;18(12):1741-2.
106. Birkus G, Hitchcock MJ, Cihlar T. Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 Mar;46(3):716-23.
107. Nelson M, Azwa A, Sokwala A, Harania RS, Stebbing J. Fanconi syndrome and lactic acidosis associated with stavudine and lamivudine therapy. *AIDS* 2008 Jul 11;22(11):1374-6.
108. Rodriguez-Novoa S, Labarga P, Soriano V, Egan D, Albalater M, Morello J, et al. Predictors of kidney tubular dysfunction in HIV-infected patients treated with tenofovir: a pharmacogenetic study. *Clin Infect Dis* 2009 Jun 1;48(11):e108-16.
109. Izzedine H, Hulot JS, Villard E, Goyenvallée C, Dominguez S, Ghosn J, et al. Association between ABCC2 gene haplotypes and tenofovir-induced proximal tubulopathy. *J Infect Dis* 2006 Dec 1;194(11):1481-91.

110. Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2010 Sep 1;51(5):496-505.
111. Woodward CL, Hall AM, Williams IG, Madge S, Copas A, Nair D, et al. Tenofovir-associated renal and bone toxicity. *HIV Med* 2009 Sep;10(8):482-7.
112. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, Beall G, Lampiris H, Berger D, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS* 2002 Jun 14;16(9):1257-63.
113. Winston A, Amin J, Mallon P, Marriott D, Carr A, Cooper DA, et al. Minor changes in calculated creatinine clearance and anion-gap are associated with tenofovir disoproxil fumarate-containing highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2006 Mar;7(2):105-11.
114. Barditch-Crovo P, Deeks SG, Collier A, Safrin S, Coakley DF, Miller M, et al. Phase i/ii trial of the pharmacokinetics, safety, and antiretroviral activity of tenofovir disoproxil fumarate in human immunodeficiency virus-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 Oct;45(10):2733-9.
115. Kinai E, Hanabusa H. Progressive renal tubular dysfunction associated with long-term use of tenofovir DF. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009 Apr;25(4):387-94.
116. Labarga P, Barreiro P, Martin-Carbonero L, Rodriguez-Novoa S, Solera C, Medrano J, et al. Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir. *AIDS* 2009 Mar 27;23(6):689-96.
117. Buchacz K, Young B, Baker RK, Moorman A, Chmiel JS, Wood KC, et al. Renal function in patients receiving tenofovir with ritonavir/lopinavir or ritonavir/atazanavir in the HIV Outpatient Study (HOPS) cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 Dec 15;43(5):626-8.
118. Badiou S, De Boever CM, Terrier N, Baillat V, Cristol JP, Reynes J. Is tenofovir involved in hypophosphatemia and decrease of tubular phosphate reabsorption in HIV-positive adults? *J Infect* 2006 May;52(5):335-8.
119. Herlitz LC, Mohan S, Stokes MB, Radhakrishnan J, D'Agati VD, Markowitz GS. Tenofovir nephrotoxicity: acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities. *Kidney Int* 2010 Dec;78(11):1171-7.
120. Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naive patients: virologic, immunologic, and morphologic changes--a 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 Dec 15;43(5):535-40.
121. Jones R, Stebbing J, Nelson M, Moyle G, Bower M, Mandalia S, et al. Renal dysfunction with tenofovir disoproxil fumarate-containing highly active antiretroviral therapy regimens is not observed more frequently: a cohort and case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004 Dec 1;37(4):1489-95.
122. Madeddu G, Bonfanti P, De Socio GV, Carradori S, Grosso C, Marconi P, et al. Tenofovir renal safety in HIV-infected patients: results from the SCOLTA Project. *Biomed Pharmacother* 2008 Jan;62(1):6-11.

123. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11(2):R31.
124. NKF-DOQI clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1997 Sep;30(3 Suppl 2):S15-66.
125. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.
126. ACT G. Division of AIDS table for grading the severity of adult and pediatric adverse events. 2004 December.
127. Horberg M, Tang B, Towner W, Silverberg M, Bersoff-Matcha S, Hurley L, et al. Impact of tenofovir on renal function in HIV-infected, antiretroviral-naive patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 Jan 1;53(1):62-9.
128. Fux CA, Simcock M, Wolbers M, Bucher HC, Hirschel B, Opravil M, et al. 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.
129. Gallant JE, Parish MA, Keruly JC, Moore RD. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. *Clin Infect Dis* 2005 Apr 15;40(8):1194-8.
130. Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Hulot JS, Vittecoq D, Cheng A, Jais CK, et al. Renal safety of tenofovir in HIV treatment-experienced patients. *AIDS* 2004 Apr 30;18(7):1074-6.
131. Sax PE, Gallant JE, Klotman PE. Renal safety of tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS Read* 2007 Feb;17(2):90-2, 9-104, C3.
132. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-41.
133. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999 Mar 16;130(6):461-70.
134. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009 May 5;150(9):604-12.
135. Maia BS, Engelson ES, Wang J, Kotler DP. Antiretroviral therapy affects the composition of weight loss in HIV infection: implications for clinical nutrition. *Clin Nutr* 2005 Dec;24(6):971-8.
136. Roy MT, First MR, Myre SA, Cacini W. Effect of co-trimoxazole and sulfamethoxazole on serum creatinine in normal subjects. *Ther Drug Monit* 1982;4(1):77-9.
137. Estrella MM, Fine DM. Screening for chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010 Jan;17(1):26-35.
138. Szczech LA, Gange SJ, van der Horst C, Bartlett JA, Young M, Cohen MH, et al. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney Int* 2002 Jan;61(1):195-202.

139. Siedner MJ, Atta MG, Lucas GM, Perazella MA, Fine DM. Poor validity of urine dipstick as a screening tool for proteinuria in HIV-positive patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008 Feb 1;47(2):261-3.
140. Choi A, Scherzer R, Bacchetti P, Tien PC, Saag MS, Gibert CL, et al. Cystatin C, albuminuria, and 5-year all-cause mortality in HIV-infected persons. *Am J Kidney Dis* 2010 Nov;56(5):872-82.
141. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydston II, Ahuja TS, Rodriguez RA, 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. *Clin Infect Dis* 2005 Jun 1;40(11):1559-85.
142. Calmy A, Fux CA, Norris R, Vallier N, Delhumeau C, Samaras K, et al. Low bone mineral density, renal dysfunction, and fracture risk in HIV infection: a cross-sectional study. *J Infect Dis* 2009 Dec 1;200(11):1746-54.
143. Fux CA, Rauch A, Simcock M, Bucher HC, Hirschel B, Opravil M, et al. Tenofovir use is associated with an increase in serum alkaline phosphatase in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther* 2008;13(8):1077-82.
144. Fux C OM, Cavassini M., editor. Tenofovir and PI use are associated with an increased prevalence of proximal renal tubular dysfunction in the Swiss HIV Cohort Study. [abstract 743]. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2009 8-11 February Montreal, Canada.
145. Day SL, Leake Date HA, Bannister A, Hankins M, Fisher M. Serum hypophosphatemia in tenofovir disoproxil fumarate recipients is multifactorial in origin, questioning the utility of its monitoring in clinical practice. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005 Mar 1;38(3):301-4.
146. Rosenvinge MM, Gedela K, Copas AJ, Wilkinson A, Sheehy CA, Bano G, et al. Tenofovir-linked hyperparathyroidism is independently associated with the presence of vitamin D deficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 Aug 15;54(5):496-9.
147. Childs KE, Fishman SL, Constable C, Gutierrez JA, Wyatt CM, Dieterich DT, et al. Short communication: Inadequate vitamin D exacerbates parathyroid hormone elevations in tenofovir users. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010 Aug;26(8):855-9.
148. Kinai E, Hanabusa H. Renal tubular toxicity associated with tenofovir assessed using urine-beta 2 microglobulin, percentage of tubular reabsorption of phosphate and alkaline phosphatase levels. *AIDS* 2005 Nov 18;19(17):2031-3.
149. Kalayjian RC, Franceschini N, Gupta SK, Szczech LA, Mupere E, Bosch RJ, et al. Suppression of HIV-1 replication by antiretroviral therapy improves renal function in persons with low CD4 cell counts and chronic kidney disease. *AIDS* 2008 Feb 19;22(4):481-7.
150. Longenecker CT, Scherzer R, Bacchetti P, Lewis CE, Grunfeld C, Shlipak MG. HIV viremia and changes in kidney function. *AIDS* 2009 Jun 1;23(9):1089-96.
151. Szczech LA, Hoover DR, Feldman JG, Cohen MH, Gange SJ, Gooze L, et al. Association between renal disease and outcomes among HIV-infected women receiving or not receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004 Oct 15;39(8):1199-206.

