



Original

Albúmina como predictor de enfermedades no relacionadas con el sida en pacientes con VIH



Miguel Martín Asenjo^{a,*}, Javier Miguel Martín Guerra^a, Carlos Jesús Dueñas Gutiérrez^a, Cristina Rodríguez Martín^a, Ángela Masabeu Urrutia^b y José María Prieto de Paula^a

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital de Palamós, Palamós, Girona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de noviembre de 2018

Aceptado el 8 de marzo de 2019

On-line el 19 de junio de 2019

Palabras clave:

Albúmina

Enfermedades no relacionadas con sida

Neoplasias

Enfermedades cardiovasculares

R E S U M E N

Introducción: La supervivencia de los pacientes infectados por VIH ha supuesto un aumento de las enfermedades no definitorias de sida. El objetivo de este artículo es valorar la relación entre niveles bajos de albúmina al diagnóstico de la infección con la aparición de estas enfermedades.

Material y método: Estudio observacional descriptivo y transversal en el que se incluye a pacientes con VIH en tratamiento. Se recogen variables demográficas, de enfermedad y presencia de enfermedades no definitorias de sida.

Resultados: Se incluyó en el estudio a 382 pacientes, mayoritariamente varones (79,3%), con una edad media de 47,09 años. La enfermedad no definitoria de sida más frecuente fue la neoplasia. La presencia de hipoalbuminemia al diagnóstico se asoció con la aparición de enfermedades no definitorias de sida ($p < 0,001$), especialmente neoplasias y enfermedades cardiovasculares.

Discusión: La albúmina sérica tiene la capacidad de predecir enfermedades no relacionadas con el sida a corto y medio plazo. La presencia de hipoalbuminemia al diagnóstico se asocia con la aparición de neoplasias y enfermedades cardiovasculares.

© 2019 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Albumin as a predictor of non-AIDS related diseases in HIV patients

A B S T R A C T

Keywords:

Albumin

Diseases not related to AIDS

Neoplasms

Cardiovascular diseases

Introduction: The survival of patients infected with HIV has increased non-AIDS-defining diseases. The aim of this article is to assess the presence of low levels of albumin at the diagnosis of infection with the onset of these diseases.

Material and method: Descriptive and cross-sectional observational study in which HIV patients are included in treatment. Demographic, disease and presence of non-AIDS-defining diseases are collected.

Results: The study included 382 patients, mostly males (79.3%), with an average age of 47.09 years. The most common non-defining AIDS disease is neoplasms. The presence of hypoalbuminemia at diagnosis was associated with the appearance of non-AIDS-defining diseases ($P < .001$), especially neoplasms and cardiovascular diseases.

Discussion: Albumin has the ability to predict diseases not related to AIDS in the short and medium term. The presence of hypoalbuminemia at diagnosis is associated with the appearance of neoplasms and cardiovascular diseases.

© 2019 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: miguel.martin.asenjo@gmail.com (M. Martín Asenjo).

Introducción

La aparición de la terapia antirretroviral (TAR) en la década de los 90 fue un hito para las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que se tradujo en una importante reducción de la morbilidad de estos pacientes en países desarrollados¹. Mientras que la tendencia actual es una disminución de las infecciones oportunistas y otras enfermedades asociadas al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), se ha objetivado un aumento de las neoplasias no definitivas de sida, hepatopatías o enfermedades cardiovasculares².

En el transcurso de los últimos 30 años de epidemia del VIH, se han producido importantes cambios en la epidemiología de este virus. Así pues, la variación de las vías de transmisión del VIH, la distribución de los nuevos pacientes infectados y el aumento de la supervivencia debido al TAR hacen que la atención de las personas infectadas del VIH se asemeje cada vez más a la de la población no infectada.

Actualmente, los nuevos diagnósticos son predominantemente varones, con un claro predominio de la transmisión por vía sexual. Los hombres con relaciones con hombres son el grupo más representado. La mediana de edad de los nuevos diagnósticos declarados al Sistema de Información sobre nuevos diagnósticos de VIH en 2018 fue de 35 años³. En el momento del diagnóstico, los pacientes presentan poca sintomatología e incluso, en ocasiones, es un hallazgo ocasional.

