



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

**ESTUDIO DE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA
CON LA SALUD Y LA SITUACIÓN CLÍNICA DE LOS
PACIENTES SUPERVIVIENTES AL SIDA DE LARGA
EVOLUCIÓN**



TRABAJO FIN DE MÁSTER

**MASTER UNIVERSITARIO EN ENFERMADES INFECCIOSAS Y
SALUD INTERNACIONAL**

Alumno/a: Julia Portilla Tamarit

Tutor/a académico/a: Dr. Joaquín Portilla Sogorb

Presentación: 6/9/2020

Resumen

Introducción

La calidad de vida en los pacientes con diagnóstico tardío de VIH se ha relacionado en la literatura con peor calidad de vida.

Hipótesis y objetivo

Nuestra hipótesis es que los pacientes con diagnóstico tardío (diagnóstico inicial de sida o recuento de CD4+ inicial de < 100 cels./ μ L) presentan peor calidad de vida. El objetivo es describir la calidad de vida de los paciente con diagnóstico tardío y estudio de las variables asociadas.

Metodología

Estudio trasversal observacional de cohortes de pacientes de nuestro Hospital con diagnóstico tardío de VIH. Se estudian variables sociodemográficas, inmunoviológicas, presencia de comorbilidades y calidad de vida con los cuestionarios WHOQOL-HIV-BRIEF, 5Q-5D-5L y escala EVA. Se estudian las posibles relaciones entre las variables y los resultados de los cuestionarios de calidad de vida.

Resultados

La calidad de vida en nuestros pacientes no está claramente afectada. Durante el seguimiento presentan mas comorbilidades y mejor control inmunoviológico. Pese a no encontrar hallazgos estadísticamente significativos, se observa una asociación entre un recuento de linfocitos CD4+ bajo y carga viral elevada al diagnóstico con peor calidad de vida tras al menos 5 años de seguimiento.

Conclusiones

Los resultados iniciales de nuestro estudio indican que los pacientes con recuentos muy bajos de linfocitos CD4+ al diagnóstico presentan peor calidad de vida tras más de 5 años de seguimiento.

Palabras clave

VIH; Enfermedad avanzada por VIH; Linfocitos CD4+; Calidad de vida.

Summary

Introduction

Quality of life in patients with late diagnosis of HIV has been associated in the literature with poorer quality of life.

Hypothesis and objective

Our hypothesis is that patients with a late diagnosis (initial diagnosis of AIDS or initial CD4+ count of <100 cells/ μ L) have poorer quality of life. The objective is to describe the quality of life of patients with late diagnosis and study the associated variables.

Methodology

Observational cross-sectional study of cohorts of patients from our hospital with late diagnosis of HIV. Sociodemographic and immunovirological variables, presence of comorbidities and quality of life were studied with the WHOQOL-HIV-BRIEF, 5Q-5D-5L questionnaires and the VAS scale. The possible relationships between the variables and the results of the quality of life questionnaires are studied.

Results

The quality of life in our patients is not clearly affected. During follow-up they present more comorbidities and better immunovirological control. Despite not finding statistically significant findings, an association was observed between a low CD4+ lymphocyte count and a high viral load at diagnosis with poorer quality of life after at least 5 years of follow-up.

Conclusions

The initial results of our study indicate that patients with very low CD4+ lymphocyte counts at diagnosis have poorer quality of life after more than 5 years of follow-up.

Keywords

HIV; Advanced HIV disease; CD4+ lymphocytes; Quality of life.

Índice

1. Introducción	7
2. Objetivos.....	10
2.1. Objetivo general.....	10
2.2. Objetivos específicos	10
2.2.1. Objetivo 1	10
2.2.2. Objetivo 2.....	10
3. Hipótesis	11
4. Estado de la cuestión. Revisión bibliográfica de los trabajos más relevantes sobre el tema.....	12
4.1. Factores asociados a EAV o progresión a SIDA	12
4.2. Esperanza de vida y mortalidad en pacientes con enfermedad avanzada por VIH (<i>Anexo 1</i>).....	13
4.3. Mortalidad relacionada con cáncer o enfermedades cardiovasculares en PVVIH con EAV	13
4.4. AHD y calidad de vida relacionada con la salud (<i>Anexo 2</i>)	15
5. Metodología para el alcance de los objetivos definidos.....	17
5.1. Diseño (tipo de estudio).....	17
5.2. Sujetos (criterios de inclusión, exclusión, número y muestro)	17
5.3. Variables a estudio	17
5.3.1. Variables de interés	17
5.3.2. Variables de exposición	19
5.4. Recogida de variables	19
5.5. Análisis de datos	20
5.6. Dificultades y limitaciones	20
6. Plan de trabajo.....	22
6.1. Periodo de búsqueda de pacientes de la base de datos	22
6.1.1. Duración.....	22

6.1.2. Descripción	22
6.1.3. Distribución de tareas.....	22
6.2. Periodo de inclusión de pacientes, recogida de variables y realización de los cuestionarios	22
6.2.1. Duración.....	22
6.2.2. Descripción	23
6.2.3. Distribución de tareas.....	23
6.3. Periodo de análisis de datos y comunicación de resultados.....	23
6.3.1. Duración.....	23
6.3.2. Descripción	23
6.3.3. Distribución de tareas.....	23
7. Aspectos éticos a tener en cuenta	24
8. Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados obtenidos o previsibles.....	25
9. Presupuesto	26
9.1. Partida de recursos humanos.....	26
9.2. Partida de bienes y servicios/material fungible	26
9.3. Partida de Biobanco	26
9.4. Partida de asistencia a congresos	26
10. Resultados.....	27
10.1. Datos obtenidos mediante su aplicación.....	27
10.2. Análisis e interpretación de los resultados.....	32
10.3. Consideraciones finales y conclusiones.....	34
10.4. Recomendaciones para futuras investigaciones.....	34
Bibliografía.....	35
Anexos.....	44
Anexo 1: Impacto de la enfermedad avanzada por VIH en la esperanza de vida y mortalidad	44
Anexo 2: Impacto de la enfermedad avanzada por VIH en la calidad de vida relacionada con la salud. Estudios transversales y longitudinales.....	47

Anexo 3: Acuerdo de cesión de datos de CoRIS	52
Anexo 4: Informe del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital General Universitario de Alicante	54
Anexo 5: Consentimiento informado y hoja de información al paciente	55



1. Introducción

En los primeros años de la pandemia del VIH, el sida constituía una condición fatal acompañada de graves enfermedades oportunistas, con síntomas físicos como caquexia, diarrea, fiebre y con una elevada mortalidad (1). Además, las personas que vivían con el VIH (PVVIH) sufrían aislamiento social, estigma internalizado, problemas relacionados con el abuso de drogas, depresión, ansiedad y otras condiciones psicosociales (2). Tras la introducción en 1996 del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), la mortalidad por sida disminuyó drásticamente, aunque comenzaron a surgir eventos adversos graves secundarios a los nuevos fármacos antirretrovirales (3). La población con VIH que sobrevivió al sida se conoce actualmente como supervivientes al sida de larga evolución, y el síndrome de superviviente al sida se definió como una constelación de trastornos médicos, psicológicos, emocionales y una baja calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) (4,5,6).

A pesar del acceso a la terapia antirretroviral combinada (TARc), la enfermedad avanzada por VIH (EAV) sigue teniendo un impacto negativo en algunos pacientes (7,8). Actualmente, sobrevivir a la EAV constituye un verdadero desafío para algunas PVVIH y los clínicos que los atienden .

En este estudio utilizaremos la definición modificada del Consenso Europeo de "presentadores tardíos con enfermedad avanzada por VIH". Este consenso define como "presentadores tardíos con enfermedad avanzada por VIH" a aquellos pacientes que debutan con sida o inmunodeficiencia grave ($CD4^+ < 200$ células/ μ L) que define mejor el diagnóstico más grave de espectro clínico de la infección por VIH (9).

La esperanza de vida en PVVIH ha mejorado en todos los países, incluidos en aquellos países de bajos recursos económicos. Sin embargo existe una diferencia importante cuando se compara con la población general. Una revisión de estudios de cohortes publicada en las dos últimas décadas demuestra que a pesar del tratamiento antirretroviral, las personas con un diagnóstico previo de EAV tienen una probabilidad mayor de presentar enfermedades relacionadas con el sida y de enfermedades denominadas "no sida". Estas últimas se caracterizan por ser más frecuentes en PVVIH respecto a la

población general y por aparecer en edades más precoces. Las neoplasias, la enfermedad cardiovascular, el trastorno neurocognitivo, la enfermedad hepática, renal u ósea (osteoporosis) son las comorbilidades “no sida” más frecuentes en PVVIH. Un diagnóstico previo de sida o de inmunodeficiencia grave se asocian a una mayor incidencia de estas comorbilidades en PVVH (3,4,10,12).

Las PVVIH que inician tratamiento antirretroviral con un recuento de linfocitos CD4+ < 200cels./ μ L, presentan una menor esperanza de vida (10,11) y mayor riesgo de mortalidad por enfermedades sida y no sida que aquellas que lo inician con mayores recuentos de linfocitos CD4+ (12,13,14,15). Además, las PVVIH que inician tratamiento con un diagnóstico previo de sida tienen un riesgo elevado de mortalidad durante los primeros 6 meses tras el diagnóstico y persiste elevado durante los primeros dos años (14,15).

Las enfermedades no sida asociadas a mayor mortalidad en pacientes con EAV son las neoplasias y las enfermedades cardiovasculares (12,13,14). Los cánceres en PVVIH se clasifican como cánceres definitorios de sida, cánceres no asociados a sida y aquellos asociados a otras infecciones virales. El recuento bajo de linfocitos CD4+ o el diagnóstico de sida son predictores independientes de riesgo de presentar neoplasias asociadas a infecciones virales como por ejemplo el sarcoma de Kaposi, el linfoma no Hodgkin, el cáncer anal y el linfoma de Hodgkin, y además de un mayor riesgo de mortalidad por estas neoplasias (16,17).

Algunos estudios de cohortes señalan que la enfermedad avanzada por VIH puede influir en la incidencia de enfermedad cardiovascular, incluido el ictus. Los datos de la cohorte norteamericana NA-ACCORD muestran que los recuentos bajos de linfocitos CD4+ se asocian de forma significativa a mayor riesgo de infarto de miocardio (18). En una serie de casos de pacientes hospitalizados a nivel nacional de EEUU, los pacientes con antecedentes de sida tenían significativamente más probabilidades de morir durante la hospitalización después de la admisión por infarto de miocardio o accidente cerebrovascular que los pacientes no infectados por VIH con las mismas patologías (19).

En general, los estudios sobre CVRS en PVVIH reportan una asociación entre recuentos bajos de linfocitos CD4+ y peor calidad de vida, en todas las dimensiones de la CVRS y con la autopercepción de salud (20,21,22). Otros estudios observan una asociación entre

un recuento bajo de linfocitos CD4+ con peor salud física (23) o con salud mental (24,25). Un estudio transversal que utilizó una medida de CVRS multidimensional específica del VIH demostró que las PVVIH con los recuentos más bajos de linfocitos CD4+ presentaban las puntuaciones más bajas en varios dominios de CVRS. Por otra parte, estudios transversales (26,27) y longitudinales (28,29) señalan que un diagnóstico previo de sida deteriora significativamente la CVRS.

En la literatura científica existen pocos estudios longitudinales que analicen la evolución de la CVRS y las comorbilidades a largo plazo en pacientes con EAV que acceden por primera vez al sistema sanitario e inician tratamiento antirretroviral.

La alta incidencia de enfermedades no sida y mortalidad observada en PVVIH con EAV podría reducirse con intervenciones sobre los factores de riesgo tradicionales de estas enfermedades. Por otra parte las personas con enfermedad avanzada y baja CVRS tiene un mayor riesgo de abandono del tratamiento antirretroviral. Estos pacientes deben considerarse como una población especial cuyas necesidades son diferentes de las PVVIH que acuden a recibir atención de forma precoz y sin inmunodeficiencia.

2. Objetivos

2.1. Objetivo general

Analizar la calidad de vida relacionada con la salud en personas que han sobrevivido a un diagnóstico previo de enfermedad avanzada por VIH y describir los factores asociados a una peor calidad de vida tras 5 años de seguimiento.

2.2. Objetivos específicos

2.2.1. Objetivo 1

Describir la CVRS, salud auto-percibida, estado inmuno-virológico y presencia de comorbilidades en PVVIH de la cohorte Co-RIS con diagnóstico previo de enfermedad avanzada por VIH (sida o inmunodeficiencia grave); que han sobrevivido durante más de 5 años y que continúan en seguimiento activo en la cohorte.

2.2.2. Objetivo 2

Estudiar los factores asociados a una peor CVRS y salud auto-percibida en las PVVIH de la cohorte Co-RIS con diagnóstico previo de enfermedad avanzada por VIH (sida o inmunodeficiencia grave); que han sobrevivido durante más de 5 años y que continúan en seguimiento activo en la cohorte.

