

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**CAUSAS DE MUERTE Y PREDICTORES DE MORTALIDAD EN PACIENTES
CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA
(VIH) EN LA ERA POST-TERAPIA ANTIRRETROVIRAL COMBINADA**

TESIS DOCTORAL

**PRESENTADA POR:
CRISTINA LÓPEZ RODRÍGUEZ**

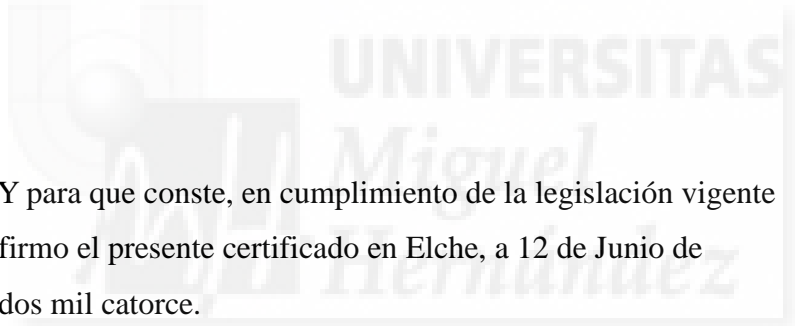
**DIRIGIDA POR:
DRA. Dña. MARÍA DEL MAR MASIÁ CANUTO
DR. D. FÉLIX GUTIÉRREZ RODERO**

ALICANTE-2014

FÉLIX GUTIÉRREZ RODERO, Profesor Titular de Medicina de la Universidad Miguel Hernández y Jefe de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Elche,

CERTIFICA:

Que la presente tesis titulada “Causas de muerte y predictores de mortalidad en pacientes con infección por el VIH en la era post-terapia antirretroviral combinada ” ha sido realizada bajo su dirección por la licenciada en Medicina y Cirugía D^a. Cristina López Rodríguez para optar al grado de Doctora.



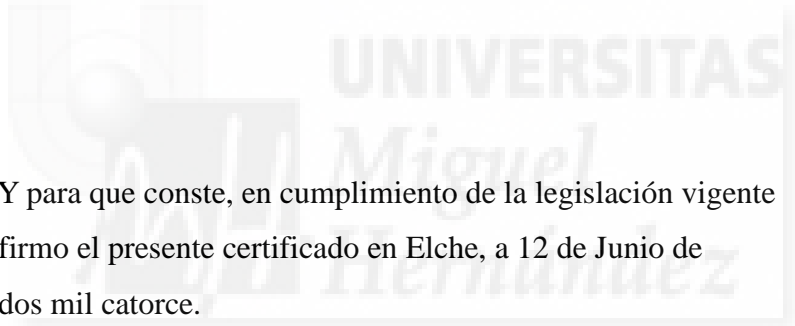
Y para que conste, en cumplimiento de la legislación vigente firmo el presente certificado en Elche, a 12 de Junio de dos mil catorce.

Fdo. Prof. Félix Gutiérrez Rodero

MARÍA DEL MAR MASIÁ CANUTO, Doctora en Medicina, Profesora Asociada de la Universidad Miguel Hernández y Facultativo Especialista de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Elche,

CERTIFICA:

Que la presente tesis titulada “Causas de muerte y predictores de mortalidad en pacientes con infección por el VIH en la era post-terapia antirretroviral combinada ” ha sido realizada bajo su dirección por la licenciada en Medicina y Cirugía D^a. Cristina López Rodríguez para optar al grado de Doctora.



Y para que conste, en cumplimiento de la legislación vigente firmo el presente certificado en Elche, a 12 de Junio de dos mil catorce.

Fdo. Dra. María del Mar Masiá Canuto

Ni la sociedad, ni el hombre, ni ninguna otra cosa deben sobrepasar, para ser buena, los límites establecidos por la naturaleza.

Hipócrates

**A mis padres, que me dieron alas para volar,
a mi hermana,
a mis abuelos,
a mis primas y tíos,
a mis sobrinos Daniel y Sara,
que mientras realizaba esta tesis aprendieron a andar.**

A todos los que llenan y llenarán mi vida de buenos momentos

AGRADECIMIENTOS

En estas páginas es donde uno tiene la libertad suficiente para recordar a todas aquellas personas que durante todos estos años han contribuido a que haya llegado hasta aquí.

Las primeras líneas me gustaría dedicarlas a mis padres, en recuerdo de gratitud y de afecto por la ternura con que rodearon mi juventud, y a los que debo todo lo que soy, y a mi hermana, mis primas y abuelos, que han sido el pilar fundamental de mi vida durante todos estos años. Ellos han sido los que siempre han estado apoyándome y me han dado la oportunidad de desarrollar mi carrera profesional con su esfuerzo y amor incondicional.

No puedo dejar de recordar tampoco a mis amigos más íntimos que han sido y son una parte imprescindible de mi vida, con los que he crecido y con los que me he desarrollado como persona, y me han acompañado siempre en los buenos y malos momentos en este camino. En especial a Mayte, Irene, María y J. Alberto por haber estado ahí en los momentos mejores y peores de mi vida y por todas nuestras vivencias.

También tengo mucho que agradecer a Miguel por compartir todos los años de residencia, años difíciles y excitantes a la vez, pero llenos de novedades por lo que supone el inicio de la profesión. Él ha sido un apoyo imprescindible para mí durante todos estos años, por impulsarme para realizar esta tesis y por la infinidad de momentos de felicidad compartida.

A Jose, por habernos reencontrado, por su saber escuchar, experiencias, conversaciones y risas, por haberme tendido su mano para que me levantara y cambiara de actitud y enseñarme a dejar que la vida te sorprenda sin esperar y luchar cada día para ser mejor persona, y a Jose Miguel y Victoria, por su gran ayuda en la recta final de esta tesis.

Mi interés por la ciencia, no recuerdo exactamente cuándo empieza, pero sí el día que mis padres me regalaron mi primer microscopio. Mi ilusión por los microorganismos y las enfermedades infecciosas viene de la infancia, por lo que es a ellos a los que debo agradecer que me guiaran por este camino. Y también al destino, que me permitió poder cambiar mis estudios universitarios que había iniciado en Químicas, y se me abrieran las puertas de la Medicina. Uno de los días más felices de mi vida y que aún recuerdo estando en la pastelería de mis padres.

Durante la fase de la residencia también he de agradecer sus enseñanzas a todos los compañeros del servicio donde me formé como residente y posteriormente como adjunta, el Servicio de Infecciosas del Hospital General Universitario de Alicante, junto con los que tantas horas de guardia he pasado. De todos ellos guardo un cariñoso recuerdo, especialmente de la Dra. Merino, que ha sido siempre mi ejemplo a seguir, el Dr. Torrús que me impulsó a desarrollarme en el campo de la Medicina Tropical y el Dr. Portilla que asistió a mi despertar como médico y me guió en los primeros pasos por el mundo laboral y del conocimiento del VIH. También quiero mostrar mi agradecimiento al Dr. Boix por su sabiduría y enseñanzas, como el triángulo de Davis.

Después de varios años de andanzas por el extranjero y diferentes hospitales y en una nueva etapa de mi carrera, el Dr. Félix Gutiérrez, me ayudó a conseguir una plaza como médico adjunto al Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Elche, donde he desempeñado mi profesión los últimos años durante los cuales he combinado la realización de ésta tesis y la asistencia de pacientes en la unidad. Él me ha mostrado el conocimiento de un campo de la medicina que era desconocido para mí hasta el momento, como es la Investigación. Una gran oportunidad para tener una nueva perspectiva para la comprensión de la medicina basada en la evidencia, la importancia de la investigación en la práctica clínica y la lectura crítica de los artículos científicos en el aprendizaje de las enfermedades infecciosas y por enseñarme a escuchar, por sus consejos y reflexiones compartidas.

A Mar Masiá por su imprescindible apoyo lleno de cariño en la realización de la tesis, sus enseñanzas en el campo de la estadística, por animarme a continuar con la tesis en los momentos duros y sus consejos y enseñanzas en la práctica clínica diaria con los pacientes en la unidad; y a Sergio, por su apoyo personal y técnico durante estos años, y por su compañerismo.

Al Dr. Ramos, que me abrió por primera vez la puerta de la Cooperación Internacional en Etiopía, una de las experiencias más gratificantes de mi vida y que me ha permitido desarrollarme profesional y personalmente en el campo de la Medicina Tropical y la Cooperación Internacional.

A Araceli y Fernando, por su inestimable ayuda y su infinita paciencia y por su dedicación en la recogida de información, sin cuya colaboración habría sido imposible terminar este trabajo.

Por último, en este ámbito, quiero agradecer a todo el equipo de la UEI del Hospital de Elche por su acogida durante estos años y los buenos momentos compartidos en el Hospital de Día, y el apoyo profesional y humano que me han dispensado todos estos años.

Finalmente, mi más sincero agradecimiento a mis tutores, al Dr. Gutiérrez, y la Dra. Masiá, que me impulsaron a realizar la tesis doctoral, una "asignatura pendiente" que gracias a ellos se ha hecho realidad, gracias por vuestra paciencia, dedicación y motivación.

INDICE DE ABREVIATURAS

- CDC:** Centers for Disease Control
- Clcr:** aclaramiento de creatinina
- CODE:** Coding of Death in HIV Project
- CV:** cardiovascular
- DM:** diabetes mellitus
- ECC:** enfermedad cardíaca coronaria
- ECV:** enfermedad cardiovascular
- EHT:** enfermedad hepática terminal
- ENOS:** enfermedades no defintorias de Sida
- ERC:** enfermedad renal crónica
- ERT:** enfermedad renal terminal
- FG:** filtrado glomerular
- FRCV:** factores de riesgo cardiovascular
- HDL-c:**HDL colesterol
- HTA:** hipertensión arterial
- IAM:** infarto agudo de miocardio
- IL-6:** interleuquina 6
- IMC:** índice de masa corporal
- IP:** inhibidores de la proteasa
- ITIAN:** inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleósidos
- ITIANN:** inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos nucleósidos
- LDL-c:** LDL colesterol
- MDRD:** filtrado glomerular estimado con el índice *modification diet renal disease*
- PCR:** proteína C reactiva
- Sida:** síndrome de la inmunodeficiencia adquirida
- TAR:** terapia antirretroviral de gran actividad
- TNF:** factor de necrosis tumoral
- UDVP:** usuario de drogas por vía parenteral
- VHB:** virus de la hepatitis B
- VHC:** virus de la hepatitis C
- VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana

INDICE GENERAL

I. INTRODUCCIÓN	1
1 Mortalidad global asociada a la infección por el VIH	
2 Mortalidad por VIH/SIDA en España. Evolución 1981-2010	
3 Terapia antirretroviral y mortalidad	
4 Terapia antirretroviral e infecciones oportunistas	
5 Terapia antirretroviral y comorbilidad	
5.1 Morbilidad hepática	
5.2 Nefropatía asociada al VIH y enfermedad renal terminal	
5.3 Morbilidad cardiovascular	
5.4 Neoplasias	
5.4.1 Neoplasias asociadas al Sida	
5.4.2 Neoplasias no asociadas a Sida	
II. FUNDAMENTO	28
III. OBJETIVOS	33
IV. PACIENTES Y MÉTODOS	36
1 Ámbito	
2 Población a estudio	
3 Diseño	

4 Recogida de los datos y definiciones

4.1 Recogida de los datos

4.2 Variables

5 Determinación de la causa de muerte

6 Análisis estadístico

V. RESULTADOS..... 45

1 Descripción de la muestra a estudio

1.1 Características generales de los *exitus*

2 Causas de muerte

3 Análisis de las causas de muerte por periodos

3.1 Causas de mortalidad por periodos

3.2 Características de los pacientes fallecidos por periodos

4 Análisis de las causas de muerte (Sida/ENOS)

4.1 Características de los pacientes fallecidos por Sida y ENOS

4.2 Causas de mortalidad por ENOS

4.3 Causas de mortalidad por Sida

4.4 Características de los pacientes fallecidos de causas no naturales

4.5 Causas de mortalidad en pacientes suprimidos virológicamente en el momento del *exitus*

5 Factores predictores de mortalidad

5.1 Análisis de casos y controles

5.1.1 Diferencias en las características epidemiológicas, biológicas y clínicas de los casos y controles

5.1.2 Diferencias en las variables analíticas y antropométricas entre los casos y los controles

5.1.3 Análisis multivariante de los predictores de mortalidad

5.2 Análisis de muerte por Sida

5.2.1 Diferencias en las variables epidemiológicas, biológicas y clínicas de los pacientes fallecidos por Sida y los controles

5.2.2 Diferencias en las variables analíticas y antropométricas de los pacientes fallecidos por Sida y los controles

5.2.3 Análisis multivariante de los predictores de mortalidad

5.3 Análisis de muerte por ENOS

5.3.1 Diferencias en las variables epidemiológicas, biológicas y clínicas de los pacientes fallecidos por ENOS y los controles

5.3.2 Diferencias en las variables analíticas y antropométricas de los pacientes fallecidos por ENOS y los controles

5.3.3 Análisis multivariante de los predictores de mortalidad

VI. DISCUSIÓN..... 102

VII. CONCLUSIONES117

VIII.BIBLIOGRAFÍA..... 121



I. INTRODUCCIÓN

1. Mortalidad global asociada a la infección por el VIH

2. Mortalidad por VIH/Sida en España. Evolución 1981-2010

3. Terapia antirretroviral y mortalidad

4. Terapia antirretroviral e infecciones oportunistas

5. Terapia antirretroviral y comorbilidad

5.1 Morbilidad hepática

5.2 Nefropatía asociada al VIH y enfermedad renal terminal

5.3 Morbilidad cardiovascular

5.4 Neoplasias

5.4.1 Asociadas al Sida

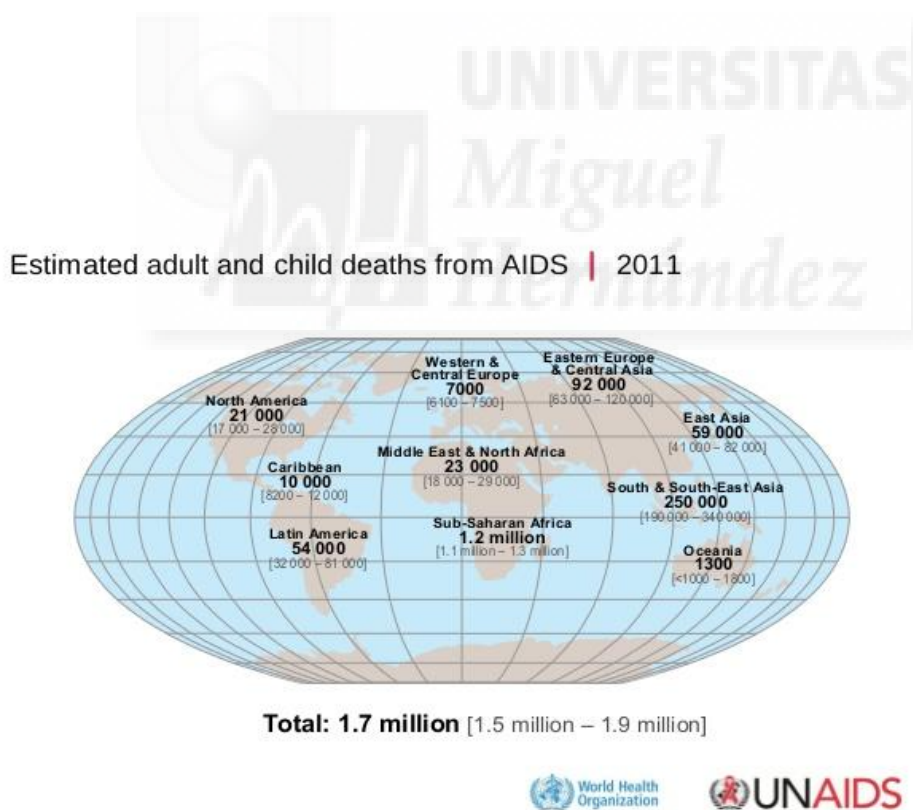
5.4.2 No asociadas al Sida



1 MORTALIDAD GLOBAL ASOCIADA A LA INFECCIÓN POR EL VIH

En la era de la terapia antirretroviral combinada (TAR), la mortalidad y la incidencia de nuevas enfermedades definatorias de Sida han descendido substancialmente en los pacientes con infección por el virus del VIH con acceso al TAR (1-4). Según los datos de ONUSIDA en 2011 se calcula que 34 millones de personas viven con el VIH en el mundo, 2,5 millones de personas contrajeron la infección por el VIH en ese año y 1,7 millones de personas fallecieron a causa de enfermedades relacionadas con el Sida; 1,5 millones de adultos y 230.000 menores de 15 años (Figura 1). En el año 2011 y 2012, el número de personas con acceso al TAR ha aumentado en un 63% a escala mundial. Las muertes relacionadas con el Sida se redujeron en más de un 25% entre 2005 y 2011 a nivel mundial. En 2011, se registraron más de 500.000 muertes menos que en 2005.

Figura 1. Muertes estimadas en adultos y niños por Sida en 2011



Mientras que la mortalidad precoz era casi segura en los comienzos de la epidemia del Sida, la introducción del TAR en 1996 resultó en una importante disminución en la morbimortalidad (2,3,5).

Se ha descrito en estudios de cohortes de pacientes con infección por el VIH un descenso en la proporción de muertes atribuidas al Sida, reflejando la mejoría del pronóstico en la era TAR (2,6). El TAR continúa reduciendo las tasas de mortalidad atribuible a la infección VIH-1 en países desarrollados y ésta puede estar ahora más cerca de la mortalidad de la población general no infectada (7). Sin embargo, es probable que incluso con el manejo del VIH con los estándares actuales, exista un exceso de mortalidad a largo plazo debido a los problemas de toxicidad, resistencia, y adherencia al tratamiento (8). Consecuentemente, los patrones de morbilidad y de mortalidad están cambiando entre la población infectada (9).

El foco de preocupación ha cambiado de infecciones oportunistas relacionadas con la inmunodeficiencia o neoplasias asociadas al Sida, a problemas relacionados con el TAR (incluyendo toxicidades, interacciones con fármacos, o resistencia a antirretrovirales), y más recientemente, a las comorbilidades, denominadas enfermedades no asociadas al Sida o eventos no Sida (ENOS). Dichas comorbilidades a menudo ocurren secuencialmente o concurrentemente, y pueden ser la consecuencia de un estado de inflamación crónica debido a la infección por el HIV, el estilo de vida y la edad, y la toxicidad a largo plazo del TAR (9).

Las tasas de muerte más bajas por las enfermedades asociadas al Sida en los últimos años se atribuyen principalmente a la efectividad de los nuevos fármacos antirretrovirales. Estos avances en el tratamiento han transformado la infección por el VIH de ser una enfermedad mortal, que era la realidad de los pacientes antes del advenimiento del tratamiento combinado, en una enfermedad crónica a largo plazo.

En un estudio realizado en Canadá en pacientes naïve que iniciaban el TAR entre 1993-2004 cuyo objetivo primario era analizar todas las causas de mortalidad estratificada por periodos (10), se pusieron de manifiesto los avances logrados desde la era pre-terapia antirretroviral combinada hasta el desarrollo de la terapia combinada. En

la era precoz de la terapia antirretroviral, la monoterapia fue la principal forma de tratamiento. Desde el advenimiento de la terapia antirretroviral combinada, las combinaciones con la terapia triple se han convertido en el estándar de tratamiento de los pacientes con infección por el VIH en países desarrollados y han mejorado drásticamente los resultados de morbilidad obtenidos. Sin embargo, a pesar de los progresos realizados, los eventos relacionados con el Sida son todavía una causa de muerte muy común (8,11) en la era del TAR combinado, con una frecuencia que alcanza el 31% en la cohorte internacional D:A:D (12), el 40% en España (13) y Australia (14), el 46% en Reino Unido (15), y el 50% en los EEUU (16).

Varios estudios realizados en la última década han estimado las tasas de mortalidad por todas las causas en cohortes de pacientes con infección por el VIH y han encontrado que sus tasas de mortalidad son más altas que las de la población general (17,18), con una notable heterogeneidad entre cohortes, dependiendo de las características específicas de los participantes, y siendo más altas en aquellas cohortes con mayor representación de usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) (19). Otros estudios observaron una menor mortalidad en los años recientes con la mejoría de las terapias antirretrovirales, aunque cuando se analizaron los grupos específicos, por ejemplo UDVP, se encontró que el riesgo de mortalidad permanecía elevado (20). La mortalidad por todas las causas en personas con infección por el VIH en las cohortes españolas de la Red de Investigación del Sida (CoRIS y CoRIS-MD), entre 1997-2008 es casi seis veces mayor que en la población general de la misma edad y sexo (21). En un estudio reciente de la cohorte RIS (22) que comparaba las tasas de mortalidad de los pacientes de las cohortes CoRIS-MD y CoRIS con la población general (22), se ha visto que la mortalidad en personas con infección por el VIH sigue siendo 7 veces mayor que en la población general de la misma edad y sexo, con diferencias significativas dependiendo de la historia de Sida previo y la coinfección por el VHC (22). Un diagnóstico previo de Sida al inicio del TAR incluso en aquellos que alcanzan concentraciones de CD4 \geq 500 células/mm³ durante el tratamiento, se ha observado que aumenta el riesgo de mortalidad (23). Este hallazgo subraya la importancia de la detección precoz del VIH para mejorar los resultados del TAR, una cuestión que es también relevante en los países en vías de desarrollo. En un estudio en el que se pretendía identificar las circunstancias en las cuales los pacientes con infección por el VIH experimentarían tasas de mortalidad similar a la población general, se sugiere que además de la reconstitución del sistema

inmune son necesarios otros factores para reducir las tasas de mortalidad en personas con infección por el VIH (20).

Se han observado también diferencias notables en la mortalidad en pacientes con coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC): la mortalidad en personas sin VHC es 2 veces y media más alta que en la población general, mientras que las tasas de muerte en personas coinfectadas por el VHC son once veces más elevadas (21). En el estudio de Berenguer et al., que evaluaba las tendencias de mortalidad global y por causa específica estratificada por la infección por el VHC en una cohorte española, también se encontró un descenso general en la mortalidad en pacientes con infección por el VIH en TAR, pero sólo en personas con VHC negativos (24), y en un metaanálisis, donde se estimaba el efecto de la infección por el VHC en la progresión del VIH y la mortalidad global en la era pre-TAR y post-TAR, encontraron que el riesgo de mortalidad se había incrementado en pacientes con coinfección por el VIH/VHC en la era TAR (25). La alta mortalidad en estos pacientes podría ser explicada en parte por comportamientos de riesgo, factores asociados con el estilo de vida, y comorbilidades (26), pero algunos estudios no permiten extraer conclusiones de si el exceso de mortalidad está causado por el VIH o por factores no relacionados con el VIH (26). Sin embargo, en un estudio reciente se demostró que la supervivencia de los pacientes con infección por el VIH que habían iniciado el TAR y tenían carga viral indetectable y no presentaban comorbilidades o abuso de alcohol o drogas era casi idéntica a la población general sin comorbilidades o abuso de alcohol o drogas, indicando que las comorbilidades y las conductas adictivas, podrían explicar una gran proporción del exceso de mortalidad en las personas con infección por el VIH (27). En un estudio que comparaba las tasas de mortalidad en adultos con infección por el VIH en TAR combinado con la mortalidad en la población general, según el nivel de CD4 alcanzado y la duración de la exposición al TAR (23), se observó que aunque la mortalidad global fue más alta en los pacientes con infección por el VIH con acceso al TAR, en un subgrupo de pacientes con muy buen pronóstico, pacientes con CD4 \geq 500 células/mm³, la mortalidad alcanzaba el nivel de la población general después de 6 años del inicio del TAR.

En otro estudio se observó que los pacientes con infección por el VIH durante los 5 primeros años de la seroconversión, no presentaban diferencias en la mortalidad comparado con la población general, y en personas en TAR con alto número de CD4, la mortalidad asociada al VIH parecía ser similar a la observada en otros procesos crónicos (8). Este incremento en la esperanza de vida, junto con las comorbilidades a menudo asociadas con la infección por el VIH como la coinfección por VHB y VHC, alcohol, tabaco y uso de drogas, contribuían al aumento de la mortalidad por enfermedades no Sida (ENOS) (2,16). Los cambios en la mortalidad y esperanza de vida a lo largo del tiempo podrían reflejar no sólo la tolerabilidad y la disminución de los efectos adversos secundarios al tratamiento, sino también, reducciones en las tasas de discontinuación del tratamiento y no adherencia.

Como se ha observado en algunas cohortes, como ocurre en la cohorte suiza (9) y en la española (28), la comorbilidad y la multimorbilidad debido a enfermedades no Sida, particularmente diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, neoplasias no Sida y osteoporosis, son frecuentes en las personas con infección por el VIH y su importancia aumentará con la edad más avanzada de los pacientes. Algunos estudios observacionales han indicado que el riesgo de infarto de miocardio (IAM) se incrementa con cada año de TAR (29), y también se ha sugerido que las tasas de mortalidad causadas por cáncer y enfermedad cardiovascular se incrementarán más en los pacientes con infección por el VIH que en la población general a consecuencia de la activación inmune y el envejecimiento acelerado (30).

El *National Health and Nutrition Examination Survey* encontró en EE.UU. una prevalencia más alta de hipertensión, hipertrigliceridemia, y lipodistrofia en personas con infección por el VIH con edades mayores de 50 años, comparado con individuos controles sin infección por el VIH, y sugería que el VIH aceleraba la edad biológica (31). Sin embargo, el concepto de envejecimiento prematuro de las personas con infección por el VIH es controvertido, particularmente cuando se considera la investigación de los efectos de la edad en neoplasias no Sida (32). En un estudio en el que se comparaba la edad al diagnóstico para diferentes tipos de cáncer en personas con infección o no por el VIH, después del ajuste de las diferencias de edad entre los grupos,

se concluyó que su análisis no apoyaba el envejecimiento prematuro como causa de cáncer en personas con infección por el VIH (32).

La activación inmune residual y un estado de inflamación crónica asociado pueden añadir al riesgo de la edad, una mayor frecuencia de enfermedades no Sida también entre personas en TAR. En un estudio realizado en la cohorte suiza (9) en el que estudiaban la influencia de la edad en la epidemiología de las ENOS, se observó que las personas con valores de CD4 más altos, era menos probable que desarrollaran eventos asociados al VIH y ENOS, y era menos probable que murieran (9). El número absoluto de linfocitos CD4 circulantes es el marcador más comúnmente usado en la progresión del VIH y la reconstitución inmune después del TAR, ya que valores de CD4 más bajos predicen tanto enfermedades Sida como no Sida. Se ha descrito una aparente tendencia hacia la mejoría de la supervivencia entre aquellos con CD4 más altos, incluso entre aquellos pacientes no tratados con CD4 > 350/mm³. (33). Actualmente, en la mayoría de países desarrollados, la mortalidad en personas con infección por el VIH en TAR sigue siendo más alta que la población general incluso entre personas que experimentan buena respuesta inicial al TAR. Sin embargo, algunos subgrupos tienen un pronóstico más favorable, incluyendo hombres que tienen sexo con hombres (HSH) que iniciaron TAR, los que no han tenido un diagnóstico de Sida previo y las personas que han mantenido niveles elevados de CD4 con TAR durante más de 6 años (20). Más allá de la reconstitución inmune que se mide en la práctica rutinaria con el número de CD4, la reconstitución cualitativa de las células T puede, sin embargo, permanecer incompleta a pesar de los muchos años de tratamiento (34).

En este contexto, los datos exactos sobre las causas de muerte son de gran importancia y deberían ayudar a definir prioridades en la prevención y el manejo de las comorbilidades que pueden producir la muerte de los pacientes con infección por el VIH.

2 MORTALIDAD POR VIH/SIDA EN ESPAÑA. EVOLUCIÓN 1981-2010

Una de las fuentes de información empleada para vigilar la mortalidad por VIH/Sida es la Estadística de Mortalidad por Causas elaborada por el Instituto Nacional de Estadística (INE). Esta fuente tiene cobertura nacional y se obtiene de forma similar en todas las comunidades autónomas; no obstante, como limitación está el retraso en su publicación (35).

Los ficheros de datos de defunciones, para codificar la Causa Básica de la Muerte, utilizan la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE). Durante el periodo 1981-1999 se produjeron diversos cambios en los criterios de clasificación que han afectado a las defunciones por VIH/Sida. Inicialmente se utilizó la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª revisión (CIE-9), en la cual no existían códigos específicos para la VIH/Sida, dado que en 1975 cuando se estableció esta clasificación, la infección por el VIH era una enfermedad desconocida; no fue hasta el año 1989 cuando se definieron códigos específicos para registrar las muertes por VIH/Sida.

Por este motivo, hasta 1989 las defunciones por VIH/Sida se registraban en el grupo 279 (Trastornos del mecanismo de la inmunidad) y sus códigos (279.1, 279.3, 279.8 y 279.9). A partir de 1989, se establece que las muertes por VIH/Sida debían incluirse en uno de los siguientes códigos: 279.5 (Sida), 279.6 (complejo relacionado con el Sida) y 795.8 (VIH). Desde el año 1999 comienza a aplicarse la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª revisión (CIE-10), en la cual se han incluido códigos específicos para el VIH/Sida (B20, B21, B22, B23, B24 y R75), por lo que a partir del 2000 sólo se tienen en cuenta dichos códigos para el cálculo de la mortalidad.

En el año 2010 se produjeron en España un total de 382.047 fallecimientos de los cuales 1.020 (2,7 por 1.000) fueron por VIH/Sida. De éstos, 813 (79,7%) se produjeron en hombres y 207 (20,3%) en mujeres. La tasa de mortalidad global por VIH/Sida fue de 2,21 por 100.000 habitantes (Tabla 1).

Tabla 1. Defunciones totales, defunciones por VIH/sida, mortalidad proporcional por VIH/sida y tasa de mortalidad VIH/sida por 100.000 habitantes, total y por sexo. Año 2010

	Defunciones totales	Defunciones por VIH/sida	Defunciones por VIH/sida (‰)	Tasa de mortalidad VIH/sida por 100.000 habitantes
Hombres	198.121	813	4,1	3,58
Mujeres	183.926	207	1,1	0,89
Total	382.047	1.020	2,7	2,21

Fuente: Registro Nacional de Mortalidad. INE

La edad media de los fallecidos por VIH/Sida fue de 46,9 años (DE: 9,7), siendo superior en hombres (47,6 años; DE:9,8) que en las mujeres (44,2; DE:8,8) ($p < 0.05$).

Según grupos de edad, el mayor número de defunciones, 307 (30,1% del total de fallecidos), se registró en el grupo de 45-49 años, seguido del grupo de 40-44 años con 244 defunciones (23,9% del total). Este patrón se repite tanto en hombres como en mujeres. El número de fallecimientos y las tasas por grupos de edad se muestran en la (Tabla 2) y (Figura 2).