A pesar del aumento de la supervivencia de los pacientes con VIH, esta sigue siendo inferior que en la población general⁴. El envejecimiento de la población con infección por el VIH conlleva el aumento de prevalencia de entidades no asociadas a sida.

Por ello es de suma importancia la identificación de marcadores pronósticos que nos permitan predecir la aparición de estas enfermedades. La albúmina es un marcador de enfermedad que se mide de forma rutinaria en la mayoría de los laboratorios y que se ha asociado con la muerte en múltiples trastornos⁵, pero existen pocas referencias acerca del valor pronóstico de este marcador en la infección por el VIH. Los estudios publicados sugieren que bajas concentraciones de albúmina sérica en personas que viven con el VIH (PVVIH) se asocian con una progresión rápida a sida y una mayor mortalidad, independientemente del recuento de CD4, la carga viral plasmática (CVP) y el TAR⁶. Escasos estudios⁷⁻⁹ han puesto de manifiesto la relación entre este marcador y la aparición de eventos graves no relacionados con el sida.

El objetivo de nuestro estudio es evaluar la relación de los niveles de albúmina *al diagnóstico de la infección* con la aparición de eventos graves no relacionados con el sida.

Material y método

Estudio observacional descriptivo transversal de ámbito ambulatorio en el que se incluye a pacientes con VIH, mayores de 18 años, en tratamiento en el momento actual. Se excluye a pacientes que no han iniciado TAR. Todos los pacientes otorgan su consentimiento verbal para la realización del estudio y *el estudio fue aprobado por el comité de ética de Investigación*.

Se recogen variables demográficas (edad y sexo), de enfermedad (año de diagnóstico, CD4, CVP y niveles de albúmina al diagnóstico) y presencia de enfermedades no definitivas de sida (enfermedades cardiovasculares, insuficiencia renal crónica terminal, enfermedad hepática y neoplasia no definitiva de sida).

La albúmina se mide al inicio de la infección. Su medición está incluida en el perfil bioquímico básico. Se midió a través de test colorimétricos (Cobas 6000, Módulo c501®, Hitachi High-Technologies Corporation, Japón; Roche Diagnostics GMBH, Alemania). Se consideran niveles normales entre 3,5 y 5 g/dl.

Las enfermedades no definitivas de sida analizadas en este estudio fueron la presencia de enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal crónica terminal, enfermedad hepática y neoplasia no definitiva de sida. Se definió como enfermedad cardiovascular: infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, fibrilación auricular y diabetes mellitus tipo 2.

Se consideró insuficiencia renal crónica terminal un filtrado glomerular inferior a 15 ml/min/1,73 m² en tratamiento renal sustitutivo (hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal). Se incluyó como enfermedad hepática terminal a aquellos pacientes con cirrosis que presenten uno de los siguientes eventos: hemorragias por varices gástricas o esofágicas, encefalopatía hepática en estadio III o IV, síndrome hepatorenal o ascitis de etiología hepática. También se incluye en este grupo a aquellos que han sido tratados mediante un trasplante renal.

Todas las neoplasias, salvo el sarcoma de Kaposi, la neoplasia de cérvix y el linfoma no Hodgkin, fueron identificados como neoplasias no definitivas de sida. En todas ellas se requirió diagnóstico anatomopatológico.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico SPSS-22. Las variables cuantitativas se presentan como media (desviación estándar) y las cualitativas como porcentaje. Para comprobar la distribución normal de las variables se realizó una prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las comparaciones entre variables cualitativas se realizaron mediante la prueba de la chi al cuadrado. Las comparaciones entre variables cuantitativas se realizaron mediante la prueba de análisis de la varianza (ANOVA) con comparaciones múltiples a posteriori mediante la prueba de Bonferroni.

Resultados

Se incluyó en el estudio a 382 pacientes. La edad media (desviación estándar [DE]) era de 47,09 años (10,49), de los cuales 303 (79,3%) eran varones. Fueron diagnosticados de VIH hace 14,9 años (DE 9,05) y al diagnóstico la edad media era de 32,18 años (DE 9,27). Las características basales de los pacientes en función del género se muestran en la [tabla 1](#).

