

Capítulo 2

pp 8-18

APLICACIÓN DE LA REGRESIÓN MULTINIVEL EN LA DETERMINACIÓN DE FACTORES ASOCIADOS A LA ADIPOSIDAD CENTRAL EN PACIENTES CON VIH/SIDA

María Amparo León Sánchez* & Elisa Maritza Linares Guerra**

*Universidad de Pinar del Río, Hermanos Saíz Montes de Oca
Departamento de Matemática, Pinar del Río.

**Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas., Pinar del Río, Cuba

RESUMEN

La presente investigación se desarrolló con el objetivo de utilizar la regresión multinivel en la identificación de los factores asociados a los cambios ocurridos en los indicadores antropométricos de adiposidad central en pacientes con VIH / SIDA, a lo largo del tiempo. El estudio incluyó 159 pacientes a los que se midió el perímetro de la cintura (PC) y la cadera para crear el Índice Cintura Cadera (ICC), en tres momentos diferentes durante cuatro años. Para cada etapa del modelo se analizó la importancia de la reducción de la desviación, la significación de los coeficientes y el efecto de la nueva variable en los componentes aleatorios. Los valores iniciales de las variables dependientes PC_0 e ICC_0 tuvieron una contribución relevante en los modelos, lo que demuestra que su evolución está muy relacionada con el estado inicial del paciente. El tiempo de infección con el VIH resultó un factor predictor de incremento del PC y del ICC, independientemente del sexo y del estado de la TAV; mientras que a mayor tiempo de exposición a los antirretrovirales, mayor es el riesgo de lipoacumulación central. La ICC refleja el cambio de los individuos mejor que el PC.

ABSTRACT

This research was carried out with the aim to use multilevel regression in the identification of factors associated to changes occurred in anthropometric indicators of central adiposity in patients with HIV/AIDS, through the time. The study included 159 patients for whom the perimeter of the waist (PC) and the hip were measured to create the Waist Hip Index (ICC), in three different moments, during four years. For every stage of the model were analyzed the significance of the reduction in the deviance and coefficients, as well as the effect of the new variable in random components. The initial values for the dependent variables PC_0 and ICC_0 had a relevant contribution in the models; it demonstrates their high relationship with patients' initial state. The infection time was the predictor of the increased for the IC and the IPC, with independence of the sex and state of the TAV. While higher is the exposure time to antiretroviral, higher is the central lipoaccumulation risk. The ICC reflected individuals' change better than the PC.

KEY WORDS: repeated measures, random coefficients, HIV/AIDS, central adiposity.

1. INTRODUCCIÓN

Los métodos estadísticos que estudian variables continuas se centran básicamente en el registro de una única variable por paciente y los más empleados son el análisis de la varianza y las técnicas de regresión, sin embargo lo más frecuente es encontrar estudios longitudinales en que se registran para cada paciente varias observaciones de la misma variable por lo que es razonable pensar que la variabilidad entre las medidas de cada sujeto sea menor que entre los diferentes sujetos, y no pueden por tanto considerarse como observaciones independientes, supuesto básico para estimar un modelo de regresión clásico, por otro lado mediante el análisis de la varianza es posible contemplar diseños en los que existen medidas repetidas sobre el mismo elemento de observación, pero tienen el inconveniente de que el número de observaciones por elemento debe ser idéntico (balanceado), requisito que salvo en los estudios experimentales es muy difícil de cumplir, y aún en éstos es posible que se den pérdidas que rompen el equilibrio del diseño. Los modelos multinivel, ^[1]jerárquicos ^[2]o de coeficientes aleatorios ^[3] garantizan resultados confiables aun cuando se violan las suposiciones inherentes a la inferencia clásica. Hoy día son muchos los trabajos en que se utiliza la regresión multinivel en estudios de salud, algunos son estudios teóricos que constituyen contribuciones importantes para la preparación de los especialistas en estas técnicas ^[4, 5, 6, 7], otros son aplicaciones de gran utilidad sobre todo para estudiar los cambios que ocurren en el tiempo en pacientes afectados por algunas patologías, ejemplos de estos estudios: una aplicación sobre hipertensión arterial ^[8], para evaluar dos fármacos antihipertensivos en pacientes nuevos, divididos en dos grupos a los que se les asigna el tratamiento de forma aleatoria ^[9], una aplicación de la regresión logística multinivel en pacientes diabéticos de atención primaria ^[10], para analizar la influencia de dos dispositivos de inducción anestésica sobre la tensión arterial ^[11], en el estudio sobre el bajo peso al nacer ^[12], en la asociación entre el bienestar material de la provincia de residencia y la inactividad física durante el tiempo libre en la población española mayor de 15 años ^[13], o en el análisis de los cambios en la función cognitiva de una cohorte de personas mayores, el estudio «Envejecer en

Leganés», ^[14]. Si bien es amplia la aplicación de la regresión multinivel en salud, no se reportan estudios de su utilización en el campo del VIH/sida, en la valoración de los cambios que con el tiempo desencadena la terapia antirretroviral (TAV) en la composición corporal de estos individuos.

