

ACCESO  ABIERTO

**Para citaciones:** Cabrales, H., Vega, F., y Coronado, J. (2019). Factores de riesgo asociados a enfermedad renal crónica en pacientes con infección por VIH. *Revista Ciencias Biomédicas*, 8(2), 72-86.

**Recibido:** 11 de febrero de 2019

**Aprobado:** 29 de abril de 2019

**Autor de correspondencia:**

Heriberto José Cabrales Dajil

[heribertojosecabrales@gmail.com](mailto:heribertojosecabrales@gmail.com)

**Editor:** Inés Benedetti. Universidad de Cartagena-Colombia.

**Copyright:** © 2019. Cabrales, H., Vega, F., y Coronado, J. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/> la cual permite el uso sin restricciones, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre y cuando el original, el autor y la fuente sean acreditados.



# Factores de riesgo asociados a enfermedad renal crónica en pacientes con infección por VIH

*Risk factors associated with chronic kidney disease in patients with hiv infection.*

Cabrales Dajil Heriberto José<sup>1</sup>, De la Vega del Risco Fernando<sup>2</sup>, Coronado Daza Jorge<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, IMAT Oncomédica, Montería, Colombia

<sup>2</sup>Departamento de Medicina Interna - Infectología. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena, Colombia.

<sup>3</sup>Departamento de Medicina Interna - Nefrología. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.

## RESUMEN

**Introducción:** Los avances en la terapia antirretroviral han convertido la infección por VIH en una enfermedad crónica, en consecuencia, se han tornado relevantes patologías relacionadas con el virus, el tratamiento y el envejecimiento, una de ellas es la Enfermedad Renal Crónica (ERC), cuya prevalencia se ha incrementado.

**Objetivo:** Establecer factores de riesgo asociados al desarrollo de ERC, en pacientes infectados por VIH, en terapia antirretroviral de gran actividad, en la ciudad de Cartagena.

**Métodos:** Se realizó un estudio de corte transversal, con pacientes asistentes a terapia antirretroviral, entre enero y diciembre de 2017. La función renal fue determinada por Tasa de Filtración Glomerular Estimada (TFGe) mediante ecuación CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) y determinación de albuminuria por cuantificación de relación albumina y creatinina en orina aislada. La ERC se definió como una TFGe menor o igual a 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, por un período de, al menos, tres meses. Se utilizó un modelo de regresión logística para estimar los efectos de diversas variables en el desarrollo de ERC.

**Resultados:** Fueron incluidos 267 pacientes, mediana de edad 41 años, mediana del tiempo desde el diagnóstico de VIH, y duración de la TARGA de 4,8 y 4,5 años, respectivamente. Prevalencia de HTA de 8.2% y Diabetes mellitus de 2.9%. La ERC fue diagnosticada en 3.7% de la población y luego del ajuste, el factor de riesgo asociado fue la edad  $\geq 52$  años (OR=14,04 (IC 95% 2,90 – 67,95)).

**Conclusiones:** La prevalencia de ERC en pacientes infectados con VIH es alta, con respecto a la población general. La edad se encontró relacionada al desarrollo de ERC.

**Palabras Clave:** Enfermedad renal crónica; VIH; nefrotoxicidad.

## ABSTRACT

**Introduction:** Advances in antiretroviral therapy have made HIV infection a chronic disease, as a result, pathologies not only related to the virus itself, but related to the

treatment and the aging process have taken on relevance. one of these pathologies is chronic kidney disease (CKD) whose prevalence is progressively increasing.

**Objective:** To establish risk factors associated with the development of chronic kidney disease in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy in the city of Cartagena.

**Methods:** A cross-sectional study, from January to December 2017, 267 patients on antiretroviral therapy. Renal function was determined by the estimated glomerular filtration rate (eGFR) by the CKD-EPI (chronic kidney disease epidemiology collaboration) equation and the presence of albuminuria by quantification of ratio albumin and creatinine in isolated urine, chronic kidney disease was defined as a eGFR less than or equal to 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> for a period of at least 3 months. A logistic regression model was used to estimate the effects of various variables on the development of CKD.

**Results:** The study included 267 patients, the median age was 41 years, median time from the diagnosis of HIV to the study and the duration of HAART were 4.8 and 4.5 years, respectively. Prevalence of HTA was 8.2% and Diabetes mellitus 2 was 2.9%. CKD was diagnosed in 3.7% of the population. After adjustment, the associated risk factor was age  $\geq 52$  years (OR=14, 04 (IC 95% 2, 90 – 67, 95)).

**Conclusion:** The prevalence of CKD in patients infected with HIV is high, with respect to the general population. A traditional risk factor such as age related to the development of CKD.

**Key Words:** chronic kidney insufficiency; HIV; nephrotoxicity.

## INTRODUCCIÓN

La infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) se considera actualmente una enfermedad crónica trasmisible y de alto costo, con un gran impacto económico en el sistema de salud y en la calidad de vida de las personas que la padecen(1). Debido a los avances de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) (2-4) se ha prolongado de manera muy eficaz la expectativa de vida, disminuyendo la mortalidad por VIH y otras enfermedades oportunistas relacionadas con el virus. Pero a consecuencia de vivir más tiempo, las personas pueden presentar complicaciones relacionadas con el virus, el tratamiento y el proceso de envejecimiento (5, 6), como enfermedades cardíacas, pulmonares, hepáticas o renales, que podrían ser asociadas a una mayor mortalidad (6-9).

El compromiso renal en los pacientes con infección por VIH puede aparecer en cualquier etapa de la enfermedad y puede ser secundario a trastornos relacionados directamente con el efecto del virus en la unidad funcional del riñón, que se denominan nefropatía asociada al VIH (10), compromiso renal mediado por inmuno-complejos del VIH, glomerulonefritis secundaria a coinfección por virus de hepatitis C (11, 12), o efecto nefrotóxico de los medicamentos utilizados en la TARGA, así como de los utilizados para tratar patologías oportunistas (13, 14).