Las mujeres tenían una edad superior a los varones y llevaban más tiempo infectadas por el VIH. Los varones, al diagnóstico de la infección, presentaban peor situación inmunológica: 36,6% CVP > 100.000 copias/ml ($p < 0,001$) y virológica, y 30,6% CD4 < 250 células/ml ($p < 0,001$). La principal enfermedad no definitiva de sida son las neoplasias. Los eventos no sida recogidos en este estudio no muestran diferencias significativas entre ambos sexos; no obstante, las neoplasias son sensiblemente superiores en mujeres y los eventos cardiovasculares, en varones.

La albúmina estaba baja en 117 pacientes (30,6%). Los pacientes con hipoalbuminemia eran predominantemente varones, con un mayor tiempo de evolución de la infección, peor situación inmunológica y virológica al diagnóstico. La presencia de hipoalbuminemia al diagnóstico se asocia con la aparición de eventos no sida a lo largo de la infección ($p < 0,001$), especialmente neoplasias y eventos cardiovasculares ($p < 0,001$). Las características de los pacientes según la albúmina al diagnóstico se muestran en la [tabla 2](#).

Los pacientes con niveles de albúmina muy bajos (< 2 g/dl) presentan un recuento de CD4 inferior a 250 células/ml en 6 de los 7 pacientes y todos ellos padecen eventos no sida. Llama la atención que algunos de estos pacientes presentan más de un evento, a diferencia del resto de los niveles de albúmina.

Discusión

Este trabajo pone de manifiesto que unos niveles de albúmina bajos se asocian con una mayor prevalencia de eventos no definitivos de sida, especialmente neoplasias y eventos cardiovasculares.

Tabla 1

Características basales de la población incluida en el estudio

	Total, N = 382	Varones = 303 (79,3%)	Mujeres = 79 (20,7%)	p
Edad, media (DE)	47,09 (10,43)	46,36 (10,03)	49,86 (11,65)	0,017
Edad diagnóstico VIH, media (DE)	32,28 (9,27)	32,26 (8,74)	31,86 (11,29)	0,2
Tiempo conocido VIH, media (DE)	14,90 (9,05)	14,10 (9,31)	18,00 (7,33)	< 0,001
CD 4 (diagnóstico), n (%)				
> 500 células/ml	165 (43,2)	131 (43,2)	34 (43,1)	0,5
250-500 células/ml	110 (28,8)	79 (26,1)	31 (39,2)	0,2
< 250 células/ml	107 (28,0)	93 (30,6)	14 (17,7)	< 0,001
Carga viral (diagnóstico), n (%)				
< 10.000 cp/ml	24 (6,3)	20 (6,6)	4 (5,1)	0,8
10.000-100.000 cp/ml	113 (29,6)	89 (29,4)	24 (30,4)	0,5
> 100.000 cp/ml	128 (33,5)	111 (36,6)	17 (21,5)	< 0,001
Desconocida	117 (30,6)	83 (27,4)	34 (43,0)	-
Albumina baja, n (%)	117 (30,6)	100 (33,0)	17 (21,5)	< 0,001
< 2 g/dl	7 (6,0)	7 (7,0)	0 (0,0)	< 0,001
2-2,5 g/dl	45 (38,4)	36 (36,0)	9 (53,0)	< 0,001
2,5-3 g/dl	34 (29,1)	31 (31,0)	3 (17,6)	< 0,001
3-3,5 g/dl	31 (26,5)	26 (26,0)	5 (29,4)	< 0,001
Eventos no sida, n (%)	72 (18,9)	60 (19,8)	12 (15,1)	0,2
Neoplasias	26 (36,4)	20 (33,3)	6 (50,0)	0,1
Cardiovascular	24 (32,6)	22 (36,7)	2 (16,7)	< 0,001
Renal	12 (16,7)	10 (16,6)	2 (16,7)	0,8
Hepático	10 (14,3)	8 (13,4)	2 (16,7)	0,9

CP: copias; DE: desviación estándar; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