3. Hipótesis

Las personas con infección por VIH que debutan con una enfermedad diagnóstica de sida o en una situación de inmunodeficiencia grave y que han sobrevivido durante más de 5 años al sida presentan una baja percepción de su estado de salud y de su calidad de vida.

El año de diagnóstico, la edad al diagnóstico, el mecanismo de transmisión del VIH, la enfermedad diagnóstica de sida, el tratamiento antiretroviral de inicio o el recuento de linfocitos CD4+ células/ μ L al diagnóstico pueden influir en la calidad de vida o salud autopercebida de estos pacientes a largo plazo.



4. Estado de la cuestión. Revisión bibliográfica de los trabajos más relevantes sobre el tema

Revisamos la literatura científica en PubMed y Google Scholar en idioma inglés publicadas antes de julio de 2020. Seleccionamos estudios de cohortes y metanálisis realizados en países de ingresos económicos medios y altos, y con acceso universal al tratamiento antirretroviral y a la atención sanitaria.

4.1. Factores asociados a EAV o progresión a SIDA

A pesar de las mejoras en el diagnóstico temprano del VIH y los esfuerzos globales de las organizaciones internacionales para administrar tratamiento antirretroviral a toda la población del planeta, muchas personas todavía están en riesgo de padecer una enfermedad avanzada por VIH. El Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) informó que a finales de 2018, alrededor de 770.000 (IC: 570.000 – 1,1 millones) de personas murieron a causa de enfermedades relacionadas con el sida en todo el mundo (30). En 2017, el Centro Europeo para el Control de Enfermedades informó de 3.130 diagnósticos de SIDA en los 28 países de la UE/EEE, lo que indica una tasa bruta de 0,7 casos por cada 100.000 habitantes (31).

Estudios realizados en países desarrollados muestran que las poblaciones con más probabilidades de desarrollar EAV son: hombres, heterosexuales, personas mayores, consumidores de drogas intravenosas, migrantes, personas que sufren desigualdades socioeconómicas y personas con menor nivel educativo (32,33).

Los factores asociados con la progresión a EAV incluyen recuentos bajos de linfocitos CD4+, resistencia a fármacos antirretrovirales, estancia en centros penitenciarios, mala adherencia a la TARc y falta de continuidad en la atención del VIH (34,25). La respuesta inmune discordante a pesar de la efectividad de TARc y un mayor tiempo con CD4+ < 200 células/ μ L se han asociado con una mayor probabilidad de progresión a SIDA y mortalidad (36,37).

4.2. Esperanza de vida y mortalidad en pacientes con enfermedad avanzada por VIH (*Anexo 1*)

La esperanza de vida de las PVVIH que reciben TARc ha mejorado en todo el mundo, pero sigue habiendo una brecha importante en comparación con la población general (38). Los PVVIH con mayor riesgo de mortalidad en los países occidentales incluyen las personas que se inyectan drogas, las personas que viven en entornos con recursos limitados y el estigma social (34,38,39). Una revisión de los grandes estudios de cohortes longitudinales publicados en las últimas dos décadas demuestra que incluso con TARc, los pacientes con EAV tienen un mayor riesgo de mortalidad relacionada con eventos defintorios de SIDA (EDS) y eventos no defintorios de SIDA (ENOS).

Los resultados de los estudios de cohortes son bastante homogéneos a este respecto. Las PVVIH que inician TARc con CD4+ <200 células/ μ L tienen una esperanza de vida estimada significativamente menor (10,11,39) y un mayor riesgo de mortalidad por EDS y ENOS, que aquellos con recuentos más altos de linfocitos CD4+ (11,12,13,14,15). Los pacientes que debutan con diagnóstico de sida tienen mayor riesgo de mortalidad durante los primeros 6 meses, y este aumento de riesgo persiste durante los 48 meses posteriores en comparación con aquellos sin diagnóstico previo de sida (40,41). Tras 5 años con TARc, la mortalidad de los pacientes que inician TARc con un recuento de CD4+ nadir bajo es similar a la mortalidad de los pacientes con recuentos de CD4+ nadir intermedios y altos (42). Además, la mayoría de los estudios de cohortes señalan que el inicio de TARc con recuentos elevados de linfocitos CD4+ elevados disminuye la mortalidad en PVVIH. Estos resultados son independientes del género, la edad y el tipo o número de comorbilidades (43,44,45,46).

4.3. Mortalidad relacionada con cáncer o enfermedades cardiovasculares en PVVIH con EAV

Se ha observado un exceso de mortalidad en PVVIH, en cáncer no relacionado con el SIDA, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, enfermedades hepáticas, abuso de drogas, suicidio y otras causas no relacionadas con el VIH, en comparación con la población general del mismo sexo y edad (38). Los ENOS más frecuentes que aumentan la mortalidad con en pacientes con diagnóstico de sida o

recuento de linfocitos CD4+ <200 células/ μ L son las neoplasias, las enfermedades cardiovasculares y la enfermedad hepática grave (12,44,45,46).

Los cánceres en PVVIH se clasifican como cánceres definitorios de sida (CDS) o cánceres no definitorios de sida (CNDS) que incluye aquellos relacionados con otras infecciones virales.

Un recuento bajo de linfocitos CD4+ es un predictor independiente del desarrollo de CDS y CNDS: sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin (47,48,49,50), cáncer anal y linfoma de Hodgkin (16,17,51,52), y con mayor mortalidad por cáncer (16). Los datos de la cohorte ATHENA asocian la exposición acumulada a CD4+ < 200 células/ μ L con mayor riesgo de neoplasias (52). El diagnóstico previo de sida también es un factor de riesgo de cáncer, en comparación con quienes no padecen sida (17). Los resultados sobre la asociación entre EAV y CNDS son discordantes. Algunos estudios muestran una asociación entre EAV y cáncer de pulmón, colorrectal y cáncer de cavidad oral/faringe (16,48), mientras que otros estudios no encuentran asociaciones (47).

El efecto de la EAV sobre la patogenia de la enfermedad cardiovascular (ECV) no está bien establecido. Los factores de riesgo cardiovascular tradicionales parecen jugar el papel principal en esta condición. Sin embargo, algunos datos sugieren que la EAV puede influir en la incidencia y el resultado de las ECV y los accidentes cerebrovasculares. Los autores de la cohorte NA-ACCORD analizaron la incidencia de infarto de miocardio tipo 1 (aterotrombótico) (TIMI) y el riesgo atribuible a factores tradicionales y específicos del VIH. El análisis multivariante mostró que los recuentos más bajos de linfocitos CD4+ se asociaron significativamente con mayores riesgos de TIMI (53). En una revisión sistemática y metanálisis, Eyawo et al, reportaron que un recuento de linfocitos CD4+ <200 células/ μ L se asoció con un mayor riesgo de IAM en comparación con aquellas PVVIH con recuentos \geq 200 células/ μ L en tres estudios y con una carga viral del VIH \geq 100 000 copias/ml se asoció con un aumento riesgo de IM en comparación con PVVIH con viremias plasmáticas de VIH < 100.000 copias/ml en 2 estudios (54). Sin embargo, Feinstein et al, informó que los predictores de mortalidad significativos para TIMI fueron una carga viral elevada del VIH, deterioro de la función renal y edad avanzada (18).

En una muestra nacional de pacientes hospitalizados de EE.UU., los PVVIH con sida previo tenían significativamente más probabilidades de morir durante la hospitalización después del ingreso por infarto de miocardio (OR: 3,03; IC del 95%, 1,71-5,38) o accidente cerebrovascular (OR: 2,59; 95% CI, 1,97-3,4) que los pacientes sin infección por VIH (19). De la misma manera, en un estudio de cohortes retrospectivo sobre los resultados del IAM y el shock cardiogénico en las PVVIH, el sida también se asoció con una mayor mortalidad hospitalaria en comparación con las personas con VIH sin sida previo (28,8% frente a 21,1%; ORa: 4,12 (IC del 95%: 1,89-9,00)) (55).

Los autores de un estudio taiwanés informaron que la enfermedad del órgano terminal por citomegalovirus es un factor de riesgo independiente de accidente cerebrovascular por todas las causas, y en particular de accidente cerebrovascular isquémico, en PVVIH (56). Por último, los datos de un meta-análisis que incluyó 724 casos de hemorragia intracerebral, se vinculó el diagnóstico de sida y CD4+ bajos con mayor incidencia de este evento (34).

Todos estos datos sugieren la alta vulnerabilidad y riesgo de morir después de un diagnóstico de EAV. La mortalidad relacionada con ENOS podría prevenirse con el tratamiento de factores de riesgo tradicionales como el tabaquismo, el colesterol total elevado, la hipertensión y la infección crónica por el VHC (58).

4.4. AHD y calidad de vida relacionada con la salud (*Anexo 2*)

Se ha descrito una clara asociación entre el recuento de CD4+ y la CVRS. Algunos estudios asociaron un recuento bajo de linfocitos CD4+ con puntuaciones generales de CVRS o una autopercepción de la salud más bajas (20,21,22), mientras que otros relacionaron un recuento bajo de CD4+ con un peor estado de salud física (23) o mental (24,25). Un estudio transversal que utilizó una medida de CVRS multidimensional específica para el VIH mostró que las PVVIH con recuentos de CD4+ más bajos tenían las puntuaciones más bajas en varios dominios de CVRS, incluido el estado de salud física (26). Los estudios longitudinales encontraron que el recuento de CD4+ era un predictor del estado de salud física (27,28,29,60), y del estado de salud mental (23,25).

Algunos estudios transversales (24) y estudios longitudinales (27,28,60) encontraron que los eventos definitorios de sida afectaban la CVRS.

Algunos estudios asocian una peor CVRS en PVVIH con otras variables potencialmente relacionadas con la progresión de la enfermedad por VIH, como la co-infección por el VHC (20), los eventos adversos del TARc (23,24,26,59) y las comorbilidades médicas (incluidos los síntomas relacionados con el VIH y las comorbilidades no relacionadas con el sida) (23,28,29).

Además de los marcadores clínicos y biológicos, los estudios que revisamos asociaron consistentemente varios factores sociodemográficos y psicosociales con una peor CVRS en las PVVIH. Estos factores incluyen el envejecimiento, la vivienda, la depresión, el apoyo social, el empleo y el estigma relacionado con el VIH.



5. Metodología para el alcance de los objetivos definidos

5.1. Diseño (tipo de estudio)

Estudio observacional de cohortes. El estudio se realizará en el seno de la Red de Investigación en Sida (RIS), y en concreto en el Programa 02: Investigación clínica basada en cohortes” (Co-RIS). La RIS forma parte de las redes temáticas del instituto Carlos III, y el grupo de enfermedades infecciosas del HGUA forma parte de esta red de investigación conjuntamente con los principales hospitales españoles (<https://www.redris.es>).

5.2. Sujetos (criterios de inclusión, exclusión, número y muestro)

Todos aquellos pacientes incluidos en la cohorte Co-RIS que cumplan los siguientes criterios de inclusión:

- 1) Pacientes con infección VIH incluidos en la cohorte Co-RIS entre el 1/1/2004 y el 30/11/2013;
- 2) En seguimiento activo en Co-RIS;
- 3) Con una de las dos situaciones a la inclusión en la Cohorte CoRIS:
 - a) Enfermedad diagnóstica de sida y linfocitos CD4+ < 200/ μ L; ó
 - b) Linfocitos CD4+ < 100/ μ L;
- 4) Firma del consentimiento informado.

5.3. Variables a estudio

5.3.1. Variables de interés

La calidad de vida relacionada con la salud y salud auto-percibida, se determinará mediante las siguientes escalas:

- 1) Escala WHOOL-HIV-BRIEF: La escala analiza 31 ítems. Cada apartado tiene una escala de 1 a 5. Resultados superiores de cada apartado indican una mejor

calidad de vida. La media ponderada para cada dominio se multiplica por 4. El resultado de cada dominio puede tener un rango entre 4-20 (22).

- 2) Escala EQ-5D-5L: En la primera parte del cuestionario se describe el estado de salud actual de los individuos a través de cinco dimensiones: movilidad, autocuidados, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión. Cada una de las dimensiones, tiene cinco respuestas posibles o niveles de gravedad:
- (1) ausencia de problemas;
 - (2) problemas leves;
 - (3) problemas moderados;
 - (4) problemas graves;
 - (5) problemas extremos /imposibilidad.

Cada entrevistado señala el nivel que mejor refleja su estado para cada una de las cinco dimensiones con lo que su estado de salud queda descrito por cinco dígitos que toman valores del 1 al 5, siendo el estado de salud 11111 considerado a priori el mejor estado de salud y el 55555 el peor estado de salud. La combinación de dichos niveles en cada dimensión define un total de 3125 posibles estados de salud (60).