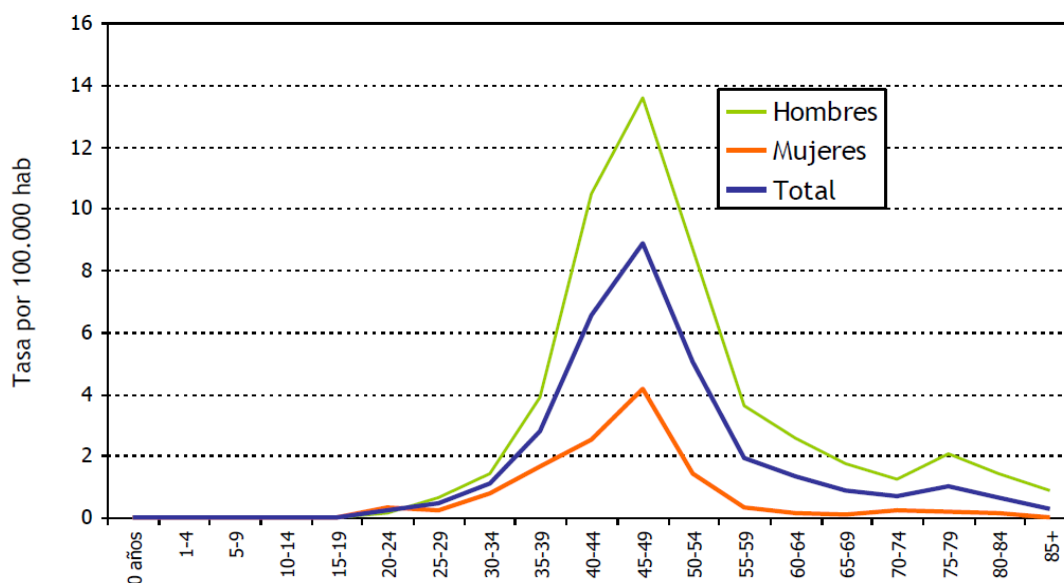
Tabla 2. Defunciones por VIH/sida. Número y tasas por 100.000 habitantes por sexo y grupos de edad.
Año 2010

Grupos de edad	Defunciones por VIH/SIDA					
	TOTAL (N)	Tasas por 100.000 hab	HOMBRES (N)	Tasas por 100.000 hab	MUJERES (N)	Tasas por 100.000 hab
0 años	-	-	-	-	-	-
1-4 años	-	-	-	-	-	-
5-9 años	-	-	-	-	-	-
10-14 años	-	-	-	-	-	-
15-19 años	-	-	-	-	-	-
20-24 años	6	0,23	2	0,15	4	0,32
25-29 años	15	0,46	11	0,66	4	0,25
30-34 años	44	1,10	29	1,41	15	0,78
35-39 años	111	2,80	79	3,87	32	1,66
40-44 años	244	6,55	198	10,45	46	2,51
45-49 años	307	8,89	235	13,59	72	4,18
50-54 años	153	5,01	131	8,67	22	1,42
55-59 años	50	1,91	46	3,60	4	0,30
60-64 años	32	1,32	30	2,57	2	0,16
65-69 años	18	0,87	17	1,75	1	0,09
70-74 años	12	0,68	10	1,25	2	0,21
75-79 años	17	0,99	15	2,05	2	0,20
80-84 años	8	0,64	7	1,44	1	0,13
>=85 años	3	0,29	3	0,89	-	-
TOTAL	1.020	2,21	813	3,58	207	0,89

Fuente: Registro Nacional de Mortalidad. INE



Figura 2. Tasas de mortalidad por grupos de edad, año 2010

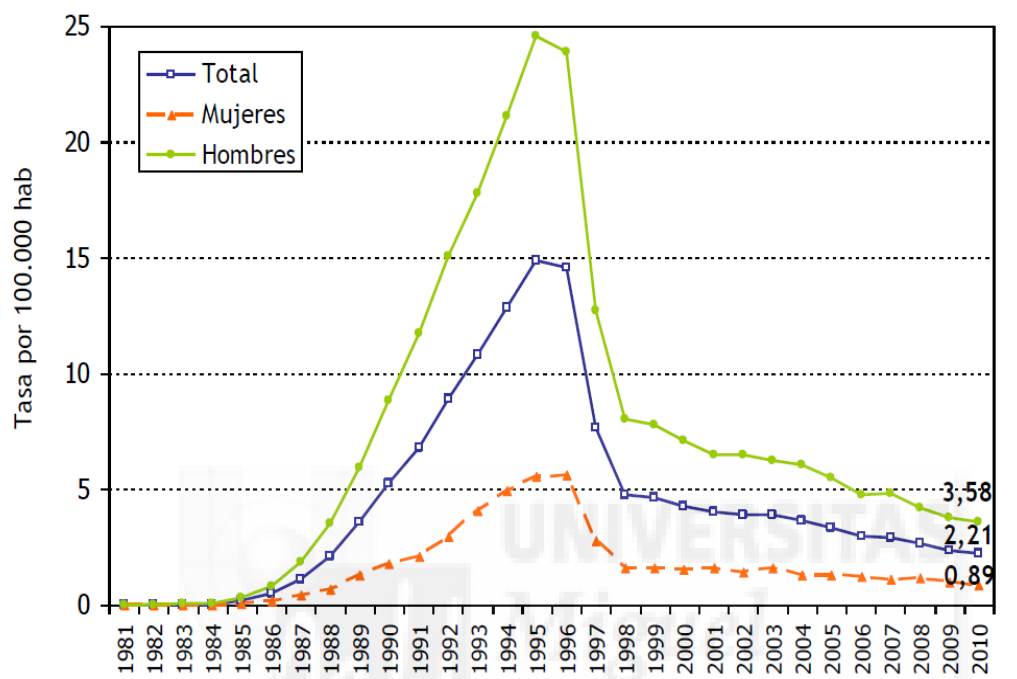


Fuente: Registro Nacional de Mortalidad. INE

Entre 1981 y 2010 se han producido en España un total de 54.246 fallecimientos por VIH/Sida, 81,1% en hombres y 18,9% en mujeres. El número de defunciones alcanzó su máximo en el año 1995, con 5.857 muertes. A partir de este año, los fallecimientos disminuyeron de forma muy importante hasta 1998 (descenso del 68%) y desde 1999 el descenso ha sido más lento. En el último año, el número de fallecimientos se redujo un 5,4%.

A lo largo del periodo la tasa de mortalidad ha sido, de forma continuada, más alta en hombres que en mujeres; el pico de mortalidad se alcanzó en 1995 cuando la tasa de mortalidad global fue de 14,9 por 100.000 habitantes (24,6 en hombres y 5,6 en mujeres) (Figura 3). Por lo tanto, se puede concluir que las tasas de mortalidad por VIH/Sida en nuestro país continúan con su tendencia descendente.

Figura 3. Tasas de mortalidad por VIH/Sida total y por sexos, 1981-2010



Fuente: Registro Nacional de Mortalidad. INE

3 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL Y MORTALIDAD

En Diciembre de 1995, se aprobó el primer inhibidor de la proteasa, saquinavir y a partir de 1996 se introdujo la entonces denominada terapia antirretroviral de gran actividad (TAR). La combinación de tres fármacos activos de al menos dos clases diferentes demostró supresión viral sostenida y drásticos beneficios en la mortalidad en los ensayos clínicos (36-38). Numerosos estudios observacionales realizados en diferentes países y continentes, confirmaron la mejoría en la mortalidad con el tratamiento antirretroviral combinado (TAR) comparado con las pautas anteriores de uno o dos fármacos (10,39-42).

En el año 2006, se estimó que el uso del TAR, la profilaxis de infecciones oportunistas, y la prevención de la transmisión materno-fetal solamente en los EEUU había contribuido a un beneficio de supervivencia acumulado de cerca de 3 millones de años para las personas con Sida (43). Usando los ensayos clínicos y los datos de las cohortes, modelos matemáticos estiman un aumento de la supervivencia a largo plazo de alrededor de 20 años en los pacientes con infección por el VIH con TAR (44).

Debido al creciente desarrollo y comercialización de nuevos fármacos, la eficacia del TAR para lograr la supresión viral en las personas infectadas ha mejorado progresivamente, incluso en pacientes tratados previamente con virus multirresistente a los fármacos más antiguos. Los inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de los nucleósidos (ITIANNs), como la etravirina, e inhibidores de la proteasa (IPs) de última generación, como darunavir, presentan actividad contra muchas cepas virales resistentes. Agentes de clases de fármacos más nuevas, como los inhibidores de la integrasa (ej. raltegravir) e inhibidores del CCR5 (ej. maraviroc) han demostrado eficacia para la terapia en pacientes con resistencia extensa a los fármacos usados en el pasado (44-50). La combinación de estos nuevos agentes mejora la eficacia, incluso en los pacientes más difíciles de tratar (51).

A pesar de que las tasas globales de morbilidad y mortalidad han disminuido drásticamente en las personas con VIH/Sida, una proporción substancial de estas muertes continúa siendo consecuencia directa del desarrollo del Sida, particularmente entre los pacientes que presentan cifras de linfocitos CD4 más bajas y los que se

diagnostican de forma tardía (52). Sin embargo, enfermedades crónicas que no eran consideradas tradicionalmente relacionadas con el VIH, como la enfermedad hepática, cardiovascular, cáncer, y renal, han emergido también como una causa importante de morbilidad y mortalidad (16,53). En un estudio sobre causas de muerte en pacientes con infección por el VIH que incluía 13 cohortes (54), 49,5% fueron atribuidas a Sida, seguido de neoplasias no Sida (11,8%), infecciones no Sida (8,2%), violencia y otras causas relacionadas con drogas (7,7%), enfermedad hepática (7%), y cardiovascular (6,5%).

Los sistemas de codificación, Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS, 9ª edición CIE-9 y 10ª edición CIE-10, pueden no reflejar los rápidos cambios recientes en nuestra comprensión de la patogénesis del VIH (2). Muchas enfermedades definitorias de Sida están pobremente identificadas en el CIE y algunas enfermedades (ej. enfermedades del sistema nervioso central) tienen una diferente etiología en pacientes con infección por el VIH y éstas, por lo tanto, no son clasificadas de forma adecuada. En algunos estudios, se ha trabajado con la hipótesis de que las asociaciones de las características de los pacientes con la mortalidad global pueden enmascarar diferentes asociaciones con las causas específicas de mortalidad (2).

Sin embargo, como los pacientes con infección por el VIH viven más tiempo, una proporción significativa de muertes en pacientes con infección VIH están ahora causadas por ENOS (30,55), muchas de las cuales están asociadas con la edad (30). Algunos estudios han sugerido el papel de la inmunodeficiencia para las ENOS (12,56). Actualmente, hay ensayos clínicos en infección VIH que utilizan criterios de valoración clínicos, como el ensayo SMART (*Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy*) y el estudio iniciado más recientemente, el estudio START (*Strategic Timing of Antiretroviral Therapy*), que incluye entre los criterios de valoración, la enfermedad no oportunista, por el hecho del incremento de la proporción de muertes que ocurren en pacientes sin Sida (16) y el posible papel de la inmunodeficiencia en el riesgo de tales eventos (12,56).

Existe una evidencia creciente de que el VIH incrementa el riesgo de otros eventos, además del Sida, como eventos cardiovasculares, renales, hepáticos y neoplasias, y la incidencia de estos eventos parece ser más alta que los eventos Sida, y ocurren con un recuento más elevado de linfocitos CD4 (57-59). Ésto puede estar en relación con la inmunodeficiencia e inflamación asociadas con la viremia no controlada y, por lo tanto, con la infección por el VIH(60). Es por ello, que los grandes ensayos clínicos incorporan ahora las ENOS como objetivos (61). Hay algunos estudios que han analizado los predictores de eventos no Sida en pacientes con infección por el VIH. En el estudio D:A:D se analizaron los eventos mortales observando el impacto de factores de riesgo modificables para muertes por enfermedad hepática, muertes de causa cardiovascular y neoplasias no Sida (62) y, consistente con los resultados de otros estudios (58), destacan la hipertensión y diabetes como factores de riesgo potencialmente modificables. En un estudio (58), se estimó que el desarrollo de un evento no Sida durante el seguimiento se asoció con un aumento del riesgo de mortalidad de casi 7 veces, consistente con resultados del estudio SMART y sugiriendo que los eventos no Sida tienen una contribución significativa a las hospitalizaciones y las muertes (57,63).

Sin embargo, el Sida continúa siendo una causa frecuente de muerte (52), particularmente debido al retraso del diagnóstico. Desde el inicio del TAR, la incidencia de los linfomas no Hodgkin (LNH) ha disminuido, pero menos que la incidencia de otras enfermedades definitorias de Sida. Aunque su pronóstico ha mejorado en la era TAR, el LNH es la causa más frecuente de muerte por Sida, y continúa siendo la causa de muerte más común en relación al cáncer en la era TAR (36% durante 1996-2006) (64-67). Por ejemplo, en un análisis reciente Europeo de pacientes con LNH asociados al Sida, 34% habían fallecido 1 año después del diagnóstico y 45% a los 5 años del diagnóstico (68). Antes del TAR, se demostró en HSH un aumento de tumores no Sida (linfoma Hodgkin y el cáncer anal). La mejoría en los regímenes TAR puede también tener un impacto mayor en la mortalidad del LNH, tanto por el descenso de la incidencia del LNH, como por el aumento de la supervivencia entre las personas con Sida que desarrollan LNH. Finalmente, cabe anticipar que la incidencia de cáncer se incrementará en paralelo con el envejecimiento de la población con infección por el VIH.

Debido a la mejoría drástica en la supervivencia de la población con infección por el VIH, es más frecuente que exista una exposición a largo plazo al VHC, y el desarrollo de complicaciones en la población coinfectada. Además, la progresión de la fibrosis en relación con el VHC se acelera con la coinfección por el VIH (69).

Las muertes cardiovasculares también podrían incrementarse en los próximos años, a medida que aumenta la edad de la población infectada por el VIH, y se acumula la exposición a las alteraciones lipídicas asociadas con el TAR. Afortunadamente, las nuevas combinaciones de fármacos tienen menores efectos secundarios metabólicos que aquellas que incluyen los inhibidores de la proteasa. Como sería esperable, el desarrollo de diabetes e hipertensión está asociado con eventos no Sida (58), y con un riesgo mayor de enfermedad cardiovascular (70), y junto con el tabaquismo, están potencialmente asociados con estilos de vida menos saludables que pueden aumentar el riesgo de otros eventos no Sida, como neoplasias o enfermedad hepática.

El aumento de la supervivencia de los pacientes con infección por el VIH tras el inicio de la terapia combinada, los cambios observados en las causas de mortalidad, como el aumento de las muertes cardiovasculares o las neoplasias no Sida, y el desarrollo de nuevas comorbilidades (ENOS), deberán tenerse en cuenta en los futuros objetivos de los estudios clínicos y nos sugieren que se deben establecer nuevas prioridades para el desarrollo y evaluación de las intervenciones que se realicen en estos pacientes, con el fin de mejorar su pronóstico a largo plazo.

4 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL E INFECCIONES OPORTUNISTAS

Dado su efecto en la reconstitución del sistema inmune, el TAR ha reducido ampliamente la incidencia de infecciones oportunistas (39). En un gran estudio retrospectivo, la incidencia de una de tres infecciones oportunistas mayores (neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, enfermedad por citomegalovirus y por *Mycobacterium avium complex*) disminuyó de 21.9 por 100 personas-año en 1994 a 3.7 por 100 personas-año a mediados de 1997. Ensayos clínicos randomizados y estudios de cohortes han demostrado una disminución de la mortalidad por Sida independiente del sexo, raza, edad y factores de riesgo para transmisión del VIH (36,40,41).

5 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL Y COMORBILIDAD

Además de su beneficio en la mortalidad, diversos estudios sugieren que el TAR podría disminuir la morbilidad no infecciosa asociada al VIH (16,71,72). En algunas cohortes se ha observado que en los pacientes con linfocitos CD4 > 350 células/mm³, las ENOS pueden ser más comunes y se asocian con tasas de mortalidad más altas que los eventos Sida (57). Los factores que independientemente predijeron mortalidad debida a ENOS en este estudio fueron la diabetes, la enfermedad avanzada, y la coinfección por el virus de la hepatitis B (VHB) y VHC. En dicho estudio se observó que el riesgo de mortalidad variaba según si se hubiera producido un evento Sida o no Sida previo. Cuando se comparaba el riesgo de mortalidad por todas las causas tras un evento no Sida grave y Sida hubo un gradiente de riesgo de muerte para los diferentes ENOS; el desarrollo de un evento hepático se asoció con un riesgo 14 veces mayor de mortalidad, mientras que los pacientes que desarrollaban un ictus o infarto agudo de miocardio (IAM) tenían 3 y 4 veces más riesgo de mortalidad. EuroSIDA está actualmente valorando todas las causas de muerte para estimar la contribución de eventos Sida y no Sida (y diferentes componentes de estos eventos) a la morbimortalidad (73).

En un estudio (72) que valoraba la incidencia de comorbilidades no relacionadas con VIH/Sida según el número de CD4 y el TAR en la práctica clínica en una cohorte de pacientes en seguimiento desde 1997 a 2006, se observó una fuerte relación entre el recuento actual de CD4 y los eventos no Sida. Entre aquellos pacientes con número de CD4 menor de 350 células/mm³, el TAR se asoció con un descenso significativo en la incidencia de comorbilidades no relacionadas con el VIH/Sida, pero no se vieron en

detalle otros predictores de estos eventos, aunque los resultados del estudio SMART y otros ilustran la considerable mortalidad después de los ENOS, comparado con eventos Sida (57,74). En otro estudio realizado por Ferry et al., encontraron que el recuento de linfocitos CD4, la edad, y también la carga viral fueron los predictores más fuertes para eventos clínicos no Sida graves, cuando se usaba una definición más global de eventos no Sida (75).

5.1 Morbilidad hepática

La coinfección por el VHC parece jugar un papel importante en el exceso de mortalidad por todas las causas y de causa hepática en pacientes con infección por el VIH. Aunque la mortalidad por todas las causas no difería significativamente entre coinfectados y mono infectados en la era Pre-TAR, se ha hecho significativamente más alta en personas coinfectados en la era Post-TAR (25,76). Las muertes de causa hepática son una de las causas más comunes de muerte en la era Post-TAR. Además de esto, las personas infectadas por el VIH y el VHC tienen tasas más altas de consumo de drogas, alcohol y tabaco que la población general. La coinfección por el VIH y el VHC tiene efectos perjudiciales en la historia natural de cada virus: la infección por el VIH puede acelerar la progresión del VHC (69), y se ha descrito mayor mortalidad en pacientes con infección por el VIH con coinfección por el VHC (25). En España, a pesar del descenso continuo de la coinfección por el VHC debido al descenso en la proporción de UDVP (77), la prevalencia de la infección por el VHC en pacientes con infección por el VIH permanece alta (21), y la mortalidad debida a la enfermedad hepática en la población con infección por el VIH parcialmente reemplaza la mortalidad anterior al TAR debida al Sida (21). Las muertes de causa hepática fueron la segunda causa más común de muerte en la CoRIS, y explican el 10% de los eventos (78,79). La mortalidad de causa hepática en los pacientes con infección por el VIH en CoRIS es casi diez veces mayor que en la población general de la misma edad y sexo, y existen notables diferencias si existe coinfección por el VHC (21). Mientras que no se observaron incrementos significativos en la mortalidad de causa hepática en personas sin infección por el VHC, la mortalidad de causa hepática es 22 veces mayor en personas con infección por el VHC comparado con la población general de la misma edad y sexo. En un estudio (76),

se observó que la mortalidad global por todas las causas en personas con infección por el VIH que presentaban coinfección por el VHC era catorce veces mayor que en la población general, mientras que era 4,4 veces mayor en pacientes no coinfectados. Basado en el análisis de los datos del CASCADE, desde 1997, cuando la combinación del TAR se hizo ampliamente disponible, los pacientes con coinfección por el VIH y el VHC han tenido un riesgo más alto de muerte de VIH y/o Sida, y de hepatitis y enfermedad hepática, comparado con los pacientes con infección sólo por el VIH (76).

Los pacientes con infección por el VIH que presentan coinfección por el VHB y VHC, presentan un riesgo incrementado de cirrosis (80-84), enfermedad hepática terminal (85,86) y hepatocarcinoma que se relaciona en pacientes coinfectados con menor supervivencia (87), y con una progresión más rápida (88). La proporción de muertes en relación a enfermedad hepática en pacientes VIH que fueron atribuidas a hepatocarcinoma aumentaron de un 15% a un 25% en Francia del 2000 al 2005 (89). Estos resultados se observaron también, en un estudio en España, donde la incidencia de hepatocarcinoma entre los pacientes con infección VIH se incrementó del 0,1 al 1,1 casos por 1000 personas año entre 1999 y 2009 (90). Casi todos los casos se asociaron con coinfección por el VHC. La infección crónica por el VHB y el VHC, también incrementa el riesgo de hepatotoxicidad en relación con el TAR. Se ha sugerido que el VHC se asocia con un riesgo aumentado de hepatotoxicidad para todos los regímenes de TAR (91,92). El VHC y VHB se asocian con un riesgo aumentado de lesiones hepáticas inducida por fármacos (93,94). Muchos antirretrovirales poseen una potente actividad dual frente al VIH y el VHB (tenofovir, lamivudina y emtricitabina), aunque se desconoce si la supresión viral a largo plazo de la infección VHB reducirá la morbilidad y la mortalidad asociada a la cirrosis descompensada y el hepatocarcinoma. Algunos expertos han recomendado el tratamiento precoz de la infección por VIH en pacientes con infección concomitante por el VHB con TAR con actividad dual (95).

En pacientes con coinfección por el VHC y VIH, el TAR se ha asociado con una reducción de las muertes por infecciones no oportunistas (96-97) y posiblemente con tasas de progresión más lenta a fibrosis hepática (96). De los 10 estudios que investigaban el efecto del TAR en el riesgo de enfermedad hepática, la mitad

informaban de una significativa asociación protectora; algunos expertos recomiendan el TAR precoz, independiente de los CD4 en pacientes con coinfección por el VHC (98).

5.2 Nefropatía asociada al VIH y enfermedad renal terminal

La prevalencia de aterosclerosis subclínica y enfermedad renal está aumentada en pacientes con infección por el VIH (99). La infección por el VIH está asociada con un riesgo incrementado de enfermedad renal crónica (ERC) y cuando no son tratados, ésta puede progresar rápidamente a enfermedad renal terminal (ERT) con un riesgo incrementado asociado de mortalidad (100). Aunque la nefropatía por el VIH está asociada con altas tasas de progresión renal, el VIH induce disregulación inmune, inflamación, actividad trombótica, y la toxicidad por el TAR todo puede contribuir a la aterosclerosis acelerada y la progresión de la enfermedad renal en esta población. En la población general, la proteinuria y el descenso de la tasa de filtrado glomerular (FG) estimado son factores de riesgo de muerte y enfermedad cardiovascular (ECV) (99). En pacientes con infección por el VIH, la enfermedad renal crónica (ERC) está asociada con enfermedad cardiovascular y con riesgo aumentado de muerte (99), con una tasa de progresión a ERT que puede ser considerablemente más alta en la raza negra (99). Los riesgos de mortalidad y progresión de enfermedad renal pueden diferir en relación con diferentes características clínicas y con la raza (100).

Hay algunos marcadores precoces de comorbilidades, que pueden ser útiles para identificar pacientes de riesgo y potencialmente contribuir con su control a disminuir la morbilidad y mortalidad asociada con estos eventos. Por ejemplo, la estimación del FG es usada para identificar a los pacientes con ERC (102). La presencia de alteraciones renales (proteinuria, descenso del FG) se asocia con un mayor riesgo de ERT (103-105) y de mortalidad (106,107).

En un estudio realizado en una cohorte inglesa (100) se demostró que el descenso del filtrado glomerular basal (FGB) es un factor de riesgo independiente para todas las causas de mortalidad y progresión a los estadios 4-5 de ERC, por lo que debería ser monitorizado estrechamente durante el seguimiento clínico. En este estudio, el FG <60 mL/minuto o ≥ 105 mL/minuto basal se asoció con mayor mortalidad. La asociación entre el FG y la mortalidad tiene forma de U, con ambos extremos superiores e

inferiores del FG asociados con un incremento de la mortalidad, con el riesgo más alto en aquellos con estadio de ERC 4-5 basales. El FG fue un importante predictor de progresión de enfermedad renal. La mortalidad fue más baja en pacientes con FG de 90-105 mL/minuto, mientras que aquellos con $FG \geq 105$ mL/minuto tuvieron un incremento significativo de muerte (100). Sin embargo, las ecuaciones de predicción del FG son inexactas con valores altos, y la alta tasa de FG puede reflejar hiperfiltración glomerular o mala salud en pacientes con disminución de la masa muscular (108). Ésto se apoya por la relación lineal entre un marcador alternativo de función renal, cistatina C (que no depende de la masa muscular) y la mortalidad (108). En el estudio SMART se observó que el FG estimado con la determinación de cistatina se asociaba estrechamente con los tres eventos clínicos de mortalidad, eventos cardiovasculares e infecciones oportunistas (109). Se ha visto en otros estudios que los factores de riesgo de ERC se asocian con valores más bajos de FG de cistatina y cistatina-creatinina comparado con los valores de FG estimados a partir de la determinación de la creatinina. La adición de la cistatina C puede, por tanto, mejorar la predicción del riesgo de mortalidad en relación a la creatinina (110). En otro estudio realizado en Ghana en pacientes con infección por el VIH, se observó que los factores de riesgo asociados con el deterioro de la función renal incluían una mayor edad, menor número de CD4 basales, estadio más avanzado de la enfermedad y sexo femenino (101). En este estudio se constató un incremento en el riesgo de muerte en pacientes con aclaramiento de creatinina (Clcr) por debajo de 90 mL/minuto (101). En el análisis de las curvas de Kaplan Meier se observó una tendencia significativa de incremento de la mortalidad en relación con el estadio de la ERC definida mediante el Clcr (101). En línea con los resultados de otros estudios, observaron que el riesgo de muerte se incrementaba con el descenso del Clcr basal y éste era predictor de mortalidad, independientemente de los CD4 basales y el estadio clínico. Los pacientes con $Clcr < 30$ mL/minuto tenían un riesgo incrementado de muerte aproximadamente 4 veces mayor, cuando se comparaban con aquellos sin deterioro de la función renal y esto era similar a los datos de la cohorte inglesa, e ilustraba la importancia del deterioro de la función renal como predictor independiente de desenlace fatal de la infección por el VIH (101).

Otros estudios han examinado el efecto sobre la mortalidad del deterioro de la función renal antes del inicio del TAR. En las mujeres con infección por el VIH, la ERC definida como $FG < 60$ mL/minuto en dos visitas consecutivas, fue un factor

independiente de riesgo de muerte (111). En el estudio FRAM, un FG estimado <60 mL/minuto se asoció con mortalidad sólo en el análisis univariante (112).

5.3 Morbilidad cardiovascular

Las estimaciones de la OMS en enfermedad cardíaca isquémica para 2030 predicen que estará entre las tres primeras causas de muerte en la población con infección por el VIH en países de baja renta (113). Dada la fuerte relación entre el VIH y el riesgo cardiovascular (RCV), su posible impacto en la supervivencia debe ser visto como un tema importante de salud pública para los próximos años. En las personas con infección por el VIH, todos los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos pueden actuar superpuestos en diferente grado al impacto de las variables relacionadas con el VIH, como los fármacos antirretrovirales y el VIH por sí mismo y el estado de inmunoactivación y pro-inflamatorio asociado que parecen tener un papel en la progresión de la arteriosclerosis. Los resultados de los estudios que han comparado los pacientes con y sin infección por el VIH y han realizado análisis ajustados por los FRCV clásicos sugieren que los fármacos antirretrovirales y el VIH per se, explican en gran medida el incremento del RCV. Además, las comorbilidades frecuentes en pacientes con infección por el VIH, y el VHC, pueden contribuir a incrementar el RCV por diferentes mecanismos (113). Así, la prevención activa, junto con un diagnóstico precoz y manejo de los FRCV como el tabaquismo, sobrepeso o hipertensión, deben ser integrados como parte de la asistencia sanitaria de los pacientes con infección por el VIH.

Las alteraciones metabólicas y otros FRCV clásicos son frecuentes en los pacientes con infección por el VIH. Como la incidencia de la ECV aumenta con la edad, se espera que su prevalencia aumente en el futuro, dado el éxito del TAR reduciendo los eventos Sida y la mortalidad. El papel del TAR es controvertido. Por un lado, se reconoce que su efecto supresor sobre la replicación viral podría ser beneficioso en la ECV. Sin embargo, algunos fármacos producen alteraciones metabólicas que podrían favorecer el desarrollo de arteriosclerosis.

En un estudio reciente de 15 ensayos clínicos se examinaron los efectos en los lípidos del TAR de primera línea (Hill 2009). Las pautas basadas en fosamprenavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, o efavirenz cuando se combinan con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) distintos a tenofovir se asociaron con elevaciones marcadas del colesterol. Por el contrario, las pautas basadas en atazanavir y darunavir indujeron menos alteraciones lipídicas. Asimismo, raltegravir y maraviroc parecen tener mínimo impacto en los lípidos. Los estudios poblacionales sugieren que la prevalencia de enfermedad cardíaca coronaria (ECC) e IAM está incrementada en personas con infección por el VIH comparadas con sus homólogos seronegativos o la población general (113). Además, se han encontrado más frecuentemente en las personas con infección por el VIH que en los controles, marcadores de aterosclerosis subclínica, como mayor grosor intima-media de la arteria carótida común e interna, placas coronarias, cambios electrocardiográficos de enfermedad cardíaca isquémica, y alteración de los parámetros de enfermedad arterial periférica (113). Finalmente, algunos estudios han confirmado que el mayor grosor íntima-media carotídeo de los pacientes con infección por el VIH en relación con los pacientes seronegativos, es independiente del uso del tratamiento antirretroviral, el nivel de viremia plasmática y el grado de inmunodeficiencia (113).

El mecanismo por el cual la infección VIH puede acelerar la aterosclerosis está aún bajo investigación. Los datos crecientes destacan las consecuencias de la inflamación y la activación inmune persistente en todas las personas con infección por el VIH, incluso en aquellos con supresión viral completa con terapia TAR, junto con el reconocimiento de un estado crónico de hipercoagulabilidad, puede contribuir al daño endotelial, con o sin afectación directa de daño viral (114). Otros factores que deberían ser considerados incluyen la edad, el hábito tabáquico, la dieta, el ejercicio, así como historia personal y familiar de enfermedad cardíaca coronaria, hiperlipemia, diabetes mellitus, e hipertensión (114).

Los resultados del estudio SMART y otros estudios de interrupción del TAR sugieren que una situación de inflamación persistente asociado con una replicación viral incontrolada puede ser importante en la patogénesis de los eventos cardiovasculares en las personas con infección por el VIH (61,62). En estos estudios, se ha puesto de

manifiesto que los marcadores de inflamación y coagulación (p.ej. IL-6, dímero D) se incrementan después de suspender el TAR en paralelo con elevaciones de la viremia en plasma (61,115). La activación inmune sistémica secundaria a la alta replicación viral, más que o además de la inmunodeficiencia, podría por tanto jugar un papel en las muertes debidas a causas cardiovasculares (2).

En el estudio CASCADE, el riesgo de muerte de causa cardiovascular es cuatro veces mayor con niveles elevados de RNA VIH en plasma ($\geq 5 \text{ Log}_{10}$) independientemente del TAR(116). Los investigadores afirmaban que iniciar la terapia antirretroviral con un recuento de CD4 por debajo de 500 células/mm³ parecía reducir el riesgo en comparación con no comenzarla. Sin embargo, con recuentos de CD4 entre 500 y 799 células/mm³, no se observó que el inicio del tratamiento tuviera beneficios evidentes en la amplia población de pacientes con CD4 situados en este rango.

El proceso inflamatorio inducido por el VIH podría ser uno de los principales mecanismos responsables del daño vascular en la población VIH. Con respecto a la disfunción inmune, un nadir de CD4 < 350 células/mm³ se ha asociado con un incremento de la rigidez arterial, que representa un factor de riesgo potencial para posterior desarrollo de ECV (117).

Como se ha comentado antes, la influencia del TAR en el RCV de los pacientes con VIH es todavía una cuestión debatida. Aunque se considera que el efecto neto es beneficioso, el tratamiento con algunos fármacos se ha relacionado en algunos estudios observacionales con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares. Así, en los estudios D:A:D y SMART se encontró una relación entre abacavir y riesgo IAM. Los resultados del estudio D:A:D claramente demuestran que la prevalencia de alteraciones lipídicas en los pacientes con infección por el VIH son más elevadas entre aquellos en TAR (23-55%) que en las personas naïve (8-15%). En este estudio, el TAR se asoció con un incremento relativo del 26% en la tasa de IAM por año de exposición (29), mientras que no hubo aumento en el riesgo de ECV grave con el tratamiento TAR a largo plazo en el *Veterans Affairs Research Initiative* (118). En el estudio SMART, un gran ensayo clínico diseñado para valorar las estrategias de interrupción del TAR, 2.720 pacientes que fueron asignados al brazo de interrupción del tratamiento, presentaron un

mayor riesgo de ECV comparado con el brazo de 2752 pacientes que continuaron el tratamiento (119). En la actualidad existe una intensa investigación en marcha para intentar distinguir la contribución independiente de la infección por el VIH y el TAR en la progresión de la arteriosclerosis y el desarrollo de ECV (120).