152. Choi AI, Rodriguez RA, Bacchetti P, Volberding PA, Havlir D, Bertenthal D, et al. Low rates of antiretroviral therapy among HIV-infected patients with chronic kidney disease. *Clin Infect Dis* 2007 Dec 15;45(12):1633-9.
153. Carrero A RP. Tenofovir y enfermedad ósea en pacientes infectados por el VIH. *REEMO* 2009;18(3):56-62.
154. Earle KE, Seneviratne T, Shaker J, Shoback D. Fanconi's syndrome in HIV+ adults: report of three cases and literature review. *J Bone Miner Res* 2004 May;19(5):714-21.
155. AIDS among persons aged > or = 50 years--United States, 1991-1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998 Jan 23;47(2):21-7.
156. G S. HIV over fifty, exploring the new threat: hearings before the senate committee on aging. In *Aging SCo*. Washington, DC 2005.
157. Viard JP, Mocroft A, Chiesi A, Kirk O, Roge B, Panos G, et al. Influence of age on CD4 cell recovery in human immunodeficiency virus-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: evidence from the EuroSIDA study. *J Infect Dis* 2001 Apr 15;183(8):1290-4.
158. Grabar S, Kousignian I, Sobel A, Le Bras P, Gasnault J, Enel P, et al. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS* 2004 Oct 21;18(15):2029-38.
159. Kaufmann GR, Furrer H, Ledergerber B, Perrin L, Opravil M, Vernazza P, et al. Characteristics, determinants, and clinical relevance of CD4 T cell recovery to <500 cells/microL in HIV type 1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005 Aug 1;41(3):361-72.
160. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007 Nov 7;298(17):2038-47.
161. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005 Jan;16(1):180-8.
162. Szczech LA, Gupta SK, Habash R, Guasch A, Kalayjian R, Appel R, et al. The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal diseases associated with HIV infection. *Kidney Int* 2004 Sep;66(3):1145-52.
163. Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med* 2005 May 23;165(10):1179-84.
164. Gazzaruso C, Bruno R, Garzaniti A, Giordanetti S, Fratino P, Sacchi P, et al. Hypertension among HIV patients: prevalence and relationships to insulin resistance and metabolic syndrome. *J Hypertens* 2003 Jul;21(7):1377-82.
165. Gebo KA, Justice A. HIV infection in the elderly. *Curr Infect Dis Rep* 2009 May;11(3):246-54.
166. Winston J, Deray G, Hawkins T, Szczech L, Wyatt C, Young B. Kidney disease in patients with HIV infection and AIDS. *Clin Infect Dis* 2008 Dec 1;47(11):1449-57.

167. Wyatt CM, Malvestutto C, Coca SG, Klotman PE, Parikh CR. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV-related kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2008 Sep 12;22(14):1799-807.
168. Wyatt CM, Winston JA, Malvestutto CD, Fishbein DA, Barash I, Cohen AJ, et al. Chronic kidney disease in HIV infection: an urban epidemic. *AIDS* 2007 Oct 1;21(15):2101-3.
169. Izzedine H, Sene D, Cacoub P, Jansen H, Camous L, Brocheriou I, et al. Kidney diseases in HIV/HCV-co-infected patients. *AIDS* 2009 Jun 19;23(10):1219-26.
170. Fischer MJ, Wyatt CM, Gordon K, Gibert CL, Brown ST, Rimland D, et al. Hepatitis C and the risk of kidney disease and mortality in veterans with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 Feb 1;53(2):222-6.
171. Izzedine H, Harris M, Perazella MA. The nephrotoxic effects of HAART. *Nat Rev Nephrol* 2009 Oct;5(10):563-73.
172. Bash LD, Coresh J, Kottgen A, Parekh RS, Fulop T, Wang Y, et al. Defining incident chronic kidney disease in the research setting: The ARIC Study. *Am J Epidemiol* 2009 Aug 15;170(4):414-24.
173. Rawlings MK, Klein J, Klingler EP, Queen E, Rogers L, Yau LH, et al. Impact of comorbidities and drug therapy on development of renal impairment in a predominantly African American and Hispanic HIV clinic population. *HIV AIDS* 2011;3:1-8.
174. Choi AI, Li Y, Parikh C, Volberding PA, Shlipak MG. Long-term clinical consequences of acute kidney injury in the HIV-infected. *Kidney Int* 2010 Sep;78(5):478-85.