La enfermedad renal se ha reportado cada vez más en pacientes con infección por VIH, con una prevalencia de Enfermedad Renal Crónica (ERC), que varía desde 4.2 % hasta 21.3 % de acuerdo a los

criterios empleados para establecer el diagnóstico (15-20). La infección por VIH en Colombia, según datos del reporte anual de situación del VIH en 2016 alcanzó una prevalencia ajustada por edad de 0.13% (21), sin embargo, no se conoce exactamente la prevalencia de ERC en esta población.

Los factores de riesgo que se han asociado a ERC incluyen factores “tradicionales” como el envejecimiento, Diabetes Mellitus (DM), Hipertensión Arterial (HTA) (22, 23) y otros, como el virus del VIH (24), medicamentos antirretrovirales (ARV) actualmente utilizados como inhibidores de proteasa (IP) y Tenofovir (TDF) (13, 17, 25, 26), con un riesgo aún mayor cuando se usan en un mismo esquema (27, 28). Además, se han asociado factores microbiológicos propios de la infección por VIH, tales como bajo recuento de células CD4 (14) y alta carga viral del ARN del VIH (29). Se desconoce la relación de los factores de riesgo y el papel de estos en el desarrollo de ERC en pacientes con VIH. El conocimiento de esta variable permitiría aplicar estrategias de impacto en prevención de morbilidad y mortalidad, dado que no se conoce en nuestro medio la prevalencia de comorbilidad VIH-ERC.

La primera etapa de la enfermedad renal es silenciosa y solo detectable a través de estudios de laboratorio (30). Por ello, para diagnosticar la disfunción renal se utiliza la medición de creatinina sérica, que con algunas limitaciones ya establecidas (31), permite mediante ecuaciones realizar una estimación más sensible de la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) y tener una idea más cercana a la función renal real, aun cuando esta solo se ha validado en la población general (32-34). Actualmente, la ecuación del Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) es considerada la más precisa para su uso en adultos VIH-positivos en tratamiento antirretroviral estable (35-38).

La guía para el manejo de ERC en pacientes con infección por VIH, de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) 2014, recomienda la tamización e identificación temprana de la ERC en pacientes

con VIH. Las personas VIH-positivas deben tener su TFG estimada al momento del inicio de la TARGA y por lo menos dos veces al año o más, si coexisten otros factores de riesgo, usando el mismo método de estimación. Debe monitorearse el daño renal con un análisis de orina o una evaluación cuantitativa de la excreción de proteínas en orina (albuminuria o proteinuria), por lo menos, una vez al año, con el fin de controlar el desarrollo de la enfermedad renal. Los pacientes cuya TFG haya disminuido en un 25 por ciento o más, a un nivel por debajo de 60 mL/min por 1.73 m<sup>2</sup>, o con excreción proteica superior a 300 mg/día, deben ser referidos para evaluación nefrológica (39).

La guía de manejo de ERC; Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 define la ERC como anomalías de la estructura o función renal, persistentes durante más de tres meses, con implicaciones para la salud (40). Los indicadores de daño renal incluyen albuminuria o proteinuria, alteraciones de electrolitos y trastornos tubulares u otras anomalías estructurales detectadas por histología, imágenes o el antecedente de trasplante renal. Cuando la TFG persiste por debajo de 60 ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup>, por más de tres meses, constituye ERC, incluso en ausencia de marcadores de daño renal u otras anomalías estructurales. Las guías KDIGO 2012 enfatizan la identificación de la etiología de la ERC y la clasificación de la gravedad según el nivel de TFG (seis categorías) y el nivel de albuminuria (tres categorías)(41, 42).

De acuerdo a las investigaciones, no se registran estudios en Cartagena ni en Colombia que reporten la prevalencia exacta de compromiso renal en el paciente ambulatorio con VIH, mostrando el vacío de conocimiento existente entre la comunidad médica, en cuanto al comportamiento epidemiológico local, que subestima la potencial toxicidad renal de los antirretrovirales y la aparición de peores desenlaces como daño renal permanente en los pacientes VIH positivos.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional analítico de corte transversal. La población de estudio fue constituida por 267 historias clínicas de pacientes, entre 18 y 80 años, con infección por VIH, en terapia antirretroviral, que acudieron al programa de Infectología de la IPS Vivir Bien, en la ciudad de Cartagena, Colombia, entre los meses de enero y diciembre de 2017, con un seguimiento de al menos, tres meses. Fueron excluidas las historias clínicas de pacientes para los cuales no están validadas las ecuaciones de estimación de la TFG como embarazadas, pacientes pediátricos, amputados, parapléjicos y pacientes con diagnóstico previo de ERC. Para la recolección de los datos, se tomó como fuente la historia clínica, con previo consentimiento verbal, evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Cartagena, así como autorización del área administrativa y de archivo de la Institución de Salud Vivir Bien.

Los instrumentos incluyeron variables sociodemográficas como edad, etnicidad, género, estado civil, variables clínicas de comorbilidades; HTA (de acuerdo al Joint National Committee 7) (43); DM tipo 2 (de acuerdo a la American Diabetes Association) (44); coinfección por virus de Hepatitis C (anticuerpos positivos para el virus de hepatitis C); variables de laboratorio; conteo de linfocitos CD4 (células/mm<sup>3</sup> por citometría de flujo), y carga viral al ingreso al programa (carga viral ARN-VIH pretratamiento en copias/ml), estratificándose en: <50 copias/ml (indetectable), ≥50 y <1000 copias/ml (detectable) y ≥1000 copias/ml; tiempo de diagnóstico de la infección por VIH en años; variables relacionadas con el tratamiento antirretroviral: esquema de TARGA de inicio y actual (específicamente si recibió al inicio o está recibiendo actualmente TDF y/o inhibidor de proteasa), tiempo de TARGA en años, y uso de medicamentos con potencial nefrotóxico/nefroprotector como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y/o antagonistas del receptor de angiotensina 2, Trimetoprim/Sulfametoxazol; se tomaron variables de función renal: creatinina sérica basal y creatinina

sérica (mg/dL, medida por colorimetría) con diferencia de, por lo menos, tres meses, y la cuantificación de albuminuria (mg/g, estimado por relación microalbuminuria/creatinuria en orina aislada de la mañana) medición única.