La exposición a los antirretrovirales ha provocado cambios en la distribución de la grasa corporal de los pacientes con VIH/sida, lo que trae como consecuencia pérdida subcutánea y acumulación central del tejido adiposo, como parte del síndrome de lipodistrofia asociado a los antirretrovirales ^[15]. Sin embargo, la adiposidad central no es solo un efecto adverso de los antirretrovirales, depende además de otros factores como el sexo ^[16], la edad del paciente ^[17], la acción directa del virus y el tiempo de exposición a los fármacos antirretrovirales ^[18; 19]. Por otra parte la localización de la grasa corporal en la región abdominal, se ha convertido en un importante indicador de morbilidad y muerte, al estar asociado a Diabetes mellitus tipo II, dislipidemias ^[20], y coronariopatías ^[21], entre otras situaciones morbosas ^[22] de ahí la necesidad de detectar precozmente el exceso de grasa en la región abdominal del cuerpo en las personas con VIH/sida expuestas al TAV, lo que puede lograrse por técnicas radiológicas o mediciones antropométricas como las circunferencias de la cintura y la cadera. El monitoreo sistemático de estas dimensiones corporales, y la identificación de factores asociados, permitirá la detección precoz de obesidad central o troncal, y el riesgo consecuente de morbilidad que ello implica, de manera fácil, económica y no invasiva. Por lo anteriormente expuesto, el presente trabajo tiene como objetivo utilizar la regresión multinivel, un modelo de medidas repetidas, como herramienta matemática para identificar factores asociados a los cambios que en función del tiempo, ocurren en indicadores antropométricos de adiposidad central, en pacientes con VIH/sida.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Se trabajó con datos de 159 pacientes VIH/sida, con una edad media de $32,7 \pm 8,6$ años; 115 del sexo masculino y 44 del femenino, 72 expuestos a los antirretrovirales (antes de ser incorporados al estudio, o durante el tiempo que duró el mismo) y 87 sin TAV. Los pacientes que recibieron TAV tuvieron un tiempo medio de exposición de $3,47 \pm 2,48$ años. A todos se les realizó la determinación de variables antropométricas en tres momentos comprendidos dentro de un período de 4 años.

Criterios de inclusión: Individuos adultos de ambos sexos con confirmación de diagnóstico serológico positivo al VIH, con atención ambulatoria, que acudieron a las citas realizadas por el “Departamento Provincial de ITS/VIH/sida” de la provincia de Pinar de Río, para la realización de las evaluaciones inmunológicas y nutricionales y además aceptaron participar en el estudio.

Criterios de exclusión y/o salida: Niños, mujeres embarazadas, adultos con algún tipo de enfermedad metabólica o uso de esteroides anabólicos, así como los fallecidos en el período de tiempo que duró el seguimiento.

Determinaciones Antropométricas: Se cumplieron los requisitos y recomendaciones generales de la técnica antropométrica descritos por Díaz Sánchez [23] relacionados con las condiciones basales de la técnica antropométrica, y el procedimiento técnico para las mediciones de las circunferencias de la cintura y cadera. A partir de las mediciones anteriores se determinó el índice cintura cadera [24].

Variables utilizadas en el estudio, abreviatura para su operacionalización y unidad de medida:

1	Perímetro de la cintura [PC] (cm)
2	Índice Cintura Cadera [ICC] (%)
3	Perímetro de la cintura en el momento inicial del estudio [PC_0] (cm)
4	Índice Cintura Cadera en el momento inicial del estudio [ICC_0] (%)
5	Edad del paciente en el momento que le fue diagnosticada la enfermedad [ed_diag] (años)
6	Tiempo de infección antes de comenzar el estudio [t_inf] (años)
7	Estado de la terapia antirretroviral [TAV] (0 para Sin TAV, 1 Para Con TAV)

- 8 Tiempo de exposición a la TAV en el momento de la medición [t] (años)
- 9 Sexo (0 para Masculino, 1 para Femenino)

En este trabajo se utilizó la modelación multinivel para describir los cambios en las variables antropométricas, mediante dos ecuaciones: la primera modela la trayectoria individual o evolución de cada individuo y la segunda describe la variación de las trayectorias entre individuos e identifica los factores que explican las diferencias entre los mismos.

En el análisis de datos longitudinales se utilizó un modelo jerárquico con dos niveles:
 Nivel 1: las medidas repetidas, en este caso son las determinaciones de las variables antropométricas.

Nivel 2: el individuo.

El nivel 1 describe la evolución de cada individuo mediante una función matemática cuyos parámetros son a su vez las variables de resultado en el modelo de nivel 2. En este caso las evaluaciones de las variables antropométricas en los diferentes momentos actúan como medidas repetidas y las variables restantes son los posibles predictores.

Se trabajó en dos escenarios, primeramente se ajustaron los modelos con todo el conjunto de datos (N=159) y en un segundo escenario se trabajó sólo con los pacientes expuestos a TAV (N=72).

Para hacer una formulación general se definió como variable resultado Y_{ij} comenzando por el modelo más simple sin predictores y se añadieron las variables restantes hasta conseguir el modelo de mayor poder explicativo.

$$Y_{ij} \sim N(XB, \Omega)$$

$$Y_{ij} = \beta_{0j} + \sum_{i=1}^p \beta_{ij} X_{ij} + \sum_{j=1}^K \beta_j Z_j + e_{ij} + u_j$$

Y_{ij} variable resultado de la medición en la ocasión i del individuo j

X_{ij} : predictores del nivel 1

Z_j : predictores de nivel 2

$[u_j] \sim N(0, \Omega_u) = [\sigma_u^2] = \sigma_{individuos}^2$: variabilidad entre individuos

$[e_{ij}] \sim N(0, \Omega_e) = [\sigma_e^2] = \sigma_{medidas}^2$: variabilidad entre ocasiones del individuo j

En la modelación se estudiaron también las interacciones entre niveles por lo que se relajó el nivel de significación al 10%. Los datos fueron procesados con el programa MLwiN 2.02.