175. Shlipak MG, Katz R, Kestenbaum B, Siscovick D, Fried L, Newman A, et al. Rapid decline of kidney function increases cardiovascular risk in the elderly. *J Am Soc Nephrol* 2009 Dec;20(12):2625-30.
176. Rifkin DE, Shlipak MG, Katz R, Fried LF, Siscovick D, Chonchol M, et al. Rapid kidney function decline and mortality risk in older adults. *Arch Intern Med* 2008 Nov 10;168(20):2212-8.
177. Nishijima T, Gatanaga H, Komatsu H, Tsukada K, Shimbo T, Aoki T, et al. Renal Function Declines More in Tenofovir- than Abacavir-Based Antiretroviral Therapy in Low-Body Weight Treatment-Naive Patients with HIV Infection. *PloS One* 2012;7(1):e29977.
178. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004 Aug;8(4):R204-12.
179. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008 May;48(5):835-47.
180. Harrell JF, editor. *Regression Modeling Strategies: with applications to linear models, logistic regression and survival analysis* New York: 2001.
181. Merida L, de la Torre J, Olalla J, Noureddine M, del Arco A, Prada JL, et al. Protective role of antiretroviral treatment in the impairment of renal function in a cohort of human immunodeficiency virus patients. *Med Clin (Barc)* 2011 Jun 25;137(3):104-7.

182. Tordato F, Cozzi Lepri A, Cicconi P, De Luca A, Antinori A, Colangeli V, et al. Evaluation of glomerular filtration rate in HIV-1-infected patients before and after combined antiretroviral therapy exposure. *HIV Med* 2011 Jan;12(1):4-13.
183. Di Biagio A, Rosso R, Vitale F, Cardinale F, Sormani MP, Secondo G, et al. Risk factors for chronic kidney disease among human immunodeficiency virus-infected patients: A European case control study. *Clin Nephrol* 2011 Jun;75(6):518-23.
184. Calza L, Trapani F, Tedeschi S, Piergentili B, Manfredi R, Colangeli V, et al. Tenofovir-induced renal toxicity in 324 HIV-infected, antiretroviral-naive patients. *Scand J Infect Dis* 2011 Aug;43(8):656-60.
185. Scherzer R, Estrella M, Li Y, Choi AI, Deeks SG, Grunfeld C, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS* 2012 Apr 24;26(7):867-75.
186. Roling J, Schmid H, Fischereeder M, Draenert R, Goebel FD. HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. *Clin Infect Dis* 2006 May 15;42(10):1488-95.
187. Winston JA, Klotman ME, Klotman PE. HIV-associated nephropathy is a late, not early, manifestation of HIV-1 infection. *Kidney Int* 1999 Mar;55(3):1036-40.
188. Lucas GM, Lau B, Atta MG, Fine DM, Keruly J, Moore RD. Chronic kidney disease incidence, and progression to end-stage renal disease, in HIV-infected individuals: a tale of two races. *J Infect Dis* 2008 Jun 1;197(11):1548-57.
189. Maggi P, Bartolozzi D, Bonfanti P, Calza L, Cherubini C, Di Biagio A, et al. Renal complications in HIV disease: between present and future. *AIDS Rev* 2012 Jan-Mar;14(1):37-53.
190. Hall AM, Edwards SG, Lapsley M, Connolly JO, Chetty K, O'Farrell S, et al. Subclinical tubular injury in HIV-infected individuals on antiretroviral therapy: a cross-sectional analysis. *Am J Kidney Dis* 2009 Dec;54(6):1034-42.
191. Ando M, Yanagisawa N, Ajisawa A, Tsuchiya K, Nitta K. Kidney tubular damage in the absence of glomerular defects in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2011 Oct;26(10):3224-9.
192. Dauchy FA, Lawson-Ayayi S, de La Faille R, Bonnet F, Rigotherier C, Mehnen N, et al. Increased risk of abnormal proximal renal tubular function with HIV infection and antiretroviral therapy. *Kidney Int* 2011 May 4.
193. Gupta SK. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient Care STDS* 2008 Feb;22(2):99-103.
194. Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, Sanchez-Nino MD, Izquierdo MC, Poveda J, et al. Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. *AIDS Res Treat* 2011;2011:354908.
195. Nishijima T, Komatsu H, Gatanaga H, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, et al. Impact of small body weight on tenofovir-associated renal dysfunction in HIV-infected patients: a retrospective cohort study of Japanese patients. *PLoS One* 2011;6(7):e22661.