El principal reto en este estudio fue evaluar la TFGe por dos mediciones, al menos, con tres meses de diferencia, utilizando la ecuación CKD-EPI (que considera la creatinina sérica, edad, género y etnicidad), para lo cual se definió ERC como una TFGe inferior o igual a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Se tomó medición única de albuminuria, teniendo en cuenta que para el momento del estudio se realizó solo una medición anual de albuminuria, según las recomendaciones de las Guías IDSA 2014, para la tamización de Enfermedad Renal Crónica, en pacientes infectados con VIH (39).

La función renal se clasificó en cinco categorías dependiendo del nivel de TFGe, según lo propuesto por la guía KDIGO 2012, en las categorías G1 a G5, así: G1 (≥ 90 mlmin/1.73 m<sup>2</sup>), G2 (60-89 mlmin/1.73 m<sup>2</sup>), G3a (45-59 mlmin/1.73 m<sup>2</sup>), G3 (30-44 mlmin/1.73 m<sup>2</sup>), G4 (15-29 mlmin/1.73 m<sup>2</sup>) y G5 (<15 mlmin/1.73 m<sup>2</sup>), Figura 1.

### Análisis estadístico

El análisis estadístico de las variables cualitativas se expresó con medidas de frecuencia absoluta y relativa. Las cuantitativas con mediana (Me) y rango intercuartílico (RIC) por la naturaleza no paramétrica de las variables estimada por prueba de Shapiro Wilk. Como prueba de hipótesis cualitativas se utilizó el Chi<sup>2</sup> o test de Fisher, según fuera necesario, y para las cuantitativas, U de Mann Whitney. Para el análisis de asociación se estimaron OR crudos y ajustados, con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Los modelos de regresión logística utilizados fueron Enter y Stepwise que permiten discriminar la asociación de todas las variables independientes entre sí (Enter) y excluir las que no afectan al desenlace, rescatando solo aquellas que tienen algún grado de asociación con el evento de estudio (Stepwise). Un valor de p <0,05 fue considerado como estadísticamente

significativo. El análisis estadístico se apoyó con el programa Epi Info™ versión 7.2.0.1 y STATA 13.

				Categorías albuminuria persistente		
				Descripción y Rango		
				A1	A2	A3
				Normal a levemente aumentada	Moderadamente aumentada	Severamente aumentada
				<30 mg/g <3mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
				Categorías de TFG (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) Descripción y Rango	G1	Normal o Alta
G2	Levemente disminuida	60-89				
G3a	Leve a Moderadamente disminuida	45-59				
G3b	Moderadamente a severamente disminuida	30-44				
G4	Severamente disminuida	15-29				
G5	Falla Renal	<15				

Verde: Bajo riesgo, Amarillo: Riesgo moderadamente aumentado, Naranja: Alto riesgo, Rojo: Muy alto riesgo.

Figura 1. Categorías de riesgo de acuerdo a las Guías KDIGO 2012

## RESULTADOS

De las 449 historias clínicas de pacientes con infección por VIH que asistieron a la IPS de atención, entre los meses de enero y diciembre de

2017, 180 fueron excluidas, y se incluyeron en el análisis del estudio 267 historias clínicas de pacientes con infección por VIH manejados en la institución, Figura 2.

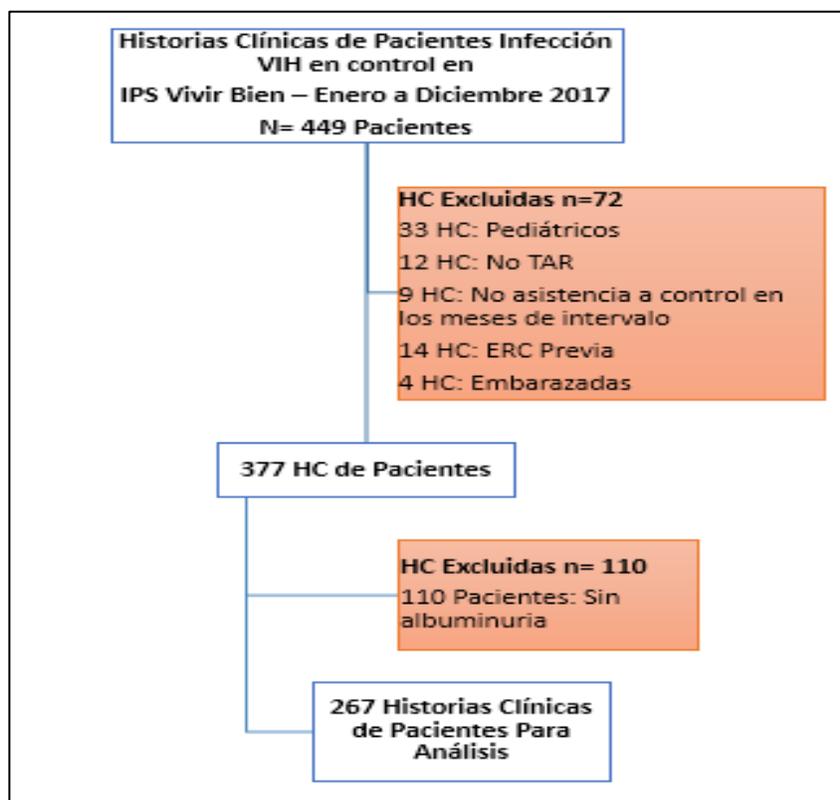


Figura 2. Población de Estudio

En el análisis de función renal por TFGe (incluyendo estimación basal y con intervalo de, al menos tres meses) se encontró un 3.74% (n=10) de pacientes con TFGe <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, que se distribuyeron en ocho pacientes con G3a y dos pacientes con G3b,

se registró la presencia de albuminuria aislada  $\geq 30$  mg/g en 4 (1.8%) pacientes sin cumplir criterio para ERC por ser medición única de albuminuria, para una prevalencia total de ERC de 3,7% correspondientes a diez pacientes, Tabla 1