Tabla 2

Características basales de los pacientes según la albumina al diagnóstico

	Total, N = 382	Albumina					p
		< 2 g/dl = 7 (1,8%)	2-2,5 g/dl = 45 (38,4%)	2,5-3,0 g/dl = 34 (29,1%)	3,0-3,5 g/dl = 31 (26,5%)	> 3,5 g/dl = 265 (69,4%)	
Edad diagnóstico VIH, media (DE)	32,28 (9,27)	24,5 (2,12)	36,46 (13,69)	32,5 (6,99)	35,2 (10,25)	31,25 (14,35)	0,021
Tiempo conocido VIH, media (DE)	14,90 (9,05)	29,5 (3,53)	18 (8,27)	15,5 (8,52)	11,3 (7,82)	14,13 (8,40)	0,017
CD 4 (diagnóstico), n (%)							
> 500 células/ml	165 (43,2)	0 (0,0)	1 (0,6)	2 (1,2)	5 (3,0)	157 (95,2)	< 0,001
250-500 células/ml	110 (28,8)	1 (0,9)	10 (9,1)	3 (2,7)	6 (5,5)	90 (81,8)	
< 250 células/ml	107 (28,0)	6 (5,7)	34 (31,7)	29 (27,1)	20 (18,7)	18 (16,8)	
Carga viral (diagnóstico), n (%)							
< 10.000 cp/ml	24 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	24 (100,0)	< 0,001
10.000-100.000 cp/ml	113 (29,6)	0 (0,0)	5 (4,4)	6 (5,3)	10 (8,9)	92 (81,4)	
> 100.000 cp/ml	128 (33,5)	3 (2,3)	29 (22,7)	16 (12,5)	17 (13,3)	63 (49,2)	
Desconocida	117 (30,6)	4 (3,4)	11 (9,4)	12 (10,3)	4 (3,4)	86 (73,5)	
Eventos no sida, n (%)	72 (18,9)	10 (13,9)	21 (29,2)	10 (13,9)	9 (12,5)	22 (30,5)	< 0,001
Neoplasias	26 (36,4)	5 (19,2)	6 (23,1)	4 (15,4)	4 (15,3)	7 (27,0)	< 0,001
Cardiovascular	24 (32,6)	4 (16,7)	8 (33,3)	2 (8,3)	3 (12,5)	7 (29,2)	< 0,001
Renal	12 (16,7)	0 (0,0)	4 (33,3)	3 (25,0)	1 (8,4)	4 (33,3)	0,1
Hepático	10 (14,3)	1 (10,0)	3 (30,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	4 (40,0)	0,2

La asociación entre los niveles bajos del albúmina y las enfermedades no transmisibles se comunicaron por primera vez en 1989 en el British Regional Heart Study¹⁰, donde se demostró que niveles bajos de albúmina se asociaban con una mayor mortalidad cardiovascular. Desde entonces, varios estudios han demostrado una fuerte asociación entre la albúmina sérica y múltiples enfermedades en la población general.

Escasos estudios han investigado la relación de niveles bajos de albúmina con la presencia de enfermedades no transmisibles ni definitorias de sida. Lang et al.⁷ pusieron de manifiesto un riesgo mayor de presentar insuficiencia cardíaca y otros eventos ateroscleróticos en PVVIH. Como los resultados fueron comparables tanto antes como después de la era del TAR, los autores manifiestan que la albúmina es un potente predictor independientemente del TAR. Esto ha sido refrendado por otro estudio publicado recientemente⁸. Nuestro estudio objetivó que la albúmina es un marcador pronóstico útil, especialmente en neoplasias y eventos cardiovasculares.

En nuestro estudio, los pacientes con hipoalbuminemia se asocian con la presencia de una elevada CVP y unos niveles de CD4 bajos. En el caso de los pacientes con niveles de albúmina inferiores a 2 g/dl, la presencia de eventos es mayor. *No obstante, la*

muestra de este subgrupo de pacientes es pequeña, por lo que son necesarios estudios más amplios que corroboren estos datos. Un estudio publicado recientemente asocia la presencia de CD4 bajos con hipoalbuminemia⁹. Esto puede ser debido a que la albúmina es un reactante de fase aguda negativo, por lo que sus niveles disminuyen cuando aumentan las citocinas, tales como la interleucina 1 o el factor de necrosis tumoral¹¹.

La albúmina también ha sido estudiada en el contexto de progresión del VIH, ya que la capacidad pronóstica de la CVP y los CD4 puede verse limitada en la era TAR y estos marcadores pueden no estar disponibles en países con recursos limitados. La hipoalbuminemia se asoció con el riesgo de desarrollar sida, así como con una mayor mortalidad¹². En consecuencia, estos estudios sugieren que la albúmina puede utilizarse como un predictor de bajo coste de la progresión del VIH; sin embargo, no se han confirmado estos hallazgos en estudios posteriores.