5.4 Neoplasias

5.4.1 Neoplasias asociadas al Sida

El sarcoma de Kaposi (SK), el LNH y el linfoma primario del sistema nervioso central fueron reconocidos de forma precoz en la epidemia del Sida como tumores malignos y fueron incluidos en las enfermedades definatorias de Sida en la definición de caso del CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) (121). Estas neoplasias definatorias de Sida están asociadas con el deterioro inmunológico en los pacientes con infección por el VIH no tratados, aunque se ha sugerido un papel patogénico directo de la infección por VIH. Con la generalización del TAR, la incidencia de SK y el linfoma han disminuido, y los resultados clínicos de los pacientes con estos tumores han mejorado con la recuperación de la inmunidad celular y la supresión viral (122). Sin embargo, el TAR ha tenido menos impacto en otras neoplasias definatorias de Sida, como el cáncer de cérvix invasivo, que continúa presentando tasas más elevadas en los pacientes con infección por el VIH comparado con la población general (122,123). Estos cánceres están asociados con la pérdida del control inmune de los virus oncogénicos, como el herpes virus tipo 8 asociado al SK, el virus de Epstein-Barr asociado al LNH, y el virus del papiloma humano para el cáncer cervical (67).

5.4.2 Neoplasias no asociadas a Sida

En contraste con las neoplasias definatorias de Sida, los cánceres no definatorios de Sida, han emergido como una causa importante de muerte en pacientes con infección por el VIH en la era del TAR (16,124). Se considera que el mayor riesgo de sufrir estas neoplasias está en relación con la inmunosupresión persistente, con las coinfecciones por virus oncogénicos y la alta prevalencia de factores de riesgo asociados con el cáncer (66). En una cohorte prospectiva observacional de más de 61.000 pacientes, la

incidencia de las siguientes neoplasias sólidas y hematológicas, fue significativamente más alta en la población de pacientes con infección por el VIH que en la población general: linfoma de Hodgkin (LH), leucemia, melanoma, y cáncer anal, vaginal, hepático, pulmonar, colorrectal y renal (125). De hecho, en otro estudio epidemiológico, la incidencia de LH y cáncer hepático, se incrementó en los últimos periodos del TAR (1996-2002) comparado con los periodos precoces (1991-1995) (65). Además, estas neoplasias (ej. cáncer pulmón y hepatocarcinoma) generalmente se presentan en gente más joven, con enfermedad más avanzada al diagnóstico, y se obtienen peores resultados que en los pacientes sin infección por el VIH (126). La carga global de muertes por cáncer hepático puede continuar aumentando en pacientes con Sida, lo que podría en parte deberse a la combinación de los efectos del uso del alcohol y de la coinfección por el VHB y VHC (127). Aunque se ha encontrado que los CD4 bajos son un factor de riesgo de neoplasias no definatorias de Sida (128), el impacto de la recuperación del sistema inmune con el TAR, no ha sido tan dramático como en las neoplasias definatorias de Sida. Las explicaciones potenciales de las tasas más altas de cáncer entre pacientes con infección por el VIH comparado con la población general incluyen supervivencia mayor de los pacientes con TAR, alta incidencia de infecciones por virus potencialmente oncogénicos: virus de Epstein-Barr, VHB, VHC, virus del papiloma humano, y alta prevalencia de tabaquismo y consumo de alcohol (129).

Las tasas de mortalidad por cáncer reflejan ambos, la mayor incidencia de cáncer y de la supervivencia después del diagnóstico de cáncer. La alta mortalidad por cáncer en los pacientes con Sida puede ser debida en parte al inadecuado acceso a los cuidados sanitarios o a los pobres resultados del tratamiento del cáncer (67,68). La prolongada duración del TAR, así como la exposición continuada a factores de riesgo de cáncer ambientales o de estilo de vida, puede cambiar los resultados del cáncer para las personas que sobreviven al Sida en la era TAR (67).



II. FUNDAMENTO

La mortalidad es universalmente vista como un indicador importante de la salud de la población.

En los últimos años, se han realizado muchos estudios sobre la mortalidad de los pacientes con infección por el VIH en diferentes cohortes europeas y americanas, que han puesto de manifiesto una disminución de la mortalidad global en la población con infección por el VIH (2). El principal objetivo de la mayoría de estos estudios no era la investigación de los factores de riesgo de mortalidad, sino describir las tendencias en las causas de mortalidad y en las tasas de mortalidad y la esperanza de vida de la población con infección por el VIH comparándola con la población general (8). Algunos estudios han analizado las comorbilidades de los pacientes infectados (9) o los efectos adversos del TAR, como la cohorte D:A:D, una cohorte prospectiva observacional europea, que se constituyó para describir los eventos cardiovasculares y la diabetes mellitus desde 1999, y otros eventos no Sida como la enfermedad renal, la enfermedad hepática y las neoplasias no Sida desde el año 2008.

Se ha observado que aunque las causas de muerte son similares en regiones donde el TAR está actualmente disponible, la distribución de las causas de mortalidad puede variar considerablemente entre países, teniendo en cuenta variables demográficas que pueden influir en la misma, y son probables variaciones regionales en la distribución de las causas de muerte, teniendo en cuenta la diferente prevalencia de comorbilidades, como la coinfección por el VHB y el VHC o factores de riesgo para cáncer o ECV, como el tabaquismo, y el diferente acceso al TAR. España es un país con una alta prevalencia de infección por el VHC en relación a los UDVP, y aunque esta incidencia ha disminuido, dado el descenso de consumo de drogas vía parenteral, todavía existe alta prevalencia de pacientes coinfectados. Es por tanto importante estudiar las tendencias en la mortalidad y sus causas tras la reducción de la drogadicción intravenosa porque estas diferencias geográficas pueden suponer cambios en los patrones de mortalidad. Los pacientes viven cada vez más tiempo, y la esperanza de vida en la población española es más elevada. Por otro lado, en nuestro entorno, hay una alta prevalencia de tabaquismo. Algunos cambios producidos en los últimos años, como el desarrollo de la ley antitabaco en Enero de 2011, y la reducción del consumo del

tabaco, podrían conllevar una reducción del riesgo de mortalidad en los próximos años, como reducción del cáncer de pulmón o las enfermedades cardiovasculares.

Se ha analizado la mortalidad de los pacientes con infección por el VIH en diferentes cohortes, realizándose estudios multicéntricos en los que participan diversos países. Muchos de estos estudios se han realizado en países con sistemas sanitarios diversos, por lo que el estudio de la mortalidad en España y en concreto en nuestra área, en la que existe un sistema sanitario universal, a diferencia de otros países puede ser de interés.

El estudio de una cohorte en un solo centro ofrece algunas ventajas sobre las multicéntricas, para estudiar la evolución de las causas de mortalidad. En primer lugar, los estudios de un solo centro pueden permitir realizar una revisión exhaustiva de las historias clínicas lo que podría aportar mayor información a la hora de analizar con mayor exactitud la causa de la muerte. Además, posibilitan la accesibilidad a los médicos clínicos responsables de la asistencia de los pacientes y eventualmente con los familiares de éstos para determinar la causa de la muerte y una evaluación más detallada de las comorbilidades. En tercer lugar, ofrece respecto a los estudios multicéntricos la ventaja de una relativa homogeneidad en los patrones de asistencia y sistema de registro de la información.

En la mayoría de las cohortes multicéntricas se analizan las causas de muerte basándose en informes remitidos por los distintos centros participantes a un centro coordinador que analiza los resultados obtenidos. En general la información se obtiene de forma estructurada, usando cuestionarios específicos o a partir del informe hospitalario. La mayor dificultad de acceso a las historias de los pacientes en los estudios multicéntricos puede suponer una limitación para resolver dudas o carencia de información en algunos registros.

Algunos estudios han clasificado las causas de mortalidad según el Sistema de Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE). El CODE (*Coding of Death in HIV Project*) (130) (<http://www.cphiv.dk>) es un sistema de codificación uniforme aplicado en estudios de pacientes con infección por el VIH, que incluye detalles en la recogida de los datos sobre las causas de muerte y los factores asociados y permite una mejor

codificación de las causas de muerte. Los sistemas de codificación específicos para pacientes con VIH se consideran cada vez más necesarios debido a que una proporción de muertes en personas con infección por el VIH son ahora causadas por ENOS; por otro lado, muchas enfermedades asociadas al Sida están mal identificadas en el CIE-10, y algunas enfermedades, (p.ej. las enfermedades del Sistema Nervioso Central), tienen diferentes etiologías en pacientes con infección por el VIH y no están cubiertas por lo tanto por el sistema CIE-10. El CODE es un sistema de codificación uniforme que puede ser aplicado en los estudios de pacientes con infección por el VIH, e incluye la recogida de numerosos datos sobre las causas de muerte.

Aunque hay numerosos estudios que han analizado las causas de mortalidad en pacientes con VIH/Sida, muy pocos han incluido información sobre el período post-TAR más reciente. Analizar los cambios en la mortalidad que se están produciendo en los últimos años tiene interés para conocer si los nuevos fármacos antirretrovirales más eficaces y más seguros han supuesto un cambio en los patrones de mortalidad respecto a la era del TAR precoz.

El conocimiento de los predictores de mortalidad tiene un interés evidente. Numerosos estudios de cohortes han identificado predictores robustos de mortalidad en pacientes con infección por el VIH/Sida, como el grado de inmunodeficiencia. En la era post-TAR, sin embargo, cada vez menos pacientes desarrollan Sida y en la mayoría de los tratados la concentración de linfocitos CD4 se recupera y alcanza concentraciones normales. Es por tanto importante, identificar otros factores que pueden contribuir y predecir mortalidad en nuestros días. La realización de estudios de casos y controles anidados en las cohortes constituyen un diseño epidemiológico muy empleado para estudiar la asociación de determinadas variables con la mortalidad. Las cohortes de un solo centro con acceso a las historias clínicas pueden permitir el acceso a variables que no siempre se recogen en las cohortes multicéntricas.

El estudio de las fases más precoces no sólo es esencial para comprender los factores implicados en la mortalidad de estos enfermos, sino que, además, permite conocer la situación basal que presentaban los pacientes antes de que intervengan los factores que se han implicado en la mortalidad. Este trabajo intenta contribuir por lo tanto a un mejor

conocimiento de los factores predictores de mortalidad en la medida que proporciona información sobre las causas de mortalidad, y las características que diferencian a los pacientes fallecidos de los controles a través del análisis de sus datos a la entrada en la cohorte.

Este trabajo fue ideado con el propósito fundamental de conocer cuáles son las causas de muerte en las personas con infección por el VIH en la era post-TAR y los factores predictores de mortalidad asociados, para definir prioridades en la prevención y en el manejo de los pacientes infectados.





III. OBJETIVOS

Objetivos planteados en el proyecto

Objetivo general:

Analizar los cambios en la mortalidad de los pacientes con infección por el VIH durante la era del TAR, y conocer las causas de muerte y los factores predictores de mortalidad en el momento actual.

Objetivos específicos:

1° Objetivo:

Describir las causas de muerte y las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes fallecidos con infección por el VIH de una cohorte hospitalaria en la era post-TAR.

2° Objetivo:

Comparar las causas de muerte entre los periodos 1998-2004 y 2005-2011 y las características diferenciales de los pacientes fallecidos en cada uno de los periodos y ver si difieren entre la era de TAR precoz y más reciente.

3° Objetivo

Comparar las características diferenciales de los pacientes fallecidos por Sida y los pacientes fallecidos por ENOS.

4° Objetivo:

Analizar los predictores de mortalidad en los pacientes fallecidos con infección por el VIH comparándolos con un grupo control de pacientes no fallecidos con infección por el VIH.

5° Objetivo:

Analizar los predictores de mortalidad por eventos Sida.

6° Objetivo

Analizar los predictores de mortalidad por ENOS.

Objetivos 1, 2 y 3:

Las causas de muerte se obtuvieron a través de la revisión de las historias clínicas, los informes médicos de las bases de datos electrónicas del hospital y, de forma puntual, de la información obtenida del médico responsable o de los familiares del paciente por contacto telefónico cuando por los métodos anteriores no se había podido conocer la causa. Se ha realizado un análisis general de las causas de muerte y las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes fallecidos.

En segundo lugar, se han comparado las causas de muerte y las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes entre dos periodos: 1° periodo o periodo de TAR precoz (1998-2004) y 2° periodo o periodo de TAR contemporáneo (2005-2011).

En tercer lugar, se ha realizado un estudio descriptivo de las causas de muerte en el periodo 1998-2011 en los pacientes fallecidos tanto por Sida como por ENOS, y se describen las diferencias entre los grupos respecto a las variables epidemiológicas, sociodemográficas, biológicas, exposición al tratamiento antirretroviral, tabaquismo o coinfección por el VHC.

Objetivo 4, 5 y 6:

Comparar las características de los pacientes con infección por el VIH que han fallecido con un grupo control de pacientes con VIH vivos y analizar los factores predictores de mortalidad en los mismos. Para ello, se han seleccionado 2 controles por caso, que son pacientes con infección por el VIH apareados por fecha de diagnóstico del VIH. Se eligieron controles que tuvieran una fecha de diagnóstico no superior ni inferior a 5 años con respecto al caso.



IV. PACIENTES Y MÉTODOS

1. Ámbito

2. Población a estudio

3. Diseño

4. Recogida de los datos y definiciones

5. Determinación de la causa de la muerte

6. Análisis estadístico



1 ÁMBITO

El Hospital General Universitario de Elche es un hospital de Área con Servicios de Referencia, que hasta 2011 atendía a una población de 325.000 habitantes de las localidades de Elche, Crevillente y Santa Pola, en la provincia de Alicante. A partir de 1 de Junio de 2010, con la apertura de otro Hospital en la Comarca del Vinalopó, la población se dividió y desde entonces tiene asignados 166.407 habitantes de Elche y Santa Pola, y es hospital de Referencia para el Sur de la provincia de Alicante en varias especialidades. En este centro se controla periódicamente a los pacientes con infección por el VIH del área asignada al hospital y referidos desde otras áreas. Dispone de una Unidad de Enfermedades Infecciosas y un Hospital de Día de Infecciosas donde son seguidos los pacientes.

2 POBLACIÓN A ESTUDIO

Se ha realizado un análisis retrospectivo entre 1998-2011 de las historias clínicas de los pacientes fallecidos de nuestra cohorte. Se han examinado las causas de mortalidad, y los factores asociados con la misma en 159 pacientes con infección por el VIH que habían fallecido de un total de 1070 pacientes adultos (≥ 18 años) incluidos en nuestra cohorte, que acudieron al menos una vez al centro en el periodo 1 Enero 1998 hasta 31 de Diciembre de 2011. La mediana de seguimiento fue 64,48 meses, 25,53 (DE 46,25) para los casos y 89,91 (DE 57,15) para los controles.

3 DISEÑO

Para determinar las causas de la muerte de los pacientes fallecidos en la cohorte se realizó un estudio retrospectivo.

Para conocer los factores predictores de mortalidad se diseñó un estudio de casos y controles. Se consideraron casos todos los pacientes que fallecieron con infección por el VIH durante el periodo de estudio. Se eligieron 2 controles por cada uno de los casos entre todos los pacientes con infección por el VIH no fallecidos, apareados por fecha de diagnóstico de la infección por VIH (+/- 5 años).

4 RECOGIDA DE LOS DATOS Y DEFINICIONES

4.1 Recogida de los datos

Todos los enfermos con infección por el VIH incluidos en la cohorte que fallecieron en el periodo 1998-2011 fueron evaluados. Se solicitaron las historias clínicas de los pacientes al Archivo de historias clínicas del hospital y a un archivo externo en el caso de los *exitus*.

4.2 Variables

La Unidad de Enfermedades Infecciosas dispone desde su creación de una base de datos (ACyH) en la que se incluyen todos los pacientes con diagnóstico de infección por el VIH. En esta base de datos se recogen diferentes tipos de variables. Las que se han analizado en este estudio han sido las siguientes:

- a) Variables sociodemográficas: edad, sexo, grupo de riesgo, fecha de muerte, país de origen.

- b) Variables relacionadas con la infección por el VIH: fecha del diagnóstico de la infección, carga viral plasmática del VIH a la entrada en la cohorte, carga viral desde la entrada en la cohorte hasta el *exitus* o la fecha de última visita, categoría del CDC (1992), y presencia o no de enfermedades definitivas de Sida. El término de Sida

previo se usó si el paciente tenía un diagnóstico previo de neoplasia o infección definitoria de Sida.

c) Variables relacionadas con el estadio inmunológico: linfocitos CD4 a la entrada en la cohorte, CD4 al inicio del tratamiento, linfocitos CD4 desde la entrada en la cohorte hasta el *exitus* o la fecha de última visita. El número de linfocitos CD4 al inicio del TAR fue determinado en base al valor más reciente de CD4 previo a la visita en la cual se registra el inicio del TAR.

d) Variables relacionadas con el TAR: exposición al TAR. Se consideró como expuestos a TAR a aquellos pacientes que habían recibido tratamiento antirretroviral en algún momento durante el seguimiento del paciente. No se tuvo en cuenta la suspensión ni el abandono del mismo. Se ha ignorado cualquier cambio, interrupción o fin de tratamiento desde el punto de partida. Se define TAR eficaz como exposición al TAR durante el seguimiento y carga viral suprimida al *exitus* o en la última visita en el caso de los controles (carga viral <400 copias/mL).

e) Variables relacionadas con las comorbilidades y hábitos tóxicos: tabaquismo, estado serológico del virus de hepatitis C (VHC) y hepatitis B (VHB). La coinfección por el VHC fue definida por la detección de anticuerpos para VHC y/o carga viral positiva para VHC. La coinfección por VHB fue definida por AgHBs positivo y/o carga viral positiva para el VHB.

La carga viral del VIH se midió desde 1996 con el test Cobas Amplicor HIV-1 Monitor (referencia 21118390123) con rango lineal: 400-750.000 copias/mL. A partir de 2007, comienza a usarse el test 03543005190 CAP/CTM HIV-1 48 TESTS IVD con rango lineal: 40-10E7 copias/mL. A partir de 2009 y hasta la fecha se trabaja con test 05212294190 CAP/CTM HIV-1 V2.0 48 TEST IVD con rango lineal: 20-10E7 copias/mL. En cuanto a las técnicas de VHC: Cobas Amplicor HCV Monitor desde el año 2000 con rango lineal: 600-700.000 UI/mL y a partir de 2007, comienzan con el test 03568547190 CAP/CTM HCV-1 TESTS IVD con rango lineal: 43-6,9x10E7 UI/mL.

f) Variables analíticas: Los datos analíticos basales fueron definidos como los primeros disponibles durante los primeros 12-18 meses a la entrada en la cohorte. La información

estaba disponible para la mayor parte de las variables en más del 50% de los controles, y en un tercio de los *exitus* aproximadamente. Algunas variables, como la tensión arterial y las muestras de orina, estaban recogidas en menos del 50% de los controles.

El FG se estimó a partir de la fórmula del índice modification diet renal disease (MDRD). El MDRD se calculó según la fórmula $186 \times [\text{Cr (mg/dL)}]^{-1,154} \times [\text{edad (años)}]^{-0,203} \times [0,742 \text{ si mujer}] \times [1,212 \text{ si raza negra}]$. El FG basal se estratificó en 4 categorías (>90 mL/min, 60-89 mL/min, 30-59 mL/min, ≤30 mL/min).

Se han analizado las diferencias entre diversas variables clínicas, como edad, sexo, país de origen, categoría de riesgo para la adquisición de la infección VIH, tabaquismo, exposición al TAR, coinfección por el VHC, tensión arterial sistólica y diastólica a la entrada en la cohorte, índice masa corporal (IMC) y peso del paciente recogidos durante los primeros 18 meses tras la entrada en la cohorte. Se han analizado también variables biológicas asociadas a la infección VIH, como CD4 y la carga viral, CD4 al inicio del TAR y nadir de CD4, y otras variables analíticas como la creatinina, el MDRD, proteinuria, albuminuria, cociente albúmina/creatinina y proteínas/creatinina en orina, glucemia, colesterol y triglicéridos a la entrada en la cohorte.

Para el cálculo de las personas-año se contabilizó el tiempo transcurrido desde la entrada en la cohorte hasta el fin del periodo de estudio (en los *exitus*, hasta la fecha de la muerte y en los controles, hasta la fecha de la última visita o pérdida de seguimiento).

5 DETERMINACIÓN DE LA CAUSA DE MUERTE

La información de las causas de la muerte se recogió retrospectivamente. Las causas de muerte se determinaron mediante la revisión de las historias clínicas, los informes médicos, la información obtenida del médico responsable o comunicación con la familia. Si el paciente había muerto en el hospital, la asignación de la causa de la muerte se realizó inicialmente mediante la revisión de los informes médicos. En el caso de que los informes no estuvieran disponibles o no fueran concluyentes, y el médico responsable o los familiares del paciente no pudieran precisar con certeza la causa final de muerte, ésta se consideró desconocida. Posteriormente, las causas de muerte asignadas fueron examinadas individualmente por dos revisores independientes, y cuando no existía acuerdo entre ellos, consensuada en una sesión clínica con la participación de al menos 3 médicos clínicos expertos en VIH.

Se compararon las características de los pacientes y las causas de muerte sucedidas en dos periodos: 1º periodo (TAR precoz, 1998-2004) y 2º (TAR contemporáneo, 2005-2011), y según la causa de la muerte hubiera sido por Sida o ENOS.

La causa de muerte fue definida como la principal condición que iniciaba la secuencia de acontecimientos que resultaba en muerte.

Las muertes fueron categorizadas como debidas a Sida si se demostraba enfermedad definitiva de Sida según la definición de caso de Sida publicada por el CDC de 1993, excluyendo $CD4 < 200$ células/mm³.

Las muertes de causa no Sida fueron categorizadas en 30 categorías específicas, siguiendo el sistema CODE (130). Para el análisis principal se agruparon las causas de muerte como Sida (CoDe 01), infecciones no-Sida (sepsis, endocarditis, neumonía) (CoDe 02), muertes de causa hepática (hepatitis y fallo hepático [CoDe 03 y 14]), neoplasias no Sida (CoDe 04), enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca/no especificada, y otras enfermedades cardíacas [CoDe 08, 09, 24]), enfermedad respiratoria (CoDe 13 y 25), insuficiencia renal (CoDe 15), muertes violentas (incluyendo accidente, suicidio y sobredosis [CoDe 16, 17 y 19]), y otras. Las

muerter debidas a enfermedad de Hodgkin fueron clasificadas como neoplasia no Sida (CoDe 04).

El tiempo de seguimiento fue calculado desde la fecha de entrada en la cohorte hasta la muerte en los que fallecieron, o hasta la visita de seguimiento más reciente en los no fallecidos. La censura administrativa se efectuó en Diciembre de 2011.

El estado vital en los controles que habían sido perdidos durante el seguimiento ,se verificó informáticamente a partir del Sistema Hospitalario de registros del Hospital (Higia) que permite determinar si el paciente ha fallecido o se ha desplazado a otra Comunidad.

6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos iniciales fueron introducidos en el programa ACyH y posteriormente exportados a una base de datos en SPSS.

Se hizo un análisis descriptivo de las causas de muerte y se analizaron los factores asociados. Las variables basales incluidas en el análisis univariante fueron las siguientes: edad, sexo, categoría de riesgo para la infección por el VIH, fecha del diagnóstico del VIH, coinfección por el VHC y VHB, carga viral del VIH, nadir de linfocitos CD4, CD4 basales, Sida previo, exposición a TAR, TAR eficaz, tabaquismo, peso e IMC y otras variables analíticas (glucosa, urea, creatinina, colesterol total, HDLc, triglicéridos, hemoglobina y MDRD). Los linfocitos CD4 y las cargas virales basales fueron definidos como la primera determinación del paciente a la entrada en la cohorte. En el análisis de las causas de muerte por Sida y ENOS se excluyeron las causas de muerte desconocidas.

Para algunos análisis de las causas de muerte por periodos, agrupamos las causas de muerte en Sida (CoDe 01), infecciones (CoDe 02), muertes de causa hepática (CoDe 03 y 14), neoplasias no Sida (CoDe 04), cardiovascular (IAM/Cardiopatía isquémica, ictus, insuficiencia cardíaca/no especificada, y otras causas cardíacas (Co De 08,09, y 24), violentas (incluyendo accidente, suicidio y sobredosis (CoDe 16,17, y 19) y otras.

Para la comparación de las medias de edad se ha utilizado la T-student. La comparación del resto de variables continuas entre los casos y los controles se ha realizado con el test no paramétrico de Mann-Whitney por heterogeneidad de las variables o por no normalidad. Para la comparación de proporciones se empleó la Chi-cuadrado.

La magnitud y precisión de las asociaciones investigadas se determinaron mediante la Hazard ratio (HR) y sus intervalos de confianza al 95%.

Para controlar la existencia de factores de confusión se efectuó un análisis multivariante de regresión de Cox. El análisis multivariante incluyó tres modelos. Un primer modelo que incluía aquellas variables epidemiológicas, biológicas y clínicas que habían sido significativas en el análisis univariante. Un segundo modelo que añadía a las anteriores, aquellas variables analíticas que eran significativas en el análisis univariante y que estaban recogidas en más del 50% de los pacientes y un tercer modelo que incluía todas las variables significativas en el análisis univariante.

Los datos fueron analizados usando el programa estadístico SPSS, versión 17,0 y fue considerado estadísticamente significativo un valor de la “p” de menos de 0,05.



V. RESULTADOS

1. Descripción de la muestra a estudio

1.1. Características generales de los exitus

2. Causas de muerte

3. Análisis de las causas de muerte por periodos

3.1. Causas de mortalidad por periodos

3.2. Características de los pacientes fallecidos por periodos

4. Análisis por causas de muerte Sida/ENOS

4.1. Características de los pacientes fallecidos por Sida y por ENOS

4.2. Causas de mortalidad por ENOS

4.3. Causas de mortalidad por Sida

4.4. Características de los pacientes fallecidos de causas no naturales

4.5. Causas de mortalidad en pacientes suprimidos virológicamente en el momento del *exitus*.

5. Factores predictores de mortalidad

5.1. Análisis de los casos y los controles

5.1.1. Diferencias en las variables epidemiológicas, biológicas y clínicas de los casos y los controles

5.1.2. Diferencias en las variables analíticas de los casos y los controles

5.1.3. Análisis multivariante de los predictores de mortalidad

5.2. Análisis de muerte por Sida

5.2.1. Diferencias en las variables epidemiológicas, biológicas y clínicas de los pacientes fallecidos por Sida y los controles

5.2.2. Diferencias en las variables analíticas de los pacientes fallecidos por Sida y los controles.

5.2.3. Análisis multivariante de los predictores de mortalidad

5.3. Análisis de muerte por ENOS

5.3.1. Diferencias en las variables epidemiológicas, biológicas y clínicas de los pacientes fallecidos por ENOS y los controles

5.3.2. Diferencias en las variables analíticas de los pacientes fallecidos por ENOS y los controles

5.3.3. Análisis multivariante de los predictores de mortalidad

1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA A ESTUDIO

1.1 Características generales de los *exitus*

Durante el periodo de estudio, de 1998-2011, fallecieron 159 pacientes (15%) de los 1070 que han sido seguidos en la cohorte en ese periodo. En 142 (89%) se pudo determinar la causa de la muerte. En el total de los pacientes fallecidos, la mediana de edad a la entrada en la cohorte fue de 36,9 (32,3-44,7) años y el 86% eran varones. El consumo de drogas por vía parenteral fue la categoría de riesgo más importante de exposición al VIH. La mediana de seguimiento de todos los pacientes fue de 64,48 (RIC 16,43-123,65) meses, siendo de 25,53 (RIC 6,48-75,35) meses para los *exitus* y 89,91 (RIC 29,97-142,65) meses para los controles. De los pacientes que fallecieron, 4% y 57% tenían coinfección por VHB y VHC, respectivamente. El 67% de los pacientes eran fumadores o exfumadores.

A la entrada en la cohorte, la mediana de CD4 fue 160 (RIC 45,25-333,75) células/mm³ y el 84% tenían una carga viral del VIH mayor de 400 copias/mL. La mediana del nadir de linfocitos CD4 en los pacientes con VIH que fallecieron que nunca habían recibido TAR fue de 30 (RIC 5-172) células/mm³. En nuestro estudio, el 83% de los pacientes que fallecieron recibieron TAR durante una mediana de 4,17 (RIC 1,2-9) años.

Los últimos linfocitos CD4 fueron >200 células/mm³ en 57 (36%) pacientes y la carga viral RNA-VIH < 400 copias/mL en 59 pacientes (37%); sólo 36 pacientes (23%) tenían tanto linfocitos CD4 >200 células/mm³ como carga viral VIH < 400 copias/mL en el momento del *exitus*. 45 pacientes (28%) nunca alcanzaron el estadio Sida.

En la tabla 3 se pueden observar las características generales de los pacientes fallecidos.

Tabla 3. Características generales de los *exitus*

		Número (%)
		CASOS 159 (100%)
Sexo	Varón	137 (86,2%)
Grupo riesgo VIH	UDVP	101 (63,5%)
	HSH	15 (9,4%)
	Heterosexual	19 (11,9%)
	Otros	14 (8,8%)
	Desconocida	10 (6,3%)
Raza	Blanca	157 (98,7%)
	Negra	2 (1,3%)
	Otras	0
Edad a la entrada en la cohorte en años	Mediana (RIC)	36,9 (32,3-44,7)
Coinfección por VHC	Sí	91 (57%)
	No	32 (20%)
	Desconocido	36 (23%)
Coinfección por VHB	Sí	6 (4%)
	No	88 (55%)
	Desconocido	65 (41%)
Tabaquismo	Fumador/Alguna vez	106 (67%)
	Nunca	14 (9%)
	Desconocido	37 (23%)
CD4 células/mm³ (entrada cohorte)	Mediana (RIC)	160 (45,25-333,75)
CD4 < 200 células/mm³ (entrada cohorte)	Si	83 (52%)
Nadir de CD4 células/mm³	Mediana (RIC)	51 (21,25-144)
RNA VIH copias/mL (entrada cohorte)	Mediana (RIC)	100.000 (6.300-318.837)
Sida Naïve entrada TAR TAR eficaz	Si	114 (72%)
	Si	120 (75%)
	Si	132 (83%)
	Si	60 (38%)
Tiempo de seguimiento en la cohorte en meses	Mediana (RIC)	25,53(6,4-75,35)

RIC: rango intercuartílico

UDVP: usuarios de drogas vía parenteral

HSH: hombres que tienen sexo con hombres

VHC: virus de la hepatitis C

VHB: virus de la hepatitis B

Sida: diagnóstico de Sida durante el seguimiento

Naïve entrada: pacientes sin TAR a la entrada en la cohorte

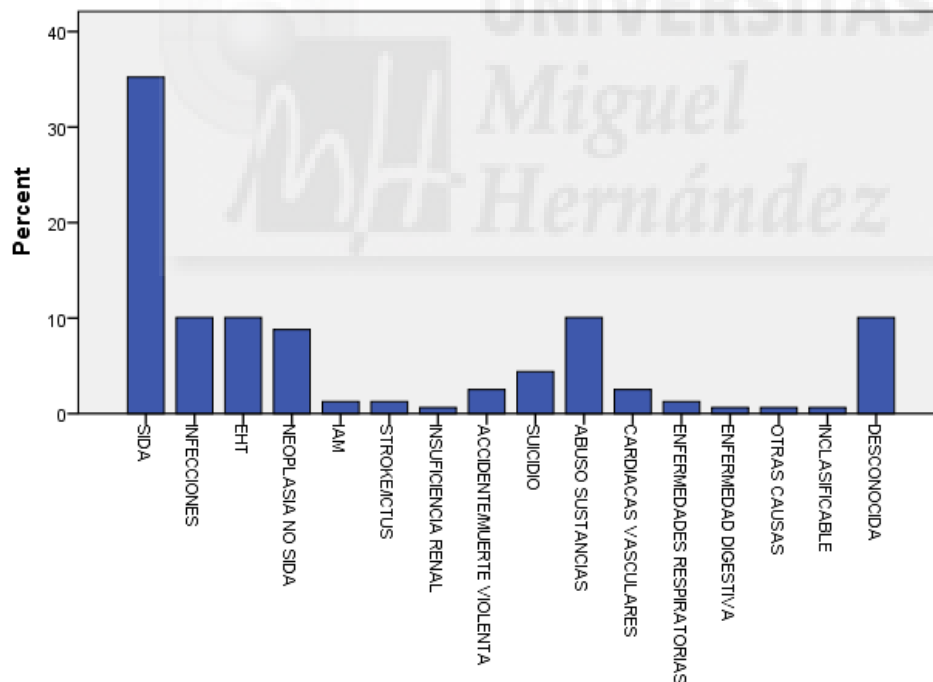
TAR: exposición a TAR durante el seguimiento

TAR eficaz: exposición al TAR durante el seguimiento y carga viral suprimida al *exitus*

2 CAUSAS DE MUERTE

Las causas de muerte fueron eventos Sida en 56 pacientes (35%) y eventos no Sida (ENOS) en 86 pacientes (54%). En 17 casos (11%) no pudo determinarse la causa de la muerte. Las causas más frecuentes de muerte fueron: enfermedades definitivas de Sida (35%), y enfermedades no asociadas a Sida: infecciones no definitivas de Sida (10%), enfermedad hepática terminal (10%), sobredosis (10%), neoplasias no Sida (9%), suicidio (4,4%), accidente o muerte violenta (2,5%), cardiovasculares que excluían IAM e ictus (2,5%), IAM (1,3%), ictus (1,3%), enfermedades respiratorias (1,3%), insuficiencia renal (0,6%), enfermedad digestiva (0,6%), otras (0,6%), y desconocida (11%) (Figura 4).