**Tabla 1. Resultados de la valoración renal de los pacientes VIH-positivos**

Tasa de Filtración Glomerular Estimada (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	n	%
TFGe por Ecuación CKD-EPI Basal		
$\geq 90$	211	79,0
60-89	41	15,4
$\geq 45-59$	11	4,1
$\geq 30-44$	2	0,8
15-29	1	0,4
<15	1	0,4
TFGe por Ecuación CKD-EPI Intervalo Tres Meses		
$\geq 90$	172	64,4
60-89	76	28,5
$\geq 45-59$	15	5,6
$\geq 30-44$	4	1,5
15-29	0	0,0
<15	0	0,0
Estimación de Albuminuria (mg/g)		
< 30	263	98,5
30 – 300	4	1,5
> 300	0	0,0
Enfermedad renal crónica por TFG < 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	10	3.74
TFGe: tasa de filtración glomerular estimada, CKD-EPI: ecuación de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.		

En el análisis de las características sociodemográficas de la población general del estudio, la mediana de edad fue de 41 años, con predominio de hombres (56.1%), la mayoría de

pacientes en estado civil de solteros (42,3%). La prevalencia general de HTA fue de 8.2% y de DM2 fue de 2.9%. Entre los grupos con ERC mostró una mediana de edad de 60.9 años y en el grupo sin ERC

de 40,2 años ( $p=0,002$ ). El género más frecuente fue el masculino con 80% y 55,2% en los grupos con y sin ERC, respectivamente ( $p=0,193$ ). El estado civil más frecuente en el grupo con ERC fue la unión libre con 50%, mientras que en el grupo sin ERC fue soltero con 43,2%.

Dentro de los antecedentes patológicos relevantes se encontraron, en los grupos con y sin ERC, HTA en 10% vs. 8,2% ( $p=0,569$ ), y DM en 10% y 2,7% ( $p=0,257$ ), respectivamente. Solo en un paciente se encontró antecedente de infección crónica por virus de la hepatitis C, el cual pertenecía al grupo sin ERC, Tabla 2.

**Tabla 2. Características sociodemográficas y antecedentes clínicos relevantes estratificados por diagnóstico de ERC**

	ERC n=10 n (%)	Sin ERC n=257 n (%)	Valor p
Edad Me (RIC)	60,9 (51,6 – 63,7)	40,2 (32,8 – 49,8)	0,0023
Género			
M	8 (80,0)	142 (55,2)	0,1936
F	2 (20,0)	115 (44,8)	
Estado civil			
Casado (a)	2 (20,0)	48 (18,7)	0,9998
Soltero (a)	2 (20,0)	111 (43,2)	0,2076
Unión libre	5 (50,0)	90 (35,0)	0,3188
Viudo (a)	1 (10,0)	0 (0,0)	0,0361
Separado (a)	0 (0,0)	5 (2,0)	0,9979
Divorciado (a)	0 (0,0)	3 (1,2)	0,9988
Etnia			
Blanco			
Negro afrodescendiente	10 (100,0)	257 (100,0)	--
Mestizo			
Antecedentes clínicos			
HTA	1 (10,0)	21 (8,2)	0,5691
DM	1 (10,0)	7 (2,7)	0,2577
Hepatitis C	0 (0,0)	1 (0,4)	0,9899

ERC: enfermedad renal crónica, HTA: hipertensión arterial, DM: diabetes mellitus

Al comparar las características de la infección por VIH entre los grupos con ERC y sin ella, se encontró una mediana de años de infección de 8,2 y 4,8 años, respectivamente; una mediana de recuentos de CD4+ de 342 y 256 por mm<sup>3</sup>; y carga viral  $\geq 1000$  copias/ml en más del 60% en ambos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas, Tabla 3. En cuanto al tratamiento antirretroviral inicial, no incluía un inhibidor de la proteasa, ni TDF en 100%, en el grupo con ERC, y 93,8%, en el grupo sin ERC ( $p=0,605$ ). En el esquema de TAR actual, fue más usado con un inhibidor de la proteasa sin TDF, en 40% vs 35,8%, ( $p=0,741$ ), seguido de esquema sin inhibidor de proteasa, ni TDF, en 40% vs. 42,8%,

( $p=0,939$ ), en los grupos con y sin ERC, respectivamente, Tabla 3.

El uso de medicamentos considerados potencialmente nefrotóxicos fue de 80% vs 65,4% en los grupos con y sin ERC, respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,829$ ). El medicamento más usado fue Trimetoprin-Sulfametoxazol, en más del 60%, en ambos grupos. El tiempo en TAR tuvo una mediana de 8,1, años en pacientes con ERC, y de 4,4 años, en el grupo sin el evento ( $p=0,117$ ), Tabla 3.

El análisis de asociación ajustada por la regresión logística con método Enter y Stepwise mostró solo la edad de 52 años o mayor como factor de riesgo de

ERC, en pacientes con infección por VIH con un OR=14,04 (IC 95% = 2,90 – 67,95), Tabla 4.