196. Mocroft A, Kirk O, Gatell J, Reiss P, Gargalianos P, Zilmer K, et al. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS* 2007 May 31;21(9):1119-27.
197. Ryom L MA, Worm SW, Kamara DA, Reiss P, Ross M, Fux C et al. Exposure to Antiretrovirals (ARVs) and the Risk of Renal Impairment among HIV+ Persons with Normal Baseline Renal Function: the D:A:D Study. Abstract 865. 19 th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections February 2012; Seattle.
198. Sorli ML, Guelar A, Montero M, Gonzalez A, Rodriguez E, Knobel H. Chronic kidney disease prevalence and risk factors among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008 Aug 1;48(4):506-8.
199. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, Garcia F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia* 2010;30(1):78-86.
200. Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, Domingo P, Podzamczar D, Fisher M, et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 Sep 1;55(1):49-57.
201. Parkhie SM, Fine DM, Lucas GM, Atta MG. Characteristics of patients with HIV and biopsy-proven acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 May;5(5):798-804.
202. Floris-Moore MA, Amodio-Groton MI, Catalano MT. Adverse reactions to trimethoprim/sulfamethoxazole in AIDS. *Ann Pharmacother* 2003 Dec;37(12):1810-3.
203. de Araujo M, Seguro AC. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP/SMX) potentiates indinavir nephrotoxicity. *Antivir Ther* 2002 Sep;7(3):181-4.
204. Moore KH, Yuen GJ, Raasch RH, Eron JJ, Martin D, Mydlow PK, et al. Pharmacokinetics of lamivudine administered alone and with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Clin Pharmacol Ther* 1996 May;59(5):550-8.
205. Piscitelli SC, Flexner C, Minor JR, Polis MA, Masur H. Drug interactions in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996 Oct;23(4):685-93.
206. Gracia S, Montanes R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martin de Francisco AL, et al. Recommendations for the use of equations to estimate glomerular filtration rate in adults. Spanish Society of Nephrology. *Nefrologia* 2006;26(6):658-65.
207. Gallant JE, Moore RD. Renal function with use of a tenofovir-containing initial antiretroviral regimen. *AIDS* 2009 Sep 24;23(15):1971-5.
208. Crum-Cianflone N, Ganesan A, Teneza-Mora N, Riddle M, Medina S, Barahona I, et al. Prevalence and factors associated with renal dysfunction among HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS* 2010 Jun;24(6):353-60.
209. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* 2010 Jul 17;24(11):1667-78.
210. Franceschini N, Napravnik S, Eron JJ, Jr., Szczech LA, Finn WF. Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV-infected patients. *Kidney Int* 2005 Apr;67(4):1526-31.

211. Rao TK. Human immunodeficiency virus infection and renal failure. *Infect Dis Clin North Am* 2001 Sep;15(3):833-50.
212. Atta MG, Gallant JE, Rahman MH, Nagajothi N, Racusen LC, Scheel PJ, et al. Antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006 Oct;21(10):2809-13.
213. Garg S, Hoenig M, Edwards EM, Bliss C, Heeren T, Tumilty S, et al. Incidence and predictors of acute kidney injury in an urban cohort of subjects with HIV and hepatitis C virus coinfection. *AIDS Patient Care STDS* 2011 Mar;25(3):135-41.
214. Peters L GD, Amanda Mocroft, Jens D. Lundgren, Rockstroh J , Soriano V, Reiss P, Grzeszczuk A, Sambatakou H, and Kirk O for EuroSIDA in EuroCoord. HCV viremia increases the risk of chronic kidney diseases in HIV-infected patients. 13th European Aids Conference (EACS); 2011; Belgrado, Serbia.
215. Klein MB, Lalonde RG, Suissa S. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV progression before and after highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003 Jul 1;33(3):365-72.
216. Gebo KA, Diener-West M, Moore RD. Hospitalization rates differ by hepatitis C status in an urban HIV cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003 Oct 1;34(2):165-73.
217. Tsui J, Vittinghoff E, Anastos K, Augenbraun M, Young M, Nowicki M, et al. Hepatitis C seropositivity and kidney function decline among women with HIV: data from the Women's Interagency HIV Study. *Am J Kidney Dis* 2009 Jul;54(1):43-50.
218. Esteve Poblador S, Gorriz Pintado S, Ortuno Alonso M. Comparison between two equations to estimated glomerular filtration rate. *Rev Clin Esp* 2012 Feb;212(2):75-80.