3. RESULTADOS

Los indicadores de adiposidad central tales como la circunferencia de la cintura y el ICC pueden alterarse por efecto de la infección por VIH, la TAV y otros factores inherentes al individuo en cuestión. A la vista de los resultados descriptivos en la tabla 1 donde se valora el factor estado de la TAV, no se aprecian diferencias sustanciales entre los valores medios de los grupos con y sin TAV para ninguno de dichos indicadores antropométricos, no obstante, para el PC hay una diferencia entre los valores medios totales de 1,4 cm, superior en los pacientes expuestos a TAV, mientras que el valor medio del Índice Cintura Cadera en los pacientes sometidos a TAV supera en 1,3 % a la media de los no expuestos.

TABLA 1. Medidas descriptivas para las variables antropométricas de adiposidad abdominal en pacientes con VIH/sida.

Variables Antropométricas		TAV							
		0 (N= 87)				1 (N=72)			
		Oc_1	Oc_2	Oc_3	Total	Oc_1	Oc_2	Oc_3	Total
PC (cm)	Media	82,90	84,20	84,90	84,00	83,80	85,60	86,80	85,40
	Desviación estándar	10,70	10,70	10,50	10,60	10,10	10,50	11,70	10,80
ICC (%)	Media	88,10	88,20	89,70	88,70	89,20	89,70	91,00	90,00

	Desviación estándar	6,14	5,27	5,85	5,77	6,87	6,30	7,49	6,90
--	---------------------	------	------	------	------	------	------	------	------

0: Sin TAV 1: Con TAV

El rápido aumento de la circunferencia de la cintura fue uno de los primeros efectos secundarios e inusuales provocados por la TAV^[25] posteriormente varias investigaciones relacionadas con los cambios en la composición corporal de las personas con VIH/sida, han demostrado que tanto el PC como el ICC aumentan después de la administración de los fármacos antirretrovirales (ARV)^[26; 27; 18].

En el presente estudio, aunque de forma ligera, se observa un aumento de ambos indicadores de adiposidad central en el grupo expuesto a los ARV cuando analizamos los resultados de los tres momentos en los que se realiza la medición, tal y como muestra la tabla 1.

Las tablas de la 2 a la 5 presentan los resúmenes de los modelos jerárquicos estimados para ambas variables, Muestran además los parámetros estimados con sus respectivos errores estándar y la estimación de la varianza entre individuos ($\sigma_{individuos}^2$) y la varianza entre medidas repetidas de cada individuo ($\sigma_{medidas}^2$)

Para la modelación se comenzó siempre por el modelo no condicional o vacío, sin variables predictoras, las variables restantes se incorporaron una a la vez al igual que las interacciones entre niveles. En cada paso se analizó la significación de la disminución de la desviación, y de los coeficientes además del efecto de la nueva variable en los componentes de la varianza.

El ICC se trabajó en por ciento sólo para facilitar la comparación de valores de las varianzas debido a la exactitud en las cifras decimales que da la salida del programa.

3.1. Escenario 1 para el perímetro de la cintura, N=159

El modelo no condicional o vacío predice el resultado dentro de la unidad de nivel 1 (medidas repetidas) con un solo parámetro de nivel 2, la intersección en el origen (constante) que representa el resultado promedio para el individuo j. A partir del modelo no condicional o vacío se calcula también el coeficiente de Correlación Intraclase (CCI) o cociente entre la variabilidad entre individuos y la variabilidad total y expresa el porcentaje de la variabilidad total que es atribuible a las diferencias entre individuos. En estos casos los coeficientes toman valores elevados próximo a 1 (100%) lo que indica que las trayectorias de diferentes personas son muy variables, esto sugiere que las diferencias podrían deberse a las características del individuo, lo que resta para llegar a 1 es lo que el individuo puede evolucionar con el transcurso del tiempo. El valor de desviación del modelo nulo constituye una referencia para comparar con otros modelos en que se incluyen variables predictoras.

Las tablas 2 y 3 contienen los modelos para el total de pacientes de la muestra, se analizaron como posibles predictores: la exposición a la TAV, el sexo, el tiempo de infección antes de comenzar el estudio, la edad del paciente en el diagnóstico confirmatorio de VIH+ y el valor de la variable resultado en la primera evaluación: perímetro de la cintura en el momento cero (PC_0) e índice cintura cadera en el momento cero (ICC_0).

En el caso del perímetro de la cintura (tabla 2), el 89,56% de la variabilidad fue atribuible a las diferencias entre individuos (Coeficiente de Correlación Intraclase = 89,68%), resultaron significativas a nivel individual, contribuyendo positivamente a la variable dependiente: el sexo femenino (P = 0,07), el perímetro de la cintura en el primer momento del estudio (p < 0,01) y el tiempo de infección (p < 0,01), Los resultados demuestran que las mujeres incrementan en 2,72 cm su PC con relación a los hombres; el perímetro de la cintura de cada integrante de la muestra en un momento determinado será el 94% del valor del PC en el tiempo cero y en la medida que el tiempo de infección aumenta, también lo hace el perímetro de la cintura a razón de 0,63 cm por año. Con la inclusión del tiempo de infección, la varianza entre individuos se reduce en un 7,63% y la disminución en la desviación resultó significativa al 1%.