Figura 4. Causas generales de muerte



EHT: causas de muerte hepática

Violenta: causas de muerte por accidente

IAM: causas de muerte por infarto agudo de miocardio

En pacientes con coinfección por el VIH y el VHC, la causa hepática fue la segunda causa de muerte más frecuente (12%), después de la mortalidad por Sida (30%). Otras causas frecuentes de muerte en estos pacientes fueron las neoplasias (11%) y la sobredosis (10%).

Se ha realizado un análisis de las causas de muerte por periodos en primer lugar, y posteriormente, por causas de muerte Sida o No Sida (ENOS).

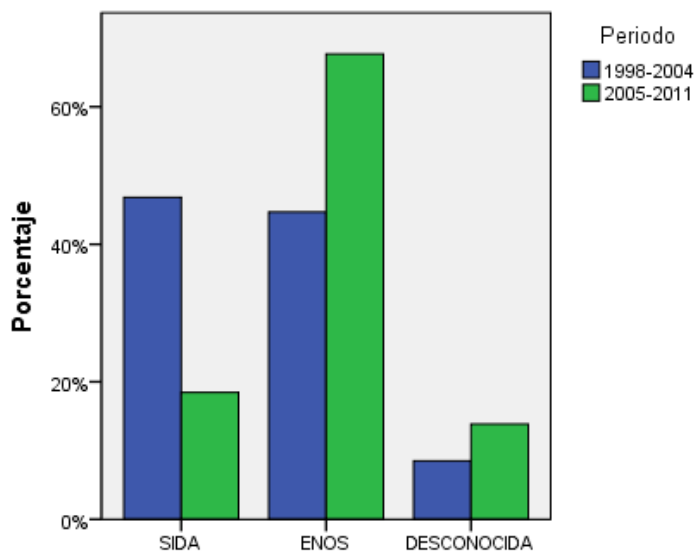
3 ANÁLISIS DE LAS CAUSAS DE MUERTE POR PERIODOS

De las 159 muertes ocurridas en el periodo de estudio, 94 (59%) se produjeron en el primer periodo y 65 (41%) en el segundo.

3.1 Causas de mortalidad por periodos

Durante el periodo 1998-2004 hubo mayor mortalidad por eventos Sida (47% vs 18,5%; $p < 0,001$) y menor mortalidad por eventos no Sida (45% vs 68%; $p = 0,006$), que en el periodo 2005-2011. No se observaron diferencias respecto a las muertes de causa desconocida (8% vs 13,5%, $p = 0,307$) (Figura 5).

Figura 5. Causas de muerte por periodos (1998-2004/2005-2011)



Sida: pacientes fallecidos por Sida

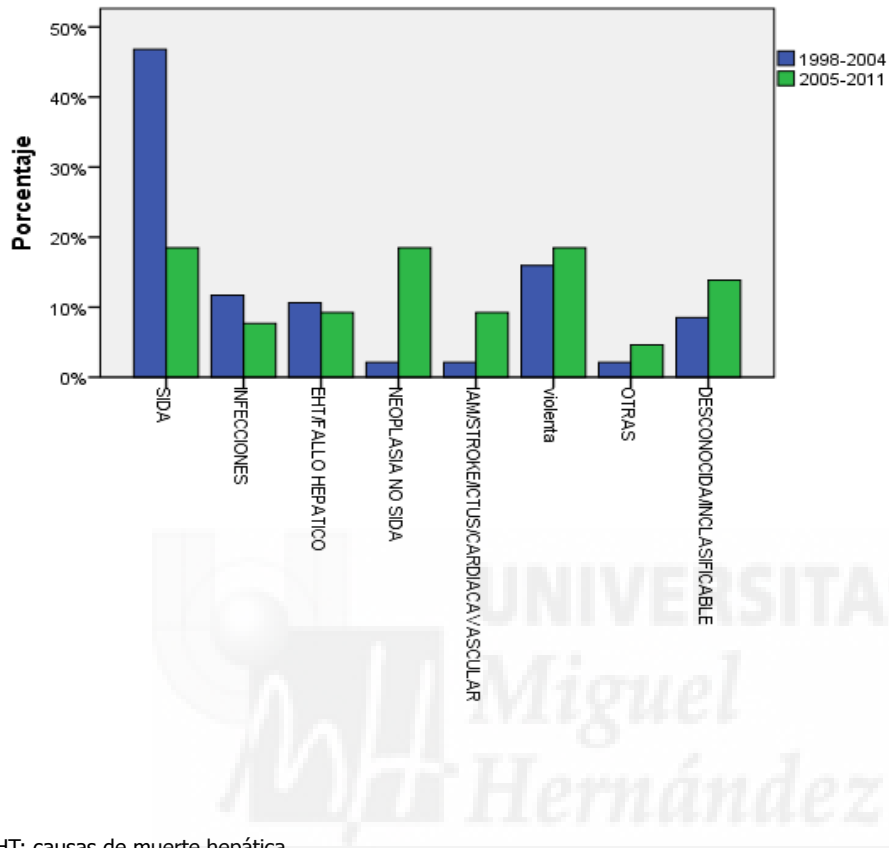
ENOS: pacientes fallecidos por enfermedades no definitorias de Sida (ENOS)

Desconocida: pacientes fallecidos de causa desconocida

Periodo: 1998-2004/2005-2011

En el segundo periodo se produjo un descenso de la mortalidad por enfermedades definitorias de Sida (18,5% vs 46,8%, $p < 0,001$), y un aumento de las causas neoplásicas (18,5% vs 2,1%, $p = 0,001$) y cardiovasculares (9,2% vs 2,1%, $p = 0,06$). No se observaron diferencias en el resto de causas de muerte en el segundo periodo respecto al primero: muertes de causa hepática (9,2% vs 10,6%, $p = 1$), infecciones (7,7% vs 11,7%, $p = 0,593$) y causas no naturales (18,5% vs 16%, $p = 0,07$). La distribución de las causas de muerte específica por periodos se muestra en la figura 6.

Figura 6. Causa específica de muerte por periodos (1998-2004/2005-2011)



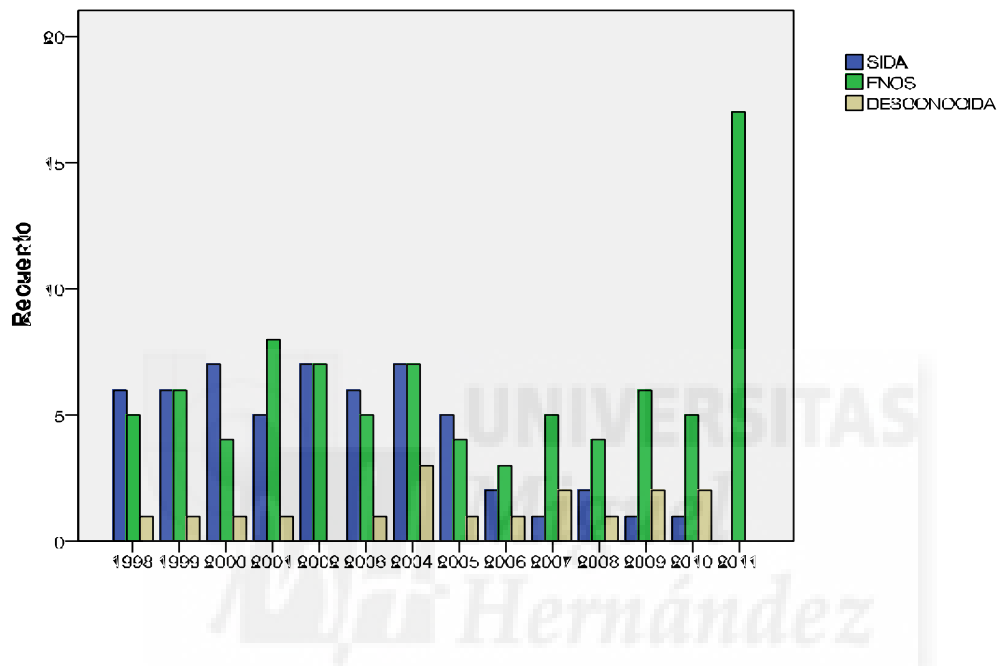
EHT: causas de muerte hepática

Violenta: causas de muerte por accidente, sobredosis o suicidio

IAM/Stroke/Cardiovascular: causas de muerte por infarto agudo de miocardio, ictus o causa cardiovascular

Las figuras 7 y 8 muestran las causas globales y específicas de muerte distribuidas por años.

Figura 7. Causas de mortalidad global distribuida por años



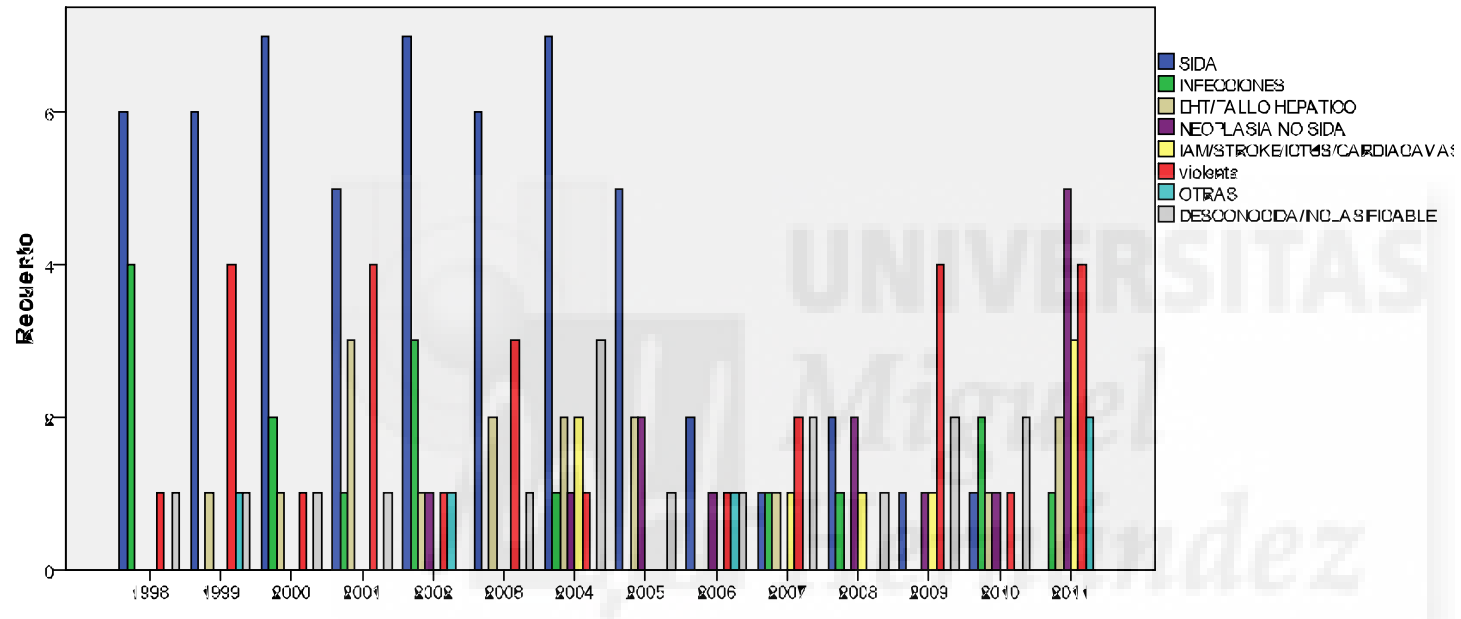
SIDA: causas de mortalidad por SIDA

ENOS: causas de mortalidad por ENOS

Desconocida: causas de mortalidad desconocida

1998-2011:mortalidad global por Sida, ENOS o desconocida durante todos los años correspondientes a los dos periodos

Figura 8. Causas de mortalidad específica distribuida por años



EHT: causas de muerte hepática

Violenta: causas de muerte por accidente, sobredosis o suicidio

IAM/Stroke/Cardiovascular: causas de muerte por infarto agudo de miocardio, ictus o causa cardiovascular

3.2 Características de los pacientes fallecidos por periodos

No se observaron diferencias en la edad media a la entrada en la cohorte en los pacientes que fallecieron en el primer periodo respecto al segundo (38,56 [DE 10,63] vs 40,33 [DE 10,67]; $p=0,304$), ni diferencias en la distribución por sexos ($p=0,648$) o el país de origen ($p=0,732$). La categoría de transmisión predominante fue UDVP en ambos periodos (65% vs 61,5%; $p=0,738$). En la tabla 4 se resumen las características generales de los pacientes en los distintos periodos.

La mediana de CD4 a la entrada en la cohorte fue menor (112 células/mm³ [RIC 37-250] vs 201 células/mm³ [RIC 108-368]; $p=0,002$), y la carga viral mayor (125.000 copias/mL [RIC 31.500-425.000] vs (63.000 copias/mL [RIC 250-188.000]; $p=0,008$) en los pacientes que murieron en el primer periodo que en los que fallecieron en el segundo.

En el momento del *exitus*, los CD4 fueron menores en los pacientes que fallecieron en el primer periodo que en los que murieron en el segundo (92 células/mm³ [RIC 24-199] vs 220 células/mm³ [RIC 70-330]; $p<0,001$) y la carga viral mayor (90.000 copias/mL [RIC 375-339.127] vs 85 copias/mL [RIC 0-30.509]; $p<0,001$). En el primer periodo, un menor número de pacientes estaban virológicamente suprimidos (supresión virológica: carga viral <400 copias/mL) en el momento del *exitus* (24% vs 61,5%; $p<0,001$). El nadir de los linfocitos CD4 fue menor en los pacientes que fallecieron en el primer periodo que en los que murieron en el segundo (39 células/mm³ [RIC 13-102] vs 100 células/mm³ [RIC 30-176] células/mm³; $p=0,002$). Los pacientes que fallecieron en el primer periodo presentaron menor exposición al TAR (75% vs 95%, $p=0,001$) y a TAR eficaz (21% vs 63%, $p<0,001$). No se encontraron diferencias respecto a los CD4 al inicio del TAR (163 células/mm³ [RIC 47-252] vs 216 células/mm³ [RIC 104-367,25]; $p=0,075$). Se han encontrado diferencias respecto al tabaquismo entre ambos periodos, con mayor porcentaje de fumadores en el segundo periodo (78% vs 60%, $p=0,048$).

Los pacientes en el primer periodo tuvieron más a menudo un diagnóstico de Sida durante el seguimiento (78% vs 63%, $p=0,05$).

No se encontró una mayor prevalencia de coinfección por el VHC en los pacientes que fallecieron en el primer periodo que en los que fallecieron en el segundo (75% vs 73%; $p=1$). En pacientes coinfectados por el VHC se observó una mayor mortalidad por neoplasias en el segundo periodo (0% vs 23%, $p<0,001$) y una disminución de las causas de muerte por Sida (42,6% vs 16%, $p=0,006$). No se han observado diferencias en las causas de muerte de origen cardiovascular ($P=0,350$), por enfermedad hepática terminal ($P=0,006$), infecciones ($p=0,715$) ni por causas no naturales ($p=0,6$).



Tabla 4. Características generales de los pacientes por periodos

	Periodo 1 (1998-2004)	Periodo 2 (2005-2011)	P
SEXO			
H	82 (87%)	55 (85%)	0,648
M	12 (13%)	10 (15%)	
Edad a la entrada en la cohorte en años, media (DE)	38,56 (DE 10,63)	40,33 (DE 10,67)	0,304
PCD4 células/mm3 (RIC)	112 (37-250)	201 (108-368)	0,002*
PCV copias/mL (RIC)	125.000 (31.500-425.000)	63.000 (250-188.000)	0,008*
CD4 inicio TAR células/mm3 (RIC)	163 (47-252)	216 (104-367,25)	0,075
Nadir CD4 células/mm3 (RIC)	39 (13-102)	100 (30-176)	0,002*
CD4 exitus células/mm3 (RIC)	92 (24-199)	220 (70-330)	<0,001*
CV exitus copias/mL (RIC)	90.000 (375-339.127)	85 (0-30.509)	<0,001*

PAIS			
España	75 (92,6%)	59 (95,2%)	0,732
Otros	6 (7,4%)	3 (4,8%)	
GRUPO RIESGO			
UDVP	61 (65%)	40 (61,5%)	0,738
HSH	7 (7,4%)	8 (12,3%)	0,409
Heterosexual	11 (11,7%)	8 (12,3%)	1
Otros	9 (9,6%)	5 (7,7%)	0,781
Fumador	56 (60%)	50 (78%)	0,048*
Sida	73 (77,7%)	41 (63%)	0,05*
Coinfección por VHC	47 (74,6%)	44 (73,3%)	1
Coinfección por VHB	2 (4%)	4 (9,1%)	0,414
TAR	70 (75%)	62 (95%)	0,001*
TAR eficaz	19 (21%)	41 (63%)	<0,001*

DE: desviación estándar

RIC: rango intercuartílico

PCD4: mediana de CD4 a la entrada en la cohorte

PCV: mediana de carga viral a la entrada en la cohorte

HSH: hombres que tienen sexo con hombres

UDVP: usuarios de drogas vía parenteral

VHC: virus de la hepatitis C

VHB: virus de la hepatitis B

Sida: Diagnóstico de Sida durante el seguimiento

TAR: exposición a TAR durante el seguimiento

TAR eficaz: exposición al TAR durante el seguimiento y carga viral suprimida al *exitus*

*** Significación estadística p<0,05.**

4 ANÁLISIS DE LAS CAUSAS DE MUERTE (SIDA/ENOS)

Las características generales de los pacientes fallecidos por SIDA y por ENOS se presentan en la tabla 5.

Tabla 5. Diferencias epidemiológicas, biológicas y clínicas entre los fallecidos por Sida y por ENOS

	SIDA (n=56)	ENOS (n=86)	P
SEXO			
H	44 (78,6%)	76 (88,4%)	0,154
M	12 (21,4%)	10 (11,6%)	
Edad a la entrada en la cohorte en años, media (DE)	39,71 (DE 11,8)	39,35 (DE 10,18)	0,852
PCD4 células/mm3 (RIC)	84 (20,50-208,50)	210 (118-385)	<0,001*
PCV copias/mL (RIC)	200.000 (56.500-565.000)	63.000 (2.500-200.000)	0,003*
CD4 inicio TAR células/mm3 (RIC)	101 (40,75-231,25)	227 (102-350)	0,02*
Nadir CD4 células/mm3 (RIC)	23 (8-72,75)	100 (32-186)	<0,001*
CD4 exitus células/mm3 (RIC)	59 (17-97,5)	220 (110-333)	<0,001*
CV exitus células/mm3 (RIC)	100.000 (650-359.418)	199 (49-80.000)	<0,001*

PAIS			
España	46 (92%)	73 (94,8%)	0,711
Otros	4 (8%)	4 (5,2%)	
GRUPO RIESGO			
UDVP	32 (57,1%)	56 (65,1%)	0,379
HSH	6 (10,7%)	9 (10,5%)	1
Heterosexual	9 (16,1%)	7 (8,1%)	0,178
Otros	7 (12,5%)	7 (8,1%)	0,404
Fumador	33 (59%)	59 (70%)	0,271
Sida	56 (100%)	51 (59,3%)	<0,001*
Coinfección por VHC	27 (63%)	53 (82%)	0,043*
Coinfección por VHB	1 (3,1%)	3 (6,1%)	1
TAR	41 (73%)	74 (87%)	0,047*
TAR eficaz	10 (18,5%)	45 (54%)	<0,001*

DE: desviación estándar

RIC: rango intercuartílico

PCD4: mediana de CD4 a la entrada en la cohorte

PCV: mediana de carga viral a la entrada en la cohorte

HSH: hombres que tienen sexo con hombres

UDVP: usuarios de drogas vía parenteral

VHC: virus de la hepatitis C

VHB: virus de la hepatitis B

Sida: diagnóstico de Sida durante el seguimiento

TAR: exposición a TAR durante el seguimiento

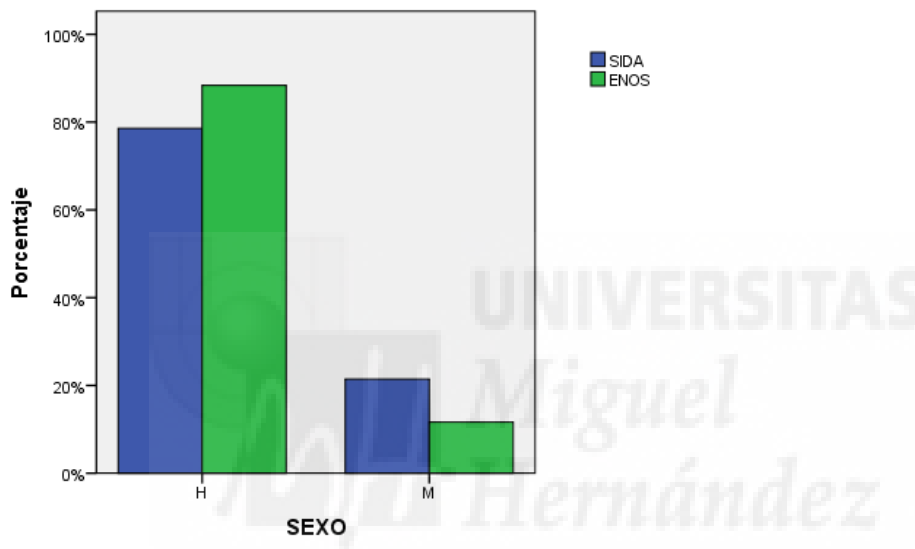
TAR eficaz: exposición al TAR durante el seguimiento y carga viral suprimida al *exitus*

*** Significación estadística p<0,05.**

4.1 Características de los pacientes fallecidos por Sida y ENOS

No se observaron diferencias en la edad media a la entrada en la cohorte en los pacientes que fallecieron por ENOS comparados con los que fallecieron por eventos Sida (39,3 [DE 10,18] vs 39,71 [DE 11,8]; $p=0,852$), ni tampoco respecto al sexo ($p=0,154$) (Figura 9), la categoría de transmisión (Figura 10) o el país de origen ($p=0,711$).

Figura 9. Distribución por sexo en las causas de mortalidad por Sida/ENOS

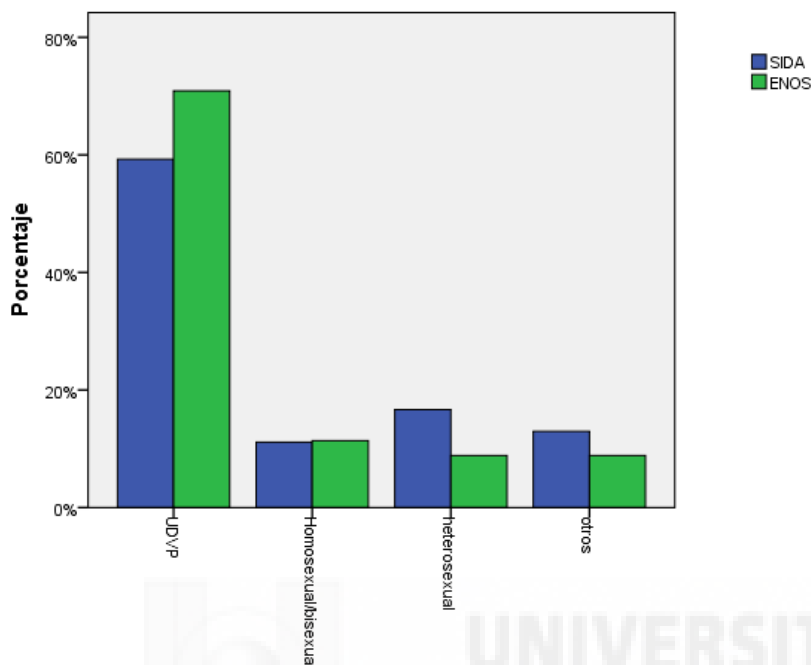


H: hombre, M: mujer

Sida: pacientes fallecidos por Sida

ENOS: pacientes fallecidos por enfermedades no defintorias de Sida (ENOS)

Figura 10. Distribución por categorías de transmisión del VIH en las causas de mortalidad por Sida/ENOS



UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral

HSH: hombres que tienen sexo con hombres

Sida: pacientes fallecidos por Sida

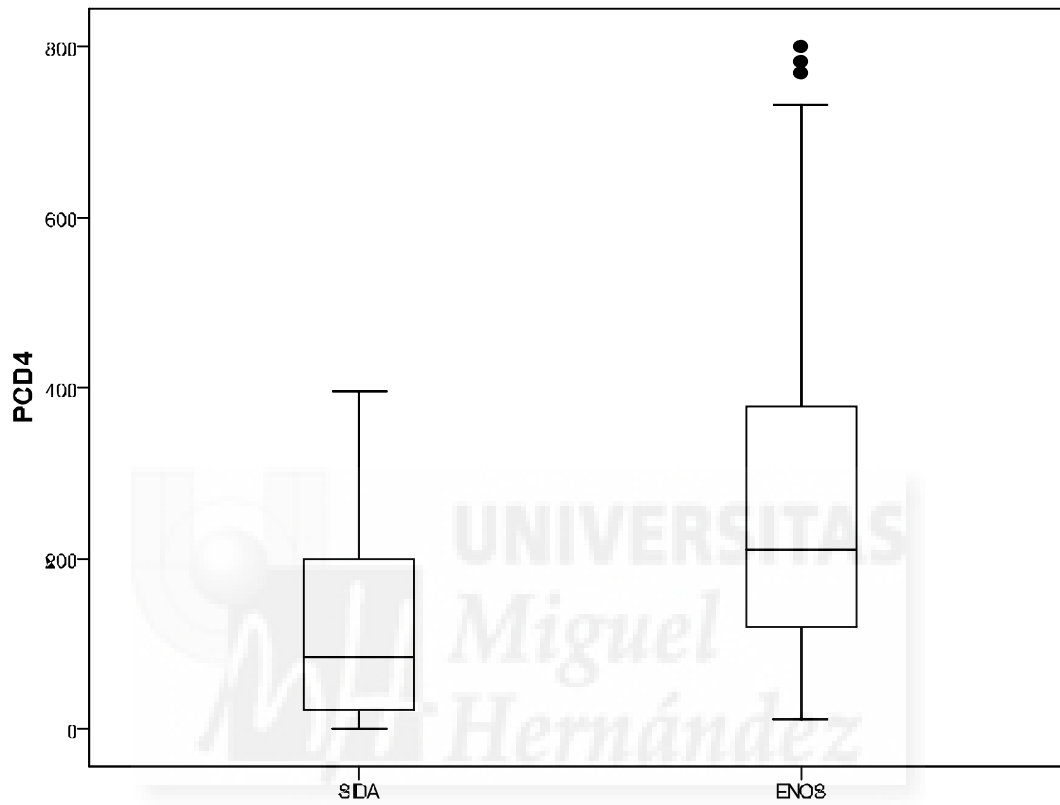
ENOS: pacientes fallecidos por enfermedades no definitivas de Sida

Se encontró una mayor prevalencia de coinfección por el VHC en los pacientes que fallecieron por ENOS que en los que fallecieron por eventos Sida (82% vs 63%; $p=0,043$) y menor frecuencia de diagnóstico de Sida previo (59% vs 100%, $p<0,001$). El nadir de los linfocitos CD4 fue menor en los pacientes que fallecieron de Sida que en los que murieron como consecuencia de ENOS (23 células/mm³ [RIC 8-72,7] vs 100 células/mm³ [RIC 32-186]; $p<0,001$). A la entrada en la cohorte, la mediana de CD4 fue menor (84 células/mm³ [RIC 20,50-208,50] vs 210 células/mm³ [RIC 118-385]; $p<0,001$), y la carga viral mayor (200.000 copias/mL [RIC 56.500-565.000] vs (63.000 copias/mL [RIC 2.500-200.000]; $p=0,003$) en los pacientes que murieron por Sida que en los que fallecieron por ENOS (Figuras 11 y 12). En el momento del *exitus*, los CD4

fueron menores en los pacientes que fallecieron por Sida que en los que murieron a consecuencia de ENOS (59 células/mm³ [RIC 17-97,5] vs 220 células/mm³ [RIC 110-333]; p<0,001) y la carga viral mayor (100.000 copias/mL [RIC 650-359.418] vs 199 copias/mL [RIC 49-80.000]; p<0,001) (Figuras 13 y 14). Los pacientes que fallecieron por Sida, presentaron menor número de linfocitos CD4 al inicio del TAR que los que fallecieron por ENOS (101 células/mm³ [RIC 40,75-231,25] vs 227 células/mm³ [RIC 102-350]; p=0,020), menor exposición al TAR (73% vs 87%, p=0,047) y a TAR eficaz (18,5% vs 54%, p<0,001). No se encontraron diferencias respecto al tabaquismo en los pacientes fallecidos por Sida respecto a los pacientes fallecidos por ENOS (59% vs 70% con p=0,271).