La traducción clínica de estos resultados está aún por definir. La presencia de un albúmina normal no va a descartar la presencia de eventos no sida en pacientes diagnosticados de VIH ni viceversa; no obstante, la presencia de una hipoalbuminemia al diagnóstico exigiría al clínico un seguimiento más estrecho de estos pacientes.

Es necesario la insistencia de un estilo de vida cardiosaludable en estos pacientes, así como estar alerta ante cualquier signo o síntoma que pueda indicar enfermedad neoplásica.

La principal limitación de este estudio es su carácter retrospectivo, ya que al partir de pacientes en tratamiento actualmente no se selecciona a pacientes que han fallecido por eventos no definitorios de sida. Otra limitación es el tamaño muestral, ya que solo se objetiva un 18,9% de eventos no relacionados con el sida. Todos los pacientes incluidos en el estudio están en tratamiento antirretroviral, es decir, que dicha proporción de eventos podría aumentarse en caso de incluir en el mismo a los pacientes que no han iniciado el tratamiento.

En conclusión, la albumina sérica tiene la capacidad de predecir la aparición de enfermedades no relacionadas con el sida en PVVIH a corto y largo plazo. La medición de la misma en las PVVIH debería tenerse en cuenta al diagnóstico de la enfermedad. La presencia de hipoalbuminemia se ha asociado mayormente con la presencia de neoplasias y enfermedades cardiovasculares.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem AV, et al. ATHENA observational cohort. ATHENA Observational Cohort. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2015;15:810-8.
2. Novoa AM, de Olalla PG, Clos R, Orcau A, Rodríguez-Sanz M, Caylà JA. Increase in the non-HIV-related deaths among AIDS cases in the HAART era. *Curr HIV Res* 2008;6:77-81.
3. Área de Vigilancia de VIH y Conductas de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH/sida en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología - Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII, junio, 2018. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-sida/pdf.sida/Informe.VIH.SIDA.2018.21112018.pdf>.
4. Marcus JL, Chao CR, Leyden WA, Xu L, Quesenberry CP Jr, Klein DB, et al. Narrowing the Gap in Life Expectancy Between HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals With Access to Care. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;73:39-46.
5. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;55:648-58.
6. Scherzer R, Heymsfield SB, Rimland D, Powderly WG, Tien PC, Bacchetti P, et al. Study of Fat Redistribution, Metabolic Change in HIV Infection (FRAM). Association of serum albumin and aspartate transaminase with 5-year all-cause mortality in HIV/hepatitis C virus coinfection and HIV mono-infection. *AIDS* 2017;31:71-9.
7. Lang J, Scherzer R, Weekley CC, Tien PC, Grunfeld C, Shlipak MG. Serum albumin and short-term risk for mortality and cardiovascular disease among HIV-infected veterans. *AIDS* 2013;27:1339-43.
8. Ronit A, Sharma S, Baker JV, Mngqibisa R, Delory T, Caldeira L, et al., International Network for Strategic Initiatives in Global HIV Trials (INSIGHT), Strategic Timing of Antiretroviral Treatment (START) Study Group Serum Albumin as a prognostic marker for serious non-AIDS endpoints in the Strategic Timing of Antiretroviral Treatment (START) Study. *J Infect Dis* 2018;217:405-12.
9. Sundaram M, Srinivas CN, Shankar EM, Balakrishnan P, Solomon S, Kumarasamy N. Cofactors for Low Serum Albumin Levels Among HIV-Infected Individuals in Southern India. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)* 2009;8:161-4.
10. Phillips A, Shaper AG, Whincup PH. Association between serum albumin and mortality from cardiovascular disease, cancer, and other causes. *Lancet* 1989;2:1434-6.
11. Lau B, Sharrett AR, Kingsley LA, Post W, Palella FJ, Visscher B, Gange SJ. C-reactive protein is a marker for human immunodeficiency virus disease progression. *Arch Intern Med* 2006;166:64-70.
12. Sudfeld CR, Isanaka S, Aboud S, Mugusi FM, Wang M, Chalamilla GE, Fawzi WW. Association of serum albumin concentration with mortality, morbidity, CD4 T-cell reconstitution among Tanzanians initiating antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2013;207:1370-8.