Las diferencias en la composición corporal entre hombres y mujeres a consecuencia del dimorfismo sexual son bien conocidas ^[28], la grasa abdominal tiene una tendencia de acumularse en las mujeres en las regiones periféricas como las caderas, mientras que en los hombres hay mayor acumulación en el área abdominal ^[29], no obstante, se ha comprobado que tanto la terapia antirretroviral, como la propia infección por VIH, desencadenan alteraciones metabólicas que resultan en una acumulación de la grasa en la región abdominal en hombres y mujeres por igual, ^[27]. En un estudio realizado en un contexto similar al de la presente investigación, se encontró una asociación significativa entre el sexo, el tratamiento antirretroviral y el PC, experimentando las mujeres con TAV un aumento significativo de dicha dimensión corporal con relación a los hombres, ^[27], aspecto este coincidente con los resultados de esta investigación. Es importante destacar que en el presente estudio ni la edad del individuo al diagnóstico confirmatorio de seropositividad al VIH, ni el estado de la TAV, representaron factores predictores de los cambios en el PC, ya que no se alcanzó significación estadística al introducir ambas variables del nivel 2, sin embargo, el tiempo de infección con VIH tuvo un aporte significativo a los cambios del PC ($P < 0,01$). Estos resultados coinciden con lo reportado por Brown y colaboradores en el año 2007^[31], quienes comprobaron que el aumento de la circunferencia de la cintura es más atribuible a la acción del VIH que a la propia TAV. La inclusión en el modelo 4 de PC_0 y el sexo disminuyó la varianza entre individuos en un 90,3%. La disminución en la desviación resultó significativa al 1% con los modelos 1, 2 y 3, de manera que para predecir los cambios en el perímetro de la cintura de personas con VIH/sida, independientemente de otros factores que pudieran estar influyendo en los mismos, se propone utilizar el modelo 4, donde además del sexo, se tiene en cuenta la medida del PC en el momento inicial (tiempo cero), es decir este modelo parte de los cambios inherentes de esta dimensión antropométrica en respuesta al dimorfismo sexual y de la medida del PC en una primera evaluación, la cual está garantizando una disminución significativa de la variabilidad entre individuos, y tiene implícito en sí el resto de los factores que afectan esta dimensión corporal.

Tabla 2. Coeficientes y errores estándar de los modelos multinivel para el Perímetro de la cintura(N =159)

Coeficientes (error estándar)					
	Modelo nulo	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4
Constante	85,27 (0,84)***	84,52(0,98)***	6,91(2,61)***	82,57(1,11)***	6,43(2,53)***
Sexo		2,72(1,86)*			2,30(0,70)***
PC_0			0,94(0,03)***		0,94(0,03)***
t_inf				0,63(0,18)***	
Efectos aleatorios					
($\sigma^2_{individuos}$)	106,35(12,51)	104,87(12,35)	11,36(1,93)	98,23 (11,61)	10,30(1,82)
($\sigma^2_{medidas}$)	10,23(1,15)	10,23(1,15)	10,23(1,15)	10,23(1,15)	10,23(1,15)
Desviación	2131,85	2129,73	1827,81	2119,83	1817,29
Diferencia en desviación					
Modelo nulo		2,12 NS	304,04***	12,02***	314,56***
Modelo 1					312,44***
Modelo 2					10,52***
Coeficiente de Correlación Intraclase: 89,68%					

NS: No Significativo *p<0,1 ** p<=0,05 ***p < 0,01

3.2. Escenario 2 para el perímetro de la cintura, N=72

Los resultados para el perímetro de la cintura en la muestra de pacientes expuestos a la TAV, se representan en la tabla 3.

Los resultados muestran una pequeña disminución de 0,38%, del Coeficiente de Correlación Intraclase con respecto al modelo que incluye la totalidad de los pacientes, la diferencia entre individuos se reduce aunque discretamente cuando se estudian solo pacientes expuestos a TAV. Del modelo 1 se

concluye que el tiempo de exposición a TAV, significativa con $P < 0,01$, provoca un aumento promedio en el perímetro de la cintura de 0,957 cm por año, esta variable t provoca una variabilidad entre individuos de 3,1% y 2,98% en la variabilidad dentro de las medidas repetidas individuo, la disminución en desviación respecto al modelo nulo resultó significativa con $P = 0,03$. Estos resultados reafirman lo encontrado por otros investigadores con relación al papel del tiempo de exposición a los ARV como factor asociado a la lipodistrofia en pacientes con VIH/sida^[18].

En el modelo 2 la inclusión del tiempo de infección antes de comenzar el estudio, significativa con $P < 0,01$, provoca un aumento promedio en el perímetro de la cintura de 0,786 cm por año, esta variable, t_{inf} , provoca una reducción en la variabilidad entre individuos de 10,21% en relación con el modelo nulo. La diferencia en desviación resultó significativa con $P < 0,01$. En este caso quedó comprobada la acción directa del VIH sobre la composición corporal del individuo infectado, específicamente sobre el PC, el cual tiende significativamente al aumento, independientemente de la exposición a los antirretrovirales, tal y como han encontrado otros investigadores^[30].

El modelo 3 incluye como predictor a la determinación del PC en el momento cero, PC₀, esto provoca una reducción en la variabilidad entre individuos relevante, de 87,44%, lo que nos induce a afirmar que la variación en el PC de los individuos depende casi exclusivamente de sus valores iniciales, incluso los interceptos no son significativos en los modelos 3 y 4.