- 3) Escala VAS: En la segunda parte del cuestionario EQ-5D-5L, se realiza la escala visual analógica (VAS, por su siglas en inglés). El individuo puntúa su propia percepción de salud entre dos extremos, 0 y 100, peor y mejor estado de salud imaginables. Se trata de una escala milimetrada (similar a un termómetro) de 20 cm con los puntos de los extremos etiquetados, donde en la parte superior aparece “el mejor estado de salud que Vd. pueda imaginar” que toma el valor 100 y en la parte inferior “el peor estado de salud que Vd. pueda imaginar” que toma el valor 0.
- 4) Estado inmuno-virológico: recuento de linfocitos CD4/ μ L, CD8/ μ L, ratio CD4/CD8 y carga viral de VIH (CV-VIH).
- 5) Presencia de co-morbilidades no asociadas a sida: cáncer asociado o no a sida, enfermedad cardiovascular, trastorno neurocognitivo, enfermedad renal, enfermedad hepática, hipertensión arterial y diabetes mellitus.

5.3.2. Variables de exposición

- 1) Variables sociodemográficas: género, edad al diagnóstico, categoría de transmisión, nivel de estudios y origen geográfico
- 2) Año de inclusión en la cohorte.
- 3) Enfermedad diagnóstica de sida.
- 4) Tiempo (años) en seguimiento tras el diagnóstico de sida.
- 5) Variables en el momento de inclusión en CoRIS y en el momento de realizar el estudio:
 - a) Tabaquismo;
 - b) Situación laboral en el momento actual;
 - c) Nivel educativo;
 - d) Tratamiento antirretroviral: tras el diagnóstico y en el momento de realizar el test de CVRS;
 - e) Co-infección por VHC/VHB;
 - f) Carga viral ARN-VIH cop./mL: en el momento del diagnóstico y en el momento de realizar el cuestionario de CVRS;
 - g) Niveles plasmáticos de CD4+/ μ L: en el momento del diagnóstico (CD4+ nadir) y en el momento de realizar el cuestionario de CVRS (CD4+ actual);
 - h) Ratio CD4/CD8.

5.4. Recogida de variables

Las variables sobre co-morbilidades no-SIDA en el momento del estudio, así como las variables de exposición se solicitaron a Co-RIS.

Para las variables no recogidas sistemáticamente en Co-RIS, se solicitó a la Unidad de Coordinación de CoRIS la identificación de los individuos que cumplen los criterios de inclusión. Los investigadores del proyecto contactarán con los centros correspondientes para llevar a cabo una recogida de información ad-hoc y de forma telemática. Tras solicitar permiso a los pacientes y la firma del consentimiento informado, se les

proporcionará por correo electrónico un “link” anonimizado para autocumplimentar las escalas WHOOL-HIV-BRIEF y la escala EQ-5D-EL que incluye la escala analógica visual.

En la cumplimentación de las escalas de vida, se utilizará el mismo código anonimizado que se utiliza en Co-RIS, para posteriormente poder realizar los análisis.

Aquellos pacientes con dificultades para el uso de dispositivos electrónicos, las escalas se realizarán en la propia consulta médica o por vía telefónica. En ambos casos se seguirá guardando la confidencialidad de los pacientes.

5.5. Análisis de datos

La descripción de las variables cualitativas se hará mediante tablas de frecuencias, se utilizará la frecuencias absolutas y porcentajes de cada valor de la variable. La descripción de las variables de interés cuantitativas se hará mediante media y desviación estándar, o mediana y rango intercuartílico para las variables cuantitativas con distribución normal o no normal, respectivamente. Se verificará la normalidad de las variables cuantitativas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Para determinar los factores asociados a las diferentes variables de interés, se utilizarán T-Student o *U Mann Whitney* para las variables de interés cuantitativas según el tipo de distribución, normal o no normal respectivamente. Para las variables cualitativas se utilizará Chi-cuadrado.

El análisis de datos se realizó con el programa IBM-SPSS 22.0.

5.6. Dificultades y limitaciones

No se han solicitado datos de una población comparadora que podría ser aquellos que fueron diagnosticados con infección por VIH con diferentes estratos de recuento de linfocitos CD4+ al diagnóstico de la infección. En el caso que se demuestre la hipótesis del estudio y la CVRS de los pacientes que han sobrevivido más de 5 años a una situación de sida avanzado esté afectada, solicitaremos al comité de la Co-RIS un grupo comparador pareados por edad, género y tiempo desde la infección por VIH.

El estudio sólo recogerá pacientes diagnosticados desde 2004 y el tiempo de seguimiento de los pacientes será corto (<15 años). No recogerá información sobre la población de pacientes que sobrevivieron al sida en la era previa al tratamiento de alta eficacia.

Además, nos podemos encontrar con dificultades en conectividad, uso de dispositivos electrónicos, enfermedades limitantes, etc... y puede ser una causa de que los pacientes no acepten participar en el estudio. Para evitar el sesgo de selección de aquellos pacientes que por dificultades físicas, psíquicas, económicas, etc... no tengan facilidad para realizar las encuestas por vía telemática, se les ofrecerá realizar las encuestas “in situ” o vía telefónica.

Por otro lado, durante el seguimiento en la cohorte se perderán pacientes que cumplan los criterios de inclusión y que por distintas razones abandonen la cohorte. Estos pacientes no podrán ser incluidos en el estudio. Desafortunadamente en muchos casos desconocemos las causas relacionadas con la pérdida de seguimiento.

La actual pandemia por SARS-Cov-2 está afectando la asistencia normalizada de los pacientes con infección por VIH y está sobrecargando asistencialmente a los médicos que atienden habitualmente a las PVVIH. Esta situación afectará el reclutamiento de pacientes y la recogida de datos.

6. Plan de trabajo

El plan de trabajo o período de estudio se extendió desde 1/8/2019 al 31/8/2020 y se dividió en cuatro partes:

- 1) Búsqueda de pacientes de la base de datos (del 1/8/2019 al 1/10/2019);
- 2) Inclusión de pacientes, recogida de variables y realización cuestionarios (del 1/10/2019 al 1/1/2020);
- 3) Análisis de datos y comunicación de resultados (del 1/1/2020 al 31/8/2020).

6.1. Periodo de búsqueda de pacientes de la base de datos

6.1.1. Duración

Del 1/8/2019 al 1/10/2019

6.1.2. Descripción

Nos hemos puesto en contacto con la Red de Investigación en SIDA, y en concreto en el Programa 02: Investigación clínica basada en cohortes” (Co-RIS) comunicándoles el proyecto de investigación que estamos interesados ha realizar. El proyecto ha sido aprobado (*Anexo 3*).

6.1.3. Distribución de tareas

Realizada por Julia Portilla Tamarit.

6.2. Periodo de inclusión de pacientes, recogida de variables y realización de los cuestionarios

6.2.1. Duración

Del 1/10/2019 al 1/1/2020

6.2.2. Descripción

A través de la información recogida de las historias clínicas, de forma telefónica, informaremos del estudio a los pacientes incluidos. En caso de que acepten participar, se les enviará a través de un email de forma adjunta un enlace a través del cual accederán a los cuestionarios de calidad de vida y el consentimiento informado para el paciente que deberán leer y firmar previamente a la realización de los cuestionarios.

La información del resto de las variables se recogerá a través de la historia clínica informática de los pacientes.

6.2.3. Distribución de tareas

Realizada por Julia Portilla Tamarit.

6.3. Periodo de análisis de datos y comunicación de resultados

6.3.1. Duración

Del 1/1/2020 al 31/8/2020.

6.3.2. Descripción

Se analizarán las variables explicativas obtenidas en el estudio para ver su asociación con la variable resultado, incluyendo las variables explicativas secundarias en el análisis multivariante. Se redactarán uno o varios manuscritos con las conclusiones del estudio.

6.3.3. Distribución de tareas

Realizada por Julia Portilla Tamarit.

7. Aspectos éticos a tener en cuenta

El estudio se ha presentado al CEIM del HGUA y ha sido aprobado. *Se adjunta informe (Anexo 4).*

Todos los pacientes incluidos en la Co-RIS firman un consentimiento informado por el que ceden los datos de su evolución a los investigadores.

Se ha realizado un Consentimiento Informado específico para aquellos pacientes que accedan a cumplimentar el cuestionario de CVRS utilizadas en este proyecto por vía telemática y anonimizada (se utilizará un código alfa-numérico). *Se adjunta consentimiento informado y hoja de información al paciente (Anexo 5).*



8. Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados obtenidos o previsibles

Los resultados de este estudio permitirán conocer la situación actual de la calidad de vida de las personas con VIH con un diagnóstico previo de enfermedad avanzada por VIH en el momento del diagnóstico de la infección y tras varios años tras el diagnóstico. Además, nos permitirá conocer la salud auto-percibida de estos pacientes, su estado inmunológico actual y la presencia de otras comorbilidades asociadas.

Tras realizar una búsqueda exhaustiva de información relacionada con estos pacientes, la mayoría de la evidencia científica está relacionada con la presencia de enfermedades relacionadas con el sida y aquellas denominadas “enfermedades no-sida”. En la población a estudio, existe poca información sobre CVRS y salud auto-percibida. Este estudio ayudará a identificar aquellos pacientes con mayores problemas en este ámbito, esto nos permitirá el abordaje global del paciente con acciones dirigidas a mejorar su estado de calidad de vida. Una peor CVRS en estos pacientes puede derivar en incumplimiento terapéutico, peores estilos de vida (sedentarismo, consumo de tóxicos...) y aparición de comorbilidades asociadas o no a sida.

Nuestro estudio generará además herramientas para analizar la CVRS en pacientes incluidos en la Co-RIS. Los estudios de calidad de vida son necesarios en población con infección por VIH ya que constituye el llamado cuarto objetivo “90” de la OMS: 90% de pacientes diagnosticados de infección por VIH; 90% de pacientes recibiendo tratamiento antirretroviral; 90% paciente con viremia plasmática de infección por VIH indetectable y 90% de paciente con buena calidad de vida.

Este estudio, será el primer estudio que introduce herramientas para analizar la calidad de vida en la Co-RIS.

9. Presupuesto

9.1. Partida de recursos humanos

No aplicable.

9.2. Partida de bienes y servicios/material fungible

No aplicable.

9.3. Partida de Biobanco

No es necesario en nuestro proyecto.

9.4. Partida de asistencia a congresos

Durante el desarrollo de este proyecto se espera obtener resultados novedosos e interesantes para la comunidad sanitaria y científica. Por lo tanto, se destinará una partida para financiar la asistencia a un congreso nacional de uno de los investigadores, con el fin de hacer difusión de los resultados obtenidos.

10. Resultados

10.1. Datos obtenidos mediante su aplicación

Vamos a presentar los resultados preliminares de los pacientes de nuestro centro. La Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) lleva en seguimiento actualmente en la Co-RIS 846 pacientes, de los cuales 18 pacientes cumplían los criterios de inclusión y exclusión. Se han podido realizar las encuestas de calidad de vida a 10 pacientes. El motivo de las pérdidas ha sido: la dificultad para conseguir localizar a los pacientes, ya que debido a la pandemia por la COVID-19 no hemos podido conseguir contactar con algunos pacientes al no acudir a las consultas y no contestar a los teléfonos.

En el momento de realizar este manuscrito los 10 pacientes incluidos presentaban una edad media de 60,5 años y una desviación estándar de 9,55 años, 7 eran varones (70%) y 3 mujeres (30%). La media de seguimiento en la CoRIS fue de $9,8 \pm 2,25$ años. Respecto a la categoría de transmisión: vía sexual 7 (70%) (3 homosexuales y 4 heterosexuales), y 3 (30%) adquirieron la infección por consumo de drogas intravenosas (30%). Ocho pacientes eran españoles, 1 de Colombia y 1 de Francia. El 30% fueron incluidos por diagnóstico de sida y el 70% por recuento de linfocitos $CD4+ < 100$ cels/ μ L.

El 40% de los pacientes fumaban en el momento de inclusión del estudio y el 30% en el momento de realización de este estudio. La situación laboral, en el momento del diagnóstico de la infección por VIH, era la siguiente: el 30% estaban en paro o recibían ayudas y el 70% estaban trabajando. En el momento de inclusión en el presente estudio: el 50% de los pacientes estaban trabajando y el 50% estaban en paro, recibían ayudas o no disponían de ningún ingreso. Ningún paciente padecía hepatitis B en el momento del diagnóstico de VIH ni en el momento de inclusión en el estudio, sin embargo 2 pacientes presentaban co-infección por virus de la hepatitis C (diagnóstico mediante PCR), que habían sido tratados y curados y ambos estaban libres de enfermedad a la inclusión en este estudio. El centro de diagnóstico del VIH fue en el 80% en el HGUA, el 10% en Hospital de San Juan y el 10% en el Centro del Sida CIPS de Alicante.