Figura 11. Mediana de CD4 a la entrada en la cohorte de los pacientes fallecidos por Sida/ENOS

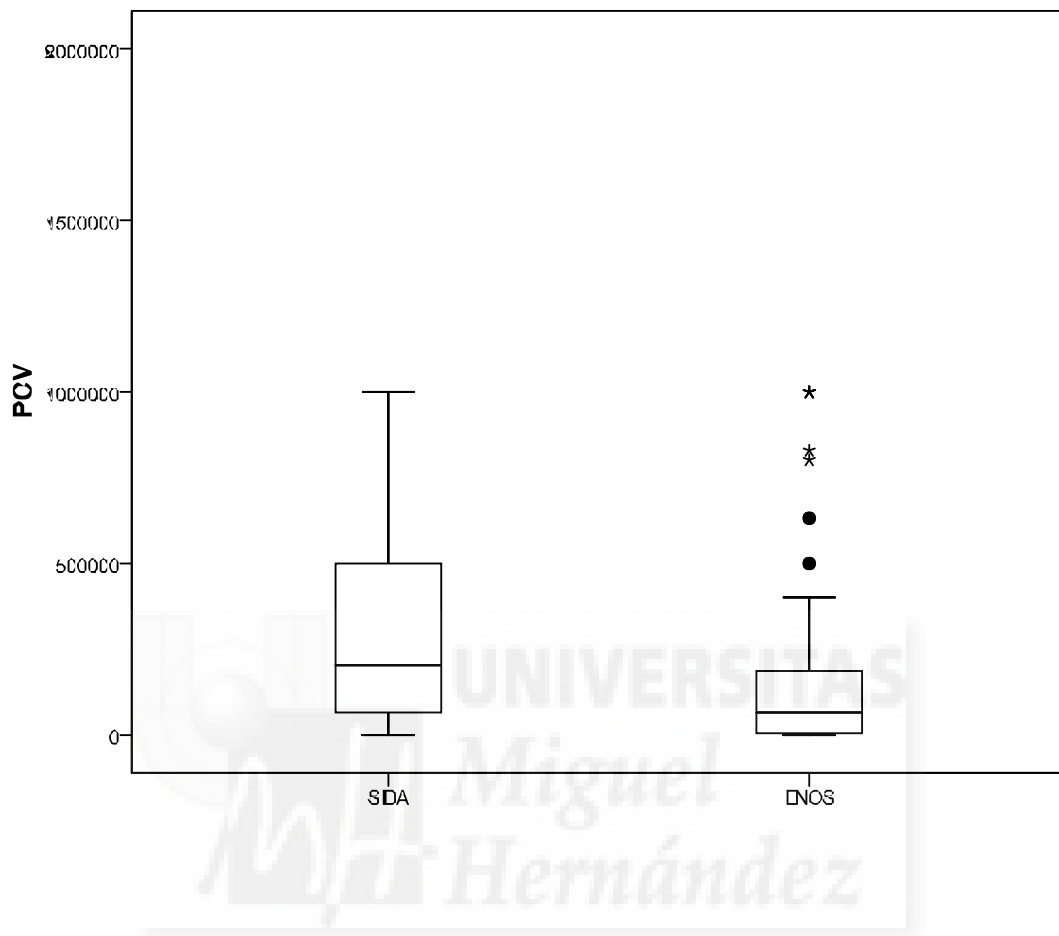


PCD4: valor de los linfocitos CD4 a la entrada en la cohorte

Sida: causas de mortalidad por Sida

ENOS: causas de mortalidad por ENOS

Figura 12. Mediana de la carga viral a la entrada en la cohorte de los pacientes fallecidos por Sida/ENOS

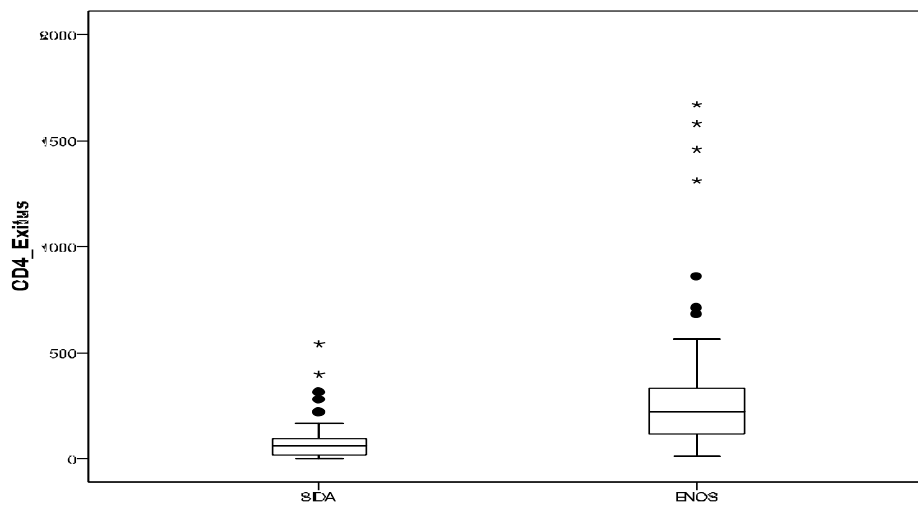


PCV: valor de la carga viral a la entrada en la cohorte

Sida: causas de mortalidad por Sida

ENOS: causas de mortalidad por ENOS

Figura 13. Mediana de CD4 al *exitus* de los pacientes fallecidos por Sida/ENOS

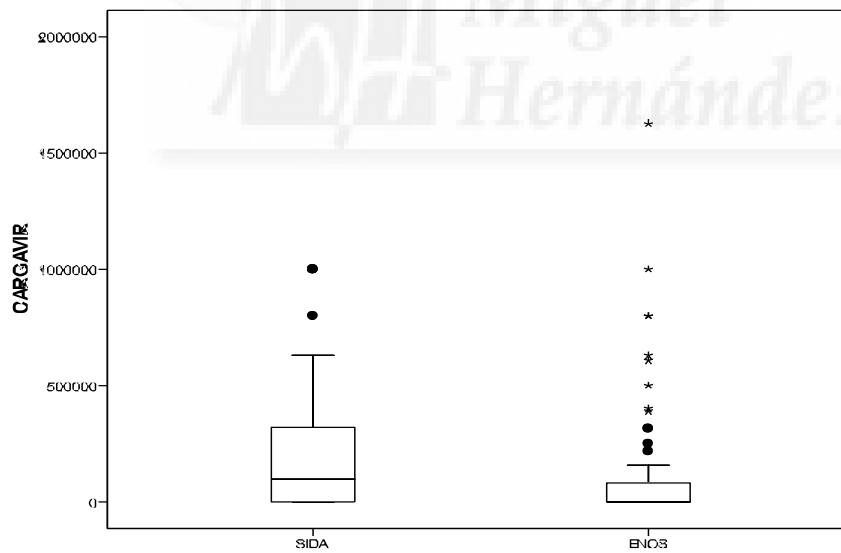


CD4_Exitus: valor de los linfocitos CD4 al exitus

Sida: causas de mortalidad por Sida

ENOS: causas de mortalidad por ENOS

Figura 14. Mediana de la carga viral al *exitus* de los pacientes fallecidos por Sida/ENOS



CARGAVIR: valor de la carga viral al exitus

Sida: causas de mortalidad por Sida

ENOS: causas de mortalidad por ENOS

Se realizó un segundo análisis de sensibilidad, en el que se excluyeron las causas de muerte no natural dentro de las causas de mortalidad por ENOS, por si éstas podrían influir en alguna de las variables analizadas (Tabla 6). Se observaron diferencias estadísticamente significativas para las mismas variables: CD4 y carga viral a la entrada en la cohorte, CD4 al inicio del TAR y nadir de CD4, CD4 y carga viral al *exitus*, diagnóstico de Sida previo y TAR eficaz. Cuando se excluyeron las causas de muerte violenta, las diferencias en la frecuencia de coinfección por VHC en los pacientes fallecidos por Sida respecto a los fallecidos por ENOS no alcanzaron significación estadística (63% vs 78%, $p=0,162$).



Tabla 6. Diferencias epidemiológicas, biológicas y clínicas entre los fallecidos por Sida y por ENOS (excluidos los pacientes con muertes violentas)

	SIDA (n=56)	ENOS (n=59)	P
SEXO			
H	44 (78,6%)	53 (89,8%)	0,125
M	12 (21,4%)	6 (10,2%)	
Edad a la entrada en la cohorte en años	39,70 (DE 11,81)	41,37 (DE 11,22)	0,564
PCD4 células/mm3 (RIC)	52,50 (19,25-196,25)	183 (100-350)	< 0,001*
PCV copias/mL (RIC)	200.000 (63.000-500.000)	80.001 (2.037-212.500)	0,014*
CD4 inicio TAR células/mm3 (RIC)	101 (40,75-231,25)	252,50 (118,25-365,75)	0,012*
Nadir CD4 células/mm3 (RIC)	23 (8-72,75)	102 (30-182)	<0,001*
CD4 exitus células/mm3 (RIC)	46 (15,75-94)	229 (70-330)	<0,001*
CV exitus copias/mL (RIC)	100.000 (800-318.837)	107,50 (41,50-93.748)	0,001*

PAIS			
España	46 (92%)	54 (96,4%)	0,418
Otros	4 (8%)	2 (3,6%)	
GRUPO RIESGO			
UDVP	32 (57,1%)	32 (54,2%)	0,851
HSH	6 (10,7%)	8 (13,6%)	0,778
Heterosexual	9 (16,1%)	5 (8,5%)	0,261
Otros	7 (12,5%)	7 (11,9%)	1
Fumador	33 (59%)	40 (70%)	0,458
Sida	56 (100%)	34 (57,6%)	< 0,001*
Coinfección por VHC	27 (62,8%)	35 (77,8%)	0,162
Coinfección por VHB	1 (3,1%)	1 (3,1%)	1
TAR	41 (73,2%)	52 (88,1%)	0,057
TAR eficaz	10 (18,5%)	33 (56,9%)	<0,001*

DE: desviación estándar

RIC: rango intercuartílico

PCD4: mediana de CD4 a la entrada en la cohorte

PCV: mediana de carga viral a la entrada en la cohorte

HSH: hombres que tienen sexo con hombres

UDVP: usuarios de drogas vía parenteral

VHC: virus de la hepatitis C

VHB: virus de la hepatitis B

Sida: Diagnóstico de Sida durante el seguimiento

TAR: exposición a TAR durante el seguimiento

TAR eficaz: exposición al TAR durante el seguimiento y carga viral suprimida al *exitus*

*** Significación estadística p<0,05**

Cuando se compararon las variables analíticas recogidas en los primeros 18 meses tras la entrada en la cohorte, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a ninguno de los parámetros analíticos analizados, en los pacientes que fallecen por ENOS respecto a los que fallecen por Sida, excepto para el valor de la hemoglobina, que fue menor en los pacientes que fallecían por Sida (12 vs 13 g/l, $p=0,05$) (Tabla 7).

Tabla 7. Diferencias en las variables analíticas a la entrada en la cohorte en los pacientes fallecidos por Sida y ENOS

	MUERTES Sida=56	MUERTES ENOS=86	P
BIOQUIMICA			
Glucosa (mg/dL)	87 (DE 14,23)	90,50(DE 33,88)	P=0,426
Urea (mg/dL)	28 (DE 8,75)	30,50 (DE 33,34)	p=0,758
Creatinina (mg/dL)	0,71 (DE 0,14)	0,8 (DE 1,20)	p=0,074
Colesterol T (mg/dL)	166 (DE 33,49)	149 (DE 45,04)	p=0,735
HDLc (mg/dL)	35,50 (DE 17,11)	33 (DE 11,91)	p=0,665
Triglicéridos (mg/dL)	182 (DE 113,95)	133 (DE 97,96)	p=0,081
HEMOGRAMA			
Hemoglobina (gr/dL)	12 (DE 2,38)	13 (DE 2,21)	P=0,050 *
ORINA			
Proteínas (mg/dL)	47,50 (DE 24,75)	48 (DE 281,94)	P=1
Creatinina (mg/dL)	142 (DE 86,26)	66 (DE 68,58)	p=0,5
Albumina (mg/L)	54 (DE 69,29)	68 (DE 943,45)	p=0,857
Albumina/Creatinina	0,3 (DE 0,28)	1,3 (DE 10,89)	p=0,533
Proteínas/Creatinina	0,35 (DE 0,07)	5,55 (DE 10,46)	p=0,533
TAS (mm/Hg)	143 (DE 32,66)	120 (DE 23,66)	P=0,437
TAD (mm/Hg)	85 (DE 8,8)	71 (DE 16,96)	p=0,080
Peso (Kg)	56,50 (DE 14,20)	64,4 (DE 16,61)	p=0,067
Talla (m)	1,60 (DE 0,089)	1,69 (DE 0,076)	p=0,222
IMC	23,55 (DE 5,40)	22,69 (DE 3,19)	p=0,921
MDRD (mL/minuto/1,73 m ²)	104,8(DE 28,28)	110,10 (DE 34,34)	P=0,154

HDLc: colesterol HDL

TAS: tensión arterial sistólica

TAD: tensión arterial diastólica

IMC: Índice de masa corporal

MDRD: filtrado glomerular estimado con la fórmula MDRD (mL/minuto/1,73 m²)

* **Significación estadística $p<0,05$.**

4.2 Causas de mortalidad por ENOS

En los pacientes fallecidos por ENOS, las causas no naturales de muerte fueron las más frecuentes 27 (31%): 16 (18,6%) sobredosis, 7 (8,1%) accidente o suicidio, 4 (4,7%) muerte violenta. De los 7 pacientes que cometieron suicidio, 5 tenían historia de uso de drogas vía parenteral. Otras causas de muerte fueron infecciones en 16 (18,6%) pacientes, enfermedad hepática en 16 pacientes (18,6%, 69% en relación con hepatitis vírica), las neoplasias no Sida en 14 (16,3%) pacientes, enfermedad cardiovascular en 8 pacientes (9,3%, de las cuales 2 [2,3%] fueron infartos de miocardio y 2 [2,3%] ictus) (Tabla 8).



Tabla 8. Causas específicas de mortalidad por ENOS

	Causas de muerte por ENOS	No.	%
TOTAL		86	100
NO NATURAL	Sobredosis	16	18,6
	Suicidio	7	8,1
	Muerte violenta	4	4,7
	TOTAL	27	31,4
ENFERMEDAD HEPÁTICA	Encefalopatía hepática	11	12,8
	Varices esofágicas	3	3,5
	Síndrome hepatorenal	2	2,3
	TOTAL	16	18,6
INFECCIONES	Neumonía	5	5,9
	Sepsis	3	3,5
	Endocarditis candidiásica	2	2,3
	Endocarditis bacteriana	1	1,2
	Cisticercosis	1	1,2
	Meningitis candidiásica	1	1,2
	Infección por Salmonella no typhi	1	1,2
	Encefalitis	1	1,2
	Hidatidosis	1	1,2
	TOTAL	16	18,6
	CÁNCER NO Sida	Cáncer de pulmón	5
Hepatocarcinoma		3	3,5
Carcinoma de laringe		2	2,3
Carcinoma colorrectal		2	2,3
Linfoma Hodgkin		1	1,2
Melanoma maligno		1	1,2
TOTAL		14	16,4
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	Cardíaca/Vascular*	4	4,7
	Infarto agudo de miocardio	2	2,3
	Hemorragia cerebral	2	2,3
	TOTAL	8	9,3
OTRAS/DESCONOCIDA	Otras	5	6,9

*Pacientes con enfermedad vascular conocida y muerte súbita sin necropsia

El tumor no Sida más frecuente fue el cáncer de pulmón (5 pacientes) seguido del hepatocarcinoma (3 pacientes), carcinoma de laringe (2 pacientes), cáncer de colon (2 pacientes), linfoma Hodgkin (1 paciente), y melanoma (1 paciente). De las 16 muertes debidas a enfermedad hepática, 11 fueron por encefalopatía hepática, 3 por hemorragia secundaria a varices esofágicas, y 2 fueron atribuidas a síndrome hepatorenal. Las causas más frecuentes de muertes cardiovasculares (9,3%) fueron: infarto agudo de miocardio (2,3%), ictus (2,3%) y el 4,7% de causas cardíaca/vasculares (1 paciente por

cardiopatía valvular/insuficiencia cardíaca y los otros 3 con enfermedad cardiovascular previa conocida y muerte súbita sin necropsia).

Entre las 16 infecciones no Sida consideradas como causa de muerte, las más frecuentes fueron las infecciones pulmonares: 5 episodios de neumonía, 3 endocarditis y 1 meningitis por *Candida* spp., 3 episodios de sepsis, uno de ellos por *Staphylococcus aureus*, 1 hidatidosis hepática, 1 cisticercosis, 1 encefalitis de etiología no filiada y 1 sepsis de origen abdominal asociada a gastroenteritis por *Salmonella* spp.

Otras causas de muerte no incluidas en las categorías anteriores fueron enfermedades respiratorias (2,3%), insuficiencia renal (1,2%) y enfermedades digestivas (1,2%).

4.3 Causas de mortalidad por Sida

En los pacientes que fallecieron por Sida, las causas más frecuentes fueron las siguientes: leucoencefalopatía multifocal progresiva, 14,3%; neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, 14,3%; linfoma, 12,5%; caquexia asociada al VIH, 10,7%; sarcoma de Kaposi, 8,9%; tuberculosis, 7,2%, toxoplasmosis cerebral, 7,1%; meningitis criptocócica, 3,6% (Tabla 9).

Tabla 9. Causas específicas de mortalidad por Sida

Causas de muerte por Sida	N	%
TOTAL	56	100
INFECCIONES OPORTUNISTAS		
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	8	14,3
Neumonía por Pneumocystis jirovecii	8	14,3
Caquexia	6	10,7
Neumonía	4	7,2
Toxoplasmosis cerebral	4	7,2
Meningitis criptocócica	3	5,4
Tuberculosis pulmonar	1	1,8
Tuberculosis extrapulmonar o diseminada	1	1,8
Criptosporidiosis	1	1,8
Encefalopatía por VIH	1	1,8
Enfermedad diseminada debida a micobacteria no tuberculosa	1	1,8
Enfermedad por citomegalovirus	1	1,8
Infección por Mycobacterium avium-intracellulare o Mycobacterium kansasii diseminada o extrapulmonar	1	1,8
Neumonía por Rhodococcus equi	1	1,8
TOTAL	41	73%
NEOPLASIAS ASOCIADAS a Sida		
Linfoma no Hodgkin	7	12,5
Sarcoma de Kaposi	5	8,9
Carcinoma de cérvix invasivo	1	1,8
TOTAL	13	23,3
OTROS	2	3,7

4.4 Características de los pacientes fallecidos de causas no naturales

Analizamos también las características de los 27 pacientes que fallecieron por causas no naturales, dado que representaban el 17% de las muertes. El 85% eran varones, fundamentalmente UDVP (89%). El tiempo de seguimiento en la cohorte fue de 34 meses. El 81,5% tenía exposición al TAR pero sólo en el 44% tenían criterios de TAR eficaz. Las principales causas de muerte fueron: 16 (59%) por sobredosis, 7 (26%) por suicidio y 4 (15%) por muerte violenta.

Cuando se compararon las características de los pacientes fallecidos por causas no naturales, respecto a los que fallecían por causas naturales, se observó que eran más jóvenes ($p=0,011$), había una mayor proporción de UDVP (89% vs 58%, $p=0,003$), y presentaban una mejor situación inmunológica a la entrada en la cohorte (Tabla 10).



Tabla 10. Diferencias en las características epidemiológicas, biológicas y clínicas en los fallecidos por causa natural y no natural

		Muertes no naturales 27 (17%)	Muertes naturales 132 (83%)	P
Sexo	Varón	23 (85%)	114 (86%)	1
Grupo riesgo VIH	UDVP	24 (89%)	77 (58%)	0,003* 0,265 0,426 0,077
	HSH	1 (4%)	14 (11%)	
	Heterosexual	2 (7%)	17 (13%)	
	Otros	0	14 (11%)	
	Desconocida	0	10 (7,6%)	
Edad entrada cohorte (años)	Mediana (RIC)	34,3 (31,9-37,6)	37,93 (32,38-45,64)	0,011*
Coinfección por VHC	Si	18 (67%)	73 (55%)	0,096
	No	2 (7,4%)	30 (23%)	
	Desconocido	7 (26%)	29 (22%)	
Coinfección por VHB	Si	2 (7,4%)	4 (3%)	0,296
	No	15 (55,6%)	73 (55%)	
	Desconocido	10 (37%)	55 (42%)	
Tabaquismo	Fumador/Alguna vez	19 (70%)	87 (67%)	0,178
	Nunca	0 (0%)	14 (11%)	
	Desconocido	8 (30%)	29 (22%)	
CD4 células/mm³ (entrada cohorte)	Mediana (RIC)	226 (138-399,25)	139,50 (41,75-282,75)	0,005*
CD4 < 200 células/mm³ (entrada cohorte)	Si	9 (33%)	74 (56%)	0,015*
Nadir CD4	Mediana (RIC)	83,5 (43-198)	41,50 (19,75-140,50)	0,061
RNA VIH (entrada cohorte) copias/mL	Mediana (RIC)	31.500 (1.350-125.000)	100.000 (12.500-400.000)	0,067
Sida	Si	17 (63%)	97 (73,5%)	0,35
Naïve entrada cohorte TAR TAR eficaz	Si	18 (67%)	102 (77%)	0,212
	Si	22 (81,5%)	110 (83%)	1
	Si	12 (44%)	48 (36%)	0,508
	Si			
Tiempo seguimiento en la cohorte (meses)	Mediana (RIC)	51,83 (17,82-82,5)	23,81 (5,72-70,66)	0,140

DE: desviación estándar

RIC: rango intercuartílico

HSH: hombres que tienen sexo con hombres

UDVP: usuarios de drogas vía parenteral

VHC: virus de la hepatitis C

VHB: virus de la hepatitis B

Sida: diagnóstico de Sida durante el seguimiento

TAR: exposición a TAR durante el seguimiento

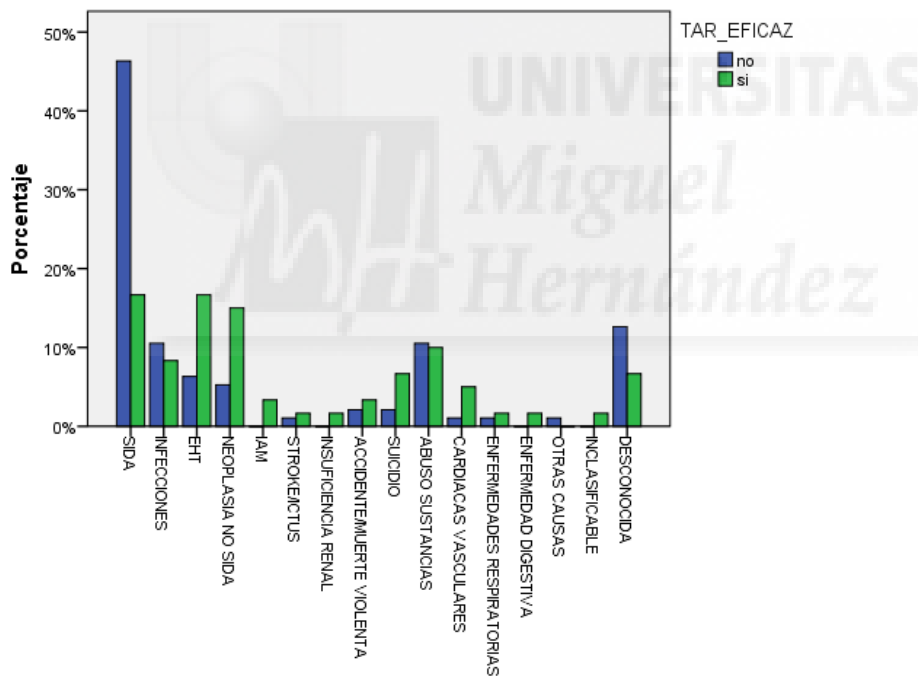
TAR eficaz: exposición al TAR durante el seguimiento y carga viral suprimida al exitus

*** Significación estadística p<0,05**

4.5 Causas de mortalidad en pacientes suprimidos virológicamente en el momento del *exitus*

Del total de 159 pacientes fallecidos, 60 (38%) recibían TAR eficaz. El 97% de los pacientes de la cohorte que estaban suprimidos virológicamente en el momento del *exitus* estaban en TAR, y un 98% presentaban TAR eficaz, definido como supresión en el momento del *exitus*. Las principales causas de muerte en los pacientes suprimidos virológicamente en el momento del *exitus* fueron los eventos no Sida 44 (75%) y dentro de este grupo las muertes violentas 13 (29,5%), enfermedades hepáticas 10 (22,7%) y neoplasias no Sida 8 (18,2%). Figura 15.

Figura 15. Distribución de las causas de mortalidad en relación con el estado de supresión virológica



EHT: causas de muerte hepática

Violenta: causas de muerte por accidente

IAMI/Stroke/Cardiovascular: causas de muerte por infarto agudo de miocardio, ictus o causa cardiovascular

5 FACTORES PREDICTORES DE MORTALIDAD

5.1 Análisis de casos y controles

Se ha realizado el análisis de los predictores de mortalidad en pacientes con infección por el VIH desde el año 1998 hasta el año 2011. Para ello se escogieron dos controles apareados con los fallecidos por fecha de diagnóstico de VIH. Las características epidemiológicas, biológicas y clínicas de los pacientes del estudio se resumen en la tabla 11.



Tabla 11. Características de los pacientes que fallecieron y de los controles

		POBLACIÓN A ESTUDIO 487 (100%)	CASOS 159 (32,6%)	CONTROLES 328 (67,4%)	P
Sexo	Varón	411 (84 %)	137 (86%)	274 (83,5%)	0,507
Grupo riesgo VIH	UDVP	282 (58%)	101 (64%)	181 (55%)	0,026*
	HSH	85 (17%)	15 (9%)	70 (21%)	0,002*
	Heterosexual	67(14%)	19 (12%)	48 (15%)	0,572
	Otros	35 (7%)	14 (9%)	21 (7%)	0,181
	Desconocida	18 (4%)	10 (6%)	8 (2%)	
Raza	Blanca	476 (97,3%)	157 (98,7%)	319 (97,6%)	0,548
	Negra	8 (1,6%)	2 (1,3%)	6 (1,8%)	
	Otras	2 (0,4%)	0	2 (0,6%)	
País	España	380 (78%)	134 (94%)	246 (87,5%)	0,063
	Otros	44 (9%)	9 (6%)	35 (12,5%)	
	Desconocida	63 (13%)			
Edad a la entrada en la cohorte en años	Media (DE)	37,76 (DE 9,76)	39,32 (DE 10,67)	37,01 (DE 9,21)	0,015*
Coinfección por VHC	Positivo	261 (54%)	91 (57,2%)	170 (51,8%)	<0,001*
	Negativo	170 (35%)	32 (20,1%)	138 (42%)	
	Desconocido	56 (11%)	36 (22,6%)	20 (6,1%)	
Coinfección por VHB	Positivo	13 (2,7%)	6 (4%)	7 (2%)	0,21
	Negativo	312 (64,1%)	88 (55%)	224 (68%)	
	Desconocido	162 (33,3%)	65 (41%)	97 (30%)	
Tabaquismo	Fumador/Alguna vez	337 (69%)	106 (67%)	231 (70%)	0,404
	Nunca	72 (15%)	14 (9%)	58 (18%)	
	Desconocido	78 (16%)	39 (24%)	39 (12%)	
CD4 células/mm³ (entrada cohorte)	Mediana (RIC)	250 (115,50-434,50)	160 (45,25-333,75)	300 (148-491,50)	<0,001*
CD4 < 200 células/mm³ (entrada cohorte)	Si	188 (38,6%)	83 (56%)	105 (32%)	<0,001*
Nadir CD4 células/mm³	Mediana (RIC)	130 (41,50-251,50)	51 (21,25-144)	178 (85,50-286,50)	<0,001*
CD4 células/mm³ al inicio del TAR	Mediana (RIC)	227 (96-341)	200 (94-300)	238 (96,25-360,75)	0,078
RNA VIH copias/mL (entrada cohorte)	Mediana (RIC)	40.000 (1.900-160.000)	100.000 (6.300-318.837)	30.759 (1.062-124.500)	<0,001*
Sida	Si	223 (45,8%)	109 (69,4%)	109 (33,2%)	<0,001*
Naïve entrada cohorte TAR	Si	365 (75%)	120 (75,5%)	245 (75%)	0,91
	Si	430 (88%)	132 (83%)	298 (91%)	
	Si	310 (64%)	60 (39%)	250 (77%)	
TAR eficaz	Si	310 (64%)	60 (39%)	250 (77%)	<0,001*
Tiempo seguimiento en la cohorte (meses)	Mediana (RIC)	64,48 (16,43-123,65)	25,53 (6,48-75,35)	89,91 (29,97-142,65)	<0,001*

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico

HSH: hombres que tienen sexo con hombres

UDVP: usuarios de drogas vía parenteral

VHC: virus de la hepatitis C

VHB: virus de la hepatitis B

Sida: diagnóstico de Sida durante el seguimiento

TAR: exposición a TAR durante el seguimiento

TAR eficaz: exposición al TAR durante el seguimiento y carga viral suprimida al exitus

*** Significación estadística p<0,05**

5.1.1 Diferencias en las características epidemiológicas, biológicas y clínicas de los casos y controles

Como muestra la tabla 11, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los casos y controles respecto a la edad media a la entrada en la cohorte, siendo mayor en los pacientes que fallecieron respecto a los no fallecidos (39,32 años [DE 10,67] vs 37,01 años [DE 9,21]; $p=0,015$) y en el grupo de riesgo de transmisión del VIH, con una mayor frecuencia de UDVP en los *exitus* (63,5% vs 55%, $p=0,026$) y menor de HSH (9% vs 21%, $p=0,002$). No se observaron diferencias respecto al país de origen ($p=0,063$) ni distribución por sexos ($p=0,507$).

La mediana de CD4 a la entrada en la cohorte fue menor (160 células/mm³ [RIC 45,25-333,75] vs 300 células/mm³ [RIC 148-491,50]; $p<0,001$) y la carga viral mayor (100.000 copias/mL [RIC 6.300-318.837] vs 30.759 copias/mL [RIC 1.062-124.500], $p<0,001$) en los pacientes que murieron respecto a los que no fallecieron. El nadir de los linfocitos CD4 fue menor en los pacientes que fallecieron (51 células/mm³ [RIC 21,25-144] vs 178 células/mm³ [RIC 85,50-286,50]; $p<0,001$).

Los pacientes que fallecieron presentaron menor exposición al TAR (83% vs 91%, $p=0,01$) y a TAR eficaz (39% vs 77%, $p<0,001$). Los CD4 al inicio del TAR eran menores en los pacientes que fallecieron (200 células/mm³ [RIC 94-300] vs 238 células/mm³ [RIC 96,25-360,75]), aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística ($p=0,078$). La proporción de no fumadores fue menor en los fallecidos que en los controles (9% vs 18%, $p=0,010$).

Los pacientes fallecidos tuvieron con mayor frecuencia diagnóstico de Sida durante el seguimiento, (69% vs 33%, $p<0,001$) y la prevalencia de coinfección por el VHC fue más elevada (57% vs 52% con $p<0,001$).

5.1.2 Diferencias en las variables analíticas y antropométricas entre los casos y los controles

Se analizaron también las diferencias en las variables medidas habitualmente en el laboratorio clínico a la entrada en la cohorte (Tabla 12). Los datos analíticos fueron recogidos mediante la revisión de las historias clínicas y las bases electrónicas de datos de los servicios de laboratorio del hospital.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los casos y controles en algunas variables biológicas (Tabla 12). Los fallecidos tenían concentraciones plasmáticas menores de creatinina (0,8 mg/dL vs 0,87 mg/dL, $p=0,053$), colesterol HDL (33 mg/dL vs 41 mg/dL, $p=0,012$) y hemoglobina (12 gr/dL vs 14 gr/dL, $p=0,001$) que los controles, y un menor peso corporal (63 Kg vs 69 Kg, $p=0,022$), mientras que los niveles de triglicéridos (136 mg/dL vs 114 mg/dL, $p=0,013$) eran más elevados. La excreción urinaria de proteínas en orina (44 mg/dL vs 9,5 mg/dL, $p=0,004$), el cociente albúmina/creatinina en orina (0,3 vs 0,1, $p=0,003$), y el cociente proteínas/creatinina (0,4 vs 0,1, $p<0,001$) fueron significativamente más elevados en los pacientes fallecidos que en los controles. No se encontraron diferencias en las estimaciones del FG a partir del MDRD (101,35 mL/minuto vs 97,50 mL/minuto, $p=0,234$). Sin embargo, cuando se categorizó el FG estimado por el MDRD en diferentes puntos de corte (≥ 90 , 60-89, 30-59 y <30 [mL/minuto/1,73 m²]), se observó una mayor frecuencia de pacientes con MDRD ≤ 30 mL/minuto en los fallecidos (7,1% vs 0,5%, $p=0,014$).

Tabla 12. Variables analíticas y antropométricas a la entrada en la cohorte en los pacientes fallecidos y los controles

	CASO (n=159)	CONTROLES (n=328)	P
BIOQUIMICA			
Glucosa (mg/dL)	86 (DE 29,54)	88 (DE 26,91)	P=0,366
Urea (mg/dL)	28 (DE 28,78)	29 (DE 8,53)	p=0,902
Creatinina (mg/dL)	0,8 (DE 1)	0,87 (DE 0,168)	p=0,053
Colesterol total T (mg/dL)	163 (DE 45,26)	168,5 (DE 47,95)	p=0,197
HDLc (mg/dL)	33 (DE 12,74)	41 (DE 14)	p=0,012*
Triglicéridos (mg/dL)	136 (DE 103,18)	114 (DE 116,60)	p=0,013*
HEMOGRAMA			
Hemoglobina (gr/dL)	12 (DE 2,39)	14 (DE 1,73)	P=0,001*
ORINA			
Proteínas (mg/dL)	44 (DE 236,87)	9,50 (DE 43,07)	P=0,004*
Creatinina (mg/dL)	84 (DE 66,91)	122 (DE 57,20)	p=0,183
Albúmina (mg/L)	38 (DE 751,15)	6 (DE 72,97)	p=0,176
Albúmina/Creatinina	0,3 (DE 8,36)	0,1 (DE 0,11)	p=0,003*
Proteínas/Creatinina	0,4 (DE 8,57)	0,1 (DE 1,15)	p<0,001*
TAS (mm/Hg)	120 (DE 24,82)	123 (DE 20,74)	P=0,969
TAD (mm/Hg)	78 (DE 15,09)	76 (DE 12,51)	p=0,645
Peso (Kg)	63 (DE 16,25)	69 (DE 13,40)	p=0,022*
Talla (m)	1,69 (DE 0,078)	1,7 (DE 0,089)	p=0,061
IMC	22,59 (DE 3,39)	23,86 (DE 3,79)	p=0,196
MDRD (mL/minuto/1,73 m ²)	101,35 (DE 29,16)	97,50 (DE 21,41)	P=0,234
MDRD_1	32(76,2%)	149 (69%)	p=0,461
MDRD_2	6 (14,3%)	64 (29,6%)	p=0,056
MDRD_3	1 (2,4%)	2 (0,9%)	p= 0,415
MDRD_4	3 (7,1%)	1 (0,5%)	p=0,014*

HDLc: colesterol HDL

TAS: tensión arterial sistólica a la entrada en la cohorte

TAD: tensión arterial diastólica a la entrada en la cohorte

IMC: índice de masa corporal

MDRD: filtrado glomerular estimado con la fórmula MDRD

MDRD_1: número de pacientes (%) con filtrado glomerular estimado con la fórmula MDRD \geq 90 mL/minuto/1,73 m²

MDRD_2: número de pacientes (%) con filtrado glomerular estimado con la fórmula MDRD 60-89 mL/minuto/1,73 m²

MDRD_3: número de pacientes (%) con filtrado glomerular estimado con la fórmula MDRD 30-59 mL/minuto/1,73 m²

MDRD_4: número de pacientes (%) con filtrado glomerular estimado con la fórmula MDRD <30 mL/minuto/1,73 m²

*** Significación estadística p<0,05.**

5.1.3 Análisis multivariante de los predictores de mortalidad

Para controlar la existencia de factores de confusión se efectuaron tres modelos multivariados de regresión de Cox.