Los resultados encontrados en el grupo expuesto a los ARV permiten sugerir que a la hora de predecir los cambios en el PC de individuos VIH/sida con TAV, se pueden usar indistintamente como posibles factores predictores, la medida del valor del PC en un momento inicial, tal y como muestra el modelo 3 de la tabla 3, o independientemente de ello, utilizar los predictores sexo y tiempo de infección, presentes en el modelo 4. Ambos modelos son similares al lograr disminuir significativamente la variación entre los individuos, y disminuir también de forma similar la desviación con relación al resto de los modelos. El modelo 4 tiene como principal ventaja que permite predecir la evolución en el tiempo.

Tabla 3. Coeficientes y errores estándar de los modelos multinivel para el Perímetro de la cintura de pacientes con VIH/sida con TAV (N =72).

Coeficientes (error estándar)					
	Modelo nulo	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4
Constante	86,19(1,27)***	83,10(1,97)***	81,20(2,16)***	4,70 (4,46) NS	3,40(4,21) NS
Sexo					3,25(1,06)***
t		0,957(0,045)***			
t_{inf}			0,786(0,284)***		0,975(0,05)***
PC ₀				0,973(0,053)***	
Efectos aleatorios					
$(\sigma_{individuos}^2)$	109,08(19,30)	105,66(18,67)	97,94(17,44)	13,70(3,54)	11,35(3,17)
$(\sigma_{medidas}^2)$	13,06(2,18)	12,67(2,12)	10,23(1,15)	13,06(2,18)	13,06(2,17)
Desviación	985,60	981,08	978,30	860,10	851,22
Diferencia en desviación					
Modelo nulo		4,52**	7,3***	125,5***	134,38***
Moldeo 1					8,88***
Coeficiente de Correlación Intraclass:		89,30%			

3.3. Escenario 1 para el índice cintura/cadera, N=159

Al igual que el PC, el ICC puede ser utilizado para estimar la grasa localizada en la región central del cuerpo^[31]. Con este indicador (tabla 4) resultaron significativas al introducirse individualmente las siguientes variables: sexo, tiempo de infección antes de comenzar el estudio

y la edad del paciente en el momento del diagnóstico confirmatorio de VIH+, todas con $P < 0,01$, la exposición a la TAV resultó con una probabilidad de 0,08, La contribución de la TAV a la variable resultado es positiva, modelo 2, lo que significa que las trayectorias del ICC en el caso de los pacientes sometidos a tratamientos antirretrovirales están por encima de los que no lo reciben y esta diferencia es significativa con un incremento promedio de 1,39 %. Si tenemos en cuenta que para el total de la muestra, la TAV no resultó un factor determinante en los cambios del PC, y que el ICC no es más que la relación entre la circunferencia de la cintura y la de la cadera, la explicación a este resultado pudiera estar en un aumento más lento de la circunferencia de la cadera en el grupo expuesto a los antirretrovirales tal y como reportó Brown y colaboradores en el año 2006 [32].h Estos investigadores demostraron durante un período de observación de 4 años, que la circunferencia de la cadera aumentó más lentamente en el grupo tratado con TAV que en el grupo VIH-negativos, produciéndose un aumento más rápido del ICC en el grupo con TAV, de manera que el aumento de la tasa de cambio del ICC en personas infectadas por el VIH que reciben TAV en comparación con los VIH-negativos es atribuible a los aumentos más lentos en la circunferencia de la cadera en lugar de un aumento de la tasa de cambio en la circunferencia de la cintura.

Si bien la introducción de estas variables disminuyeron discretamente la varianza entre individuos (5% el sexo, 1,7% el estado de la TAV, 5,3% el tiempo con TAV, 6,9% el tiempo de infección antes de comenzar el estudio y 4,5% la edad del paciente en el momento que le fue diagnosticada la infección por VIH), modelos 1 a 5, la disminución más marcada se logra con la inclusión de la determinación del ICC en el momento cero ICC_0, modelo 5, que provocó una disminución del 77,35% lo que indica que el estado inicial del paciente es más relevante en el estudio que el resto de las variables. La disminución en desviación es también altamente significativa con respecto al modelo nulo.

Tabla 4a. Coeficientes y errores estándar de los modelos multinivel para el Índice Cintura Cadera (N = 159)

Coeficientes (error estándar)				
	Modelo nulo	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
Constante	89,55(0,46)***	90,28(0,53)***	88,93(0,61)***	88,24(0,61)***
Sexo		-2,64(1,00)***		
TAV			1,39(0,91)*	
t_inf				0,31(0,10)***
ed_diag				
Efectos aleatorios				
($\sigma_{individuos}^2$)	27,51(3,79)	26,12(3,64)	27,04(3,74)	25,61 (3,58)
($\sigma_{medidas}^2$)	11,60(1,30)	11,60(1,30)	11,60(1,30)	11,60(1,30)
Diferencia en desviación				
Desviación	1959,78	1952,99	1957,49	1950,39
Modelo nulo		6,79***	2,29 NS	9,39***

NS: No Significativo * $p < 0,10$ ** $p < 0,05$ *** $p < 0,01$

La introducción de una segunda variable aumenta el poder explicativo de los modelos del 1 al 4. En el modelo 6 donde se introducen sexo y exposición a la TAV, se logra una disminución del 7,5% en la varianza entre individuos en relación con el modelo nulo, 2,6% respecto al modelo 1 que solo contiene el sexo y 5,9% en relación con el modelo 2 que solo contiene la exposición a la TAV. En el modelo 7 que contiene las variables sexo, edad del paciente en el momento de la confirmación diagnóstica de VIH+ y tiempo de infección todos los coeficientes resultaron significativos, las diferencias en desviación con respecto a los modelos nulo, 1 y 4 resultaron también significativas con $p < 0,01$ y se redujo la varianza entre individuos en 22,46%. El modelo 5 tiene la ventaja de predecir con una única variable pero no se incluye ninguna variable temporal, por lo que se sugiere utilizar el modelo 7 para predecir los cambios.

Tabla 4b. Coeficientes y errores estándar de los modelos multinivel para el Índice Cintura Cadera (N = 159)

Coeficientes (error estándar)				
	Modelo 4	Modelo 5	Modelo 6	Modelo 7
Constante	85,93(1,52)***	26,32(3,78)***	89,58(0,54)***	82,78(1,69)***

Sexo			-2,85(1,00)***	-2,69(0,93)***
TAV			1,68(0,90)**	
t_inf				0,46(0,098)***
ed_diag	0,13(0,051)***			0,20(0,05)***
ICC_0		0,71(0,043)***		
Efectos aleatorios				
($\sigma^2_{individuos}$)	26,26(3,65)	6,23(1,50)	25,43(3,56)	21,33(3,11)
($\sigma^2_{medidas}$)	11,60(1,30)	11,60(1,30)	11,60(1,30)	11,60(1,30)
Desviación	1953,68	1797,77	1949,52	1927,10
Diferencia en desviación				
Modelo nulo	6,1**	162,01***	10,26***	32,68***
Modelo1			3,47*	25,89***
Modelo2			7,97***	
Modelo 4				23,29***
Coeficiente de Correlación Intraclase: 89,68%				
NS: No Significativo * p < 0,10 **p < 0,05 ***p < 0,01				

3.4.Escenario 2 para el índice cintura/cadera, N=72

Los resultados para el índice cintura/cadera en la muestra de pacientes expuestos a la TAV, se representan en las tablas 5a y 5b. En los modelos con un solo predictor (tabla 5a): sexo, tiempo de exposición a la TAV, tiempo de infección, y edad al diagnóstico de seropositividad al VIH, modelos del 1 al 4, todas las variables tuvieron un aporte significativo al menos al 5%,

Tabla 5a. Coeficientes y errores estándar de los modelos multinivel con un solo predictor para el Índice Cintura Cadera de pacientes VIH/sida con TAV (N = 72)

Coeficientes (error estándar)						
	Modelo nulo	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4	Modelo 5
Constante	90,31(0,75)***	91,38(0,89)***	87,74(1,17)***	87,97(1,30)***	86,29(2,67)***	25,96(6,13)***
Sexo		-3,21(1,54)***				
t			0,80(0,29)***			
t_inf				0,368(0,17)***		
ed_diag					0,148(0,095)**	
ICC_0						0,721(0,068)***
Efectos aleatorios						
($\sigma^2_{individuos}$)	32,30(6,78)	30,01(6,41)	30,01(6,34)	29,85(6,38)	30,98(6,57)	8,07(2,92)
($\sigma^2_{medidas}$)	15,33(2,56)	15,33(2,56)	14,75(2,47)	15,33(2,56)	15,33(2,56)	15,33(2,56)
Desviación	920,64	916,39	913,04	916,09	918,23	853,52
Diferencia en desviación						
Modelo nulo		4,25**	7,60***	4,55**	2,41 NS	67,12***
Coeficiente de Correlación Intraclase: 67,81%						
NS: No Significativo * p < 0,10 **p < 0,05 ***p < 0,01						

Los aportes a la disminución de la desviación en relación con el modelo nulo fue significativo en todos los modelos excepto el que tiene como único predictor edad del paciente

en el momento de la confirmación diagnóstica de VIH+. Las contribuciones de todos los coeficientes al ICC en todos los modelos fueron positivas con excepción de la edad. En el modelo 5 que tiene como único predictor la determinación en el momento inicial del estudio, ICC_0 corrobora la fortaleza del estado inicial del paciente en la modelación, esta variable provoca una disminución en la varianza entre individuos del 75% respecto al modelo nulo y la disminución en desviación es del 7,2%. Otro modelo de especial interés por su calidad y relación con otras variables del estudio resultó el modelo 9 (tabla 5b), obsérvese que la diferencia en desviación con todos los modelos restantes resultó significativa, y los coeficientes de todas las variables también son estadísticamente significativos. Según este modelo y haciendo un análisis de los coeficientes de los predictores los hombres ganan como promedio 2,93% más de ICC que las mujeres. Independientemente del sexo, por cada año de exposición a la terapia el ICC aumenta en 0,46%, por cada año de infección con el VIH en 0,39% y por cada año más que tenga la persona en el momento del diagnóstico VIH+, el incremento en ICC es como media 0,22 %. El CCI de este modelo con los pacientes expuestos a terapia disminuyó a 67,81 de un 70,34 que tenía el modelo con la información completa, de manera que el considerar en el estudio solo al grupo con TAV, disminuyó significativamente la posibilidad de cambios en el ICC a consecuencia de la variabilidad entre los sujetos, para depender más de los factores evaluados.

Tabla 5b .Coeficientes y errores estándar de los modelos multinivel con más de un predictor para el Índice Cintura Cadera de pacientes con VIH/sida con TAV (N = 72).