Respecto a las comorbilidades, en el momento del diagnóstico un paciente era hipertenso y un paciente era diabético tipo 2. En el momento de inclusión en el estudio de calidad de vida, tres pacientes presentaban HTA y uno diabético tipo 2. Durante el seguimiento de los pacientes en nuestra consulta, dos pacientes presentaron cáncer relacionado con sida, un paciente presentó cáncer no sida relacionado con infección viral: cáncer anal por el virus del papiloma humano y un paciente un cáncer no sida (carcinoma basocelular). Al diagnóstico un paciente presentaba osteoporosis y dos pacientes hepatopatía. En el momento de inclusión en el estudio de CVRS, un paciente presentaba enfermedad cardiovascular (IAM), dos pacientes enfermedad renal crónica, dos trastorno neurocognitivo y cuatro pacientes osteoporosis. En el momento del diagnóstico de la infección por VIH, el recuento de linfocitos CD4+ fue: $50 \pm 41,37$ cels/ μ L, recuento linfocitos CD8+: $555,20 \pm 283,85$ cels/ μ L y ratio CD4/CD8: $0,10 \pm 0,04$. La mediana de carga viral plasmática de VIH (CVVIH) fue: 292.995 (rango: 531–2.133.271) copias ARN/mL. En el momento de inclusión en el estudio de calidad de vida: linfocitos CD4+: $710,3 \pm 334,1$ cels/ μ L. recuento de CD8: $787,4 \pm 228,46$ cels/ μ L, cociente CD4/CD8. $0,93 \pm 0,52$. Todos los pacientes estudiados presentaban una CVP-VIH < 40 copias ARN/mL (Tabla 1).

<i>Variables</i>	<i>T0 %(n)</i>	<i>T1 %(n)</i>	<i>P (IC 95%)</i>
<i>Edad (años)</i>	40,1 \pm 9,71	50,6 \pm 9,55	-
<i>Empleo habitual</i>	70 (7)	50 (5)	NS
<i>Tabaquismo</i>	40 (4)	30 (3)	NS
<i>CD4+ cels/μL; $\bar{x} \pm DS$</i>	50 \pm 41,37	710,3 \pm 334,1	p<0,05
<i>CD8 cels/μL; $\bar{x} \pm DS$</i>	555,2 \pm 283,85	787,4 \pm 228,46	P<0,05
<i>CVP-VIH copias/mL; $\bar{x} \pm DS$</i>	292.994 (179.973,5 – 1.467.237)	0	P<0,05
<i>Cociente CD4/CD8; $\bar{x} \pm DS$</i>	0,1 \pm 0,04	0,93 \pm 0,52	P<0,05
<i>Hipertensión arterial</i>	10 (1)	30 (3)	NS
<i>Diabetes mellitus</i>	10 (1)	10 (1)	NS
<i>Cáncer relacionado con SIDA</i>	0	20 (2)	-
<i>Cáncer no SIDA con otros virus</i>	0	10 (1)	-

<i>Cáncer no SIDA</i>	10 (1)	10 (1)	NS
<i>Enfermedad cardiovascular</i>	0	10 (1)	–
<i>Enfermedad renal crónica</i>	0	20 (2)	–
<i>Trastorno neurocognitivo</i>	0	20 (2)	–
<i>Osteoporosis</i>	10 (1)	40 (4)	NS
<i>Hepatopatía</i>	20 (0)	0	NS

Tabla 1. Análisis descriptivo y comparativo entre las variables al diagnóstico de la infección por VIH (T0) y en el momento de inclusión en el estudio sobre calidad de vida (T1).

La mediana del test de WHOQOL-VIH-BRIEF en todos los pacientes estudiados fue: 16 (16-16). Respecto a cada uno de los dominios, la puntuación del test fue la siguiente, dominio salud física: 14 (11,7-18), salud mental: $16,2 \pm 2,26$, nivel de independencia para la vida diaria: $15,5 \pm 1,1$, relaciones sociales: $15,8 \pm 3,01$, ambiente $16 \pm 2,45$ y salud espiritual 17 (14-18). En la escala 5Q-5D-5L, el resultado fue: mediana 0,83 (0,77 – 0,95). Escala EVA media $70,5 \pm 26,82$ (Tabla 2).

	PUNTUACIÓN
Cuestionario WHOQOL-HIV-BRIEF; Me (P25-P75)	16 (16-16)
Dominios	
<i>Salud física; Me (P25-P75)</i>	14 (11,7 – 18)
<i>Salud mental; $\bar{x} \pm DS$</i>	$16,2 \pm 2,26$
<i>Nivel independencia; Me (P25-P75)</i>	$15,5 \pm 1,1$
<i>Relaciones sociales; $\bar{x} \pm DS$</i>	$15,8 \pm 3,01$
<i>Salud ambiental; $\bar{x} \pm DS$</i>	$16 \pm 2,45$
<i>Espiritualidad; Me (P25-P75)</i>	17 (14 -18)
Índice 5Q5D5L; Me (P25-P75)	0,83 (0,77 – 0,95)
Escala EVA; $\bar{x} \pm DS$	$70,5 \pm 26,82$

Tabla 2. Descripción de las puntuaciones obtenidas en los cuestionarios sobre calidad de vida relacionada con la salud y los dominios analizados.

A continuación, analizamos las diferentes variables sociodemográficas y asociadas a la infección por VIH con los resultados de los cuestionarios de calidad de vida, categorizando las variable edad (mayor o menor de 40 años), recuento de CD4+ (mayor

o menor de 50), cociente CD4/CD8 (mayor o menor de 0,1), carga viral (mayor o menos 100.000 cop/mL), y la presencia de comorbilidades (ninguna o una), sin encontrar ninguna asociación significativa con los resultados de las encuestas de calidad de vida (Tabla 3).

Variables sociodemográficas	Cuestionario WHOQOL-VIH-BRIEF Me (P25-P75)	Cuestionario 5Q-5D-5L; Me (P25-P75)	Escala EVA $\bar{x} \pm DS$
Edad			
< 40 años	16 (16-17,5)	0,88 (0,82-0,93)	63,75 \pm 41,1
> 40 años	16 (14,5-16)	0,79 (0,71-1)	75 \pm 14,5
Género			
Hombre	16 (16-16)	0,84 (0,77-0,93)	75 \pm 15,55
Mujer	16 (16-16)	0,82 (0,77-0,93)	60 \pm 47,69
SIDA			
Sí	16 (16-16)	0,82 (0,82-0,82)	55 \pm 44,44
No	16 (16-16)	0,84 (0,77-0,93)	77,14 \pm 15,77
CD4+ cels/μL			
< 50	16 (16-16)	0,84 (0,77-0,97)	77,78 \pm 14,6
> 50	16 (16-16)	0,82 (0,82-0,82)	66 \pm 38,95
CD4 / CD8			
< 0,1	16 (16-16)	0,82 (0,76-1)	67,14 \pm 31,87
> 0,1	16 (16-16)	0,84 (0,77-1)	78,33 \pm 7,64
CVP-VIH cop./mL			
< 1.000.000	16 (14,5-16,5)	0,82 (0,71-0,93)	63,33 \pm 33,12
> 1.000.000	16 (16-16)	0,92 (0,79-1)	81,25 \pm 8,54
Comorbilidades			
0	16 (16-16)	0,83 (0,78-0,90)	75,5 \pm 17,89
> 1	16 (14,5-16,5)	0,87 (0,71-1)	77,5 \pm 17,82

Tabla 3. Estudio comparativo de las variables en el momento del diagnóstico con los resultados de los cuestionarios sobre calidad de vida relacionada con la salud tras más de 5 años de seguimiento.

Además se analizaron las variables descritas previamente, según los resultados de los diferentes dominios del cuestionario WHOQOL-VIH-BRIEF, en el que tampoco se encontraron diferencias significativas según los dominios (Tabla 4).

Variables al diagnóstico	Físico; Me (P25-P75)	Salud mental; $\bar{x} \pm DS$	Independencia; $\bar{x} \pm DS$	Rel. Social; $\bar{x} \pm DS$	Ambiente; Me (P25-P75)	Espiritual; Me (P25-P75)
Edad						
< 40 años	12,5 (11,2-16,7)	14,8 \pm 3,1	15,75 \pm 1,26	15,25 \pm 4,79	17 (14,23-18,6)	16,5 (12-18)
> 40 años	16 (13,25-18)	17,13 \pm 1,96	15,33 \pm 1,03	16,17 \pm 1,47	17(13,9-17,13)	17 (15,25-18)
Género						
Hombre	14 (11-18)	15,94 \pm 2,6	16 \pm 0,82	16,57 \pm 2,07	17 (16,5-17,5)	17 (11-18)
Mujer	14 (12-18)	16,8 \pm 1,39	14,33 \pm 0,58	14 \pm 4,58	15 (13,5-17)	18,00 (17-18)
SIDA						
Sí	18 (12-18)	16,67 \pm 1,15	14,67 \pm 1,15	13 \pm 3,46	15 (13,5-17)	18 (17-18)
No	14 (11-18)	16 \pm 2,65	15,86 \pm 0,90	17 \pm 2	17 (16,5-17,5)	17 (11-18)
CD4+ cels/μL						
< 50	14 (12-18)	16,24 \pm 2,91	16,2 \pm 0,84	16,2 \pm 2,17	17 (16,75-17,5)	17 (14-18)
> 50	14 (11,5-18)	16,16 \pm 1,73	14,8 \pm ,84	15,4 \pm 3,91	15 (12-18)	17 (12,5-18)
CD4 / CD8						
< 0,1	13 (11-16)	14,93 \pm 3,23	16 \pm 1	17 \pm 2,65	17 (16,5-18)	17 (11-18)
> 0,1	18 (12-18)	16,74 \pm 1,73	15,29 \pm 1,11	15,29 \pm 3,2	17 (13,5-17,5)	17 (15-18)
CV cop./mL						
< 100.000	13 (11-18)	15,8 \pm 2,53	15,5 \pm 1,05	15,17 \pm 3,54	17(12,75-17,88)	11 (10,75-17,25)
> 100.000	16 (13,25-18)	16,8 \pm 1,96	15,5 \pm 1,29	16,75 \pm 2,06	16,75(15,4-17,4)	18 (17,25-18)

Comorbilidades						
0	12,5(11,2-13,75)	15,2 ± 2,69	12,5 ± 1,29	12 ± 4,55	16,75(14,2-17,4)	17 (12,5-18)
> 1	18(13,25-18)	16,87 ± 1,87	15,5 ± 1,05	16,33 ± 1,75	17 (13,88-17,88)	17 (13,75-18)

Tabla 4. Estudio comparativo de las variables al diagnóstico respecto a resultados del cuestionario de WHOQOL-VIH-BRIEF según los dominios estudiados.

10.2. Análisis e interpretación de los resultados

Los resultados mostrados en este estudio pertenecen a la cohorte de pacientes de nuestra unidad asistencial, y en la actualidad se están recogiendo los datos sobre los cuestionarios en CVRS de otros hospitales españoles que forman parte de la RIS.

Se observa como en el momento de inclusión los pacientes presentan datos inmunoviológicos peores y menor presencia de comorbilidades. Todos los pacientes de nuestra cohorte iniciaron tratamiento antirretroviral desde el diagnóstico, lo que se ve reflejado en los mejores resultados inmunoviológicos al inicio de nuestro estudio tras más de cinco años de seguimiento. Además se observa como aumenta la presencia de comorbilidades durante el seguimiento con diferencias estadísticamente significativas en algunas variables analizadas. Ello es esperable en estos pacientes ya que es conocido en la literatura que los PVVIH tienen mayor número de EDS y ENOS durante la evolución de la enfermedad (10,11,40,41). En nuestro estudio se puede observar como nuestros pacientes, que han sido diagnosticados hace más de cinco años con una media de recuento de linfocitos CD4+ bajos, presentan buena calidad de vida y autopercepción de calidad de vida según las respuestas aportadas en los cuestionarios relacionados, algo que contradice lo descrito hasta la actualidad (80,81,84).

Pese a no haber encontrado resultados estadísticamente significativos al comparar variables sociodemográficas o variables asociadas a la infección de VIH con los resultados de las encuestas de calidad de vida, se observa como los pacientes menores de 40 años al diagnóstico del VIH presentan peor resultado en la escala EVA, siendo mejor en los otros dos cuestionarios, algo que puede estar en relación con el diagnóstico de una enfermedad crónica a edades tempranas. Los pacientes con peor recuento de linfocitos CD4+ al diagnóstico y carga viral elevada, se relaciona con mejor resultado tanto en

cuestionario 5Q-5D-5L y EVA, algo opuesto a lo descrito en la literatura que relaciona el recuento bajo de CD4+ con puntuaciones generales de calidad de vida o autopercepción de salud más bajas (79,80,81). Los pacientes diagnosticados de sida al diagnóstico de VIH, presentan peor calidad de vida. Algo esperable según lo descrito hasta ahora, que va en sintonía de que a peor situación inmunológica basal al diagnóstico se asocia a peor calidad de vida. Por último a mayor número de comorbilidades en el momento del diagnóstico de la infección VIH los pacientes presentan peor calidad de vida tras un periodo de seguimiento de mas de 5 años.