En un primer modelo se incluyeron todas las variables epidemiológicas, clínicas y biológicas significativas en el análisis univariante. Se incluyeron, por tanto, la edad a la entrada en la cohorte, los valores del primer CD4 y la primera carga viral a la entrada, el nadir de CD4, la categoría de transmisión UDVP y HSH, el diagnóstico de Sida previo, la coinfección por VHC, el tratamiento previo con TAR, el TAR eficaz, y el tabaquismo. En el análisis multivariante, la edad a la entrada en la cohorte (HR 1,049, IC 95% 1,027-1,071), el primer valor de CD4 a la entrada en la cohorte (HR 1,001, IC 95% 1,001-1,002), el diagnóstico de Sida previo (HR 1,62, IC 95% 1,075-2,47), la categoría de transmisión UDVP (HR 1,83, IC 95% 1,050-3,20), y la coinfección por el VHC (HR 4,405, IC 95% 2,33-8,26) fueron factores predictores independientes de mortalidad global, mientras que el TAR eficaz (HR 0,243, IC 95% 0,164-0,358) se asoció con menor mortalidad (Tabla 13).

Modelo de regresión de Cox sobre los factores predictores de mortalidad global

Tabla 13. Modelo 1: Variables epidemiológicas, biológicas y clínicas

CASO-CONTROL	HR	IC 95%	P
EDAD a la entrada en la cohorte (años)	1,049	1,027-1,071	< 0,001*
UDVP	1,83	1,050-3,202	0,033*
CD4 células/mm3 entrada cohorte	1,001	1,001-1,002	0,002*
Sida	1,62	1,075-2,47	0,021*
Coinfección por VHC	4,405	2,33-8,26	<0,001*
TAR eficaz	0,243	0,164-0,358	<0,001*

HR: Hazard ratio

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

UDVP: usuario de drogas vía parenteral

TAR eficaz: exposición al TAR durante el seguimiento y carga viral suprimida al exitus o en el último control

* **Significación estadística $p < 0,05$.**

Se efectuó un segundo modelo en el que, a las variables anteriores, se añadieron aquellas variables analíticas y antropométricas que habían sido significativas en el análisis univariante, y el dato estaba recogido en más del 50% de los pacientes. Estas nuevas variables fueron los triglicéridos, la hemoglobina, el peso y el $\text{MDRD} \leq 30$ mL/minuto. No se incluyó la creatinina al estar incluida en la fórmula del valor del MDRD.

Cuando se realizó el análisis multivariante con estas nuevas variables analíticas, se obtuvieron como variables predictoras de mortalidad: el diagnóstico de Sida previo ($p=0,006$), la coinfección por el VHC ($p=0,012$), y el MDRD_4 ($p < 0,001$). Los datos se muestran en la tabla 14.

Tabla 14. Modelo 2: Variables epidemiológicas, biológicas, clínicas, analíticas y antropométricas

CASO-CONTROL	HR	IC 95%	P
Sida	3,34	1,40-7,93	0,006*
Coinfección por VHC	3,65	1,32-10	0,012*
MDRD_4	43,23	7,85-237,83	<0,001*

MDRD_4: estimación del filtrado glomerular < 30 mL/minuto

HR: Hazard ratio

* **Significación estadística $p < 0,05$.**

Se generó un tercer modelo que incluyó todas las variables significativas en el análisis univariante. En este tercer modelo se incluyó HDLc, las proteínas en orina, y los cocientes albúmina/creatinina y proteínas/creatinina, a las variables anteriores incluidas en los dos modelos, no encontrándose predictores adicionales de mortalidad global.

5.2 Análisis de muerte por Sida

Se han analizado cuáles son los predictores de mortalidad para los pacientes que fallecen por Sida respecto a los controles. Se han excluido y por tanto, no se han tenido en cuenta en este análisis, los pacientes fallecidos por causa desconocida y por ENOS. Los datos obtenidos se muestran en la tabla 15.

5.2.1 Diferencias en las variables epidemiológicas, biológicas y clínicas de los pacientes fallecidos por Sida y los controles

No se encontraron diferencias respecto a la edad a la entrada en la cohorte ($p=0,109$), el grupo de riesgo de transmisión del VIH, el país de origen ($p=0,479$) o la coinfección por el VHC ($p=0,41$).

Los pacientes que fallecieron por Sida presentaban menor número de linfocitos CD4 a la entrada en la cohorte (52,50 células/mm³ [RIC 19,25-196,25] vs 300 células/mm³ [RIC 148-491,50]; $p<0,001$), menor nadir de CD4 (23 células/mm³ [RIC 8-72,75] vs 178 células/mm³ [RIC 85,50-286,50]; $p <0,001$), mayor carga viral a la entrada en la cohorte (200.000 copias/mL [RIC 63.000-500.000] vs 30.759 copias/mL [RIC 1.062-124.500], $p <0,001$), mayor frecuencia de diagnóstico de Sida previo (100% vs 33%; $p<0,001$), menor exposición al TAR (73% vs 92%, $p<0,001$) y a TAR eficaz (18,5% vs 77%, $p<0,001$).

En resumen, los predictores de mortalidad para eventos Sida incluyeron los CD4 y carga viral basales ($p<0,001$), nadir CD4 ($p<0,001$), CD4 inicio TAR ($p=0,008$), el haber presentado diagnóstico de Sida previo ($p<0,001$), la menor exposición al TAR ($p<0,001$) y al TAR eficaz ($p<0,001$).

Tabla 15. Variables epidemiológicas, biológicas y clínicas predictoras de mortalidad por Sida

	MUERTES Sida (56)	CONTROLES (328)	P
SEXO			
H	44 (78,6%)	274 (83,5%)	0,344
M	12 (21,4%)	54 (16,5%)	
EDAD a la entrada en la cohorte en años, media (DE)	39,70(DE 11,81)	37,01 (DE 9,21)	0,109
PCD4 células/mm3 (RIC)	52,50 (19,25-196,25)	300 (148-491,50)	<0,001*
PCV copias/mL (RIC)	200.000 (63.000-500.000)	30.759 (1.062-124.500)	<0,001*
CD4 inicio TAR células/mm3 (RIC)	101 (40,75-231,25)	238 (96,25-360,75)	0,008*
Nadir CD4 células/mm3 (RIC)	23 (8-72,75)	178 (85,50-286,50)	<0,001*
PAIS			
España	46 (92%)	246 (87,5%)	0,479
Otros	4 (8%)	35 (12,5%)	
GRUPO RIESGO			
UDVP	32 (59,3%)	181 (56,6%)	0,768
HSH	6 (11,1%)	70 (21,9%)	0,098
Heterosexual)	9 (16,7%)	48 (15%)	0,688
Otros	7 (13%)	21 (6,6%)	0,156

Fumador	33 (59%)	231 (70%)	0,089
No fumador	8 (14%)	58 (18%)	0,701
Sida	56 (100%)	109 (33,4%)	<0,001*
Coinfección por VHC	27 (62,8%)	170 (55,2%)	0,41
Coinfección por VHB	1 (3,1%)	7 (2,1%)	1
TAR	41 (73,2%)	298 (91,7%)	<0,001*
TAR eficaz	10 (18,5%)	250 (77%)	<0,001*

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico

H: hombre, M: mujer

HSH: hombres que tienen sexo con hombres

UDVP: usuarios de drogas vía parenteral

PCD4: primer valor de linfocitos CD4 a la entrada en la cohorte.

PCV: primer valor de carga viral a la entrada en la cohorte.

VHC: virus de la hepatitis C

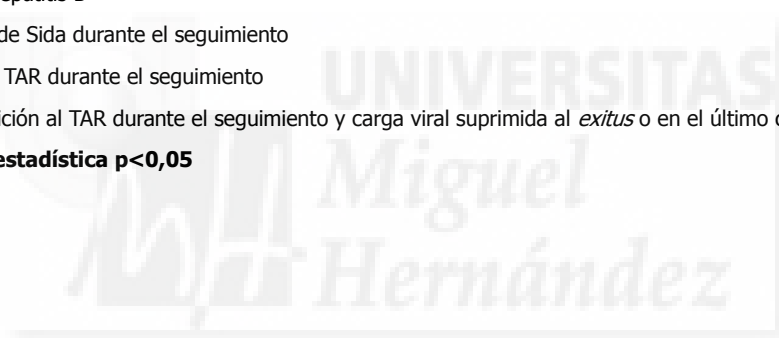
VHB: virus de la hepatitis B

Sida: diagnóstico de Sida durante el seguimiento

TAR: exposición a TAR durante el seguimiento

TAR eficaz: exposición al TAR durante el seguimiento y carga viral suprimida al *exitus* o en el último control

*** Significación estadística $p < 0,05$**



5.2.2 Diferencias en las variables analíticas y antropométricas de los pacientes fallecidos por Sida y los controles

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas (tabla 16) entre los pacientes fallecidos por Sida y el grupo control (controles vivos) respecto a los valores de creatinina (0,71 mg/dL vs 0,87 mg/dL, $p=0,006$) siendo éste valor menor en los pacientes fallecidos por Sida, observándose valores más elevados de triglicéridos (182 mg/dL vs 114 mg/dL, $p=0,010$) en los fallecidos por Sida, y valores más bajos de hemoglobina (12 gr/dL vs 14 gr/dL, $p<0,001$). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto al peso (56,5 Kg vs 69 Kg, $p=0,009$), siendo éste menor en los fallecidos por Sida, y en el MDRD (110,30 mL/minuto vs 97,50 mL/minuto, $p=0,036$), proteínas en orina (47,50 mg/dL vs 9,5 mg/dL, $p=0,038$) y el cociente proteínas/creatinina (0,35 vs 0,1, $p=0,008$) siendo mayor en los pacientes fallecidos por Sida.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas respecto a los valores de glucosa (87 mg/dL vs 88 mg/dL, $p=0,742$), urea (28 mg/dL vs 29 mg/dL, $p=0,697$), colesterol total (166 mg/dL vs 168,5 mg/dL, $p=0,619$), HDLc (35,50 mg/dL vs 41 mg/dL, $p=0,578$), albúmina (54 mg/dL vs 6 mg/dL, $p=0,527$) en orina, y cociente albúmina/creatinina en orina (0,3 vs 0,1, $p=0,113$). Tampoco se encontraron diferencias respecto a la tensión arterial sistólica ni diastólica (143 mm/Hg vs 123 mm/Hg, $p=0,391$ y 85 mm/Hg vs 76 mm/Hg, $p=0,054$ respectivamente).

Cuando estratificamos los valores del FG usando la fórmula MDRD, pudiendo realizarse el análisis en el 59% de los pacientes, no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 16. Variables analíticas y antropométricas predictoras de mortalidad por Sida

	MUERTES Sida	CONTROLES	P
BIOQUIMICA			
Glucosa (mg/dL)	87 (DE 14,23)	88 (DE 26,91)	0,742
Urea (mg/dL)	28 (DE 8,75)	29 (DE 8,53)	0,697
Creatinina (mg/dL)	0,71 (DE 0,13)	0,87 (DE 0,168)	0,006*
Colesterol T (mg/dL)	166 (DE 33,49)	168,5 (DE 47,95)	0,619
HDLc (mg/dL)	35,50 (DE 17,11)	41 (DE 14)	0,578
Triglicéridos (mg/dL)	182 (DE 113,95)	114 (DE 116,60)	0,010*
HEMOGRAMA			
Hemoglobina (gr/dL)	12 (DE 2,38)	14 (DE 1,73)	<0,001*
ORINA			
Proteínas (mg/dL)	47,50 (DE 24,75)	9,50 (DE 43,07)	0,038*
Creatinina (mg/dL)	142 (DE 86,26)	122 (DE 57,20)	0,743
Albúmina (mg/L)	54 (DE 69,29)	6 (DE 72,97)	0,527
Albúmina/Creatinina	0,3 (DE 0,28)	0,1 (DE 0,11)	0,113
Proteínas/Creatinina	0,35 (DE 0,07)	0,1 (DE 1,15)	0,008*
TAS(mm/Hg)	143 (DE 32,66)	123 (DE 20,74)	0,391
TAD(mm/Hg)	85 (DE 8,8)	76 (DE 12,51)	0,054
Peso (Kg)	56,50 (DE 14,20)	69 (DE 13,40)	0,009*
Talla (m)	1,6 (DE 0,089)	1,7 (DE 0,089)	0,081
IMC	23,55 (DE 5,4)	23,86 (DE 3,79)	0,748
MDRD (mL/minuto/1,73 m2)	110,30 (DE 15,55)	97,50 (DE 21,41)	0,036*
MDRD_1	8 (88,9%)	149 (69%)	p=0,284
MDRD_2	1 (11,1%)	64 (29,6%)	p=0,453
MDRD_3	0	2 (0,9%)	p=1
MDRD_4	0	1 (0,5%)	p=1

TAS: tensión arterial sistólica a la entrada en la cohorte

TAD: tensión arterial diastólica a la entrada en la cohorte

IMC: Índice de masa corporal

MDRD: filtrado glomerular estimado con la fórmula MDRD

MDRD_1: número de pacientes (%) con filtrado glomerular estimado con la fórmula MDRD ≥ 90 mL/minuto/1,73 m2

MDRD_2: número de pacientes (%) con filtrado glomerular estimado con la fórmula MDRD 60-89 mL/minuto/1,73 m2

MDRD_3: número de pacientes (%) con filtrado glomerular estimado con la fórmula MDRD 30-59 mL/minuto/1,73 m2

MDRD_4: número de pacientes (%) con filtrado glomerular estimado con la fórmula MDRD < 30 mL/minuto/1,73 m2

* **Significación estadística $p < 0,05$.**

5.2.3 Análisis multivariante de los predictores de mortalidad

Para controlar los factores de confusión se efectuaron tres modelos multivariantes de regresión de Cox.

En un primer modelo del análisis multivariante se incluyeron todas las variables epidemiológicas, clínicas y biológicas que se asociaron significativamente con mortalidad en el análisis univariante. Se incluyeron en el análisis multivariante el valor de la primera determinación de CD4 y la carga viral a la entrada en la cohorte, el nadir de CD4, los CD4 al inicio del TAR, el diagnóstico de Sida previo, la exposición al TAR y el TAR eficaz. En este modelo, los únicos predictores independientes de mortalidad por Sida fueron el nadir de CD4 (HR 1,011, IC 95% 1,002-1,019) y el TAR eficaz, que fue un factor protector (HR 0,087, IC 95% 0,029-0,26) (Tabla 17).

Tabla 17. Modelo de regresión de Cox sobre los factores predictores de mortalidad por Sida

MODELO 1: Variables epidemiológicas, biológicas y clínicas

Sida-CONTROL	HR	IC 95%	P
Nadir CD4	1,011	1,002-1,019	0,011*
TAR EFICAZ	0,087	0,029-0,26	<0,001*

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

HR: Hazard ratio

* Significación estadística $p < 0,05$.

Se efectuó un segundo modelo en el que, a las variables anteriores, se añadieron aquellas variables analíticas y antropométricas que habían sido significativas en el análisis univariante, y el dato estaba recogido en más del 50% de los pacientes. Estas nuevas variables fueron los triglicéridos, la hemoglobina, el peso y el MDRD.

Cuando se realizó el análisis multivariante con estas nuevas variables analíticas, no se obtuvieron variables predictoras de mortalidad, únicamente para el valor de la hemoglobina se obtuvieron diferencias aunque no estadísticamente significativas ($p=0,05$).

Cuando se aplicó el tercer modelo de regresión de Cox, y se introdujeron las variables significativas de las muestras de orina en el análisis univariante (proteínas en orina y cociente proteínas/creatinina en orina), los resultados no fueron concluyentes y no se identificaron predictores adicionales de mortalidad.

5.3 Análisis de muerte por ENOS

5.3.1 Diferencias en las variables epidemiológicas, biológicas y clínicas de los pacientes fallecidos por ENOS y los controles

Se han analizado también los predictores de mortalidad para los pacientes que fallecen por ENOS con respecto a los controles. Se han excluido y por tanto no se han tenido en cuenta en este análisis, los pacientes fallecidos por causa desconocida y los fallecidos por Sida. Los resultados se muestran en la Tabla 18.

Se han encontrado diferencias en cuanto a la edad a la entrada en la cohorte, siendo mayor en el grupo de fallecidos por ENOS (39,35 vs 37,01 años, $p=0,042$). En lo que se refiere al grupo de riesgo, existía una mayor frecuencia de UDVP (71% vs 57%, $p=0,022$), y menor frecuencia de HSH (11% vs 22%, $p=0,040$).

Los pacientes que fallecían por ENOS tenían menos linfocitos CD4 a la entrada en la cohorte (202 células/mm³ [RIC 109-378] vs 300 células/mm³ [RIC 148-491,50], $p=0,01$), un nadir de CD4 más bajo (100 células/mm³ [RIC 32-186] vs 178

células/mm³ [RIC 85,50-286,50], $p < 0,001$), y una tendencia no significativa a tener mayor carga viral plasmática del VIH en el momento del diagnóstico que los controles.

Con respecto a los FRCV, existía menor frecuencia de no fumadores en los que fallecieron que en el grupo control (7% vs 18%, $p = 0,012$).

La prevalencia de Sida en los pacientes fallecidos por ENOS fue mayor que en los controles (59% vs 33%, $p < 0,001$) y también la prevalencia de coinfección por el VHC (81,5% vs 55%, $p < 0,001$). Respecto al TAR, los pacientes fallecidos por ENOS presentaban menor exposición a TAR eficaz (54% vs 77%, $p < 0,001$).

Por tanto, los predictores de mortalidad que alcanzaron significación estadística en el análisis univariante para eventos no Sida fueron la edad a la entrada en la cohorte ($p = 0,042$), los primeros CD4 a la entrada en la cohorte ($p = 0,01$), el nadir de CD4 ($p < 0,001$), el grupo de riesgo de transmisión UDVP ($p = 0,022$) y HSH ($p = 0,040$), ser no fumador ($p = 0,012$), la coinfección por el VHC ($p < 0,001$), el Sida previo ($p < 0,001$) y el TAR eficaz ($p < 0,001$).

Tabla 18. Variables epidemiológicas, biológicas y clínicas predictoras de mortalidad por ENOS

	MUERTES POR ENOS (86)	CONTROLES (328)	P
SEXO			
H	76 (88,4%)	274 (83,5%)	0,317
M	10 (11,6%)	54 (16,5%)	
Edad a la entrada en la cohorte en años, media (DE)	39,35 (DE 10,18)	37,01 (DE 9,21)	0,042*
PCD4 células/mm3 (RIC)	202 (109-378)	300 (148-491,50)	0,01*
PCV copias/mL (RIC)	63.000 (2.500-200.000)	30.759 (1.062-124.500)	0,09
Nadir CD4 células/mm3 (RIC)	100 (32-186)	178 (85,50-286,50)	<0,001*
CD4 al inicio del TAR células/mm3 (RIC)	227 (102-350)	238 (96,25-360,75)	0,698
PAIS			
España	73 (95%)	246 (87,5%)	0,096
Otros	4 (5%)	35 (12,5%)	
GRUPO RIESGO			
UDVP	56 (71%)	181 (57%)	0,022*
HSH	9 (11%)	70 (22%)	0,040*
Heterosexual	7 (9%)	48 (14%)	0,202
Otros	7 (9%)	21 (7%)	0,464

Fumador	59 (69%)	231 (70%)	0,792
No fumador	6 (7%)	58 (18%)	0,012*
Sida	51 (59%)	109 (33%)	<0,001*
Coinfección por VHC	53 (81,5%)	170 (55%)	<0,001*
Coinfección por VHB	3 (6%)	7 (2%)	0,29
TAR	74 (86%)	298 (92%)	0,11
TAR eficaz	45 (54%)	250 (77%)	<0,001*

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico

H: hombre, M: mujer

HSH: hombres que tienen sexo con hombres

UDVP: usuarios de drogas vía parenteral

PCD4: primer valor de linfocitos CD4 a la entrada en la cohorte

PCV: primer valor de carga viral a la entrada en la cohorte

VHC: virus de la hepatitis C

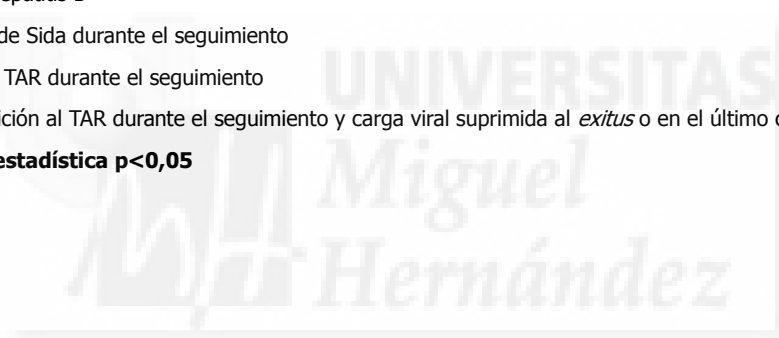
VHB: virus de la hepatitis B

Sida: diagnóstico de Sida durante el seguimiento

TAR: exposición a TAR durante el seguimiento

TAR eficaz: exposición al TAR durante el seguimiento y carga viral suprimida al *exitus* o en el último control

*** Significación estadística $p < 0,05$**



5.3.2 Diferencias en las variables analíticas y antropométricas de los pacientes fallecidos por ENOS y los controles

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes fallecidos por ENOS y el grupo control, respecto a los valores de HDLc (33 mg/dL vs 41 mg/dL, $p=0,038$), y la hemoglobina (13 gr/dL vs 14 gr/dL, $p=0,035$) siendo mayor en el grupo control, a diferencia del cociente albúmina/creatinina en orina (1,3 vs 0,1; $p=0,005$), y el cociente proteínas/creatinina en orina (0,4 vs 0,1; $p<0,001$), que fue mayor en los pacientes fallecidos por ENOS (Tabla 19).

Cuando estratificamos los valores del FG usando la fórmula MDRD, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes fallecidos por ENOS y los controles: el porcentaje de pacientes con FG por debajo de 30 mL/minuto era mayor en los pacientes fallecidos por ENOS que en los controles (10,7% vs 0,5%, $p=0,005$). Se pudo analizar el resultado en el 59% de los pacientes.

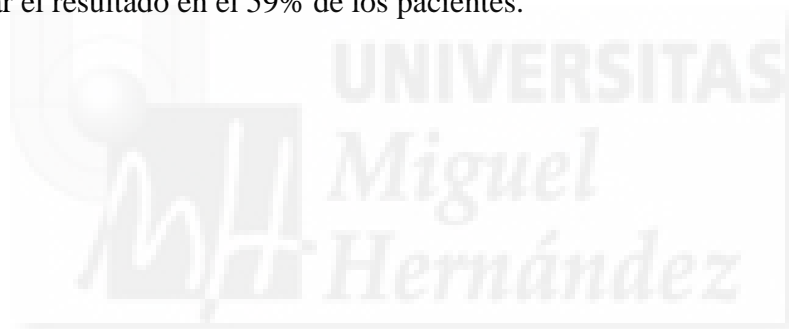


Tabla 19. Variables analíticas y antropométricas predictoras de mortalidad por ENOS

	MUERTES ENOS	CONTROLES	P
BIOQUIMICA			
Glucosa (mg/dL)	90,50 (DE 33,88)	88 (DE 26,91)	0,110
Urea (mg/dL)	30,50 (DE 33,34)	29 (DE 8,53)	0,992
Creatinina (mg/dL)	0,94 (DE 0,8)	0,87 (DE 0,168)	0,165
Colesterol T (mg/dL)	149 (DE 45,04)	168,5 (DE 47,95)	0,125
HDLc (mg/dL)	33 (DE 11,91)	41 (DE 14)	0,038*
Triglicéridos (mg/dL)	133 (DE 97,96)	114 (DE 116,60)	0,388
HEMOGRAMA			
Hemoglobina (gr/dL)	13 (DE 2,21)	14 (DE 1,73)	0,035*
ORINA			
Proteínas (mg/dL)	48 (DE 281,94)	9,50 (DE 43,07)	0,065
Creatinina (mg/dL)	66 (DE 68,58)	122 (DE 57,20)	0,099
Albúmina (mg/L)	68 (DE 943)	6 (DE 72,97)	0,215
Albúmina/Creatinina	1,3 (DE 10,89)	0,1 (DE 0,11)	0,005*
Proteínas/Creatinina	0,4 (DE 10,46)	0,1 (DE 1,15)	<0,001*
TAS (mm/Hg)	120 (DE 23,66)	123 (DE 20,74)	0,443
TAD (mm/Hg)	71 (DE 16,96)	76 (DE 12,51)	0,638
Peso (Kg)	64,40 (DE 16,61)	69 (DE 13,40)	0,146
Talla (m)	1,69 (DE 0,76)	1,7 (DE 0,089)	0,307
IMC	22,69 (DE 3,19)	23,86 (DE 3,79)	0,517
MDRD (mL/minuto/1,73 m2)	100,20 (DE 33,33)	97,50 (DE 21,41)	0,612
MDRD_1	20 (71,4%)	149 (69%)	p=1
MDRD_2	4 (14,3%)	64 (29,6%)	p=0,116
MDRD_3	1 (3,6%)	2 (0,9%)	p=0,307
MDRD_4	3 (10,7%)	1 (0,5%)	p=0,005*

TAS: tensión arterial sistólica a la entrada en la cohorte

TAD: tensión arterial diastólica a la entrada en la cohorte

IMC: índice de masa corporal

MDRD: filtrado glomerular medido con la fórmula del MDRD

MDRD_1: número de pacientes (%) con filtrado glomerular estimado con la fórmula MDRD ≥ 90 mL/minuto/1,73 m2

MDRD_2: número de pacientes (%) con filtrado glomerular estimado con la fórmula MDRD 60-89 mL/minuto/1,73 m2

MDRD_3: número de pacientes (%) con filtrado glomerular estimado con la fórmula MDRD 30-59 mL/minuto/1,73 m2

MDRD_4: número de pacientes (%) con filtrado glomerular estimado con la fórmula MDRD < 30 mL/minuto/1,73 m2

* **Significación estadística $p < 0,05$.**

5.3.3 Análisis multivariante de los predictores de mortalidad

Para controlar los factores de confusión se efectuaron tres modelos multivariantes de regresión de Cox.

En un primer modelo del análisis multivariante se incluyeron todas las variables epidemiológicas, biológicas y clínicas que fueron significativas en el análisis univariante. Se incluyeron en el análisis multivariante, la edad a la entrada en la cohorte, los valores del primer CD4 a la entrada en la cohorte, el nadir de CD4, el grupo de riesgo de transmisión UDVP y HSH, el diagnóstico de Sida previo, la coinfección por VHC, el tabaquismo y el TAR eficaz. Los factores predictores de mortalidad por ENOS fueron la edad a la entrada en la cohorte (HR 1,076, IC 95% 1,044-1,108), el nadir de CD4 (HR 1,002, IC 95% 1-1,004), y la coinfección por VHC (HR 10,52, IC 95% 4,34-25,64); mientras que el TAR eficaz (HR 0,334, IC 95% 0,201-0,555) se asoció con menor mortalidad (Tabla 20).



Tabla 20. Modelo 1: Variables epidemiológicas, biológicas y clínicas

ENOS-CONTROL	HR	IC 95%	P
Edad a la entrada en la cohorte	1,076	1,044-1,108	<0,001*
Nadir CD4	1,002	1-1,004	0,018*
Coinfección por VHC	10,52	4,34-25,64	<0,001*
TAR EFICAZ	0,334	0,201-0,555	<0,001*

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

HR: Hazard ratio

*** Significación estadística $p < 0,05$.**

Se efectuó un segundo modelo en el que, a las variables anteriores, se añadieron aquellas variables analíticas y antropométricas que habían sido significativas en el análisis univariante, y el dato estaba recogido en más del 50% de los pacientes y se incluyó en este segundo modelo la hemoglobina.

Cuando se realizó el análisis multivariante con estas nuevas variables analíticas, se obtuvieron como variables predictoras de mortalidad: la coinfección por VHC ($p=0,013$), la edad a la entrada en la cohorte ($p=0,040$) y el MDRD_4 (<30 mL/minuto) ($p < 0,001$) (Tabla 21).

Tabla 21. Modelo 2: Variables epidemiológicas, biológicas, clínicas, analíticas y antropométricas

ENOS-CONTROL	HR	IC 95%	P
Coinfección por VHC	3,92	1,32-11,62	0,013*
Edad a la entrada cohorte (años)	1,045	1,002-1,089	0,040*
MDRD_4	22,7	4,70-109,63	<0,001*

HR: Hazard ratio

IC 95%: intervalo confianza al 95%

MDRD_4: estimación del filtrado glomerular < 30 mL/minuto

*** Significación estadística $p < 0,05$.**

En un tercer modelo de regresión de Cox en el que se introdujeron el HDL-c, el cociente albúmina/creatinina y proteínas/creatinina en orina, no se identificaron predictores adicionales de mortalidad.



VI. DISCUSIÓN

Causas de mortalidad y características de los pacientes fallecidos

Nuestro estudio confirma que en los pacientes con infección por el VIH se están produciendo cambios en los patrones de mortalidad en la era post-TAR. La mayoría de las muertes en pacientes con infección por el VIH son ahora debidas a causas no Sida, que suponen el 54% de la mortalidad global en nuestra cohorte y que representan más de dos terceras partes de las muertes del último periodo de estudio, frente a menos de la mitad de las muertes del primer periodo. Por el contrario, se ha observado una reducción drástica de la mortalidad por Sida en el segundo periodo de estudio en relación al primero.

La mortalidad por Sida constituye en nuestro estudio el 35% del total de las muertes. Esta cifra es comparable a la de otras series publicadas hasta la actualidad donde la proporción de muertes en relación al Sida en la era TAR oscilan entre el 31% (D: A: D collaboration) (12), 40% en España (13) y Australia (14), 46% en Reino Unido (15), y 50% en los EEUU (16). A pesar de que su frecuencia se ha reducido en los últimos años, el Sida continúa siendo una causa frecuente de muerte, en gran medida debido a un retraso en el diagnóstico de la infección por el VIH. En relación con esto, los pacientes que fallecieron por Sida presentaban a la entrada en la cohorte un menor recuento de linfocitos CD4, un nadir más bajo y una mayor carga viral tanto a la entrada como en el momento del *exitus* que los fallecidos por ENOS, en los que la frecuencia de coinfección por el VHC fue más alta. En un estudio (131) realizado en 2013 en 23 cohortes de 35 países del continente europeo, incluyendo el este de Europa, donde se monitorizó la presentación tardía del VIH, se observó que sigue siendo un problema importante a pesar de un leve descenso del 57.3% en 2000 al 51.7% en 2010/2011. La detección tardía disminuyó en Europa del Norte y Central entre HSH, y hombres y mujeres heterosexuales, pero se incrementó en mujeres heterosexuales y en hombres UDVP del Sur de Europa y en hombres y mujeres UDVP en el Este de Europa. La detección tardía se asoció con una incidencia incrementada de Sida/muerte en el Sur de Europa de 13 veces y de 6 veces en el Este de Europa, particularmente en el primer año tras el diagnóstico del VIH, con una variabilidad significativa.

Uno de los hallazgos notables de este estudio es la reducción de mortalidad por Sida en el segundo periodo (2005-2011). La proporción de muertes en relación con el Sida disminuyó de un 46,8% en 1998-2004 al 18,5% en 2005-2011. Estos resultados coinciden con los de estudios previos, que ponen de manifiesto la disminución de la mortalidad por Sida en la era TAR, con una reducción de la proporción de muertes relacionadas con el Sida del 47% al 36% entre 2000 y 2005 en pacientes con infección por el VIH en Francia (132,133). En otras cohortes, como la cohorte suiza (116134) y la cohorte CASCADE (8), se ha comunicado una reducción en la mortalidad por Sida del 88% y 87% respectivamente. A su vez, en la cohorte danesa, se objetivó un descenso de la mortalidad por Sida e infecciones (de 46,6% a 3,3%) desde 1995 a 2008 (26).

El porcentaje de pacientes fallecidos por ENOS fue mayor en el segundo periodo, representando el 68% de las muertes en el mismo, lo que supone un incremento de la mortalidad por eventos no Sida en la era del TAR tardío. Ésto coincide con un cambio en el perfil de estos pacientes, que durante el segundo periodo estaban en su mayoría virológicamente suprimidos en el momento del *exitus*, a diferencia de los pacientes del primer periodo, y con mayor exposición a TAR y a TAR eficaz. Es esperable que la mayoría de los pacientes que fallezcan en los próximos años se encuentren también en situación de supresión virológica. Las principales causas de mortalidad en estos pacientes virológicamente suprimidos y, por tanto, sobre las que deberíamos prestar especial atención en el futuro, fueron los eventos no Sida y, entre ellos, las muertes violentas, las enfermedades hepáticas y las neoplasias no asociadas a Sida.

Se observaron diferencias en las causas específicas de muerte por ENOS durante el segundo periodo, con un aumento destacado de la mortalidad por neoplasias no Sida y en menor medida por causas cardiovasculares respecto al primer periodo. Otros estudios (132,133), también han documentado un aumento de la proporción de muertes debidas a cáncer no relacionado con Sida. Las muertes de causa hepática, las infecciones y las causas no naturales han permanecido estables, lo que está en línea con los hallazgos de otras cohortes (116,133,135). No hemos encontrado un descenso de la mortalidad de causa hepática a diferencia de algunos estudios donde el riesgo de mortalidad de causa hepática ha disminuido en la era post-TAR comparado con la era pre-TAR en pacientes coinfectados(77). Ésto podría ser explicado por la ausencia de diferencias en la

frecuencia de coinfección por el virus de la hepatitis C entre los dos periodos en nuestra cohorte.

A pesar del descenso de la mortalidad por Sida, en algunas cohortes el linfoma no Hodgkin continúa siendo la causa de muerte por cáncer más común (67), como ocurrió en nuestro centro, donde fue la causa de muerte en el 12,5% de los pacientes fallecidos por Sida. Aunque la incidencia de linfoma no Hodgkin entre la población con Sida ha disminuido y la supervivencia de este proceso ha mejorado en la era TAR, una elevada proporción de los pacientes con linfoma no Hodgkin asociado a Sida aún muere como consecuencia de esta neoplasia (65,66). En un análisis Europeo reciente de pacientes con linfoma no Hodgkin relacionado con el Sida, el 34% murieron al año del diagnóstico y el 45% en los 5 años siguientes al diagnóstico (69).

De los pacientes fallecidos por enfermedades no definitorias de Sida, la causa más frecuente de muerte fueron las causas no naturales, que constituyeron el 31% de las muertes por ENOS y el 17% de las muertes totales en la cohorte. Este porcentaje fue mayor que en otras cohortes publicadas, donde la mortalidad relacionada con el consumo de drogas o muerte violenta fue más baja, representando el 7,8% de las muertes globales en la ART-CC (2). Otras causas de muerte por eventos no Sida fueron las infecciones, la enfermedad hepática, las neoplasias no Sida, y la enfermedad cardiovascular. Al igual que en nuestro estudio, las neoplasias, las infecciones, las enfermedades hepáticas y cardiovasculares, los accidentes, y las sobredosis son las causas más comunes de muerte en pacientes con infección por el VIH en la era TAR (26). Estudios en otros países europeos, EEUU y Canadá han alcanzado similares conclusiones.

Las muertes por causas no naturales suponen una proporción significativa de la mortalidad entre los pacientes con infección por el VIH en nuestro estudio (17%). El 89% de los fallecidos por esta causa eran UDVP. La elevada proporción de pacientes, más del 60% en ambos periodos, que presentaban como grupo de transmisión para el VIH ser UDVP, probablemente explica en parte que el porcentaje de muertes por causas no naturales sea tan alto en nuestra cohorte comparados con otras como la ART-CC

donde este grupo de riesgo sólo representaba el 13% de los pacientes, siendo los principales mecanismos de transmisión la vía sexual. Al igual que en otras cohortes, las altas tasas de muerte de causas no naturales observadas en nuestro estudio son particularmente preocupantes, siendo incluso superiores en el segundo periodo 2005-2011 (18,5%). Las causas violentas de muerte (sobredosis, accidente o muerte violenta, y suicidio) representan el 31% de las causas de muerte no Sida. En algunos estudios la sobredosis ha sido la causa del 30-50% de las muertes entre los usuarios de drogas, independiente de la condición de infección por el VIH (1,136,137). En nuestra cohorte, la sobredosis fue responsable del 10% de las muertes y del 18,6% de las muertes no Sida. Esta elevada mortalidad por causas no naturales podría tener relación con determinados factores, como el abuso de tóxicos y fármacos, las enfermedades mentales concomitantes, el estado socioeconómico, las coinfecciones, y la diferencia al acceso y adherencia al tratamiento (3,8,138,139). No hemos observado diferencias respecto al tabaquismo o la coinfección por el virus de la hepatitis C en nuestro estudio entre los pacientes que fallecían por causa no natural y los que fallecían por causa natural, sin embargo, no hemos estudiado la contribución de factores como el consumo de alcohol, el estatus socioeconómico, o la presencia de trastornos psiquiátricos, aunque sí había entre los pacientes que fallecieron de causas no naturales mayor frecuencia de UDVP como grupo de transmisión del VIH. En los UDVP las principales causas de mortalidad fueron Sida, sobredosis, enfermedad hepática terminal, neoplasias no Sida y muerte por infección, un espectro comparable al observado en los análisis de la ART-CC (2).

En nuestro estudio, las causas de muerte por enfermedad hepática, constituyeron el 10% de las muertes globales y el 18,6% de las muertes no Sida. Al igual que en nuestra población, la alta proporción de enfermedad hepática en Francia (13%-15%) (132) y la colaboración D: A: D (15%) (12,15), puede ser atribuida a una proporción alta de UDVP (63,5%) y coinfectados con el VHC (57%) en los pacientes fallecidos. En pacientes con coinfección por el VHC, la causa hepática fue la segunda causa de muerte más frecuente (12%), después de la mortalidad por Sida (30%). Aunque no encontramos diferencias en la prevalencia de infección por VHC entre el primer y segundo periodo de estudio, se observó una mayor mortalidad por neoplasias y menor mortalidad por Sida en los pacientes coinfectados del segundo periodo. Los pacientes coinfectados tienen un riesgo incrementado de muerte por todas las causas y de muerte

por enfermedad hepática (21). Aunque el riesgo de mortalidad puede ser parcialmente explicado por otros factores asociados con el estilo de vida, una parte importante de este riesgo puede ser debido a la exposición a los virus por sí mismos (52). Aunque la eficacia del tratamiento del VHC ha mejorado en los últimos años y esto se ha asociado con un aumento en la supervivencia (140), hasta la introducción de los fármacos de acción antivírica directa, las tasas de curación han sido bajas, especialmente para las infecciones producidas por el genotipo 1. Debido a la mejoría en la supervivencia de la población con infección por el VIH, la exposición a largo plazo al VHC incrementa el riesgo de complicaciones en la población coinfectada. De hecho, a pesar de la reducción de las muertes de causa hepática en la era post-TAR, las personas coinfectadas aún experimentan una tasa de mortalidad más alta en comparación con las monoinfectadas (77,141,142).

Las infecciones no Sida fueron la causa de muerte en el 10% de los pacientes. Al igual que en otros estudios, la neumonía fue la causa más frecuente de muerte por infección en nuestro estudio. A pesar del descenso de su incidencia durante la era del TAR, la neumonía sigue siendo una complicación frecuente en pacientes con infección por el VIH, particularmente en UDVP o en pacientes hospitalizados (58).

La proporción de las muertes atribuibles al cáncer ha aumentado a lo largo del tiempo, lo que ha coincido con el descenso en otras causas de muerte (67). En nuestra cohorte, las neoplasias no Sida constituyeron el 9% de las causas de muerte global y representaron el 13% de las muertes en pacientes fumadores, después de la mortalidad Sida y por causas no naturales. Los dos tipos de cáncer no Sida más frecuentes en nuestro estudio fueron el cáncer de pulmón y el hepatocarcinoma, siendo el cáncer de pulmón la primera causa, al igual que en otros estudios (26,58,67). El tabaquismo se registró en el 100% de los pacientes que fallecieron por neoplasias no Sida. Esto refuerza la importancia del estilo de vida, ya que la alta frecuencia de cáncer de pulmón puede, al menos parcialmente, ser la consecuencia de la alta prevalencia de tabaquismo en nuestros pacientes fallecidos (67%). Está bien documentada la fuerte asociación entre el tabaquismo y el cáncer de pulmón en los pacientes con infección por el VIH (54), y que el cáncer de pulmón es una de las neoplasias más comunes (54,143). Además, otros factores como las infecciones pulmonares recientes o la inflamación crónica pueden

también contribuir de forma sinérgica con el tabaco (144). Las tasas de consumo de cigarrillos en los pacientes con infección por el VIH en los países desarrollados son elevadas, generalmente más altas que en población no infectada. Se han comunicado tasas 2-3 veces mayores que las de la población general, con un 40-70% de pacientes con infección por el VIH que reportan tabaquismo en la actualidad (145,146). El tabaquismo ha sido asociado independientemente con aumento de frecuencia de comorbilidades y de mortalidad de los pacientes con infección por el VIH; las comorbilidades incluyeron la neumonía bacteriana, enfermedad pulmonar, cáncer de pulmón y la enfermedad cardiovascular (145) y como se ha visto en la población no VIH, con un riesgo aumentado de muerte, particularmente por enfermedades cardiovasculares y neoplasias no Sida (147). La contribución del tabaquismo en el riesgo de IAM ha demostrado ser considerablemente mayor que la de otros factores de riesgo cardiovascular. Se ha observado que el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con infección por el VIH (IAM, ictus y enfermedad coronaria), desciende con el incremento del tiempo desde el cese del tabaquismo. Aunque hasta la fecha el impacto de las intervenciones para dejar de fumar ha sido extremadamente limitado (148,149), los esfuerzos para abandonar el consumo de tabaco deberían ser una prioridad en el manejo de los pacientes con infección por el VIH (145) para reducir el riesgo cardiovascular y el desarrollo de neoplasias no Sida (150). El incremento de las tasas de muerte debidas a causas asociadas con la edad, como las neoplasias no Sida y la enfermedad cardiovascular, sugiere que las enfermedades asociadas con el proceso de envejecimiento pueden tener un protagonismo creciente como causas de mortalidad en los pacientes con infección por el VIH en el futuro (2).

Aunque las enfermedades cardiovasculares fueron responsables sólo del 5,1% del total de las muertes en nuestra cohorte, constituyeron el 9,3% de las muertes no Sida. Existe un riesgo aumentado de desarrollo de enfermedad cardiovascular en pacientes infectados por el VIH, en los que varios estudios observacionales apoyan una mayor incidencia de infarto agudo de miocardio que en la población general. Las muertes de origen cardiovascular es probable que se incrementen durante los próximos años, de forma paralela al aumento de la edad de la población con infección por el VIH. Los resultados de algunos estudios que han comparado los pacientes VIH positivos con los VIH negativos, y que han ajustado por FRCV clásicos, sugieren que otras condiciones,

como el TAR y el VIH por sí mismo, explican el riesgo cardiovascular incrementado en la población VIH (115, 151).

Las consecuencias de la activación inmune persistente y la inflamación en todos los pacientes infectados por el VIH, incluso en aquellos con supresión viral completa en TAR, junto con el reconocimiento del estado crónico de hipercoagulabilidad, pueden contribuir al daño endotelial con o sin la implicación directa del daño viral (113). El estudio SMART ha sugerido que un escenario de inflamación persistente asociado con una replicación viral incontrolada están probablemente implicados en la patogénesis de los eventos cardiovasculares en las personas con infección por el VIH (62). Se ha encontrado una reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes después de conseguir la supresión viral sostenida (55). Además los marcadores de inflamación y de hipercoagulabilidad (IL-6 y dímero D, respectivamente) se incrementaron después de suspender la terapia antirretroviral en paralelo con las elevaciones de la viremia plasmática (61).

La replicación viral continua induce expansión y activación de células T, provocando un acúmulo de células T senescentes. Este efecto se asoció con niveles más elevados de interleuquina-6, factor de necrosis tumoral, proteína C reactiva y dímero D, los cuales son todos marcadores de riesgo cardiovascular (113). El proceso inflamatorio inducido por el VIH puede ser uno, si no el principal mecanismo responsable del daño vascular en la población con infección por el VIH (113). Dada la fuerte relación entre el VIH y el riesgo cardiovascular, su impacto sinérgico debe ser visto como un problema de salud pública en los próximos años (152). Es en cierto modo preocupante que la infección VIH por sí misma y el TAR puede incrementar la tasa de eventos cardiovasculares. Por este motivo debería realizarse el control de la replicación del VIH junto con agentes antirretrovirales con menor riesgo cardiovascular. Además está justificada la identificación precoz y el manejo de los FRCV clásicos, como el tabaquismo, sobrepeso o la hipertensión.

Predictores de mortalidad

Según los resultados obtenidos en nuestro estudio, la mortalidad global, por Sida y por ENOS, se asocia con una peor situación inmunoviológica al diagnóstico, mientras que el TAR eficaz tiene un efecto protector. El nadir de CD4 y la cifra de linfocitos CD4 a la entrada en la cohorte fueron inferiores en los pacientes que fallecieron que en los controles. Más de la mitad de los pacientes que fallecieron (52%), tenía un recuento de linfocitos CD4 < 200 células/mm³ a la entrada en la cohorte y una carga viral más elevada que los controles. Numerosos estudios recientes han puesto de manifiesto que un recuento bajo de linfocitos CD4 se asocia con un rango más amplio de complicaciones de lo que se pensaba previamente (55,116,153,154), incluyendo un mayor riesgo de desarrollar ENOS (73,155,156) y, en general, de eventos relacionados con el envejecimiento (9), hallazgo que se ha confirmado en nuestra cohorte. Otros estudios también han encontrado una asociación entre los recuentos bajos de linfocitos CD4 y la carga viral y la mortalidad. En un estudio reciente se ha observado que el descenso de los linfocitos CD4, a pesar del tratamiento antirretroviral, y en ausencia de fármacos inmunosupresores, radioterapia y quimioterapia, se asocia con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, cáncer y muerte en pacientes con infección por el VIH suprimidos virológicamente (157).

En este estudio se constató una asociación inversa entre el nadir de los linfocitos CD4 y la mortalidad. Los resultados del análisis univariante demostraron que el nadir de linfocitos CD4 es un factor de riesgo independiente de mortalidad global, por Sida y por ENOS y se asoció también con aumento de la mortalidad por Sida y ENOS en el análisis multivariante. Es conocido que los defectos en la inmunidad celular predisponen a infecciones oportunistas y ENOS (155,157,159). Todo esto apoya la relación entre el deterioro en la inmunidad celular inherente a la infección por el VIH y el riesgo de mortalidad. No se encontró sin embargo asociación con otras variables relacionadas como la carga viral a la entrada en la cohorte en el análisis multivariante.

La mayor edad a la entrada en la cohorte se asoció con un aumento de la mortalidad global y por ENOS en el análisis univariante y multivariante. Los pacientes que

fallecieron por ENOS presentaban un valor más bajo de linfocitos CD4 y mayor edad a la entrada en la cohorte con respecto al grupo control. La edad mayor de 50 años y los valores de CD4 < 100 células/mm³ se han asociado con un incremento del riesgo de mortalidad no Sida (158). En nuestro estudio, la mortalidad por Sida fue la que menos se asoció con la edad avanzada, un hallazgo también observado en otros estudios (2).

Con respecto a la exposición a la terapia antirretroviral, ésta fue significativamente mayor en el grupo de los pacientes que no fallecieron, manteniéndose esta diferencia en el análisis multivariante. La exposición al TAR eficaz se asoció con menor mortalidad global, por Sida y por eventos no Sida. La asociación inversa entre la mortalidad por Sida y los valores de los linfocitos CD4 al inicio del tratamiento apoya el inicio más precoz del TAR (116,159,160). Se considera que la reducción de la morbilidad y mortalidad observada con el TAR está estrechamente asociada con el incremento del número de CD4, de modo que es posible que los pacientes que comienzan TAR tengan también tasas más bajas de ENOS. Es interesante mencionar que se ha documentado una incidencia descendente de eventos Sida a medida que aumenta el número de CD4 con el TAR hasta alcanzar las 750 células por milímetro cúbico, confirmando los resultados de estudios previos (131,161,162). Esta tendencia no se ha demostrado con los ENOS. Así, en la cohorte EuroSIDA no se documentaron reducciones en la incidencia de eventos no Sida graves con valores de CD4 por encima de 350 células/mm³ (59). Sin embargo, la incidencia de ENOS aumentó a medida que los linfocitos CD4 descendían por debajo de 350 células /mm³ en relación con los que tenían 351-500 células /mm³.

En nuestro estudio, al igual que en los análisis de la colaboración CASCADE, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad en los pacientes con infección por el VIH que viven en países industrializados, en este caso España, atribuible a los diferentes orígenes geográficos; sin embargo, no hemos ajustado por factores de confusión como el acceso al TAR, ni por países de origen. Únicamente hemos clasificado los pacientes entre españoles y no españoles, admitiendo que algunos grupos de inmigrantes pueden tener un acceso más difícil al TAR (7).

En cuanto a la vía de adquisición de la infección por el VIH, en nuestro análisis, al igual que en otros estudios (8,26), los pacientes UDVP presentaron mayor mortalidad que otros grupos de transmisión, tanto en lo que respecta a la mortalidad global como en la mortalidad por ENOS, aunque esta asociación no se observó en el análisis multivariante.

No se observaron diferencias en la mortalidad por sexos, a diferencia de otros estudios que sugieren que las mujeres pueden tener un menor riesgo de Sida y de mortalidad, tanto para mortalidad por cualquier causa como para mortalidad por causas no Sida, sobre todo en la era post-TAR (163). Es bien conocido que las tasas de mortalidad en mujeres sin infección por el VIH en países industrializados son en general menores que para los hombres. Las razones para estas diferencias del sexo en la mortalidad no son bien conocidas y pueden ser atribuibles a factores genéticos y ambientales.

Una novedad importante con respecto a otros estudios es que se investigaron otros posibles factores de riesgo de mortalidad además de los linfocitos CD4, la carga viral, el diagnóstico de Sida previo y la exposición al TAR. En este trabajo se incluyeron en el análisis variables antropométricas y analíticas de los pacientes a la entrada en la cohorte, que podrían influir en la mortalidad, como el colesterol HDL y los triglicéridos, la hemoglobina, el peso, el IMC, la tensión arterial, la estimación del FG, y la excreción de proteínas en orina y los cocientes albúmina/creatinina y proteínas/creatinina .

Una variable analítica predictora de mortalidad en el análisis multivariante fue el FG por debajo de 30 mL/minuto a la entrada en la cohorte, tanto en el análisis de la mortalidad global como de la mortalidad por ENOS. Es bien conocido que el descenso del FG basal es un factor de riesgo independiente para mortalidad por cualquier causa y progresión a los estadios 4-5 de insuficiencia renal (146). Nosotros no hemos encontrado asociación entre el FG estimado a la entrada en la cohorte y la mortalidad, excepto en los pacientes fallecidos por Sida, en los que se observó un valor del FG mayor que en los controles. De acuerdo con las observaciones en la población general, la mortalidad fue más baja en pacientes con FG de 90-105 mL/minuto, que en los que tienen tasas \geq 105 mL/minuto (100). Esto podría ser explicado porque se ha visto que

la asociación entre el FG y la mortalidad tiene forma de U, donde ambos extremos más altos y más bajos del FG están asociados con una mortalidad aumentada, como se observa en valores de FG por encima de 105 mL/minuto (146). Sin embargo, las ecuaciones de predicción del FG son inexactas en valores altos de FG, y los altos valores de FG pueden reflejar hiperfiltración glomerular y pacientes enfermos con masa muscular disminuida. Sin embargo, cuando analizamos el FG en las diferentes categorías, el $FG < 30$ mL/minuto basal, se asoció en el análisis multivariante con mayor mortalidad global y por ENOS. A diferencia de otros estudios, como el de Lucas et al. (109) que estiman el FG basándose en el valor de la cistatina, nosotros hemos realizado la estimación del FG teniendo en cuenta la fórmula del MDRD, que se basa en la medición de la creatinina. En el estudio mencionado (109), se observó que la estimación del FG basado en la creatinina tenía menor sensibilidad para la estimación de la mortalidad, la enfermedad cardiovascular y las infecciones oportunistas (109), que aquel basado en la cistatina o en los valores de cistatina-creatinina, por lo que nuestros valores podrían estar infraestimados como predictores de la mortalidad. No obstante, los resultados deben interpretarse con extrema precaución debido al escaso número de pacientes en la muestra con $FG < 30$ mL/minuto. Por otro lado, aunque la información necesaria para el cálculo del MDRD estaba recogida en más del 50% de los pacientes, sólo lo estaba en el 25-30% de los *exitus*. Para valorar la verdadera magnitud de la asociación estos resultados deben confirmarse en una muestra más grande.

En el análisis univariante, la hemoglobina fue un factor predictor de mortalidad global, por Sida y por ENOS. La presencia de anemia se ha asociado con el desarrollo de tanto de eventos Sida como no Sida y probablemente refleja un deterioro general de la salud y mayor frecuencia de comorbilidades (164,165). En nuestro estudio, se observaron valores más bajos de hemoglobina a la entrada en la cohorte en los pacientes que fallecían por ENOS y por Sida cuando se comparaban con el grupo control, aunque no resultó ser un predictor independiente en el análisis multivariante. En otros estudios, la anemia ha demostrado ser un predictor potente de progresión a Sida (164,165).

Otro de los hallazgos significativos en nuestro estudio es el bajo peso como variable predictora de mortalidad global y por Sida en el análisis univariante, no manteniéndose la significación en el análisis multivariante. Se observaron valores más bajos de peso en

los pacientes que fallecían por Sida y en los pacientes fallecidos en general, cuando se comparaba con el grupo control.

La identificación de los factores de riesgo puede permitir el desarrollo de estrategias para la reducción de los mismos, que puede tener un impacto en la mortalidad.

Con la situación actual, en la que la mayoría de las personas con infección por el VIH responden bien al TAR, es probable que las proporciones de muertes debidas a causas no Sida se incrementará (52). Las comorbilidades no Sida, particularmente la enfermedad cardiovascular y las neoplasias no Sida, son cada vez más importantes en las personas infectadas por el VIH y se incrementan con la edad avanzada. Debido a que la edad no es un factor modificable, puede ser particularmente importante poner en marcha programas de cribado para prevenir los riesgos modificables relacionados con la edad.

El aumento de la carga de otras comorbilidades subraya la necesidad tanto de estudios observacionales como ensayos clínicos que recojan esta información de forma estandarizada, como se ha desarrollado durante los años del Sida, y donde sea necesario, incorporar dichas comorbilidades en los estudios longitudinales que investiguen la progresión clínica de la enfermedad y el impacto del TAR. Los factores de riesgo para eventos no Sida son diversos, muchos de ellos probablemente relacionados con el estilo de vida que son potencialmente modificables. El tabaquismo, la diabetes mellitus y la hipertensión son todos factores de riesgo potencialmente modificables y sería interesante determinar si el cese tabaquismo, un aumento del ejercicio, o la mejoría en la dieta tendría un impacto positivo en la incidencia de estos eventos de la misma manera que en pacientes sin infección por el VIH (59).

Limitaciones

Una de las limitaciones de este estudio, es la revisión retrospectiva de las historias clínicas y de los informes médicos para clasificar la causa de la muerte, dadas las inexactitudes asociadas a la subjetividad del examinador o los familiares y la dificultad para la clasificación de las causas de muerte. Es una tarea difícil determinar la causa subyacente de la muerte, dado que muchas enfermedades y factores de riesgo pueden contribuir a los acontecimientos que llevan a la misma.

Al igual que en otros trabajos, para el estudio de las causas de mortalidad se utilizó un método ya estandarizado, y se empleó el sistema CoDe, que está específicamente diseñado para clasificar las causas de muerte en personas con infección por el VIH (54). En algunos casos no se pudo determinar con exactitud la causa final de la muerte por insuficiente información, por lo que se codificó como de causa desconocida. El 76% de los pacientes que murieron de causa desconocida era UDVP. No obstante, la ausencia de información ocurrió en una minoría de los casos y la mayoría de las muertes es probable que se hayan clasificado con exactitud.

Por otro lado, se ha realizado un estudio de casos y controles obtenidos de una cohorte prospectiva, lo que supone que no se ha analizado toda la población de la cohorte, por lo que pueden haberse producido sesgos de selección del grupo control.

Aproximadamente el 15% de los pacientes con infección por el VHC aclaran la infección espontáneamente, pero ésto sólo puede ser detectado por detección de la carga viral por PCR. Por lo tanto, la suposición de que los pacientes que presentaban anticuerpos VHC positivos pero valores de la carga viral negativos son pacientes VHC positivos, sobreestima la magnitud de la asociación.

El tratamiento con TAR fue valorado y reflejado como “cualquier uso”, y no se analizó la duración o el grado de adherencia al tratamiento.

Otra limitación es la no disponibilidad en todos los pacientes de la información relativa a algunas variables de exposición, sobre todo, las variables bioquímicas medidas en el laboratorio clínico, incluyendo las determinaciones realizadas en muestras de orina (algunos de éstos análisis, sólo se pudieron analizar en una tercera parte de los pacientes fallecidos).

Finalmente, otros marcadores de riesgo no relacionados con el VIH, como la hipertensión, la diabetes mellitus, la dieta, el ejercicio y el abuso del alcohol, pueden estar estrechamente asociados con la mortalidad y la morbilidad no Sida, pero no se recogían de forma rutinaria durante los primeros años del estudio.





VII. CONCLUSIONES

1. Los eventos no Sida constituyeron la causa de muerte más frecuente en los pacientes con infección por el VIH durante el periodo 1998-2011. Se ha observado un cambio en los patrones de mortalidad durante el periodo de estudio, con un predominio de muertes por enfermedades definatorias de Sida durante los años 1998 a 2004 y un descenso de la mortalidad por esta causa acompañado de un predominio de muertes por eventos no Sida durante los años 2005 a 2011.

2. Las causas más frecuentes de mortalidad en el primer periodo fueron las enfermedades definatorias de Sida, seguidas a distancia por las muertes violentas, las infecciones y las enfermedades hepáticas. Las causas más frecuentes de mortalidad en el segundo periodo fueron las neoplasias no asociadas a Sida, las muertes violentas, los eventos definatorios de Sida, los eventos hepáticos y los eventos cardiovasculares.

3. En relación con el primer periodo de estudio, en el último periodo (2005-2011) se observó un descenso de la mortalidad por Sida y un aumento del número de fallecidos por cáncer no asociado a Sida. El cáncer de pulmón fue el tumor no Sida más frecuente.

4. El perfil clínico de los fallecidos fue diferente en el primer y segundo periodo de estudio. Durante el segundo periodo (2005-2011) la mayoría de los pacientes fallecidos estaban en tratamiento antirretroviral y en situación de supresión virológica, con recuento de linfocitos CD4 > 200 células/mm³, mientras que esto solo sucedió en una minoría de los pacientes del primer periodo (1998-2004).

5. Las causas más frecuentes de mortalidad en los pacientes que fallecieron en situación de supresión virológica fueron los eventos no Sida y, entre ellos, las muertes violentas, las enfermedades hepáticas y las neoplasias no asociadas a Sida.

6. Las causas más frecuentes de muerte por enfermedades no definatorias de Sida fueron la sobredosis, las infecciones, la enfermedad hepática, las neoplasias no Sida y las enfermedades cardiovasculares.

7. Las causas más frecuentes de muerte por enfermedades definitorias de Sida fueron la leucoencefalopatía multifocal progresiva, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y el linfoma no Hodgkin, que fue la neoplasia definitoria de Sida más frecuente.

8. En relación a los pacientes que fallecen por eventos no Sida, los pacientes que fallecen por Sida presentan en el momento de la entrada en la cohorte un menor recuento de linfocitos CD4 y mayor carga viral, un menor nadir de CD4 y menor exposición a tratamiento antirretroviral y a tratamiento antirretroviral eficaz. La infección por el virus de la hepatitis C es más frecuente en los pacientes que fallecen por eventos no Sida.

9. Respecto a los controles vivos, los pacientes fallecidos por Sida presentan a la entrada en la cohorte un recuento de CD4 menor y mayor carga viral, menor nadir de CD4, mayor frecuencia de diagnóstico de Sida previo, menor exposición al tratamiento antirretroviral, al tratamiento antirretroviral eficaz y una mayor frecuencia de filtrado glomerular estimado < 30 mL/minuto basal.

10. Respecto a los controles vivos, los pacientes que fallecen por enfermedades no definitorias de Sida tienen mayor edad, menor recuento de CD4 a la entrada, menor nadir de CD4, son con mayor frecuencia usuarios de drogas vía parenteral, con menor frecuencia pertenecen al grupo de transmisión de hombres que tienen sexo con hombres, tienen con más frecuencia un diagnóstico de Sida previo, coinfección por el virus de la hepatitis C, una menor exposición al tratamiento antirretroviral eficaz y un filtrado glomerular estimado < 30 mL/minuto.

11. La mayor edad a la entrada en la cohorte, el nadir más bajo de CD4, el diagnóstico de Sida previo, la coinfección por el virus hepatitis C y el filtrado glomerular basal estimado menor de 30 mL/minuto fueron predictores independientes de mortalidad global, mientras que el tratamiento antirretroviral eficaz se asoció con menor mortalidad.

12. El único predictor independiente de mortalidad por Sida fue un menor nadir de CD4. El tratamiento antirretroviral eficaz se asoció de forma inversa con la mortalidad.

13. Los predictores independientes de mortalidad por eventos no Sida fueron la mayor edad a la entrada en la cohorte, el menor nadir de CD4, la coinfección por el virus hepatitis C y el filtrado glomerular estimado menor de 30 mL/minuto; por el contrario, el tratamiento antirretroviral eficaz se asoció con menor mortalidad por eventos no Sida.

14. El nadir de CD4 constituye un factor de riesgo independiente de mortalidad, tanto en los pacientes fallecidos por Sida como en los pacientes fallecidos por enfermedades no definitivas de Sida.





VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Kohli R, Lo Y, Howard AA, Bueono D, Floris-Moore M, Klein RS et al. Mortality in an Urban Cohort of HIV-Infected and At-Risk Drug Users in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis*. 2005; 41 (15 September): 864-872.
2. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of Death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral Therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis*. 2010; 50 (10): 1387-1396.
3. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* .2008; 372: 293-299.
4. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P et al. EuroSida Study Group. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *Lancet*. 2003; 362: 22-29
5. The Centers for Disease Control and Prevention. AIDS Surveillance - General Epidemiology.2008.
<http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/slides/epidemiology/index.htm>
(Accessed on February 27, 2009).
6. Mocroft A, Brette R, Kirk O, Blaxhult A, Parkin JM, Antunes F et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects a cross Europe: results from the EuroSida study. *AIDS*.2002; 16: 1663-1671.
7. Jarrin I, Pantazis N, Gill MJ, Geskus R, Perez-Hoyos S, Meyer L et al. CASCADE Collaboration in EuroCoord. Uptake of Combination Antiretroviral Therapy and HIV disease progression according to geographical origin in seroconverters in Europe, Canada, and Australia. *Clin Infect Dis* 2012 Jan 1; 54 (1): 111-118.

8. Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, Boufassa F, Johnson AM, Lambert PC et al. Changes in the Risk of Death after HIV seroconversion compared with mortality in the General Population. *JAMA*. 2008 Jul 2; 300 (1): 51-59.
9. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassini M et al. Swiss HIV Cohort Study. Morbidity and Aging in HIV-Infected Persons: The Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2011 Dec; 53 (11): 1130-9.
10. Lima VD, Hogg RS, Harrigan PR, Moore D, Yip B, Wood E et al. Continued improvement in survival among HIV-infected individuals with newer forms of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2007 Mar 30; 21 (6):685-92.
11. Smit C, Gekus R, Walker S, Sabin C, Coutinho R, Porter K et al. CASCADE Collaboration. Effective therapy has altered the spectrum of cause-specific mortality following HIV seroconversion. *AIDS*. 2006 Mar 21; 20(5):741-749.
12. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 1632-1641
13. Martínez E, Milinkovic A, Buira E, de Lazzari E, León A, Larrousse M et al. Incidence and causes of death in HIV-infected persons receiving highly active antiretroviral therapy compared with estimates for the general population of similar age and from the same geographical area. *HIV Med*. 2007; 8: 251-258.
14. Petoumenos K, Law MG. Risk factors and causes of death in the Australian HIV Observational Database. *Sex Health*. 2006; 3: 103-112.
15. Sabin CA, Smith CJ, Youle M, Lampe FC, Bell DR, Puradiredia D et al. Deaths in the era of HAART: contribution of late presentation, treatment exposure, resistance and abnormal laboratory markers. *AIDS*. 2006; 20: 67-71.

16. Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT et al. HIV Outpatient Study Investigators. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* .2006; 43:27-34.
17. Aldaz P, Moreno-Iribas C, Engües N, Irisarri F, Floristan Y, Sola-Boneta J et al. Mortality by causes in HIV-infected adults: comparison with the general population. *BMC Public Health*. 2011 May 11; 11: 300 doi: 10.1186/1471-2458-11-300.
18. Lodwick RK, Sabin CA, Porter K, Ledergerber B, van Sighem A, Cozzi-Lepri A et al. Study Group on Death Rates at High CD4 Count in Antiretroviral Naïve Patients. Death rates in HIV positive antiretroviral-naïve patients with CD4 count greater than 350 cells per microL in Europe and North America: a pooled cohort observational study. *Lancet*. 2010 Jul 31; 376 (9738): 340-345.
19. Aldaz P, Moreno-Iribas C, Egües N, Irisarri F, Floristan Y, Sola-Boneta et al. Mortality by causes in HIV-infected adults: comparison with the general population. *BMC Public Health*. 2011 May 11; 13: 300. doi: 10.1186/1471-2458-11-300.
20. Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, Sabin C, Mocroft A, Wasmuth JC et al. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord, All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 \geq 500/mm³ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol*. 2012 Apr, 41(2):433-445.
21. Hernando V, Perez-Cachafeiro S, Lewden C, Gonzalez J, Segura F, Oteo JA et al. CoRIS. All-cause and liver-related mortality in HIV positive subjects compared to the general population: Differences by HCV co-infection. *Journal of Hepatology*. 2012 Oct; 57(4): 743-51.
22. Hernando V, Alejos B, Monge S, Berenguer J, Anta L, Vinuesa D et al. CoRIS cohort. All-cause mortality in the cohorts of the Spanish AIDS Research Network (RIS)

compared with the general population: 1997-2010. *BMC Infect Dis.* 2013 Aug 20; 13:382.

23. Lewden C, Chene G, Morlat P, Raffi F, Dupon M, Dellamonica P et al. Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hepatites Virales (ANRS) CO8 APROCO-COPILOTE Study Group; Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hepatites Virales (ANRS) CO3 AQUITAINE Study Group. HIV infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007 Sep 1;46(1):72-7.

24. Berenguer J, Alejos B, Hernando V, Viciano P, Salavert M, Santos I et al. CoRIS (AIDS Research Network Cohort). Trends in mortality according to hepatitis C virus serostatus in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 2012 Nov 13; 26 (17): 2241-2246.

25. Chen TY, Ding EL, Seagle GR, Kim AY. Meta-analysis: increased mortality associated with hepatitis C in HIV-infected persons is unrelated to HIV disease progression. *Clin Infect Dis.* 2009 Nov 15;49 (10): 1605-1615.

26. Helleberg M, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen G, Pedersen C, Gerstoft J et al. Causes of death among Danish HIV patients compared with population controls in the period 1995-2008. *Infection.* 2012 Dec; 40 (6): 627-634.

27. Obel N, Omland LH, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, Pedersen G et al. Impact of non-HIV and HIV risk factors on survival in HIV-infected patients on HAART: a population-based nationwide cohort study. *PloS One.* 2011;6 (7): e 22698

28. Masiá M, Padilla S, Álvarez D, López JC, Santos I, Soriano V et al. CoRIS. Risk, predictors, and mortality associated with non-AIDS events in newly diagnosed HIV-infected patients: role of antiretroviral therapy. *AIDS.* 2013 Jan 14; 27(2): 181-9.

29. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P et al. Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003 Nov 20; 349 (21): 1993-2003.
30. Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related mortality. *BMJ*. 2009; 338: a3172.
31. Onen NF, Overton ET, Seyfried W, Stumm ER, Snell M, Mondy K et al. Aging and HIV infection: a comparison between older HIV-infected persons and the general population. *HIV Clin Trials*. 2010 Mar-Apr; 11 (2):100-9.
32. Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Age at cancer diagnosis among persons with AIDS in the United States. *Ann Intern Med*. 2010 Oct 5; 153 (7):452-60.
33. Lodwick RK, Sabin CA, Porter K, Ledergerber B, van Sighem A, Cozzi-Lepri A et al. Study Group on Death Rates at High CD4 Count in Antiretroviral naïve Patients. Death rates in HIV-positive antiretroviral-naïve patients with CD4 count greater than 350 cell per mL in Europe and North America: a pooled cohort observational study. *Lancet* . 2010 Jul 31; 376 (9738): 340-45.
34. Robbins GK, Spritzler JG, Chan ES, Asmuth DM, Gandhi RT, Rodriguez BA et al. AIDS Clinical Trials Group 384 Team. Incomplete reconstitution of T cell subsets on combination antiretroviral therapy in the AIDS Clinical Tirals Group protocol 384. *Clin Infect Dis*. 2009 Feb 1; 48 (3): 350-361.
35. Área de vigilancia de VIH y conductas de riesgo. Mortalidad por VIH/Sida en España, año 2010. Evolución 1981-2010. Centro Nacional de Epidemiología/Secretaría del Plan Nacional Sobre el Sida. Madrid; 2012.
36. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human

immunodeficiency virus infection.HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med.1998 Mar 26; 338 (13):853-60.

37.Montaner JS, Reiss P, Cooper D, Vella S, Harris M, Conway B et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. Italy, The Netherlands, Canada and Australia Study. JAMA. 1998 Mar 25; 279 (12):930-7.

38. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. N Engl J Med. 1997 Sep 11;337 (11): 725-733

39.Dore GJ, Li Y, McDonald A, Ree H, Kaldor JM. National HIV Surveillance Committee.Impact of highly active antiretroviral therapy on individual AIDS-defining illness incidence and survival in Australia.J Acquir Immune Defic Syndr. 2002 Apr 1; 29 (4):388-95.

40. Egger M, Hirschel B, Francioli P, Sudre P, Wirz M, Flepp M et al. Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: prospective multicentre study. Swiss HIV Cohort Study. BMJ.1997 Nov 8; 315 (7117):1194-9.

41. Hogg RS, Yip B, Kully C, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, Schechter MT et al. Improved survival among HIV-infected patients after initiation of triple-drug antiretroviral regimens. CMAJ. 1999 Mar 9; 160 (5):659-65.

42. Schneider MF, Gange SJ, Williams CM, Anastos K, Greenblatt RM, Kingsley et al. Patterns of the hazard of death after AIDS through the evolution of antiretroviral therapy: 1984-2004. AIDS.2005 Nov 18; 19 (17):2009-18.

43. Walensky RP, Paltiel AD, Losina E, Mercincayage LM, Schackman BR, Sax PE et al. The survival benefits of AIDS treatment in the United States. *J Infect Dis* .2006 Jul 1; 194 (1):11-9.
44. Schackman BR, Gebo KA, Walensky RP, Losina E, Muccio T, Sax PE et al. The lifetime cost of current human immunodeficiency virus care in the United States. *Med Care*. 2006 Nov; 44 (11):990-7.
45. Harris M, Larsen G, Montaner JS. Outcomes of multidrug-resistant patients switched from enfuvirtide to raltegravir within a virologically suppressive regimen. *AIDS*. 2008 Jun 19; 22(10): 1224-6.
46. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24; 359 (4):339-54.
47. Lennox J, Dejesus E, Lazzarin A. STARTMRK, A Phase III study of the safety & efficacy of raltegravir (RAL)-based vs efavirenz (EFV)-based combination therapy in treatment-naive HIV-infected patients (abstract H-896a). 48th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2008. Washington, DC.
48. Hardy D, Reynes J, Konourina I, et al. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in treatment-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1: 48-week combined analysis of the MOTIVATE studies (abstract 792). 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2008. Boston, MA.
49. Lalezari J, Goodrich J, DeJesus E, et al. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in treatment-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1: 24-week results of a phase 2b/3 study in the US and Canada (abstract 104bLB). 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2007. Los Angeles, CA.

50. Nelson M, Fatkenheuer G, Konourina I, et al. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in treatment-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1 in Europe, Australia, and North America: 24-week results (abstract 104aLB). 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2007. Los Angeles, CA.
51. Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, Taburet AM, Colin C, Roquebert B, et al. ANRS 139 TRIO Trial Group. High rate of virologic success with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clin Infect Dis*. 2009 Nov 1; 49 (9):1441-9.
52. Smith C, Sabin CA, Lundgren JD, Thiebaut R, Weber R, Law M et al. Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV drugs (D:A:D) Study Group. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. *AIDS*. 2010 Jun 19; 24 (10):1537-48.
53. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis*. 2010 May 15; 50 (10):1387-96.
54. Lewden C, Salmon D, Morlat P, Bévilacqua S, Jouglu E, Bonnet F et al. Mortality 2000 Study Group. Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *Int J Epidemiol*. 2005 Feb; 34 (1): 121-130.
55. Phillips AN, Neaton J, Lundgren JD. The role of HIV in serious diseases other than AIDS. *AIDS*. 2008; 22: 2409-2418.
56. Monforte Ad, Abrams D, Pradier C, Weber R, Reiss P, Bonnet F et al. Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study group. HIV- induced

immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS*.2008; 22:2143.

57. Neuhaus j, Angus B, Kowalska JD, La Rosa A, Sampson J, Wentworth D et al. INSIGHT SMART and ESPRIT study groups. Risk of All-cause Mortality associated with Non-fatal AIDS and serious Non-AIDS Events among Adults Infected with HIV. *AIDS*. 2010 March; 24 (5): 697-706.

58.Mocroft A, Reiss P, Gasiowski J, Ledergerber B, Chiesi A, Gatell J, et al. Serious Fatal and Non Fatal Non-AIDS Defining Illnesses in Europe. EuroSIDA Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Oct; 55(2): 262-70.

59.Neaton JD, Grund B. Earlier initiation of antiretroviral therapy in treatment-naive patients: implications of results of treatment interruption trials. *Curr Opin HIV AIDS*. 2008 Mar; 3 (2): 112-7.

60. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC et al. INSIGHT SMART Study Group. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PloS Med*. 2008 Oct. 21; 5 (10):e203

61. El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC et al. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2283-2296.

62.Smith C and the D:A:D study group. Association between Modifiable and Non-modifiable Risk Factors and Specific Causes of Death in the HAART Era. 16 th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 2009. Montreal, Canada 2009.

63. Bonnet F, Chêne G, Thiébaud R, Dupon M, Lawson-Ayayi S, Pellegrin JL et al. Groupe d'Epidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaine (GECSA). Trends and

determinants of severe morbidity in HIV-infected patients: the ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000-2004. *HIV Med.* 2007 Nov; 8 (8):547-554.

64. Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, Cross H, Crutchfield A, Finch JL et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer.* 2008 Jul 1; 123 (1):187-194.

65. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, Virgo P, McNeel TS, Scoppa SM et al. HIV/AIDS Cancer Match Study. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS.* 2006 Aug 1; 20 (12): 1645-1654.

66. Simard EP, Engels EA. Cancer as a Cause of Death among People with AIDS in the United States. *Clin Infect Dis.* 2010 Oct 15; 51(8):957-962

67. Biggar RJ, Engels EA, Ly S, Kahn A, Schymura MJ, Sackoff J et al. Survival after cancer diagnosis in persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005; 39 (3): 293-299

68. Bohlius J, Schmidlin K, Costagliola D, Fatkenheuer G, May M, Caro Murillo AM et al. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study group. Prognosis of HIV-associated non-Hodgkin lymphoma in patients starting combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 2009 Sep 24; 23 (15): 2029-2037.

69. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS.* 2008 Oct 1; 22 (15):1979-1991.

70. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003 Jan 30;348 (5):383-393.

71. Jain MK, Skiect DJ, Cloud JW, Jain CL, Burns D, Berggren RE. Changes in mortality related to human immunodeficiency virus infection: comparative analysis of inpatient deaths in 1995 and in 1999-2000. *Clin Infect Dis*. 2003 Apr 15; 36 (8):1030-8.
72. Moore RD, Gebo KA, Lucas GM, Keruly JC. Rate of comorbidities not related to HIV infection or AIDS among HIV-infected patients, by CD4 cell count and HAART use status. *Clin Infect Dis*. 2008 Oct 15; 47 (8):1102-4.
73. Kowalska J. EuroSida study group. Estimating AIDS and non-AIDS related deaths for patients with missing death data. 12th European AIDS Clinical Society; November 11-14, 2009; Hamburg, Germany; 2010.
74. Lau B, Gange SJ, Moore RD. Risk of non-AIDS-related mortality may exceed risk of AIDS-related mortality among individuals enrolling into care with CD4+ counts greater than 200 cel/mm³. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Feb 1; 44 (2): 179-187.
75. Ferry T, Raffj F, Collin-Filleul F, Dupon M, Dellamonica P, Waldner A et al. ANRS CO8 (APROCO-COPILOTE) Study Group. Uncontrolled viral replication as a risk factor for non-AIDS sever clinical events in HIV-infected patients on long-term antiretroviral therapy: APROCO/COPILOTE (ANRS CO8) cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Aug; 51 (4): 407-415.
76. Van der Helm J, Geskus R, Sabin C, Meyer L, Del Amo J, Chêne G et al. CASCADE Collaboration in EuroCoord. Effect of HCV Infection on Cause-Specific Mortality after HIV seroconversion, before and after 1997. *Gastroenterology*. 2013 Apr; 144 (4):751-760.
77. Pérez Cachafeiro S, Del Amo J, Iribarren JA, Salavert Lleti M, Gutiérrez F, Moreno A et al. Decrease in serial prevalence of coinfection with hepatitis C virus among HIV-infected patients in Spain, 1997-2006. *Clin Infect Dis* 2009 May 15; 48 (10): 1467-1470.

78. Berenguer J. Temporal trends in liver-related mortality in a prospective cohort of HIV-infected patients in Spain. 1977-2008. 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Rome (Italy) July 2011
79. Hernando V, Sobrino-Vegas P, Burriel MC, Berenguer J, Navarro G, Santos I et al. CoRIS cohort. Differences in the causes of death of HIV positive subjects in a cohort study by data sources and coding algorithms. *AIDS*. 2012 Sep 10; 26 (14): 1829-34.
80. Balagopal A, Philp FH, Astemborski J, et al. Human immunodeficiency virus-related microbial translocation and progression of hepatitis C. *Gastroenterology* 2008; 135: 226.
81. Balagopal A, Ray SC, De Oca RM et al. Kupffer cells are depleted with HIV immunodeficiency and partially recovered with antiretroviral immune reconstitution. *AIDS* 2009; 200: 619.
82. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999;30: 1054.
83. Monga HK, Rodriguez-Barradas MC, Breaux K, et al. Hepatitis C virus infection-related morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 240.
84. Kirk GD, Mehta SH, Astemborski J, et al. HIV, age, and the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013; 158: 658.
85. Fierer DS, Dieterich DT, Fiel MI, et al. Rapid progression to decompensated cirrhosis, liver transplant, and death in HIV-infected men after primary hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1038

86. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006; 166:1632.
87. Puoti M, Bruno R, Soriano V, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS* 2004; 18:2285.
88. Bräu N, Fox RK, Xiao P, et al. Presentación y resultados del carcinoma hepatocelular en pacientes infectados por el VIH: un estudio multicéntrico estadounidense-canadiense. *J Hepatol* 2007; 47:527.
89. Salmon-Ceron D, E Rosenthal, Lewden C, et al. Emergentes papel de carcinoma hepatocelular entre las causas relacionadas con el hígado de las muertes en los pacientes infectados por el VIH: El nacional de estudio mortalité 2005 francés. *J Hepatol* 2009; 50:736.
90. Merchante N, Merino E, López-Aldeguer J, et al. El aumento de la incidencia de carcinoma hepatocelular en pacientes infectados por el VIH en España. *Clin Infect Dis* 2013; 56:143.
91. Mariné-Barjoan E, Saint-Paul MC, Pradier C, et al. Impacto del tratamiento antirretroviral en la progresión de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el virus VIH-CO / C de la hepatitis. *SIDA* 2004; 18:2163.
92. John M, Flexman J, francés MA. Hepatitis asociada al virus de la hepatitis C tras el tratamiento de los pacientes infectados por VIH con inhibidores de la proteasa del VIH: una enfermedad de la restauración inmune? *SIDA* 1998; 12:2289.
- 93 Sulkowski MS, Mehta SH, Chaisson RE, et al. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. *AIDS* 2004; 18:2277.

94. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002; 35:182.
95. Hammer SM, Eron JJ Jr, Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2008 Aug 6; 300 (5):555-70.
96. Tedaldi E, Peters L, Neuhaus J, Puoti M, Rockstroh J, Klein MB et al. SMART Study Group and International Network for Strategic Initiatives in Global HIV Trials (INSIGHT). Opportunistic disease and mortality in patients coinfecting with hepatitis B or C virus in the strategic management of antiretroviral therapy (SMART) study. *Clin Infect Dis*. 2008 Dec 1; 47 (11):1468-75.
97. Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, Alzola CF, Furrer J, McCabe RE et al. HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. Influence of coinfection with hepatitis C virus on morbidity and mortality due to human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2003 Feb 1; 36 (3):363-7.
98. Choi AI, Rodriguez RA, Bacchetti P, Bertenthal D, Volberding PA, O'Hare AM. Racial differences in end-stage renal disease rates in HIV infection versus diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18 (11): 2968-2974
99. Ibrahim F, Hamzah L, Jones R, Nitsch D, Sabin C, Post FA. UK Collaborative HIV Cohort (CHIC)/CKD Study Group. Baseline Kidney Function as Predictor of Mortality and Kidney Disease Progression in HIV-Positive Patients. *Am J Kidney Dis*. 2012 Oct; 60 (4): 539-547.
100. Sarfo FS, Keegan R, Appiah L, Shakoor S, Philips R, Norman B et al. High prevalence of renal dysfunction and association with risk of death amongst HIV-infected Ghanaians. *J Infect*. 2013 Jul; 67 (1), 43-50.

- 101 Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydston II, Ahuja TS, Rodriguez RA et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2005 Jun 1;40 (11) 1559-1585.
102. Ryom L, Kirk O, Lundgren JD, Reiss P, Pedersen C, De Wit S et al. Advanced chronic kidney disease, end-stage renal disease and renal death among HIV-positive individuals in Europe. *EuroSIDA in EuroCoord. HIV Med*. 2013 Sep; 14 (8): 503-508
103. Sabin C, Ryom L, Law M, et al. Improvements in short-term mortality following myocardial infarction: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 3-6, 2013. Atlanta. Abstract 748.
104. Jotwani V, Li Y, Grunfeld C, Choi AI, Shlipak MG. Risk factors for ESRD in HIV-infected individuals: traditional and HIV-related factors. *Am J Kidney Dis*. 2012 May;59(5):628-35.
105. Gardner LI, Holmberg SD, Williamson JM, Szczech LA, Carpenter CC, Rompalo AM et al. Development of proteinuria or elevated serum creatinine and mortality in HIV-infected women. HIV Epidemiology Research Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003 Feb 1; 32 (2): 203-209
106. Ibrahim F, Hamzah L, Jones R, Nitsch D, Sabin C, Post FA. Baseline kidney function as predictor of mortality and kidney disease progression in HIV-positive patients. *Am J Kidney Dis*. 2012 Oct;60(4):539-47.
107. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* . 2010 Jun 12; 375 (9731): 2073-2081.

108. Lucas G, Cozzi-Lepri A, Wyatt C, Post F, Bormann A, Crum-Cianflone N et al. INSIGHT SMART Study Group. Glomerular filtration rate estimated using creatinine, cystatin C o both markers and the risk of clinical events in HIV-infected individuals. *HIV Medicine*.2013 Sep 11.*HIV Med*. 2013 Sep 11. doi: 10.1111/hiv.12087. [Epub ahead of print]
109. Driver TH, Scherzer R, Peralta CA, Tien PC, Estrella MM, Parikh CR et al . Comparisons of creatinine and cystatin C for detection of kidney disease and prediction of all-cause mortality in HIV.AIDS. 2013 Sep 10; 27(14):2291-9.
110. Estrella MM, Parekh RS, Abraham A et al. The impact of kidney function at highly active antiretroviral therapy initiation on mortality in HIV-infected women.*J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 55 (2): 217-220.
111. Choi A, Scherzer R, Bacchetti P, Tien PC, Saag MS, Gibert CL et al. Cystatin C, albuminuria, and 5-year all-cause mortality in HIV-infected persons. *Am J Kidney Dis*. 2010 Nov; 56(5): 872-882.
112. Francisco B, San Román J, Vispo E, Lopez M, Salto A, Abad V. Management of Metabolic Complications and Cardiovascular Risk in HIV-Infected Patients. *AIDS*.2010 ; 12: 231-241.
113. Martínez E, Larrousse M, Gatell JM. Cardiovascular disease and HIV infection: host, virus, or drugs?. *Curr Opin Infect Dis*. 2009 Feb;22(1):28-34.
114. Tebas P, Henry WK, Matining R, Weng-Cherng D, J Schmitz, Valdez H et al.Metabolic and immune activation effects of treatment interruption in chronic HIV-1 infection: implications for cardiovascular risk.*PLoS One*.2008 23 de abril, 3 (4): E2021.doi: 10.1371/journal.pone.0002021.

115. Marin B, Thébaut R, Bucher HC, Rondeau V, Costagliola D, Dorrucchi et al. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2009 Aug 24; 23 (13): 1743-1753
116. Ho J, Deeks S, Hecht F, et al. Earlier initiation of ART in HIV-infected individuals is associated with reduced arterial stiffness. Program and abstracts 17th CROI; February 16-19, 2010; San Francisco, California. Abstract 709.
117. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 2003 Feb 20; 348 (8): 702-710.
- 118 Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006; 355:2283
119. Kotler DP. HIV and antiretroviral therapy: lipid abnormalities and associated cardiovascular risk in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Sep 1; 49 Suppl 2:S79-85
- 120 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992 Dec 18; 41 (RR-17):1-19.
121. Bower M, Palmieri C, Dhillon T. AIDS-related malignancies: changing epidemiology and the impact of highly active antiretroviral therapy. *Curr Opin Infect Dis*. 2006 Feb; 19 (1):14-9.
122. de Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G, Vézina S, Coté P, Macleod J et al. HIPVIRG Study Group. Prevalence, clearance, and incidence of anal human papillomavirus infection in HIV-infected men: the HIPVIRG cohort study. *J Infect Dis*. 2009 Apr 1; 199 (7):965-73.

123. Simard EP, Engels EA. Cancer as a cause of death among people with AIDS in the United States. *Clin Infect Dis*. 2010 Oct 15; 51 (8):957-62.

124. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med*. 2008 May 20; 148 (10):728-36.

125. Spano JP, Costagliola D, Katlama C, Mounier N, Oksenhendler E, Khayat D. AIDS-related malignancies: state of the art and therapeutic challenges. *J Clin Oncol*. 2008 Oct 10; 26 (29):4834-42.

126. EL-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007 Jun; 132 (7): 2557-2576.

127 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 (12):1458-1465.

128. Bodemo, R. *Current HIV/AIDS Rep* 2008; 5:40

129. Copenhagen HIV Programme (CHIP) home page. Available at: <http://www.chip.dk/CoDe.aspx>.

130. Mocroft A, Lundgren JD, Sabin ML, Monforte AD, Brockmeyer N, Casabona et al. Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study in EuroCoord. Risk factors and outcomes for late presentation for HIV-positive persons in Europe: results from the collaboration of observational HIV epidemiological research study (COHERE). *PloS Med*. 2013;10(9):e1001510. doi: 10.1371/journal.pmed.1001510. Epub 2013 Sep 3.

131. Lewden C, May T, Rosenthal E, Burty C, Bonnet F, Costagliola D et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: the “Mortalite 2000 and 2005” surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr.*2008; 48: 590-598.
132. Keiser O, Taffé P, Zwahlen M, Battegay M, Bernasconi E, Weber R et al. All cause mortality in the Swiss HIV Cohort Study from 1990 to 2001 in comparison with the Swiss population. *Swiss HIV Cohort Study.AIDS.* 2004 Sep 3; 18 (13): 1835-1843.
133. Jaggy C, von Overbeck J, Ledergerber B, Schwarz C, Egger M, Rickenbach M et al. Mortality in the Swiss HIV Cohort Study (SHCS) and the Swiss general population. *Lancet.* 2003 Sep 13; 362: 877-878
134. Prins M, Hernandez Aguado IH, Brettle RP, et al. Pre-AIDS mortality from natural causes associated with HIV disease progression: evidence from the European Seroconverter Study among injecting drug users. *AIDS.*1997; 11: 1747-56.
135. Tyndall MW, Craib KJ, Currie S, Li K, O’Shaughnessy MV, Schechter MR. Impact of HIV infection on mortality in a cohort of injection drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr.*2001; 28: 351-357.
136. Cook RL, Zhu F, Belnap BH, Weber K, Cook JA, Vlahov D et al. Longitudinal trends in hazardous alcohol consumption among women with human immunodeficiency virus infection, 1995-2006. *Am J Epidemiol.*2009; Apr 15; 169 (8): 1025-1032
137. Preau M, bouhnik AD, Peretti-Watel P, Obadia Y, Spire B. ANRS-EN12-VESPA Group. Suicide attempts among people living with HIV in France. *AIDS Care.* 2008 Sep; 20 (8): 917-924
138. Berenguer J. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human

immunodeficiency virus and hepatitis C virus. GESIDA Study Group. *Hepatology*. 2009 Aug; 50 (2): 407-713.

139. Uto H, Stuver SO, Hayashi K, Kumagai K, Sasaki F, Kanmura S et al. Increased rate of death related to presence of viremia among hepatitis C virus antibody-positive subjects in a community-based cohort study. *Hepatology*. 2009 Aug; 50 (2):393-399

140. Hoffmann CJ, Seaberg EC, Young S, Witt MD, D'Acunto K, Phair J et al. Hepatitis B and long-term HIV outcomes in coinfecting HAART recipients. *AIDS*. 2009 Sep 10; 23 (14): 1881-1889.

141. Causes of Death in HIV-1-Infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV Cohort Studies. *Clin Infect Dis*. 2010 May 15; 50 (10): 1387-1396.

142. Engels EA. Non-AIDS- defining malignancies in HIV-infected persons: etiologic puzzles, epidemiologic perils, prevention opportunities. *AIDS*. 2009 May 15; 23 (8): 875-885.

143. Petoumenos K, Worm S, Reiss P, de Wit S, d'Arminio Monforte A, Sabin C et al. Rates of cardiovascular disease following smoking cessation in patients with HIV infection: results from the D:A:D Study. D:A:D Study Group. *HIV Med*. 2011 Aug; 12 (7): 412-21

144. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, d'Arminio Monforte A et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients-association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. DAD study group. *AIDS*. 2003 May 23; 17 (8): 1179-93.

145. Lodwick R. Age-and sex-specific death rates in ART-naïve patients with CD4 cell count above 350 cells/mm³ compared with the general population. 15th Conference on

Retroviruses and Opportunistic Infections, February 3-6 2008, Boston, USA. 2008. Ref Type: Abstract.

146. Duval X, Baron G, Garelik D, Villes V, Dupré T, Leport C et al. Living with HIV, antiretroviral treatment experience and tobacco smoking: results from a multisite cross-sectional study. EVIT Study Group. *Antivir Ther.* 2008; 13 (3): 389-397.

147. Tashima K. Positive paths: a motivational intervencion for smoking cessation among HIV smokers. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 8-11 February 2009; 37: 116-123

148. Mohiuddin SM, Mooss AN, Hunter CB, Grollmes TL, Cloutier DA, Hilleman DE. Intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk, smokers with cardiovascular disease. *Chest.* 2007 Feb; 131 (2): 446-52.

149. Friis-Moller N, Reiss P, Sabin C. et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Eng J Med.* 2007; 356:1723-35.

150. Grinspoon S, Grunfeld C, Kotler D, et al. Initiative to decrease cardiovascular risk and increase quality of care for patients living with HIV/AIDS: executive summary. *Circulation.* 2008;118:198-210.

151. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, Reiss P, El-Sadr WM, Dirk O et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med.* 2008 Aug 14-28; 166 (15):1632-1641 (ver que no repetido)

152. Lundgren JD, Babiker A, El-Sadr W, Emery S, Grund B, Neaton JD et al. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. Inferior clinical outcome of the CD4 cell count-guided antiretroviral treatment interruption strategy in the SMART study: role of CD4 cell counts and HIV RNA levels during follow-up. *J Infect Dis.* 2008 Apr 15; 197 (8): 1145-1155.

153. 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. *Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA).AIDS*. 2008 Apr 23 (7); 22:841-848
154. Sackoff JE, Hanna DB, Pfeiffer MR, Torian LV. Causes of death among persons with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: New York City. *Ann Intern Med*. 2006 Sep 19; 145 (6): 397-406.
155. Helleberg M, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen G, Pedersen C, Obel N et al. CD4 Decline is associated with increased risk of cardiovascular disease, cancer, and death in virally suppressed patients with VIH. *Clin Infect Dis*. 2013 Jul; 57(2): 314-321.
156. Falster K, Choi JY, Donovan B, Duncombe C, Mulhall B, Sowden D et al. TREAT Asia HIV Observational Database. AIDS and non-AIDS related mortality in the Asia Pacific region in the era of combination antiretroviral treatment. *AIDS*. 2009 Nov 13; 23 (17): 2323-2336.
157. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med*. 2009 Apr 30; 360 (18): 1815-1826
158. Sterne JA, May M, Costagliola D, De Wolf F, Phillips AN, Harris R et al. When To Start Consortium. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV -1 infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet*. 2009 Apr 18; 373 (9672): 1352-1363.
159. Phillips AN, Gazzard B, Gilson R, Easterbrook P, Hohnson M, Walsh J et al. Rate of AIDS diseases or death in HIV-infected antiretroviral therapy-naïve individuals with high CD4 cell count. *AIDS*. 2007 Aug 20; 21 (13):1717-1721.

160. Podlekareva D, Mocroft A, Dragsted UB, Ledergerber B, Beniowski M, Lazzarin A et al. Factors associated with the development of opportunistic infections in HIV 1 infected adults with high CD4+ cell counts: a EuroSida study. *J Infect Dis.* 2006 Sep 1; 194 (5):633-641.

161. Jarrin I, Geskus R, Bhaskaran K, Prins M, Perez-Hoyos S, Muga R et al. CASCADE Collaboration. Gender Differences in HIV progression to AIDS and Death in Industrialized Countries: slower disease progression following HIV seroconversion in women. *Am J Epidemiol.* 2008 Sep 1; 168 (5): 532-540.

162. Harris RJ, Sterne JA, Abgrall S, Dabis F, Reiss P, Saag M et al. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Prognostic importance of anaemia in HIV type 1 infected patients starting antiretroviral therapy: collaborative analysis of prospective cohort studies. *Antivir Ther.* 2008; 13 (8):959-967

163. Volberding PA, Levine AM, Dieterich D, Mildvan D, Mitsuyasu R, Saag M et al. Anemia in HIV infection: clinical impact and evidence-based management strategies. Anemia in HIV Working Group. *Clin Infect Dis.* 2004 May 15; 38 (10): 1454-1463.