Coeficientes (error estándar)				
	Modelo 6	Modelo 7	Modelo 8	Modelo 9
Constante	88,83(1,24)***	88,94(1,32)***	84,38(2,89)***	81,27(3,29)***
Sexo	-	-	-	-
t	3,21(1,48)**	3,49(1,98)***	2,83(1,47)**	2,93(1,43)**
t_inf	0,79(0,28)***			0,46(0,33)
ed_diag		0,399(0,164)***	0,842(0,275)***	0,39(0,21)**
ICC_0			0,154(0,090)**	0,22(0,096)***
Efectos aleatorios				
($\sigma_{individ}^2$)	27,72(5,97)	27,16(5,94)	26,43(5,76)	24,34(5,43)
(σ_{medida}^2)	14,75(2,47)	15,33(2,56)	14,72(2,46)	14,95(2,5)
Desviación	908,49	910,72	905,65	902,46
Diferencia en desviación				
Modelo nulo	12,15**	9,92***	14,99***	18,18***
Modelo 1	7,9***	5,67**	10,74***	13,93***
Modelo 2	4,55**			
Modelo 3	7,6***		12,58***	10,58**
Modelo 4				3,63***
Modelo 5		5,37**		15,77***
Modelo 6			5,07**	6,03**
Modelo 7				3,19*

NS: No Significativo * p < 0,10 **p < 0,05 ***p < 0,0

4. CONCLUSIONES.

Se comprobó la influencia de un conjunto de factores que se asocian a los cambios que con el tiempo ocurren en indicadores antropométricos de adiposidad central en personas con VIH/sida. Independientemente de la TAV, el PC aumentó significativamente en las mujeres mientras que el ICC aumentó en el sexo masculino, el tiempo de infección con el VIH resultó un factor predictor de incremento del PC y el ICC independientemente del sexo y del estado de la TAV, mientras que a mayor tiempo de exposición a los antirretrovirales mayor riesgo de lipoacumulación central.

Para predecir los cambios en el PC y el ICC, el mejor predictor, independientemente que el individuo esté o no expuesto a los antirretrovirales, lo constituye el propio indicador de adiposidad central en un primer momento, antes de iniciar un estudio de seguimiento o evolución, de manera que para evaluar los cambios que ocurren en indicadores de adiposidad central en personas con VIH/sida, deberán preferirse los estudios longitudinales o de seguimiento, siendo el mejor predictor el valor del indicador en la primera evaluación aun cuando sean más útiles aquellos modelos con variables asociadas al tiempo que facilitan evaluación sistemática de los cambios.

REFERENCIAS

1. GOLDSTEIN, H. (2010). **Multilevel statistical models** (4th ed.). New York: Wiley Series in Probability and Statistics. 381 p.
2. RAUDENBUSH, S., y BRYK, A. (2002). **Hierarchical linear models: Applications and data analysis methods** (2nd ed.). Sage: Thousand Oaks.
3. LANGFORD, N. (1993). **Random coefficient models**. New York: Oxford University Press.
4. SAEZ, M (2001) El problema de las medidas repetidas. Análisis longitudinal en epidemiología. **Gaceta Sanitaria** ; 15 (4): 347-352
5. ARNAU, J. Y BONO R. (2008) Estudios longitudinales. Modelos de diseño y Análisis. **Estudios de psicología**; 2 -1: 32-41
6. CATALÁN, M.J., GALINDO-VILLARDÓN M.P. (2003) Utilización de los modelos multinivel en investigación sanitaria. **Gaceta Sanitaria**; 17(Supl 3):35-52.
7. STOEL, R., VAN DEN WITTENBOER, G., & HOOK, J. (2003). Analyzing longitudinal data using multilevel regression and latent growth curve analysis. **Metodología de las Ciencias del Comportamiento**, 5, 21-42.
8. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA Y PATOLOGÍA MOLECULAR SEQC. (2007) Notas Estudios longitudinales. Disponible en <http://www.seh-lelha.org/mixedmodels.html>. Consultada 22-07-2015
9. MOLINERO, L.E. (2001) Análisis de estudios longitudinales, datos agrupados y medidas repetidas. **Asociación Sociedad Española de hipertensión**
10. APARICIO A. Y MORERA M. (2007) La conveniencia del análisis multinivel para la investigación en salud. Una aplicación para Costa Rica; **Población y salud en Mesoamérica** 4(2) Informe técnico 1
11. MONTERO, M., CASTELLS, E., LANTIGUA I. (2007) Modelos multinivel: una aplicación a datos longitudinales en una investigación médica. **Revista Investigación Operacional** Vol., 28 No2., 170-178
12. HACHUEL, L., BOGGIO, G., BORRA, V. (2006) Uso de modelos logit mixtos para el estudio del bajo peso al nacer en Rosario. **Undécimas Jornadas "Investigaciones en la Facultad" de Ciencias Económicas y Estadística, Universidad Nacional de Rosario.**
13. CRUZ, P., REGIDOR, E., GUTIÉRREZ-FISAC, J.L., MARTÍNEZ, D., CALLE, M.E., DOMÍNGUEZ, V. (2005) Bienestar material de la provincia de residencia. **Gaceta Sanitaria** 19(6):424-432.
14. ZUNZUNEGUI, M., GARCÍA DE YÉBENES, M., FORSTER, M., AGUILAR CONESA, M., RODRÍGUEZ, A. y OTERO, A. (2004). Aplicaciones de los modelos multinivel al análisis de medidas repetidas en estudios longitudinales. **Revista Española de Salud Pública**, 78(2):177-188.
15. FREITAS P, CARVALHO D, SANTOS AC, MATOS MJ, MADUREIRA AJ, MARQUES R, MARTINEZ E, SARMENTO A, MEDINA JL. (2012). Prevalence of obesity and its relationship to clinical lipodystrophy in HIV-infected adults on anti-retroviral therapy. **Journal of Endocrinological Investigation** 35(11):964-70.
16. SORLI REDÓ ML, KNOBEL FREUD H, MONTERO M, JERICÓ ALBA C, GUELARGRIMBERG A, BOTET MONTOYA JP. (2007). Impacto del sexo en el síndrome de lipodistrofia en pacientes con infección por el VIH y su asociación con factores de riesgo cardiovascular. **Anales de Medicina Interna (Madrid)**. 24 (4).

17. WU CH, HESHKA S, WANG J, PIERSON RN, HEYMSFIELD SB, LAFERRÈRE B, ET AL. (2007). Truncal fat in relation to total body fat: influences of age, sex, ethnicity and fatness. **International Journal of Obesity**(London). 31(9):1384–1391.
18. CASTRO SANSORES C, SANTOS RIVERO A, SALAZAR RENDÓN JC, DÍAZ RODRÍGUEZ I, GÓNGORA BIACHI R, GONZÁLEZ MARTÍNEZ P. (2008) .Síndrome de lipodistrofia en pacientes con infección por VIH que reciben tratamiento antirretroviral. **Medicina Interna de México**;24(1):8-15.
19. MAMAN D, GLYNN JR, CRAMPIN AC, KRANZER K, SAUL J, JAHN A, MWINUKA V, NGWIRA MH, MVULA H, MUNTHALI F, MCGRATH N (2012). Very early anthropometric changes after antiretroviral therapy predict subsequent survival, in Karonga, Malawi. **Open AIDS J**. 6: 36-44.
20. SAMARAS K. (2012). The burden of diabetes and hyperlipidemia in treated HIV infection and approaches for cardiometabolic care. **Current HIV/AIDS Report**. 9(3):206-17.
21. PICONI S, PARISOTTO S, RIZZARDINI G, PASSERINI S, MERA VIGLIA P, SCHIAVINI M, NIERO F, BIASIN M, BONFANTI P, RICCI ED, TRABATTONI D, CLERICI M (2012). Atherosclerosis is Associated with Multiple Pathogenic Mechanisms in HIV-Infected Antiretroviral-Naïve or -Treated Individuals. **AIDS**. Disponible en: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23079800>
22. KRISHNAN S, SCHOUTEN JT, ATKINSON B, BROWN T, WOHL D, MCCOMSEY GA, GLEBY MJ, SHIKUMA C, HAUBRICH R, TEBAS P, CAMPBELL TB, JACOBSON DL (2012). Metabolic Syndrome Before and After Initiation of Antiretroviral Therapy in Treatment-Naïve HIV-Infected Individuals. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**. 61(3):381-389.
23. DÍAZ SÁNCHEZ ME (2008). Manual de técnicas antropométricas para estudios nutricionales. Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. La Habana. Cuba.
24. BERDASCO GÓMEZ A. (2002). Evaluación del estado nutricional del adulto mediante la antropometría. **Revista Cubana de Alimentación y Nutrición** 16(2):146-52.
25. BAKER R. (1998). ¿ Es TARSA responsable de los efectos secundarios anormales? **Boletín de tratamientos experimentales contra el SIDA**: 23-31.
26. ENA J, BENITO C, YACER P, PASQUAU F, AMADOR C. (2004). Distribución anormal de la **grasa corporal** y tipo de tratamiento antirretroviral como predictores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. **Medicina Clínica (Barcelona)**; 122:721-26.
27. LINARES GUERRA EM, ACOSTA NUÑE N, HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ Y, SANABRIA NEGRÍN J, JEREZ HERNÁNDEZ E, PLÁCRU A. (2008). Adiposidad abdominal y riesgo de morbilidad en personas de la provincia de Pinar del Río que viven con VIH/sida. **Revista Cubana de Alimentación y Nutrición [en línea]**. 2008 [acceso 14 Sep 2012]; 18(1):43-52. Disponible en: http://www.revicubalimantanut.sld.cu/Vol_18_1/Art_18_3_43_52.pdf
28. WELLS JC. (2007). Sexual dimorphism of body composition. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology Metabolism**: 21(3):415-30.
29. JACOBSON DL, KNOX T, SPIEGELMAN D, SKINNER S, GORBACH S, WANKE C. (2005) Prevalence of, evolution of, and risk factors for fat atrophy and fat deposition in a cohort of HIV-infected men and women. **Clinical Infectious Diseases**: 40(12):1837-45
30. BROWN TT, CHU H, WANG Z, PALELLA FJ, KINGSLEY L, WITT MD, DOBS AS. (2007). Longitudinal increases in waist circumference are associated with HIV-serostatus, independent of antiretroviral therapy. **AIDS**. 21(13):1731-8.
31. VAN GREEVENBROEK MM, SCHALKWIJK CG, STEHOUWER CD. (2013). Obesity-associated low-grade inflammation in type 2 diabetes mellitus: causes and consequences. **Netherlands Journal of Medicine**. 71(4):174-87.
32. BROWN TT, WANG Z, CHU H, PALELLA FJ, KINGSLEY L, WITT MD, DOBS AS. (2006). Longitudinal anthropometric changes in HIV-infected and HIV-uninfected men. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes** 43(3):356-62.