Cuando analizamos y comparamos las variables estudiadas con los diferentes dominios del cuestionario de WHOQOL-VIH-BRIEF, se observa como el dominio más afectado en nuestros pacientes es el dominio físico sobretodo en pacientes diagnosticados antes de los cuarenta años, y el dominio de salud mental en menores de 40 años. Un mayor recuento de linfocitos CD4+ al diagnóstico se relaciona con peor calidad en los dominios independencia, relaciones social y ambiente. Un menor recuento de linfocitos CD4+, mayor carga viral y menor cociente de CD4/CD8 se relaciona con peor calidad física y salud mental aunque mayor en los dominios sobre dependencia y salud mental. Estos datos son similares a los reportados en la literatura científica, que señalan que una peor situación inmunoviológica con peor calidad de vida, especialmente en los dominios sobre salud física y salud mental (82,83,84,85,86,87). Los pacientes con diagnóstico inicial de sida, tienen peor calidad en todos los dominios a excepción del dominio físico y espiritual, algo llamativo ya que en la literatura a peor situación basal los dominios mas afectados son el físico y el espiritual (85,86,87,88). Las mujeres presentan peor calidad de vida en los dominios sobre nivel de independencia, relaciones sociales y ambiente. La presencia de comorbilidades al diagnóstico de la infección por VIH parece estar relacionada con mejor calidad en todos lo dominios, algo que llama la atención pero que puede estar en relación al control mas estricto de estos pacientes en consultas, al escaso número de pacientes analizados y a la mejora del estado general tras control de los factores de riesgo desde el inicio del diagnóstico.

Se observan datos de nuestra cohorte que están en sintonía con lo publicado hasta ahora, probablemente nuestros resultados sean estadísticamente no significativos por el tamaño de la muestra reclutada hasta el momento.

10.3. Consideraciones finales y conclusiones

La calidad de vida de los pacientes incluidos en nuestra cohorte es elevada. Consideramos que en la población estudiada y que han sobrevivido al sida, se cumple el cuarto objetivo de la OMS en PVVIH respecto a la calidad de vida relacionada con la salud. Los pacientes que han sobrevivido al sida o a la inmunodeficiencia grave presentan puntuaciones peores en los dominios sobre salud física y mental. Es necesario incluir más pacientes en el estudio para confirmar estos resultados.

10.4. Recomendaciones para futuras investigaciones

Se debería realizar estudios con tamaños muestrales mayores, en los que se analicen las diferentes variables con la influencia de la calidad de vida con un grupo control para conseguir mayor evidencia científica. Para ello sería importante introducir en nuestra práctica asistencial el uso de estos cuestionarios, para poder aportar una valoración conjunta.



Bibliografía

- (1) Rothenberg R, Woelfel M, Stoneburner R, Milberg J, Parker R, Truman B. Survival with the acquired immunodeficiency syndrome. Experience with 5833 cases in New York City. *N Engl J Med.* 1987;317:1297-302.
- (2) Volberding PA. How to Survive a Plague: The Next Great HIV/AIDS History. *JAMA.* 2017;317:1298-1299. doi: 10.1001/jama.2017.1325.
- (3) AIDS.gov. <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/history/hiv-and-aids-timeline>. Entrada 15/03/2020.
- (4) Detels R, Jacobson L, Margolick J, Martinez-Maza O, Muñoz A, Phair J, et al. The multicenter AIDS Cohort Study, 1983 to *Public Health.* 2012;126:196-198.
- (5) Broun SN. Understanding "post-AIDS survivor syndrome": a record of personal experiences. *AIDS Patient Care STDS.* 1998;12:481-8.
- (6) By Emily Land, MA , What is AIDS Survivor Syndrome? February 1, 2018. <https://www.sfaf.org/collections/beta/what-is-aids-survivor-syndrome/>. Accessed 20 March 2020.
- (7) Levy I, Maor Y, Mahroum N, Olmer L, Wieder A, Litchevski V. Missed opportunities for earlier diagnosis of HIV in patients who presented with advanced HIV disease: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2016;6:e012721. doi:10.1136/bmjopen-2016-012721
- (8) Calmy A, Ford N, Meintjes G. The Persistent Challenge of Advanced HIV Disease and AIDS in the Era of Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 66(suppl-2) 2018; S103-SS105.
- (9) Sasse A, Florence E, Pharris A, De Wit S, Lacor P, Van Beckhoven D, et al. Late presentation to HIV testing is overestimated when based on the consensus definition. 2016; *HIV Med.* 17:231-4.

- (10) Losina E, Schackman BR, Sadownik SN, Gebo KA, Walensky RP, Chiosi JJ, et al. Racial and sex disparities in life expectancy losses among HIV-infected persons in the United States: impact of risk behavior, late initiation, and early discontinuation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1570-8.
- (11) May MT, Gompels M, Delpech V, Porter K, Orkin C, Kegg S, et al. Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy. *AIDS* 2014; 28:1193-202.
- (12) Zhang S, van Sighem A, Kesselring A, Gras L, Prins JM, Hassink E, et al. Risk of non-AIDS-defining events among HIV-infected patients not yet on antiretroviral therapy. *HIV Med* 2015; 16:265-72.
- (13) Sobrino-Vegas P, Moreno S, Rubio R, Viciano P, Bernardino JI, Blanco JR, et al. Impact of late presentation of HIV infection on short-, mid- and long-term mortality and causes of death in a multicenter national cohort: 2004-2013. *J Infect* 2016; 72:587-96.
- (14) Pettit AC, Giganti MJ, Ingle SM, May MT, Shepherd BE, Gill MJ, et al. Increased non-AIDS mortality among persons with AIDS-defining events after antiretroviral therapy initiation. *J Int AIDS Soc* 2018; 21:e25031.
- (15) Ingle SM, May MT, Gill MJ, Mugavero MJ, Lewden C, Abgrall S, et al. Impact of risk factors for specific causes of death in the first and subsequent years of antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2014; 59:287–297.
- (16) Patel P, Armon C, Chmiel JS, Brooks JT, Buchacz K, Wood K, et al. Factors associated with cancer incidence and with all-cause mortality after cancer diagnosis among human immunodeficiency virus-infected persons during the combination antiretroviral therapy era. *Open Forum Infect Dis* 2014; 1:ofu012.
- (17) Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 52:611-22.

- (18) Feinstein MJ, Nance RM, Delaney JAC, Heckbert SR, Budoff MJ, Drozd DR. Mortality following myocardial infarction among HIV-infected persons. *BMC Med* 2019; 17:149.
- (19) Okeke NL, Hicks CB, McKellar MS, Fowler VG Jr, Federspiel JJ. History of AIDS in HIV-Infected Patients Is Associated With Higher In-Hospital Mortality Following Admission for Acute Myocardial Infarction and Stroke. *J Infect Dis* 2016; 213:1955-61.
- (20) Aden B, Nosyk B, Wittenberg E, Schackman BR. Health-Related Quality of Life in HIV-Infected and At-Risk Women: The Impact of Illicit Drug Use and Hepatitis C on a Community Preference Weighted Measure. *Med Decis Making* 2014; 34:800–808.
- (21) Venturini A, Cenderello G, Di Biagio A, Giannini B, Ameri M, Giacomini M, et al. Quality of life in an Italian cohort of people living with HIV in the era of combined antiretroviral therapy (Evidence from I.A.N.U.A. study-investigation on antiretroviral therapy). *AIDS Care* 2017; 29:1373-1377.
- (22) Fuster-RuizdeApodaca MJ, Laguía A, Safreed-Harmon K, Lazarus JV, Cenoz S, Del Amo J et al. Assessing quality of life in people with HIV in Spain: psychometric testing of the Spanish version of WHOQOL-HIV-BREF. *Health Qual Life Outcomes* 2019; 17:144.
- (23) Emuren L, Welles S, Evans AA, Polansky M, Okulicz JF, Macalino G, et al. Health-related quality of life among military HIV patients on antiretroviral therapy. *Infectious Disease Clinical Research Program HIV Working Group. PLoS One* 2017; 12:e0178953.
- (24) Préau M, Marcellin F, Carrieri MP, Lert F, Obadia Y, Spire B. Health-related quality of live in French people living with HIV en 2003; results from. The national ANRS-EN12-VESPA Stuty. *AIDS* 2007; 21 Suppl 1:S19-S27. Doi:10.1097/01.aids.0000255081.24105.d7

- (25) Fumaz CR, Larrañaga-Eguilegor M, Mayordomo-López S, Gómez-Martínez S, González-García M, Ornellas A, et al. Health-related quality of life of people living with HIV infection in Spain: a gender perspective. *AIDS Care* 2019; 31. 1509-1517. doi:10.1080/09540121.2019.1597959.
- (26) Nieuwkerk PT, Hillebrand-Haverkort ME, Vriesendorp R, Frissen PH, de Wolf F, Sprangers MA; ATHENA Study Group. Quality of life after starting highly active antiretroviral therapy for chronic HIV-1 infection at different CD4 cell counts. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45:600–601.
- (27) Anis AH, Nosyk B, Sun H, Guh DP, Bansback N, Li X, et al. Quality of life of patients with advanced HIV/AIDS: measuring the impact of both AIDS-defining events and non-AIDS serious adverse events. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51:631–639.
- (28) Liu C, Johnson L, Ostrow D, Silvestre A, Visscher B, Jacobson LP. Predictors for lower quality of life in the HAART era among HIV-infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42:470–477. doi:10.1097/01.qai.0000225730.79610.61
- (29) Emuren L, Welles S, Macalino G, Evans AA, Polansky M, Ganesan A, et al. Predictors of health-related quality of life among military HIV-infected individuals. *Qual Life Res* 2020; 10.1007/s11136-020-02441-5. doi:10.1007/s11136-020-02441-5.
- (30) World Health Organization. UNAIDS data 2019. 04 DECEMBER 2019. <http://aidsinfo.unaids.org/>. Accessed 22 March 2020.
- (31) European Centre for Disease Prevention and Control. HIV infection and AIDS. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/hiv-infection-aids--annual-epidemiological-report-2017.pdf>. Accessed 22 March 2020.
- (32) Mocroft A, Lundgren J, Antinori A, Monforte Ad, Brännström J, Bonnet F, et al (2015). Late presentation for HIV care across Europe: update from the

- Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study, 2010 to 2013. *Euro Surveill* 20(47):10.2807/1560-7917.
- (33) Raffetti E, Concetta-Postorino M, Castelli F, Casari S, Castelnuovo F, Maggiolo F, et al (2016). The risk of late or advanced presentation of HIV infected patients is still high, associated factors evolve but impact on overall mortality is vanishing over calendar years: results from the Italian MASTER Cohort. *BMC Public Health* 16:878.
- (34) Tanser F, Bärnighausen T, Vandormael A, Dobra A. HIV treatment cascade in migrants and mobile populations. *Curr Opin HIV AIDS* 2015; 10:430-8. doi:10.1097/COH.000000000000192
- (35) Milloy MJ, Marshall BD, Kerr T, Buxton J, Rhodes T, Montaner J, et al. Social and structural factors associated with HIV disease progression among illicit drug users: a systematic review. *AIDS* 2012; 26:1049-63. doi:10.1097/QAD.0b013e32835221cc
- (36) Peng G, Rapkin J, Krason D, Reilly C, Cavert WP, Abrams DI, et al. Poor initial CD4+ recovery with antiretroviral therapy prolongs immune depletion and increases risk for AIDS and non-AIDS diseases. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48:541-6. doi:10.1097/QAI.0b013e31817bebb3
- (37) Kelly C, Gaskell KM, Richardson M, Klein N, Garner P, MacPherson P. Discordant Immune Response with Antiretroviral Therapy in HIV-1: A Systematic Review of Clinical Outcomes. *PLoS One* 2016; 11(6):e0156099. doi:10.1371/journal.pone.0156099
- (38) Fontela C, Aguinaga A, Moreno-Iribas C, Repáraz J, Rivero M, Gracia M, et al. Trends and causes of mortality in a population-based cohort of HIV-infected adults in Spain: comparison with the general population. *Sci Rep.* 2020;10:8922. doi: 10.1038/s41598-020-65841-0.
- (39) Hogg R, Lima V, Sterne JA, Grabar S, Battegay M, Bonarek M, et al. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income

- countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008; 372:293-9. doi:10.1016/S0140-6736(08)61113-7
- (40) Mocroft A, Lundgren JD, Sabin ML, Monforte Ad, Brockmeyer N, Casabona J, et al. Risk factors and outcomes for late presentation for HIV-positive persons in Europe: results from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study (COHERE). *PLoS Med* 2013; 10:e1001510.
- (41) Montlahuc C, Guiguet M, Abgrall S, Daneluzzi V, de Salvador F, Launay O, et al. Impact of late presentation on the risk of death among HIV-infected people in France (2003-2009). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 64:197-203. doi:10.1097/QAI.0b013e31829cfbfa
- (42) May MT, Vehreschild JJ, Trickey A, Obel N, Reiss P, Bonnet F, et al. Mortality According to CD4 Count at Start of Combination Antiretroviral Therapy Among HIV-infected Patients Followed for up to 15 Years After Start of Treatment: Collaborative Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2016; 62:1571-1577. doi:10.1093/cid/ciw183
- (43) Baker JV, Peng G, Rapkin J, Abrams DI, Silverberg MJ, MacArthur RD, et al. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS* 2008; 22:841-8. doi:10.1097/QAD.0b013e3282f7cb76
- (44) Marin B, Thiébaud R, Bucher HC, Rondeau V, Costagliola D, Dorrucchi M, et al. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2009; 23:1743-53. doi:10.1097/QAD.0b013e32832e9b78
- (45) Mocroft A, Reiss P, Gasiorowski J, Ledergerber B, Kowalska J, Chiesi A, et al. Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55:262-270. doi:10.1097/QAI.0b013e3181e9be6b
- (46) Young J, Psychogiou M, Meyer L, Ayayi S, Grabar S, Raffi F, et al. CD4 cell count and the risk of AIDS or death in HIV-Infected adults on combination antiretroviral

- therapy with a suppressed viral load: a longitudinal cohort study from COHERE. *PLoS Med* 2012; 9(3):e1001194. doi:10.1371/journal.pmed.1001194.
- (47) Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Dal Maso L, Keiser O, Kofler A, et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:425-32. doi:10.1093/jnci/dji072.
- (48) Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, Xu L, Horberg MA, Klein D, et al (2011). HIV infection, immunodeficiency, viral replication, and the risk of cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20:2551-59. doi:10.1158/1055-9965.EPI-11-0777.
- (49) Chiu CG, Smith D, Salters KA, Zhang W, Kanters S, Milan D, et al (2017). Overview of cancer incidence and mortality among people living with HIV/AIDS in British Columbia, Canada: Implications for HAART use and NADM development. *BMC Cancer* 2017; 17:270. doi:10.1186/s12885-017-3229-1.
- (50) Prosperi MC, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Mussini C, Murri R, Giacometti A, et al (2010). Incidence of malignancies in HIV-infected patients and prognostic role of current CD4 cell count: evidence from a large Italian cohort study. *Clin Infect Dis* 2010; 50:1316-21. doi:10.1086/651688.
- (51) Bedimo RJ, McGinnis KA, Dunlap M, Rodriguez-Barradas MC, Justice AC. Incidence of non-AIDS-defining malignancies in HIV-infected versus noninfected patients in the HAART era: impact of immunosuppression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 52:203-8. doi:10.1097/QAI.0b013e3181b033ab.
- (52) Kesselring A, Gras L, Smit C, van Twillert G, Verbon A, de Wolf F, et al. Immunodeficiency as a risk factor for non-AIDS-defining malignancies in HIV-1-infected patients receiving combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2011; 52:1458-65. doi:10.1093/cid/cir207.
- (53) Drozd DR, Kitahata MM, Althoff KN, Zhang J, Gange SJ, Napravnik S, et al. Increased Risk of Myocardial Infarction in HIV-Infected Individuals in North

- America Compared With the General Population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 75:568-576. doi:10.1097/QAI.0000000000001450.
- (54) Eyawo O, Brockman G, Goldsmith CH, Hull MW, LearSA, Bennett M, et al. Risk of myocardial infarction among people living with HIV: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019; 9:e025874. doi:10.1136/bmjopen-2018-025874.
- (55) Vallabhajosyula S, Subramaniam AV, Sundaragiri PR, Cheungpasitporn W, Temesgen Z, O'Horo JC, et al. Influence of Human Immunodeficiency Virus Infection on the Management and Outcomes of Acute Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020 Jul 27. doi:10.1097/QAI.0000000000002442.
- (56) Yen YF, Jen I, Chen M, Chuang PH, Liu YL, Sharp GB, et al. Association of Cytomegalovirus End-Organ Disease with Stroke in People Living with HIV/AIDS: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *PLoS One* 2016; 11:e0151684. doi:10.1371/journal.pone.0151684.
- (57) Behrouz R, Topel CH, Seifi A, Birnbaum LA, Brey RL, Misra V, et al. Risk of intracerebral hemorrhage in HIV/AIDS: a systematic review and meta-analysis. *J Neurovirol* 2016; 22:634-640. doi:10.1007/s13365-016-0439-2
- (58) Althoff KN, Gebo KA, Moore RD, Boyd CM, Justice AC, Wong C, et al. Contributions of traditional and HIV-related risk factors on non-AIDS-defining cancer, myocardial infarction, and end-stage liver and renal diseases in adults with HIV in the USA and Canada: a collaboration of cohort studies [published correction appears in *Lancet HIV*. 2019 Apr 2;:]. *Lancet HIV*. 2019;6:e93-e104. doi:10.1016/S2352-3018(18)30295-9.
- (59) Protopopescu C, Marcellin F, Spire B, Préau M, Verdon R, Peyramond D, et al. Health-related quality of life in HIV-1-infected patients on HAART: a five-years longitudinal analysis accounting for dropout in the APROCO-COPILOTE cohort (ANRS CO-8). *Qual Life Res* 2007; 16:577–591. doi:10.1007/s11136-006-9151-7.

- (60) Garcia-Gordillo MA, Adsuar JC, Olivares PR. Normative values of EQ-5D-5L: in a Spanish representative population sample from Spanish Health Survey, 2011. *Qual Life Res.* 2016;25(5):1313-1321. doi:10.1007/s11136-015-1164-7



Anexos

Anexo 1: Impacto de la enfermedad avanzada por VIH en la esperanza de vida y mortalidad

Referencia	Metodología (Nombre de la cohorte)	Población	Periodo de estudio	Impacto de la enfermedad por VIH en la esperanza de vida y mortalidad
Esperanza de vida estimada				
Hogg ³⁹	Estudio de cohorte (ART-CC)	Europa/Norteamérica	1996-2005	Edad prevista de muerte en años en personas de 20 años con recuento de CD4 <100 células/μL, 100-199 células/μL y ≥200 células/μL: 32,4 (EE, 1,1), 42,0 (0,62) y 50,4 (0,41), respectivamente.
May ¹¹	Estudio de cohorte (UK-CHIC)	Reino Unido	2000-2010	Edad prevista de muerte en años al inicio del TARc en personas de 35 años con recuento de CD4 ≤ 200 células/μL y 200-349 células/μL: 71 (95% CI, 68-73) y 78 (74-82), respectivamente. Edad esperada de muerte en años después de 5 años en TARc en personas de 35 años con recuento de CD4 < 200 células/μL y sin supresión viral, y recuento de CD4 ≥ 350 células/μL y supresión viral: 54 (95% IC, 48- 61) y 80 (76-83), respectivamente.
Losina ¹⁰	Estudio de cohorte (HIV-Research-Network)	EE.UU.	2009*	Esperanza de vida en años a partir de los 33 años (y años adicionales perdidos en comparación con el inicio del TAR con recuento de CD4 ≥ 200 células/μL) en pacientes con recuento de CD4 ≤ 200 células/μL y < 50 células/μL: 18,75 (3,90) y 13,82 (8,83), respectivamente.

Mortalidad asociada al SIDA				
Monthaluc ⁴¹	Estudio de cohorte (ANRS)	Francia	2003-2009	El riesgo de muerte, expresado en HRa (95% CI), en pacientes que presentaban sida durante los primeros 6 meses de seguimiento y durante los meses 12 a 48 fue 48,3 (28,0-83,5) y 4,8 (3,3-7,0), respectivamente. Los valores correspondientes entre los pacientes sin sida con recuento de CD4 ≤ 200 células/μL fueron 8,1 (4,5-14,6) y 2,3 (1,6-3,4).
Mocroft ⁴⁰	Estudio de cohorte (COHERE)	Europa	2000-2011	Aumento de la tasa de sida/muerte más allá de dos años después del diagnóstico en personas que acuden para recibir atención con AHD en el sur de Europa (IRR, 1.38; 95% CI, 1.01-1.88) y en Europa del este en el primer año (IRR, 6.98; 95% CI, 4.22-11.56).
Mortalidad asociada con el recuento de CD4				
Baker ⁴³	Ensayo clínico	EE.UU.	1999-2005	El % de reducción del riesgo resultante de cada aumento de 100 células/μL en el recuento de CD4 fue del 44% (95% IC por HR, 0,50-0,62) para el sida; 14% (0,77-0,96) por ENOS; 35% (0,59-0,72) para muerte por cualquier causa; y 30% (0,65-0,75) para el resultado combinado de sida/ENOS/muerte.
Marin ⁴⁴	Estudio de cohorte (CASCADE)	Europa/Canada	1996-2006	El % de reducción del riesgo resultante de cada incremento de 100 células/μL en el recuento de CD4 fue del 32% (95% IC, 28-35) para la mortalidad por todas las causas; 64% (58-69) para EDS; 33% (18-46) para enfermedad hepática en etapa terminal; y 34% (21-45%) para CNDS.
Mocroft ⁴⁵	Estudio de cohorte (EUROSIDA)	Europa/Israel/Argentina	1994-2009	La reducción del riesgo debido a la duplicación del recuento de CD4, representada por la IRR ajustada (95% IC), fue de 0,63 (0,60-0,66) para los EDS; 0,80 (0,75-0,85) para ENOS, 0,78 (0,69-0,87) para CNDS; 0,70 (0,57-0,80) para ERCT; 0,73 (0,65-0,83) para eventos relacionados con el hígado. La reducción del riesgo de eventos cardiovasculares no fue significativa (IRR, 0,98; 95% IC, 0,85-1,12).
Young ⁴⁶	Estudio de cohorte (COHERE)	Europa	1997-2010	El HR para un nuevo evento de sida o muerte en personas con CD4 < 200/μL, 200-350/μL y 350-500/μL fue de 0,35 (95% IC, 0,30-0,40), 0,74 (0,66-0,83) y 0,96 (0,92-0,99), respectivamente.

May ¹¹	Estudio de cohorte (ART-CC)	Europa/Norteamérica	1996-2013	Ajustando por otros factores de pronóstico y comparando CD4 basal <50 células/μL con 200-349 células/μL durante los primeros 6 meses de TAR, la MRR fue de 2,81 (95% IC, 2,12-3,71), disminuyendo a 1,59 (1,31-1,92) 3 a 4,9 años después del inicio del TAR. Poca evidencia de que el recuento de CD4 basal fuera un pronóstico de mortalidad después de 5 años de TARc.
Sobrino-Vegas ¹³	Estudio de cohorte (CO-RIS)	España	2004-2013	La HRa para la mortalidad por todas las causas en personas con recuento de CD4 ≤ 200 células/μL sin sida y en personas con sida fue 5.6 (95% IC, 2.7-11.9) y 22.6 (11.5- 44.6), respectivamente.
Ingle ¹⁵	Estudio de cohorte	Europa/EE.UU.	2014*	El recuento de CD4 en el momento de la muerte fue más bajo para aquellos que murieron por causas relacionadas con el sida, con una mediana de 48 células/μL (RIQ, 13-140), y el más alto para aquellos que murieron por CVD (360; 221-608) y causas no naturales (340; 150-560).
Mortalidad asociada con NADEs				
Zhang ¹²	Estudio de cohorte (ATHENA)	Países Bajos	1998-2012	El RR del criterio de valoración combinado no relacionado con el sida (enfermedades cardiovasculares graves, fibrosis/cirrosis hepática y neoplasias malignas no relacionadas con el sida) fue de 4,71 (95% IC, 2,98 a 7,45) para las personas con recuento de CD4 < 200 células/μL, frente a 1,19 (0.82-1.74) para personas con CD4 de 350-499 células/μL; y 2,89 (1,79-4,64) para aquellos con un evento CDC-C frente a 1,98 (1,23-3,20) para aquellos con un evento CDC-B.
Pettit ¹⁴	Estudio de cohorte	Europa/Norteamérica	1996-2014	El riesgo de mortalidad general no relacionada con el sida fue mayor en los pacientes con EDS frente al de los pacientes sin EDS (HRa, 2,21; 95% CI, 2,00-2,43).

* Año de publicación.

EDS: enfermedad definitiva de sida; HRa: hazard ratio ajustada; IRR: incremento de rate ratio; TAR: tratamiento antirretroviral; TARc: tratamiento antiretroviral combinado; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; HRc: hazard ratio crudo; IC: intervalo de confianza; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; HR: hazard ratio; RIQ: rango intercuartílico; HRM: hazard ratio mortalidad; MRR: rate ratio mortalidad; CNDS: cáncer no definitivo de sida; ENOS: evento no definitivo de sida; RR: riesgo relativo; ES: error estándar.