**Tabla 3. Comparación de las características de la infección por VIH, paraclínicos de control y tratamiento**

	ERC N=10 n (%)	SIN ERC N=257 n (%)	Valor p
Tiempo con VIH Me (RIC)	8,2 (5,5 – 11,4)	4,8 (2,3 – 9,5)	0,0958
Paraclínicos control VIH			
Recuento de CD4+/mm <sup>3</sup> Me (RIC)	342 (186 - 659)	256 (114 - 449)	0,3530
Carga viral			
< 50 copias/ml	2 (20,0)	19 (7,4)	0,1703
< 1000 copias/ml	2 (20,0)	35 (13,6)	0,6278
≥ 1000 copias/ml	6 (60,0)	203 (79,0)	0,7550
TAR Inicial			
Tenofovir DF + Inhibidor de Proteasa	0 (0,0)	1 (0,4)	0,9899
Tenofovir DF Sin Inhibidor de Proteasa	0 (0,0)	0 (0,0)	---
Inhibidor de Proteasa Sin Tenofovir DF	0 (0,0)	15 (5,8)	0,9528
Sin Tenofovir DF y sin Inhibidor de Proteasa	10 (100,0)	241 (93,8)	0,6058
No ha iniciado TAR	0 (0,0)	0 (0,0)	--
TAR Actual			
Tenofovir DF+ Inhibidor de Proteasa	1 (10,0)	37 (14,4)	0,8978
Tenofovir DF Sin Inhibidor de Proteasa	1 (10,0)	17 (6,6)	0,4951
Inhibidor de Proteasa Sin Tenofovir DF	4 (40,0)	92 (35,8)	0,7419
Sin Tenofovir DF y sin Inhibidor de Proteasa	4 (40,0)	110 (42,8)	0,9397
No ha iniciado TAR	0 (0,0)	1 (0,4)	0,9899
Medicamentos nefrotóxicos			
TMP-SMX	7 (70,0)	156 (60,7)	0,5325
IECA-ARA	1 (10,0)	2 (0,7)	0,1048
TMP-SMX + IECA-ARA	0 (0,0)	10 (3,9)	0,9649
Tiempo con TAR	8,1 (3,8 – 11,0)	4,4 (1,9 – 9,5)	0,1170

ERC: enfermedad renal crónica, VIH: virus de inmunodeficiencia humana, TAR: terapia antirretroviral. TMP-SMX: trimetoprim/sulfametoxazol IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, ARA: antagonista del receptor de angiotensina. Tenofovir DF: tenofovir disoproxil fumarato.

**Tabla 4. Asociación cruda y ajustada por modelos de regresión logística Enter y Stepwise**

	OR*	IC 95%	OR†	IC 95%	OR‡	IC95%
Edad 52 o mas	14,03	2,66 – 137,53	14,84	2,89 – 76,33	14,04	2,90 – 67,95
HTA	1,25	0,03 – 9,80	0,55	0,06 – 5,21	§	
DM	3,97	0,08 – 36,69	2,09	0,13 – 34,08	§	
Tiempo con VIH 9 años o mas	1,82	0,36 – 7,90	4,36	0,24 – 79,46	§	
TAR actual con IP sin TDF	1,20	0,24 – 5,19	1,50	0,35 – 6,52	§	
Fármacos nefrotóxicos	2,12	0,41 – 20,85	1,85	0,34 – 10,05	§	
Tiempo con TAR 9 años o mas	1,27	0,21 – 5,74	0,19	0,01 – 4,21	§	

\*OR crudo; † OR ajustado por regresión logística modelo Enter; ‡ OR ajustado por regresión logística modelo Stepwise; § no incluida por el modelo stepwise. HTA: hipertensión arterial, DM: diabetes mellitus, VIH: virus de inmunodeficiencia humana. TDF: tenofovir disoproxil fumarato. TAR: terapia antirretroviral.

## DISCUSIÓN

Nuestro estudio examinó la prevalencia de ERC y sus factores asociados entre personas infectadas por VIH, quienes estaban recibiendo TARGA. La prevalencia de ERC definida, según nuestro protocolo, fue del 3.7%, por debajo de la reportada en estudios como el de Peters y col., o la de estudios más recientes como el de Suzuki y col., que varían de 4.7% a 7.6% (8-11). El único estudio local realizado por Diaz y col., evaluó la prevalencia de alteraciones renales (TFGe  $<90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y evidencia de proteinuria en uroanálisis) encontrando hasta un 53% de pacientes con una de estas alteraciones, sin embargo, no se verificó la persistencia del deterioro de la TFGe y no se cuantificó la albuminuria por lo que se puede sobreestimar el compromiso renal de estos pacientes sin que se pudiera definir claramente una prevalencia de ERC como en nuestro trabajo (45). La prevalencia de ERC en Colombia en la población general, según el reporte anual de las Cuentas de Alto Costo (CAC) para el año 2016, se estimó alrededor del 2.7% en mayores de 18 años (46) y de estos solo el 7.5% de la población estaba alrededor de los 52 años, estando la mayoría por encima de los 60 años, a diferencia de nuestro estudio con una mediana de edad de 41 años y una prevalencia mayor.

Nuestros hallazgos indican que la prevalencia de ERC en este grupo de edad es mayor a lo que corresponde a la población general, lo cual sugiere una influencia de la infección por VIH en su incremento, que podría estar determinada por un mayor ritmo de progresión en el deterioro de la TFG, llevando a un establecimiento más temprano de la ERC. Sin embargo, la prevalencia de ERC en nuestra población podría ser aun mayor, dado que hasta un 1.2% de los pacientes registró albuminuria  $\geq 30$ mg/g, pero no pudo verificarse la persistencia de la misma por más de tres meses, como recomiendan las guías KDIGO 2012, debido a que sólo se realizó una medición de albuminuria, por lo que no se utilizó la albuminuria como criterio para diagnóstico de ERC.

Diferentes factores de riesgo asociados con el desarrollo de ERC han sido identificados en pacientes con infección por VIH (39). En nuestro trabajo se encontró la edad como factor asociado al desarrollo de ERC, pues es conocido su efecto en la disminución progresiva de la TFGe y la aparición de ERC, por lo tanto, este fenómeno puede explicarse por isquemia renal progresiva, debida al envejecimiento vascular o cambios acumulativos en la estructura del riñón a causa de hipoperfusión e hiperfiltración con glomérulo-esclerosis resultante (47).

Coincidiendo con los resultados de otras publicaciones, tales como la de Wyatt y col., los datos expuestos sugieren que el desarrollo de ERC se encuentra relacionado con la edad, sobre todo en los mayores de 50 años (3, 19, 20). Sin embargo, existen publicaciones en las que no se encontró asociación de la edad como factor de riesgo, como la de Lucas y col., en población estadounidense con una mediana de edad de alrededor de los 40 años (48-50), muy por debajo del grupo etario de mayor riesgo para población estadounidense, donde se estima que más de un tercio de las personas con ERC moderada o grave están alrededor de los 70 años (51, 52); resaltando el aumento dramático en la prevalencia de la ERC por encima de esta edad, por lo que en una población cercana a los 40 años es probable que no se evidencie la influencia de la edad como factor de riesgo, sin embargo, distribuyendo la prevalencia de acuerdo a los rangos etarios se encontró una distribución similar.

La ERC se ha relacionado con el aumento de comorbilidades francamente asociadas como la HTA y la DM, y estas se han identificado como importantes factores de riesgo para el desarrollo de ERC en la población general, considerándose no solo factores precursores sino de progresión (53). La prevalencia de DM e HTA en la población general colombiana para el año 2016 fue de 1.9% y 7,2% respectivamente, en el presente estudio se encontró una prevalencia de DM mayor al de la población general. La DM es considerada la causa más común de ERC, la creciente incidencia de obesidad y una población que envejece, en conjunto, darán lugar a

un mayor número de personas diabéticas con riesgo de ERC (54), características que no son ajenas a los pacientes con infección por VIH dado el cambio en la evolución natural de la enfermedad con la introducción de la TARGA (5). Se ha demostrado que la comorbilidad VIH-DM tipo 2 plantea un riesgo significativamente mayor de desarrollar ERC progresiva incluso después de ajustar con respecto a otros factores de riesgo (55). Deberían realizarse estudios futuros que evalúen la contribución relativa de las comorbilidades complejas y la polifarmacia asociada al riesgo de ERC en individuos infectados por VIH e investigar de forma prospectiva el uso de TARGA, control glucémico y terapias complementarias para retrasar la progresión de la ERC.

No se encontró una asociación en nuestro trabajo, aun cuando la prevalencia de HTA y DM fue mayor que en la población general colombiana, sin embargo, siendo estas dos patologías, factores de riesgo reconocidos (41), resulta importante el cumplimiento de las metas de cifras presión arterial y niveles de glucemia en esta población, asociado a una tamización completa de compromiso renal desde los programas de atención al paciente con infección por VIH.

No se encontró que la exposición al TDF se relacionara con la presencia de ERC, si bien estudios como el de Mocroft reportaron aumento del riesgo de ERC con su uso (15), en ensayos clínicos controlados (56) y en estudios de cohorte (57), el uso de TDF en este trabajo no mostró diferencias en la toxicidad renal en comparación con otros medicamentos antirretrovirales.

No se observó que la terapia antirretroviral o el uso de TDF tenga una influencia significativa en el desarrollo de ERC. Creemos que este dato es especialmente relevante, sin embargo, nuestros resultados en este sentido no son concluyentes, dada su escasa utilización en nuestra población en su esquema antirretroviral al momento del estudio. En un estudio recientemente publicado por Kooij y col., el uso de TDF fue de alrededor del 73,3%, con un tiempo de exposición promedio de 4 años,

predominando las alteraciones tubulares (58). El TDF hace parte del esquema inicial de manejo recomendado por la Guía Colombiana para el manejo del VIH (59), sin embargo, en esta población el esquema predominante utilizado es otra alternativa recomendada por la misma guía que incluye una asociación de dos inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos, cuyos principales efectos adversos son hepatotóxicos y gastrointestinales, este esquema de base fue el principalmente utilizado en esta población lo que podría explicar la ausencia de relación entre la terapia antirretroviral y el desarrollo de ERC en nuestro estudio.

En relación con los reportes de estudios como el de Achhra y col., en el que relaciona un bajo conteo de linfocitos CD4 (<200  $\mu$ L), y de Kalayjian y col. que relaciona una carga viral de ARN-VIH alta (>1000 copias/mL) con el desarrollo de ERC (14, 60), nuestro estudio no encontró tal asociación, paradójicamente, se encontraron medianas de CD4 menores en el grupo sin ERC, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. Consideramos que en este resultado puede intervenir el historial de estos pacientes, quienes por la cronicidad de su enfermedad pueden ser tratados con diversos esquemas de tratamiento antirretroviral y su conteo de CD4 puede variar desde el momento del diagnóstico. En cuanto a la relación de la carga viral, no se encontró ninguna asociación entre carga viral alta y presencia de alteración renal.

Las limitaciones del presente estudio son principalmente relacionadas con el diseño observacional y la naturaleza transversal del análisis, puesto que los resultados informados en este documento son solo asociaciones de las que no hay conclusiones con respecto a causalidad. La población de estudio es predominantemente de etnia afrodescendiente, según estaba reportado en las historias clínicas, y, por lo tanto, los resultados no pueden generalizarse a otras poblaciones. Otra limitación es la falta de datos sobre albuminuria, razón por la cual se excluyó un número importante de pacientes y en unos pocos a quienes se les estimó albuminuria  $\geq 30$  mg/g no pudo verificarse su

persistencia de al menos, tres meses. En nuestro estudio se tomó una sola medición puesto que, para el momento de la realización, solo se realizaba anualmente, lo que imposibilitó establecer el diagnóstico de ERC por este criterio, consideramos que podría traducirse en una subestimación de la prevalencia de la ERC, así como la no estimación de otros marcadores importantes como disfunción tubular proximal, alteraciones estructurales por imágenes o histológicas. Cabe resaltar que ningún paciente de nuestro estudio había sido sometido a biopsia renal.

Se resalta el gran número de historias clínicas sometidas a análisis, teniendo en cuenta que, según datos de la cuenta de alto costo de VIH en Colombia para el año 2016 en el departamento de Bolívar existían 2946 pacientes con diagnóstico de VIH, alcanzando nuestro estudio al 15,2% de dichos pacientes, lo que se considera de gran relevancia en esta área de conocimiento.

Los resultados de este estudio fomentan la investigación sobre la infección por VIH a nivel regional, son importantes para concientizar a médicos y personal de salud sobre estos pacientes y su relación con la ERC, además pretende sentar las bases para plantear una mejor tamización de la enfermedad renal en los programas de manejo de VIH y propiciar el desarrollo de estudios que midan todas las variables de compromiso renal en una población mayor, para establecer una prevalencia más real de la ERC en estos pacientes y su relación con otros factores de riesgo.

En conclusión, nuestra prevalencia de ERC en pacientes con infección por VIH es más alta que en la población general y menor que la reportada hasta ahora en otros estudios, sin embargo, la medición de albuminuria y/o trastornos tubulares podría acercarnos a una prevalencia más real de ERC en nuestra población. No hay una relación entre el desarrollo de ERC y comorbilidades importantes como la HTA y la DM, pero debe considerarse el papel de estos factores de riesgo en poblaciones similares, con un seguimiento y análisis a largo plazo de sus desenlaces renales. Es importante

evaluar de forma rutinaria la función renal en pacientes infectados por VIH e interrumpir rápidamente los fármacos potencialmente nefrotóxicos si se produce una alteración en la función renal.

**CONFLICTOS DE INTERESES:** Ninguno que declarar.

**FINANCIACION:** Ninguna.

## REFERENCIAS

1. Teeraananchai S, Kerr SJ, Amin J, Ruxrungtham K, Law MG. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. *HIV medicine*. 2017;18(4):256-66.
2. Justice AC, Dombrowski E, Conigliaro J, Fultz SL, Gibson D, Madenwald T, et al. Veterans Aging Cohort Study (VACS): Overview and Description. *Medical care*. 2006;44(8 Suppl 2):S13-S24.
3. 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;21(15):2101-3.
4. Helleberg M, May MT, Ingle SM, Dabis F, Reiss P, Fatkenheuer G, et al. Smoking and life expectancy among HIV-infected individuals on antiretroviral therapy in Europe and North America. *Aids*. 2015;29(2):221-9.
5. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem Av, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2015;15(7):810-8.
6. Palella FJ, Jr., Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing

- causes of death and disease in the HIV outpatient study. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999). 2006;43(1):27-34.
7. Yang CH, Huang YF, Hsiao CF, Yeh YL, Liou HR, Hung CC, et al. Trends of mortality and causes of death among HIV-infected patients in Taiwan, 1984-2005. *HIV medicine*. 2008;9(7):535-43.
  8. Martinez E, Milinkovic A, Buira E, de Lazzari E, Leon A, Larrousse M, et al. Incidence and causes of death in HIV-infected persons receiving highly active antiretroviral therapy compared with estimates for the general population of similar age and from the same geographical area. *HIV medicine*. 2007;8(4):251-8.
  9. Ehren K, Hertenstein C, Kummerle T, Vehreschild JJ, Fischer J, Gillor D, et al. Causes of death in HIV-infected patients from the Cologne-Bonn cohort. *Infection*. 2014;42(1):135-40.
  10. Kaufman L, Collins SE, Klotman PE. The pathogenesis of HIV-associated nephropathy. *Advances in chronic kidney disease*. 2010;17(1):36-43.
  11. Stokes MB, Chawla H, Brody RI, Kumar A, Gertner R, Goldfarb DS, et al. Immune complex glomerulonephritis in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1997;29(4):514-25.
  12. Peters L, Grint D, Lundgren JD, Rockstroh JK, Soriano V, Reiss P, et al. Hepatitis C virus viremia increases the incidence of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Aids*. 2012;26(15):1917-26.
  13. Suzuki S, Nishijima T, Kawasaki Y, Kurosawa T, Mutoh Y, Kikuchi Y, et al. Effect of Tenofovir Disoproxil Fumarate on Incidence of Chronic Kidney Disease and Rate of Estimated Glomerular Filtration Rate Decrement in HIV-1-Infected Treatment-Naive Asian Patients: Results from 12-Year Observational Cohort. *AIDS patient care and STDs*. 2017;31(3):105-12.
  14. Achhra AC, Mocroft A, Ross MJ, Ryom L, Lucas GM, Furrer H, et al. Kidney disease in antiretroviral-naive HIV-positive adults with high CD4 counts: prevalence and predictors of kidney disease at enrolment in the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial. *HIV medicine*. 2015;16 Suppl 1:55-63.
  15. Mocroft A, Kirk O, Gatell J, Reiss P, Gargalianos P, Zilmer K, et al. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *Aids*. 2007;21(9):1119-27.
  16. 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 and STDs*. 2010;24(6):353-60.
  17. 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;24(11):1667-78.
  18. Moso MA, Woolnough E, Langham F, Hoy JF, Cheng AC, Walker RG, et al. Increasing prevalence and risk of chronic kidney disease in HIV-positive individuals: changing demographics over a six-year period. *The Journal of infectious diseases*. 2017.
  19. Calza L, Vanino E, Magistrelli E, Salvadori C, Cascavilla A, Colangeli V, et al. Prevalence of renal disease within an urban HIV-infected cohort in northern Italy. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2014;18(1):104-12.
  20. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, Garcia F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia* :

- publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia. 2010;30(1):78-86.
21. Social MdSyP. ANALISIS DE SITUACIÓN DE SALUD (ASIS) COLOMBIA. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/asis-colombia-2016pdf>. 2016.
  22. Nishijima T, Kawasaki Y, Mutoh Y, Tomonari K, Tsukada K, Kikuchi Y, et al. Prevalence and factors associated with chronic kidney disease and end-stage renal disease in HIV-1-infected Asian patients in Tokyo. *Scientific reports*. 2017;7(1):14565.
  23. Mallipattu SK, Salem F, Wyatt CM. The changing epidemiology of HIV-related chronic kidney disease in the era of antiretroviral therapy. *Kidney Int*. 2014;86(2):259-65.
  24. Ikpeme EE, Ekrikpo UE, Akpan MU, Ekaidem SI. Determining the prevalence of human immunodeficiency virus-associated nephropathy (HIVAN) using proteinuria and ultrasound findings in a Nigerian paediatric HIV population. *The Pan African medical journal*. 2012;11:13.
  25. 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;26(7):867-75.
  26. Rho M, Perazella MA. Nephrotoxicity associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Current drug safety*. 2007;2(2):147-54.
  27. 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. *The Journal of infectious diseases*. 2008;197(1):102-8.
  28. Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, Fux CA, Reiss P, Moranne O, et al. Cumulative and current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and development of chronic kidney disease in HIV-positive individuals with a normal baseline estimated glomerular filtration rate: a prospective international cohort study. *The lancet HIV*. 2016;3(1):e23-32.
  29. Kalayjian RC, Lau B, Mehekano RN, Crane HM, Rodriguez B, Salata RA, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a large cohort of HIV-1 infected individuals initiating antiretroviral therapy in routine care. *AIDS (London, England)*. 2012;26(15):1907-15.
  30. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clinical chemistry*. 1992;38(10):1933-53.
  31. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int*. 1985;28(5):830-8.
  32. 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. *Annals of internal medicine*. 1999;130(6):461-70.
  33. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150(9):604-12.
  34. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clinical chemistry*. 2007;53(4):766-72.
  35. Vroenenraets SM, Fux CA, Wit FW, Garcia EF, Brinkman K, Hoek FJ, et al. A comparison of measured and estimated glomerular filtration rate

- in successfully treated HIV-patients with preserved renal function. *Clinical nephrology*. 2012;77(4):311-20.
36. Cristelli MP, Cofan F, Rico N, Trullas JC, Manzardo C, Agüero F, et al. Estimation of renal function by CKD-EPI versus MDRD in a cohort of HIV-infected patients: a cross-sectional analysis. *BMC nephrology*. 2017;18(1):58.
  37. Gagneux-Brunon A, Botelho-Nevers E, Delanaye P, Lucht F, Fresard A, Cazorla C, et al. CKD-EPI equation: A suitable Glomerular Filtration Rate estimate for drug dosing in HIV-infected patients. *Medicine et maladies infectieuses*. 2017.
  38. Okparavero AA, Tighiouart H, Krishnasami Z, Wyatt CM, Graham H, Hellinger J, et al. Use of glomerular filtration rate estimating equations for drug dosing in HIV-positive patients. *Antiviral therapy*. 2013;18(6):793-802.
  39. Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, Shlipak MG, Wyatt CM, Gupta SK, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease in Patients Infected With HIV: 2014 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;59(9):e96-e138.
  40. Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease'. *Kidney Int*. 2013;84(3):622-3.
  41. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Annals of internal medicine*. 2013;158(11):825-30.
  42. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014;63(5):713-35.
  43. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *Jama*. 2003;289(19):2560-72.
  44. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes care*. 2017;40(Suppl 1):S11-s24.
  45. Diaz K. PREVALENCIA DE ALTERACIÓN RENAL EN UNA POBLACIÓN AMBULATORIA CON VIH-SIDA DE CARTAGENA (TRABAJO DE GRADO). Universidad de Cartagena, Bolívar, Colombia. 2009.
  46. Costo FCdEdA. Situación de la Enfermedad Renal Crónica, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus en Colombia 2016. Cuenta de Alto Costo. 2017:57,107.
  47. Lamb EJ, O'Riordan SE, Delaney MP. Kidney function in older people: pathology, assessment and management. *Clin Chim Acta*. 2003;334(1-2):25-40.
  48. 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. *The Journal of infectious diseases*. 2008;197(11):1548-57.
  49. Overton ET, Nurutdinova D, Freeman J, Seyfried W, Mondy KE. Factors associated with renal dysfunction within an urban HIV-infected cohort in the era of highly active antiretroviral therapy. *HIV medicine*. 2009;10(6):343-50.
  50. Fernando SK, Finkelstein FO, Moore BA, Weissman S. Prevalence of chronic kidney

- disease in an urban HIV infected population. *The American journal of the medical sciences*. 2008;335(2):89-94.
51. 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;298(17):2038-47.
52. Grams ME, Juraschek SP, Selvin E, Foster MC, Inker LA, Eckfeldt JH, et al. Trends in the prevalence of reduced GFR in the United States: a comparison of creatinine- and cystatin C-based estimates. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2013;62(2):253-60.
53. Chapter 2: Definition, identification, and prediction of CKD progression. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1):63-72.
54. Winocour PH. Diabetes and chronic kidney disease: an increasingly common multi-morbid disease in need of a paradigm shift in care. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2017.
55. Medapalli R, Parikh CR, Gordon K, Brown ST, Butt AA, Gibert CL, et al. Comorbid diabetes and the risk of progressive chronic kidney disease in HIV-infected adults: Data from the Veterans Aging Cohort Study. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2012;60(4):393-9.
56. Squires K, Pozniak AL, Pierone G, Jr., Steinhart CR, Berger D, Bellos NC, et al. Tenofovir disoproxil fumarate in nucleoside-resistant HIV-1 infection: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2003;139(5 Pt 1):313-20.
57. 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. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2004;37(4):1489-95.
58. Kooij KW, Vogt L, Wit F, van der Valk M, van Zoest RA, Goorhuis A, et al. Higher Prevalence and Faster Progression of Chronic Kidney Disease in Human Immunodeficiency Virus-Infected Middle-Aged Individuals Compared With Human Immunodeficiency Virus-Uninfected Controls. *The Journal of infectious diseases*. 2017;216(6):622-31.
59. Social MdSyP. Guía para el Manejo del VIH/SIDA - Basada en la Evidencia - COLOMBIA. 2014.
60. Kalayjian RC, Lau B, Mechekeano RN, Crane HM, Rodriguez B, Salata RA, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a large cohort of HIV-1 infected individuals initiating antiretroviral therapy in routine care. *Aids*. 2012; 26(15): 1907-15.