Anexo 2: Impacto de la enfermedad avanzada por VIH en la calidad de vida relacionada con la salud. Estudios transversales y longitudinales

Referencia (Nombre de la cohorte)	N de pacientes (edad en años)	País	Periodo de estudio	Cuestionarios CVRS	Impacto de la enfermedad avanzada por VIH en la CVRS	Otros factores asociados con la CVRS
Estudios transversales						
Aden ²⁰ (WHIS)	N = 2.508 (No reportado)	EE.UU.	1994-2006	SF-6D	<p>Las mujeres con VIH con recuento de CD4 \leq 200 células/μL2 tenían puntuaciones medias de CVRS más bajas que las mujeres con VIH con CD4 > 200 células/μL y las mujeres sin VIH ($p < 0,01$).</p> <p>Las mujeres con VIH con carga viral detectable tenían puntuaciones de CVRS más bajas que aquellas con carga viral indetectable ($p < 0,01$).</p> <p>En el análisis multivariado, el VHC crónico ($p < 0,01$) y el recuento bajo de CD4 ($p < 0,01$) se asociaron de forma independiente con una menor CVRS.</p>	<p>Las puntuaciones de CVRS disminuyeron con el aumento de la edad y la disminución del nivel de educación.</p> <p>El uso actual de drogas ilícitas se asoció con puntuaciones de CVRS más bajas.</p>

Preau ²⁴ (ANRS)	N = 2.235 (media, 42,5; SD, 9,4)	Francia	2003	MOS SF-36	<p>El CV-VIH detectable ($p = 0,02$), los eventos que definen el sida ($p = 0,003$) y las reacciones adversas al tratamiento del VIH ($p < 0,0001$) se asociaron con un PHS bajo.</p> <p>El recuento bajo de células CD4 ($p = 0,0007$) y las reacciones adversas al tratamiento del VIH ($p < 0,0001$) se asociaron con un ESF bajo.</p>	<p>Un ESF bajo se asoció con una edad avanzada, la ausencia de una relación estable y condiciones de vivienda incómodas.</p> <p>Las dificultades financieras, la divulgación del estado serológico respecto al VIH, la ansiedad y la depresión, el estigma relacionado con el VIH y el uso de drogas ilícitas se asociaron tanto con una ESF como con una ESM deficientes.</p>
Fumaz ²⁵	N = 744 (media, 44; IQR, 37-48)	España	2010-2011	MOS-HIV	<p>Las variables asociadas con ESF en hombres fueron la ausencia de EAGs ($p < 0,01$) y anteriores IO ($p < 0,01$); y en las mujeres, los años desde el diagnóstico de VIH ($p < 0,01$), ausencia de EAGs ($p < 0,01$) y anteriores IO ($p < 0,01$).</p> <p>Una mejor ESM se relacionó con un mayor recuento de CD4 ($p = .02$) y la ausencia de EAG ($p = .04$) en mujeres con VIH. Hombres y mujeres coincidieron en la ausencia de anteriores IO relacionadas con mejor ESM ($p < 0,01$).</p>	<p>El empleo y el VIH no adquiridos a través de la vía de inyección se relacionaron con un mejor ESF y ESM en hombres con VIH.</p> <p>Tener una pareja estable se relacionó solo con una mejor ESM en los hombres.</p>
Emuren ²³ (NHS)	N = 1.668 (media, 40; IQR, 32,0-47,0)	EE.UU.	2006-2010	SF-36	<p>El recuento de CD4 < 200 células/μL2 ($p < 0,0001$), el diagnóstico de sida ($p = 0,0009$) y las comorbilidades médicas ($p < 0,0001$) se asociaron con un ESF más bajo.</p> <p>El recuento de CD4 < 200 células/μL2 ($p < 0,05$) se asoció con una ESM más baja.</p>	<p>Estar casado, un rango militar más bajo y el envejecimiento se asociaron con un ESF más bajo.</p> <p>El aumento de edad y el ser afroamericano se asociaron con una mayor ESM.</p> <p>Las comorbilidades mentales se asociaron con ESF y ESM más bajos.</p>

Fuster ²²	N = 1.462 (media, 45,0; SD, 10,2)	España	2016-2017	WHOQOL- HIV-BREF	Los participantes con recuento de CD4 < 200 células/μL1 tuvieron las puntuaciones más bajas en las siguientes dimensiones de CVRS: salud general (p < 0,0001), salud física (p = 0,004), nivel de independencia (p < 0,0001) y salud ambiental (p = 0,005).	Ser mujer, ser heterosexual, tener un nivel socioeconómico y educativo bajo, haber adquirido el VIH a través de una vía de inyección y vivir más años con el VIH se relacionaron con una peor CVRS.
Venturini ²¹	N = 943 (media, 50,9; SD, 9,3)	Italia	2015	EQ-5D-3L EQ-VAS	Los pacientes con recuento de CD4 < 200 células/μL2 en comparación con aquellos con un recuento > 500 células/μL tuvieron una puntuación más baja en el EQ-VAS (p = 0,02)	La edad avanzada, la coinfección por el VHC, el nivel educativo y la hospitalización por VIH se asociaron con una baja percepción de salud (EQ-VAS).
Estudios longitudinales						
Nieuwkerk ²⁶ (ATHENA)	N = 265 (media, 40,1; SD, 8,7)	Países Bajos	1998-2005	MOS-HIV	Los pacientes que comenzaron TARGA con < 200 células CD4/μL2 tuvieron un ESM basal significativamente peor que aquellos que comenzaron con > 200 células CD4/μL. Estos pacientes mostraron una mejoría significativamente mayor en ESF que aquellos que iniciaron TARGA con mayor recuento de CD4 (> 200 células/μL).	

<p>Anis²⁷ (OPTIMA Clinical Trial)</p>	<p>N = 368 (mean, 48,0; SD, 8,5)</p>	<p>EE.UU./ Reino Unido/C anada</p>	<p>2001-2007</p>	<p>MOS-HIV, EQ-5D</p>	<p>Los EDS y EAGs tuvieron impactos negativos significativos en la CVRS en el modelo de regresión lineal multivariante. Los EDSs tuvieron un efecto más persistente sobre la CVRS que los EAGs, con una mayor magnitud de efecto en todos los instrumentos.</p> <p>El aumento del recuento de CD4 se asoció significativamente con el aumento de las puntuaciones de CVRS ($p < 0,01$ para ESF y ESM). Las mejoras en CV-VIH tuvieron impactos positivos significativos en la CVRS, aunque la magnitud fue menor que la del aumento de CD4 ($p < 0,05$ para ESF, $p < 0,01$ para ESM).</p>	
<p>LiU²⁸ (MACS)</p>	<p>N = 636 (mediana, 43,3; IQR, 39,0-48,2)</p>	<p>EE.UU.</p>	<p>2001-2004</p>	<p>SF-36</p>	<p>Los indicadores significativos de peor ESF fueron menores recuentos de CD4, tomar medicamentos para la IO ($p < 0,05$), aumento del número de síntomas relacionados con el VIH ($p < 0,0001$) y comorbilidades no relacionadas con el sida ($p < 0,0001$). Un diagnóstico de sida por sí solo ya no estaba relacionado significativamente con el ESF después de controlar variables como los síntomas del VIH y el uso actual de medicamentos para la IO.</p>	<p>La edad avanzada, el nivel socioeconómico más bajo, la menor cantidad de parejas sexuales masculinas y la ausencia de consumo de alcohol fueron predictores significativos de puntuaciones de ESF más bajas.</p> <p>El uso de drogas recreativas, la interrupción del TAR en los últimos seis meses y el bajo apoyo social fueron predictores significativos de ESM deficiente.</p>

Emuren ²⁹	N = 812 (mediana, 42; IQR, 37,0-47,0)	EE.UU.	2006-2010	SF-36	El recuento de CD4 < 200 células/μL predijo tanto ESF (p = 0,0008) como ESM (p = 0,0003). Las comorbilidades médicas (p < 0,0001) y EDS (p < 0,0001) también fueron predictores significativos de ESF. Los pacientes con comorbilidades médicas experimentaron una mejora anual en el ESM.	El envejecimiento condujo a una reducción longitudinal de ESF. Las comorbilidades mentales se asociaron tanto con ESF como con ESM.
Protopopescu ⁶⁰ (ANRS)	N = 1.000 (media, 37,1; SD, 0,3)	Francia	1997-2000	MOS SF-36	La deficiencia de CD4 y el número de efectos secundarios autoinformados se asociaron negativamente con ESF (p < 0,0001 para ambas variables en los modelos de efectos aleatorios y conjuntos) y ESM (p = 0,021 en el modelo de efectos aleatorios y p = 0,018 en el modelo de efectos conjuntos) modelo para el recuento de CD4 y p < 0,0001 en ambos modelos para los efectos secundarios) durante 5 años después del inicio del TARGA. El estadio clínico del sida (p < 0,0001 tanto para los efectos aleatorios como para el modelo de articulación y la coinfección por VHC fueron predictores negativos de ESF (p = 0,047 para ambos modelos).	La baja edad, el alto nivel de educación y ser HSH se asociaron con un mejor ESF. Tener una pareja estable y la infección por VIH no adquirida por vía de inyección se asociaron con una mayor ESM. Las condiciones de vivienda cómodas se asociaron positivamente con ESF y ESM.

EDS: enfermedad definitiva de sida; EQ-5D: cuestionario calidad de vida EuroQol 5-dimensiones; EQ-5D-3L: Cuestionario calidad de vida EuroQol 5-dimensiones- 3-niveles de calidad de vida; TARGA: tratamiento antiretroviral de alta intensidad; VHC: hepatitis C; CV-VIH: carga viral VIH; CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; ESM: estado de salud mental; MOS-HIV-30: resultados de encuesta de calidad de vida a pacientes con VIH; HSH: hombre que tiene sexo con hombres; IO: infecciones oportunistas; ESF: estado de salud física; EAG: efecto adverso grave; DS: desviación standard; SF-12: 12-Ítems cortos de encuesta de salud; SF-36: 36-Ítems cortos de encuesta de salud; SF-6D: 6-Dimensiones cortas de encuesta de salud; EVA: escala visual analógica del dolor; WHOQOL-HIV-BREF: World Health Organization quality of life survey for HIV patients. Marcadores biológicos (recuento de células CD4, carga viral)

Anexo 3: Acuerdo de cesión de datos de CoRIS



Cohorte de la Red de Investigación en Sida

Acuerdo de cesión de datos de CoRIS

Madrid, a de de

Acuerdo entre LOS INVESTIGADORES JOAQUIN PORTILLA y LA COHORTE CoRIS para la cesión de información sobre pacientes incluidos en el estudio de COHORTE CoRIS, por el que se establece:

1.- **Motivo de la cesión de la información:**

El investigador mencionado se compromete a la utilización de la información cedida para el proyecto de investigación RIS EPICLIN 18/2019 titulado: "Factores predictivos de mortalidad tardía, eventos sida y no sida en pacientes con inmunodeficiencia grave o sida en el momento del diagnóstico de la infección por VIH. Calidad de vida y situación clínica de los supervivientes al sida de larga evolución." que ha sido evaluado por los comités de CoRIS y BioBanca con visto favorable.

2.- **Información que se procederá a ceder:**

Para el proyecto de investigación mencionado se procederá a ceder la información solicitada relativa a los pacientes pertenecientes a la cohorte CoRIS (prospectiva). La información cedida corresponderá a los datos brutos.

3.- **Compromiso que adquiere el investigador:**

- 3.1. El investigador se compromete a la utilización de la información con los fines exclusivos de la investigación antes mencionada, estando prohibido su uso para cualquier otro fin que no sea el estipulado en el proyecto citado en el apartado 1.
- 3.2. A efectos del equipo investigador y el estudio de investigación, la información cedida está codificada, no disponiendo en ningún caso del sistema de codificación que les pudiera conectar a cualquier dato identificativo del paciente.
- 3.3. El objetivo para el que se requiere la información es el especificado en el proyecto al que hace referencia este documento.
- 3.4. El investigador se compromete al uso exclusivo de la información para dar cumplimiento al objetivo fijado en la Solicitud del proyecto, y a remitir los datos obtenidos a la base de datos de la COHORTE CoRIS, en la consideración de servicio que además tiene el estudio y para lo cual se ha emitido el informe favorable.
- 3.5. El investigador se compromete a no ceder esta información a ningún otro investigador o grupo de investigación.
- 3.6. El investigador se compromete a comunicar al comité de coordinación de la cohorte cualquier cambio que se produzca en el objetivo de la investigación para la que se solicitó información, lo que requerirá la aprobación previa de la cohorte.

3.7. En relación con las publicaciones originadas en los datos cedidos, el investigador se compromete a:

- Incluir un párrafo en el apartado de Material y Métodos (o similar) que será redactado por la cohorte promotora del depósito. La redacción de dicho párrafo contendrá información respecto a las consideraciones éticas de la participación de los pacientes, métodos de obtención y procesamiento de la información.
- Informar a la cohorte acerca de la intención de publicación de cualquier tipo de resultados generados con datos provenientes de la misma. (Comunicaciones a congresos, artículos científicos, tesis doctorales, etc).
- Dichas comunicaciones deberán ser enviadas a la cohorte para su aprobación ANTES de enviarlo al congreso o revista, junto con los análisis estadísticos que se hayan hecho, para su posible comprobación.
- **Acogerse a los criterios de autorías y/o agradecimientos establecidos en el documento respectivo de la cohorte.**
- Enviar copias del documento definitivo a la coordinación de la cohorte para que se conserven en el archivo de la misma.

4.- Calendario de envío de los datos

La Cohorte CoRIS se compromete a iniciar la preparación de la información para su envío al investigador, a partir de la firma de este acuerdo. La información será enviada al investigador mediante ficheros encriptados a través de un servidor seguro. El investigador se compromete a tener disponibles los resultados dentro de los plazos establecidos en la solicitud de datos a la cohorte.

5.- Evaluación y seguimiento.

La cohorte CoRIS se reserva el derecho de recabar informes al equipo investigador sobre la utilización de la información, y de realizar un seguimiento de los resultados obtenidos con la misma.

Se realizará un seguimiento semestral sobre el desarrollo del proyecto.

6.- Incumplimiento de los compromisos adquiridos por parte del investigador

En caso de incumplimiento de lo citado en este acuerdo, supondrá la exclusión del acceso a nuevos datos de la cohorte y se trasladará informe al Comité Ejecutivo de la RIS para la toma de acciones pertinentes.

Manifiestan su acuerdo, aceptando las responsabilidades de actuación que aquí se describen, firmando el presente documento

EL INVESTIGADOR

JOAQUÍN PORTILLA



Por COHORTE CoRIS

Inmaculada Jarrín



Anexo 4: Informe del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital General Universitario de Alicante



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL DEPARTAMENTO DE SALUD DE ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

C/. Pintor Baeza, 12 - 03010 Alicante
<http://www.dep19.san.gva.es>
Teléfono: 965-913-952
Correo electrónico: isabial@gva.es

Ref. CEIm PI2019/079; Ref. ISABIAL: 190386

INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS

Reunidos los miembros del Comité Ético de Investigación con medicamentos del Departamento de Salud de Alicante - Hospital General, en su sesión del **día 11 de septiembre de 2019** (Acta 2019/08), y una vez estudiada la documentación presentada por el Dr. Joaquín Portilla Sogorb, del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario de Alicante, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado "**Factores predictivos de mortalidad tardía, eventos sida y no sida en pacientes con inmunodeficiencia grave o sida en el momento del diagnóstico de la infección por VIH. Calidad de vida y situación clínica de los supervivientes al sida de larga evolución. RIS EPICLIN 18_2019**", se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Alicante con fecha 12 de septiembre de 2019



Fdo. Dr. Luis Manuel Hernández Blasco
Titular Secretaría Técnica del CEIm

Anexo 5: Consentimiento informado y hoja de información al paciente



HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Número Expediente:	RIS EPICLIN 18_2019
Título del proyecto:	Calidad de vida y situación clínica de los supervivientes al sida de larga evolución.
Investigador principal:	Joaquín Portilla Sogorb
Servicio:	Unidad de Enfermedades Infecciosas/HGUA
Centro:	Hospital General Universitario de Alicante

Nos dirigimos a usted para solicitar su consentimiento para participar en un proyecto de investigación sobre calidad de vida en pacientes con inmunodeficiencia grave o sida en el momento del diagnóstico de la infección por VIH. El proyecto cuenta con el visto bueno de Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL) y está aprobado por el Comité ético de investigación médica de nuestro Departamento de Salud: CEim Departamento de Salud Alicante-Hospital General. El proyecto se llevará a cabo de acuerdo a las normas de Buena Práctica Clínica y a los principios éticos internacionales aplicables a la investigación médica en humanos (Declaración de Helsinki y su última revisión).

Con el fin de que pueda decidir si desea participar en este proyecto, es importante que entienda por qué es necesaria esta investigación, lo que va a implicar su participación, cómo se va a utilizar su información y sus posibles beneficios, riesgos y molestias. En este documento podrá encontrar información detallada sobre el proyecto. Por favor, tómese el tiempo necesario para leer atentamente la información proporcionada a continuación y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir. Cuando haya comprendido el proyecto se le solicitará que firme el consentimiento informado si desea participar en él.

Si decide participar en este estudio debe saber que lo hace voluntariamente y que podrá, así mismo, abandonarlo en cualquier momento. En el caso en que decida suspender su participación, ello no va a suponer ningún tipo de penalización ni pérdida o perjuicio en sus derechos y cuidados médicos.

El proyecto se llevará a cabo en los centros de investigación españoles pertenecientes a la Red de Investigación en Sida del Instituto de Investigación Carlos III.

¿POR QUÉ SE REALIZA ESTE PROYECTO?

Generalitat Valenciana – Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública
Hospital General Universitario de Alicante
Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL) – Fundación FISABIO

En los últimos años se ha producido un aumento en el interés por la situación clínica, inmunológica y psicosocial de las personas que se infectaron en los primeros años de la epidemia del VIH y que se encontraban en una situación de inmunodeficiencia grave y sida al diagnóstico de la infección por VIH. En la época previa al tratamiento antirretroviral de alta eficacia, estas personas presentaban un mal pronóstico con un elevado riesgo de mortalidad precoz tras el diagnóstico de la infección. Esta población es actualmente conocida como “supervivientes al sida” y son las propias asociaciones de pacientes (en España: “superVIHvents” de Apoyo Positivo; y en la ciudad de San Francisco: “AIDS Survivors”), las que han empezado a recoger datos sobre su situación actual. La mayoría de datos generados por estas asociaciones corresponden al área psicosocial.

Desafortunadamente, en la literatura científica existen muy pocos datos sobre la situación clínica, inmunológica, eventos clínicos no-sida y mortalidad a medio-largo plazo de la población de “supervivientes al sida”. Datos de las diferentes cohortes de pacientes con infección por VIH sugieren que la población con un diagnóstico tardío de la infección VIH (CD4+ <350/ μ L) presenta un mayor riesgo de presentar eventos-sida, no-sida y mayor mortalidad precoz que los pacientes diagnosticados con una mejor situación inmunológica. Sin embargo, hasta el momento actual, son muy pocos los estudios que han centrado su interés en la población que ha sobrevivido al sida, para determinar cuáles son los factores asociados a mortalidad tardía y ocurrencia de eventos sida y no sida.

Con este estudio describiremos la mortalidad tardía y la ocurrencia tardía de eventos sida y no-sida en los pacientes con un diagnóstico de sida o con una situación de inmunodeficiencia grave (CD4+ <100 cels/ μ L) al diagnóstico de la infección por VIH, y determinar los factores asociados al desarrollo de eventos sida y no sida. . Pare ello contamos con su consentimiento que ya firmó en el momento de inclusión en la cohorte Co-RIS y en la que Vd. está participando voluntariamente desde hace varios años.

Como novedad, con el presente estudio pretendemos conocer la calidad de vida, en el momento actual en la población a estudio que ha sobrevivido durante más de 10 años al diagnóstico de sida y que continúan en seguimiento activo en la Co-RIS. La Organización Mundial de la Salud considera importante conocer la calidad de vida dentro de los objetivos de la OMS "90,90,90" (90% de pacientes infectados por VIH diagnosticados de la infección; 90% recibiendo tratamiento antirretroviral; 90% con carga viral indetectable). En los últimos meses, la OMS ha incorporado “el cuarto 90” que consiste en un 90% pacientes con infección por VIH con buena calidad de vida. Para

Generalitat Valenciana – Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública
Hospital General Universitario de Alicante
Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL) – Fundación FISABIO

evaluar su calidad de vida necesitamos su firma de un nuevo consentimiento informado, ya que es una novedad en el proyecto Co-RIS.

¿CUÁL ES EL OBJETIVO DEL PROYECTO?

Con el desarrollo del presente proyecto de investigación se pretende describir la calidad de vida, el estado inmunológico, el control de la carga viral y la presencia de enfermedades asociadas a la infección por VIH en personas que han sobrevivido durante más de 10 años al diagnóstico de sida y que continúan en seguimiento activo en la cohorte de la Red de Investigación en Sida (Co-RIS), y determinar los factores asociados a mortalidad y enfermedades asociadas a la infección por VIH.

¿CÓMO SE VA A REALIZAR EL ESTUDIO?

La duración del estudio se prolongará durante un periodo de tiempo de 12 meses. Una vez firmado el consentimiento informado para conocer su calidad de vida, tendrá que cumplimentar un cuestionario de calidad de vida, denominado MOS-HIV, que ha sido validado en población española con infección por VIH. Este cuestionario lo podrá realizar por vía telemática y de forma anonimizada, mediante un código alfa-numérico. En el caso, de que Vd. lo necesite, un miembro del equipo de investigación le ayudará a cumplimentarlo. En la realización del cuestionario usted tardará unos 5 minutos.

Como Vd. conoce, en el momento del diagnóstico de su infección firmó el consentimiento informado de la cohorte de la Red de Investigación en Sida (Co-RIS) en que ceden los datos anonimizados de su evolución a los investigadores de la Co-RIS, de esta base de datos se recogerán datos clínicos y analíticos.

¿QUÉ BENEFICIOS PUEDO OBTENER POR PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Usted recibirá el mismo tratamiento y atención médica participe o no en el proyecto. En consecuencia, no obtendrá ningún beneficio directo con su participación. No obstante, la información que nos facilite, así como la que se obtenga de los análisis que se realicen, pueden ser de gran utilidad para mejorar el conocimiento que tenemos hoy día sobre el VIH y ello permitirá idear formas de prevención, manejo y tratamiento mejores que las que poseemos en la actualidad.

Por su participación en el estudio no obtendrá compensación económica.

¿QUÉ RIESGOS PUEDO SUFRIR POR PARTICIPAR EN EL ESTUDIO?

Generalitat Valenciana – Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública
Hospital General Universitario de Alicante
Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL) – Fundación FISABIO

No tendrá ningún riesgo.

¿QUÉ DATOS SE VAN A RECOGER?

Datos sobre calidad de vida.

¿CÓMO SE TRATARÁN MIS DATOS PERSONALES Y CÓMO SE PRESERVARÁ LA CONFIDENCIALIDAD?

La recogida, tratamiento y uso de los datos requeridos por este estudio se hará de acuerdo a lo estipulado en la Ley orgánica 3/2018 de 5 de diciembre de protección de datos de carácter personal y su reglamento de desarrollo, en su caso (Real Decreto 1720/2007), y de acuerdo al Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias y los órganos de asesoramiento del Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), cuando lo precisen, para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. El Investigador, cuando procese y trate sus datos tomará las medidas oportunas para protegerlos y evitar el acceso a los mismos de terceros no autorizados.

Usted puede ejercer los derechos de acceso (pedir información sobre la información suya que hay guardada en la base de datos), de oposición (negarse a dar los datos), de cancelación (solicitar que se destruyan los datos) y rectificación (si con el tiempo se modifica algún dato o se detecta algún error). Puede revocar el consentimiento para el tratamiento de sus datos personales dirigiéndose al investigador.

Además de estos derechos, y de acuerdo al RGPD, usted también puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio. Le recordamos que los datos no se pueden eliminar aunque deje de participar en el estudio para garantizar la validez de la investigación y cumplir, si fuera el caso, con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.

Tanto el Centro como el Promotor son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica. Los

Generalitat Valenciana – Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública
Hospital General Universitario de Alicante
Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL) – Fundación FISABIO

Comités de Ética de la Investigación, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección y el personal autorizado por el Promotor, únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio clínico y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (siempre manteniendo la confidencialidad de la información).

Los investigadores están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 25 años tras su finalización. Posteriormente, su información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el promotor para otros fines de investigación científica si usted hubiera otorgado su consentimiento para ello, y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.

Si realizáramos transferencia de sus datos codificados fuera de la UE a las entidades de nuestro grupo, a prestadores de servicios o a investigadores científicos que colaboren con nosotros, los datos del participante quedarán protegidos con salvaguardas tales como contratos u otros mecanismos por las autoridades de protección de datos. Si el participante quiere saber más al respecto, puede contactar con Marcos Díez, Teléfono: 965913575.

¿CON QUIÉN PUEDO CONTACTAR EN CASO DE DUDA?

Si Vd. precisa mayor información sobre el estudio puede contactar con el Dr. Joaquín Portilla, Teléfono: 965913575, o los médicos responsables del seguimiento su infección en el Hospital donde recibe tratamiento.

Firmado:

Fecha: