



MÁSTER UNIVERSITARIO EN  
ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y SALUD INTERNACIONAL

**INCIDENCIA Y FACTORES PREDICTORES DE  
ENFERMEDADES DEFINITORIAS DE SIDA EN UNA  
COHORTE DE PACIENTES INFECTADOS POR EL VIRUS DE  
LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA.**

AUTORA:

**ANA PINOS BLANCO**

TUTORA ACADÉMICA:

**DRA. MAR MASIÁ CANUTO**

Septiembre de 2017



# ÍNDICE DE CONTENIDO

<b>Lista de abreviaturas .....</b>	<b>1</b>
<b>Resumen.....</b>	<b>2</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Introducción.....</b>	<b>4</b>
<b>2. Objetivos .....</b>	<b>6</b>
2.1    Objetivo principal.....	6
2.2    Objetivos secundarios.....	6
<b>3. Hipótesis.....</b>	<b>7</b>
<b>4. Metodología.....</b>	<b>8</b>
4.1    Diseño.....	8
4.2    Población de estudio.....	8
4.3    Variables del estudio .....	8
4.3.1    Variables dependientes.....	8
4.3.2    Variables independientes.....	9
4.4    Análisis estadístico .....	10
4.5    Limitaciones del estudio .....	10
4.6    Aspectos éticos y legales .....	11
<b>5. Resultados .....</b>	<b>12</b>
5.1    Características basales .....	12
5.2    Frecuencia y tasas de incidencia de enfermedades definatorias de SIDA .....	15
5.3    Factores de riesgo para enfermedad definitoria de SIDA.....	16
5.4    Mortalidad asociada a enfermedad definitoria de SIDA .....	19
<b>6. Discusión.....</b>	<b>20</b>
<b>7. Conclusiones.....</b>	<b>22</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>23</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

CDC	Centers for disease control and prevention.
Cél	Células
CoRIS	Cohorte de la red de investigación en SIDA.
EDS	Enfermedad definitoria de SIDA.
ESO	Educación secundaria obligatoria.
FP	Formación profesional.
HSH	Hombres que tienen sexo con hombres.
IC	Intervalo de confianza.
IO	Infección oportunista.
MAC	<i>Mycobacterium avium</i> complex.
Me	Mediana.
NA	No aplicable
OMS	Organización mundial de la salud.
PAS	Personas-año de seguimiento.
RIC	Rango intercuartílico.
RTI	Razón de tasas de incidencia.
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences software.
TAR	Tratamiento antirretroviral.
TARGA	Tratamiento antirretroviral de gran actividad.
TI	Tasa de incidencia.
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.

## RESUMEN

**Antecedentes:** Antes de la introducción del tratamiento antirretroviral las enfermedades definitivas de SIDA (EDS) eran la principal causa de morbimortalidad en los pacientes con VIH. Tras su introducción la incidencia ha ido disminuyendo, pero todavía se siguen produciendo. Nuestro objetivo es describir la incidencia y factores predictores de las EDS y la mortalidad de nuestra cohorte local.

**Material y métodos:** Análisis retrospectivo en el subgrupo de pacientes de la cohorte prospectiva CoRIS pertenecientes al Hospital General Universitario de Elche. Calculamos la tasa de incidencia (TI) global por 100 personas-año de seguimiento (PAS) con un intervalo de confianza (IC) al 95% y en dos periodos: desde enero de 2004 a diciembre de 2008 y desde enero de 2009 a junio de 2013, y la mortalidad. Se utilizó el modelo de regresión de Poisson para analizar los factores asociados a las EDS.

**Resultados:** Se incluyeron 260 pacientes que contribuyeron con un seguimiento de 932,74 personas-año. Cincuenta y cinco desarrollaron al menos una EDS, siendo las más frecuentes la candidiasis esofágica, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y el síndrome caquético por VIH. La TI global fue de 5,9 por 100 PAS (IC al 95% 4,34-7,46), 12,65 por 100 PAS (IC al 95% 8,46-16,84) en el primer periodo y 3,05 por 100 PAS (IC al 95% 1,71-4,39) ( $p < 0,001$ ) en el segundo. En el análisis multivariante la cifra de linfocitos T-CD4  $< 200$  células/ $\mu\text{L}$  y la carga viral  $\geq 100.000$  copias/mL a la entrada de la cohorte se asociaron de manera independiente con la presencia de EDS. La TI de mortalidad global causada por EDS fue 0,43 por 100 PAS (IC 95% 0-0,85) y presentó una tendencia decreciente en el segundo periodo de seguimiento.

**Conclusiones:** La TI de EDS ha descendido con el paso de los años. Los linfocitos T-CD4  $< 200$  células/ $\mu\text{L}$  y carga viral  $\geq 100.000$  copias/mL a la entrada de la cohorte fueron factores predictores independientes de EDS.

**Palabras clave:** infección por VIH, enfermedad definitiva de SIDA, incidencia, cohorte, cifra de linfocitos T-CD4, mortalidad.

## ABSTRACT

**Background:** Prior to the introduction of antiretroviral therapy, AIDS-defining illnesses (ADIs) were the leading cause of morbidity and mortality among HIV infected patients. Following its introduction, their incidence has been declining, but they are still continuing. Our objective is to describe the incidence and predictors of ADIs and mortality in our local cohort.

**Material and methods:** A retrospective analysis in the CoRIS prospective cohort subgroup of the General University Hospital of Elche. We calculated the overall incidence rate (IR) per 100 person-years of follow-up (PYFU) with a 95% confidence interval (CI) and in two periods: from January 2004 to December 2008 and from January 2009 to June of 2013, and the mortality. Poisson regression was used to investigate factors associated with ADIs.

**Results:** A total of 260 patients with 932,74 person-years of follow-up, were analyzed. Fifty five of them developed at least one ADI, the most common being esophageal candidiasis, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and HIV-wasting syndrome. Overall IR was 5,9 per 100 PYFU (95% CI 4,34-7,46), 12,65 per 100 PYFU (95% CI 8,46-16,84) in the first period and 3.05 per 100 PYFU (95% CI 1,71-4,39) ( $p < 0.001$ ) in the second period. In the multivariate analysis,  $CD4^+$  T-lymphocytes count  $< 200$  cells/ $\mu$ L and the viral load  $\geq 100.000$  copies/mL at cohort entry were independently associated with the presence of ADI. Overall IR for ADI-related death was 0,43 per 100 PYFU (95% CI 0-0,85) and showed a decreasing trend in the second follow-up period.

**Conclusions:** The IR of ADI has declined over the years.  $CD4^+$  T-lymphocytes count  $< 200$  cells/ $\mu$ L and the viral load  $\geq 100.000$  copies/mL at cohort entry were independent predictors of ADI.

**Keywords:** HIV-infection, AIDS-defining illnesses, incidence, cohort,  $CD4^+$  T-lymphocyte count, mortality.

# 1. INTRODUCCIÓN

La historia natural de la infección por VIH se compone de una primera fase o primoinfección, que suele ser asintomática o pasar desapercibida en más de la mitad de los casos, seguida de un periodo de latencia clínica de varios años en los que el virus sigue replicándose. Si no se administra tratamiento la mayoría de pacientes desarrolla infecciones oportunistas o neoplasias como consecuencia de una profunda inmunodeficiencia. A esta fase se le denomina síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). En 1993 los CDC de Estados Unidos publicaron una revisión de la clasificación de la infección por el VIH y de los criterios definitivos de SIDA(1), especificando las EDS que analizaremos en este trabajo.

Con el transcurso de los años se vio que el número de linfocitos T-CD4 era un marcador de gravedad de la inmunodeficiencia y que las EDS ocurrían cuando las cifras de éstos eran más bajas. Por ejemplo, el riesgo de adquirir una neumonía por *Pneumocystis jirovecii* sin profilaxis era del 40 al 50% por año en aquellos con <100 linfocitos T-CD4/ $\mu$ L, del 30% en el caso de Toxoplasmosis, y de hasta el 40% en infección diseminada por *Mycobacterium avium complex* en aquellos con <50 linfocitos T-CD4/ $\mu$ L. Este hallazgo permitió iniciar tratamientos antimicrobianos preventivos frente a las principales infecciones oportunistas(2) con el consiguiente descenso de mortalidad. Sin embargo, pacientes con cifras mayores de linfocitos T-CD4 también pueden desarrollar infecciones oportunistas, por lo que otros factores de riesgo como la replicación continua, la edad, predisposición genética, comorbilidades y tratamientos adicionales también influyen en la susceptibilidad para sufrir dichas infecciones(3–5).

En la era pre-TAR, las EDS eran la principal causa de morbilidad y mortalidad de los pacientes con VIH(6,7). Fue la introducción del TARGA en 1996 y 1997 lo que cambió de forma drástica la evolución de la infección por VIH, con una disminución de la incidencia de EDS y de la mortalidad(8–11). Sin embargo, las EDS se siguen produciendo y son motivo de hospitalizaciones(12–15). Éstas aparecen en pacientes que desconocen que están infectados por el VIH y debutan con una EDS(16,17); en aquellos que a pesar de ser conscientes de su infección no toman tratamiento ya sea por

factores psicosociales o económicos; o en los que aun recibiendo tratamiento no logran una respuesta virológica e inmunológica adecuada, ya sea por mala adherencia al mismo, resistencias o factores biológicos desconocidos.

Puesto que las EDS siguen representando un problema relevante en los pacientes con VIH a pesar de los avances en los tratamientos, continúa siendo fundamental su estudio para mejorar el diagnóstico, prevención y tratamiento, con el objetivo de disminuir la morbimortalidad asociada a las mismas. En este trabajo analizaremos la incidencia de las EDS y sus variaciones en el tiempo, los factores que predicen su aparición y la mortalidad asociada en nuestra cohorte local.





## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO PRINCIPAL**

Analizar las tasas de incidencia de las enfermedades definitorias de SIDA y su variación en el tiempo en una cohorte de pacientes con infección por VIH desde el año 2004 al 2013.

### **2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Analizar los factores predictores de las enfermedades definitorias de SIDA.
- Analizar la mortalidad asociada a las enfermedades definitorias de SIDA.



### **3. HIPÓTESIS**

Se espera un descenso de la tasa de incidencia de EDS con el paso de los años atribuible a la optimización en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con infección por el VIH.



## 4. METODOLOGÍA

### 4.1 DISEÑO

Análisis retrospectivo en el subgrupo de pacientes de la cohorte prospectiva CoRIS pertenecientes al Hospital General Universitario de Elche.

### 4.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Sujetos incluidos en la cohorte CoRIS del Hospital General Universitario de Elche desde el año 2004 a junio de 2013. La cohorte CoRIS es una cohorte abierta, prospectiva y multicéntrica de pacientes mayores de 13 años con infección por el VIH confirmada, naïve al inicio del estudio a tratamiento antirretroviral y que son reclutados en Unidades de Atención del VIH de centros públicos(18).

### 4.3 VARIABLES DEL ESTUDIO

#### 4.3.1 VARIABLES DEPENDIENTES

- Enfermedad oportunista. Definida como evento definitorio de SIDA de la clasificación de CDC/OMS de 1993(1).
- Tipo de enfermedad oportunista:
  - Neoplasia: carcinoma invasivo de cuello uterino, linfoma cerebral primario o linfoma no Hodgkin, sarcoma de Kaposi.
  - Infecciones bacterianas: *Mycobacterium tuberculosis* (pulmonar o extrapulmonar), complejo *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium kansasii* (diseminado o extrapulmonar), *Mycobacterium* (otras especies o especies no identificadas, diseminado o extrapulmonar), neumonía recurrente (dos o más episodios en 12 meses), sepsis recurrente por especies de *Salmonella* diferentes de *S. typhi*.
  - Infecciones víricas: retinitis por citomegalovirus, enfermedad por citomegalovirus (de un órgano diferente del hígado, bazo o ganglios linfáticos),

*Herpes simplex* (úlceramucocutánea >1 mes, bronquitis, neumonitis o esofagitis), leucoencefalopatía multifocal progresiva, encefalopatía por VIH.

- Infecciones parasitarias: toxoplasmosis cerebral, criptosporidiosis diarrea >1 mes, isosporidiasis >1 mes.
- Infecciones micóticas: neumonía por *Pneumocystis jirovecii*; candidiasis esofágica, bronquial, traqueal o pulmonar; criptococosis extrapulmonar; histoplasmosis diseminada o extrapulmonar; coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar; penicilliosis diseminada.
- Otras: síndrome caquético por VIH.

#### 4.3.2 VARIABLES INDEPENDIENTES

Se analizaron las siguientes variables independientes:

- Sexo.
- Fecha de nacimiento.
- Edad.
- País de origen.
- Nivel de estudios: sin estudios o primarios incompletos; primarios; secundarios obligatorios; bachillerato/FP; universitarios completos o post-grado; desconocido.
- Fecha de inclusión en la cohorte.
- Fecha de infección por VIH: se consideró la fecha del primer resultado VIH positivo confirmado y documentado por un centro sanitario acreditado.
- Tiempo de seguimiento, siendo el inicio la fecha de inclusión en la cohorte y el fin la fecha de la EDS, de fallecimiento o del final del periodo de estudio.
- Vía de transmisión: UDVP, hombre con prácticas homo/bisexuales, exposiciones heterosexuales de riesgo, otros (transfusiones, tatuajes, etc.).
- Fecha de diagnóstico de la EDS.
- Periodo temporal de diagnóstico de la EDS: definido arbitrariamente en un primer periodo entre enero de 2004 a diciembre de 2008 y en un segundo periodo entre enero de 2009 y junio de 2013.
- Infección por VHB: positividad para el antígeno de superficie del VHB.
- Infección por VHC: positividad para los anticuerpos anti-VHC.

- Linfocitos T-CD4 totales a la entrada de la cohorte, valor expresado en células/ $\mu$ L.
- Carga viral del VIH a la entrada de la cohorte, valor expresado en copias/mL.
- Tratamiento antirretroviral: si el paciente ha recibido o no tratamiento a lo largo del seguimiento.
- Fecha de inicio de TAR.
- Fallecimiento del paciente.
- Fecha de fallecimiento del paciente.
- Causa de la muerte.

#### **4.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se ha realizado un análisis descriptivo de las características epidemiológicas de los pacientes de la cohorte. Las variables cuantitativas se han expresado como mediana y rango intercuartílico y las variables categóricas como frecuencia y porcentaje. Para establecer comparaciones de variables cuantitativas que no seguían una distribución normal se utilizó la prueba de la U de Mann-Whitney y para comparar variables categóricas se utilizó la prueba de la Chi-cuadrado.

Calculamos la tasa de incidencia de EDS como el cociente del número total de primeros eventos entre la suma de los tiempos de seguimiento de cada paciente, expresado como 100 personas-año de seguimiento con un intervalo de confianza del 95%. Se utilizó el modelo de regresión de Poisson para analizar los factores de riesgo para las EDS: edad al diagnóstico de VIH categorizada, sexo, país de origen, nivel de estudios, grupo de riesgo, infección por VHB, VHC, cifras de linfocitos T-CD4 y carga viral a la entrada en la cohorte. Para el procesamiento de los datos se ha utilizado el programa Microsoft Excel 2013 y los paquetes estadísticos SPSS Statistics v24 y “R” v3.4.0.

#### **4.5 LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

La principal limitación del estudio es el tamaño muestral reducido, que influye en la potencia estadística del estudio. Como segunda limitación, un alto porcentaje de pacientes presentaron la EDS en el momento del diagnóstico del VIH.

## **4.6 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES**

El comité ético de investigación del Hospital General Universitario de Elche autorizó su participación en CoRIS. Los sujetos incluidos firmaron un consentimiento informado para participar en la cohorte, siendo los datos anónimos, pudiendo revocar el consentimiento en cualquier momento y de conformidad con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.



## 5. RESULTADOS

### 5.1 CARACTERÍSTICAS BASALES

La cohorte se compone de 260 pacientes con infección por VIH. Las características basales de la población de la cohorte se exponen en la tabla 1. El 58,5% entró en el primer periodo, comprendido entre enero de 2004 y diciembre de 2008. La mediana de edad al diagnóstico de la infección por el VIH fue de 34 años (RIC 28-43), 76,9% eran hombres, 21,9% extranjeros, 40,4% con estudios de educación obligatoria, 39,2% HSH, 22,3% UDVP, 4,2% coinfectados por VHB y 24,6% coinfectados por VHC. En el momento de inclusión en la cohorte, la mediana de linfocitos T-CD4 fue de 320 células/ $\mu$ L (RIC 130-554) y la carga viral en el 42,7% estaba comprendida entre 10.000 y 99.999 copias/mL. El 80,4% empezaron TAR durante el seguimiento. En el segundo periodo el porcentaje de hombres, universitarios y HSH fue mayor de forma estadísticamente significativa y disminuyó el porcentaje de UDVP y coinfectados por VHC. La mediana de linfocitos T-CD4 con la que se inició el TAR fue de 155 células/ $\mu$ L (RIC 63-288) en el primer periodo y 252 células/ $\mu$ L (RIC 128-378) en el segundo ( $p < 0,001$ ). El porcentaje de pacientes con menos de 200 linfocitos T-CD4 a la entrada en la cohorte en el primer periodo fue de 34,9% y en el segundo de 24,1% ( $p = 0,057$ ). Los 260 pacientes contribuyeron con un seguimiento de 932,74 personas-año. La mediana de seguimiento fue de 3,55 años (RIC 0,50-6,08).

**Tabla 1. Características basales de la cohorte.**

	<b>Total (n=260)</b>	<b>EDS (n=55)</b>	<b>Periodo 1 (n=152)</b>	<b>Periodo 2 (n=108)</b>	<b>p*</b>
<b>Edad al diagnóstico (años) — Me (RIC)</b>	34 (28-43)	32 (26-44)	34 (28-43)	33 (27-44)	0,876
<b>Sexo — n (%)</b>					
Hombre	200 (76,9)	40 (72,7)	109 (71,7)	91 (84,3)	0,018
Mujer	60 (23,1)	15 (27,3)	43 (28,3)	17 (15,7)	
<b>País de origen — n (%)</b>					
España	203 (78,1)	44 (80,0)	120 (78,9)	83 (76,9)	0,687
Otros	57 (21,9)	11 (20,0)	32 (21,1)	25 (23,1)	
<b>Nivel de estudios — n (%)</b>					
Sin estudios	24 (9,2)	11 (20,0)	17 (11,2)	7 (6,5)	0,197
E.S.O.	105(40,4)	26 (47,3)	76 (50,0)	29 (26,9)	<0,001
Bachillerato/FP	64 (24,6)	11 (20,0)	41 (27,0)	23 (21,3)	0,295
Universitarios	38 (14,6)	3 (5,5)	10 (6,6)	28 (25,9)	<0,001
Desconocidos	29 (11,2)	4 (7,3)	8 (5,3)	21 (19,4)	NA
<b>Grupo de riesgo — n (%)</b>					
HSH	102 (39,2)	11 (20,0)	49 (32,2)	53 (49,1)	0,004
Heterosexual	80 (30,8)	19 (34,5)	51 (33,6)	29 (26,9)	0,290
UDVP	58 (22,3)	22 (40,0)	44 (28,9)	14 (13,0)	0,003
Otros	18 (6,9)	3 (5,5)	8 (5,3)	10 (9,3)	0,196
Desconocido	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,9)	NA
<b>Infección por VHB — n (%)</b>					
Sí	11 (4,2)	3 (5,5)	8 (5,3)	3 (2,8)	0,343
No	240 (92,3)	52 (94,5)	140 (92,1)	100 (92,6)	
No conocido	9 (3,5)		4 (2,6)	5 (4,6)	
<b>Infección por VHC — n (%)</b>					
Sí	64 (24,6)	23 (41,8)	49 (32,2)	15 (13,9)	0,001
No	187 (71,9)	32 (58,2)	100 (65,8)	87 (80,6)	
No conocido	9 (3,5)	0 (0,0)	3 (2,0)	6 (5,6)	

Abreviaturas: Me, mediana; RIC, rango intercuartílico; ESO, enseñanza secundaria obligatoria; FP, formación profesional; NA, no aplicable; HSH, hombres que tienen sexo con hombres; UDVP, usuarios de drogas por vía parenteral; VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C.

\* Valor de p entre los pacientes del periodo 1 y del periodo 2 del estudio.



**Tabla 1. Características basales de la cohorte (continuación).**

	<b>Total (n=260)</b>	<b>EDS (n=55)</b>	<b>Periodo 1 (n=152)</b>	<b>Periodo 2 (n=108)</b>	<b>p*</b>
<b>Linfocitos T-CD4 al inicio (cél/μL) — Me (RIC)</b>	320 (130-554)	100 (40-200)	306 (111-554)	345 (200-555)	0,279
<b>Linfocitos T-CD4 al inicio (cél/μL) — n (%)</b>					
<50	24 (9,2)	14 (25,5)	16 (10,5)	8 (7,4)	0,383
<200	79 (30,4)	41 (74,5)	53 (34,9)	26 (24,1)	0,057
200-499	95 (36,5)	12 (21,8)	52 (34,2)	43 (39,8)	0,376
≥500	85 (32,7)	2 (3,6)	46 (30,3)	39 (36,1)	0,340
Desconocido	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	NA
<b>Linfocitos T-CD4 al inicio de TAR — Me (RIC)</b>	220 (93–333)	90 (32–139)	155 (63–288)	252 (128–378)	<0,001
<b>Carga viral (copias/mL x10<sup>3</sup>) — Me (RIC)</b>	57 (16–198)	125 (50–457)	50 (10–160)	65 (28–304)	0,075
<b>Carga viral (copias/mL) — n (%)</b>					
<500	9 (3,5)	1 (1,8)	6 (3,9)	3 (2,8)	0,614
500-9.999	39 (15,0)	7 (12,7)	27 (17,8)	12 (11,1)	0,141
10.000-99.999	111 (42,7)	11 (20,0)	61 (40,1)	50 (46,3)	0,312
≥100.000	99 (38,1)	36 (65,5)	57 (37,5)	42 (38,9)	0,807
Desconocida	2 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,9)	NA
<b>Fallecidos — n (%)</b>	18 (6,9)	11 (20,0)	10 (6,6)	8 (7,4)	0,085
<b>Edad de fallecimiento (años) — Me (RIC)</b>	43 (37–49)	40 (37–49)	45 (37–50)	40 (37–47)	0,559

Abreviaturas: Me, mediana; RIC, rango intercuartílico; ESO, enseñanza secundaria obligatoria; FP, formación profesional; NA, no aplicable; HSH, hombres que tienen sexo con hombres; UDVP, usuarios de drogas por vía parenteral; VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C; cél, células.

\* Valor de p entre los pacientes del periodo 1 y del periodo 2 del estudio.

## 5.2 FRECUENCIA Y TASAS DE INCIDENCIA DE ENFERMEDADES DEFINITORIAS DE SIDA

Durante el tiempo de seguimiento se detectaron 80 eventos totales que tuvieron lugar en 55 pacientes, de los cuales 16 sufrieron 2 o más eventos. Se excluyeron 4 eventos que se desarrollaron antes del diagnóstico de VIH. La EDS más frecuente fue la candidiasis esofágica (15 eventos), junto con la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (15 eventos), seguidas del síndrome caquético por VIH (11 eventos) y la tuberculosis pulmonar (9 eventos) (tabla 2).

**Tabla 2. Enfermedades definatorias de SIDA desarrolladas durante el periodo de estudio (se incluyen todos los eventos).**

EDS	Número de eventos (%)		
	Total (n=80)	Periodo 1 (n=52)	Periodo 2 (n=28)
Candidiasis esofágica	15 (18,8)	9 (17,3)	6 (21,4)
Neumonía por <i>P. jirovecii</i>	15 (18,8)	11 (21,2)	4 (14,3)
Síndrome caquético	11 (13,8)	6 (11,5)	5 (17,9)
Tuberculosis pulmonar	9 (11,3)	6 (11,5)	3 (10,7)
Sarcoma de Kaposi	7 (8,8)	4 (7,7)	3 (10,7)
Tuberculosis extrapulmonar	5 (6,3)	4 (7,7)	1 (3,6)
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	5 (6,3)	4 (7,7)	1 (3,6)
Enfermedad por citomegalovirus	2 (2,5)	2 (3,8)	0 (0,0)
Linfoma no Hodgkin	2 (2,5)	1 (1,9)	1 (3,6)
Candidiasis vía aérea	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (3,6)
Neumonía bacteriana recurrente	1 (1,3)	1 (1,9)	0 (0,0)
Otras micobacterias extrapulmonares	1 (1,3)	1 (1,9)	0 (0,0)
<i>Micobacterium avium</i> o <i>kansasii</i>	1 (1,3)	1 (1,9)	0 (0,0)
Cáncer de cuello uterino	1 (1,3)	1 (1,9)	0 (0,0)
Toxoplasmosis cerebral	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (3,6)
Retinitis por citomegalovirus	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (3,6)
Histoplasmosis diseminada	1 (1,3)	1 (1,9)	0 (0,0)
Criptococosis extrapulmonar	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (3,6)

De los pacientes que desarrollaron EDS el 71,2% presentó la enfermedad en el momento de entrada en la cohorte. La mediana de tiempo de aparición hasta la EDS durante el seguimiento fue 2,85 años (RIC 0,40-3,80).

La TI de EDS en todo el periodo de estudio fue de 5,9 por 100 PAS (IC al 95% 4,34-7,46). La TI en el primer periodo fue de 12,65 por 100 PAS (IC al 95% 8,46-16,84) y la del segundo 3,05 por 100 PAS (IC al 95% 1,71-4,39). La razón de tasas entre el

primer y segundo periodo fue 4,15 [(IC al 95% 2,50-6,88), p valor <0,001]. La TI de casi todas las EDS descendió en el segundo periodo, siendo el descenso estadísticamente significativo en el caso de la candidiasis esofágica, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y tuberculosis extrapulmonar (tabla 3).

**Tabla 3. Tasas de incidencia de enfermedades de finitorias de SIDA desarrolladas durante el periodo de estudio (primer evento por paciente).**

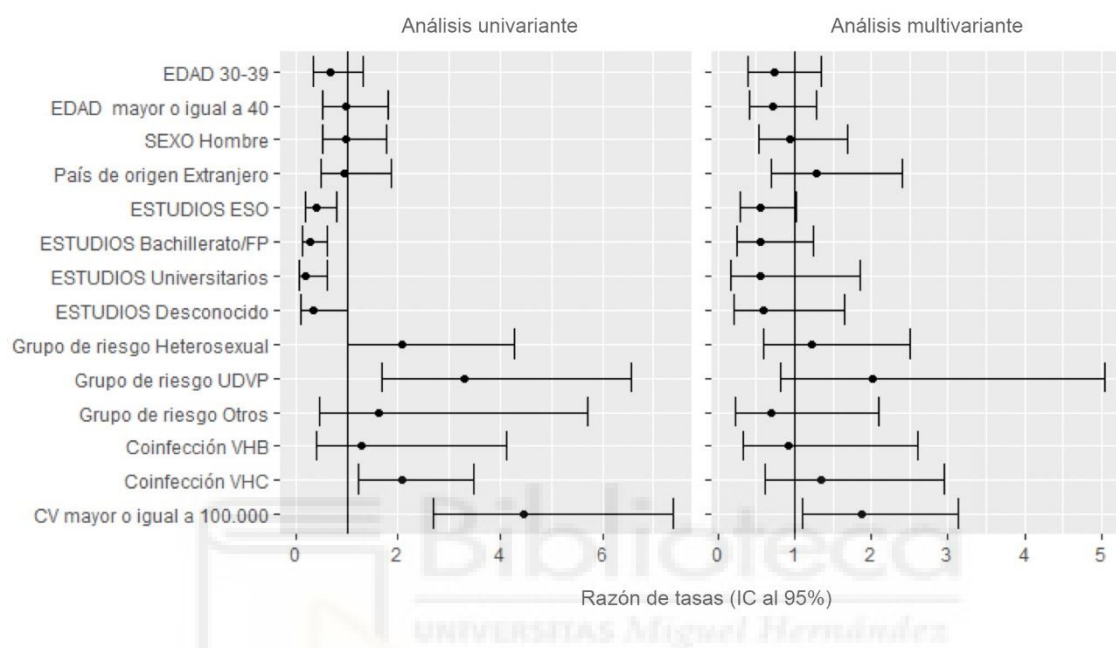
	TI Periodo 1	TI Periodo 2	p
Candidiasis esofágica	3,25 (1,13–5,38)	0,91 (0,18–1,65)	0,016
Neumonía por <i>P. jirovecii</i>	2,53 (0,66–4,40)	0,30 (0,00–0,73)	0,008
Síndrome caquético	1,08 (0,00–2,31)	0,30 (0,00–0,73)	0,164
Tuberculosis pulmonar	1,45 (0,03–2,86)	0,30 (0,00–0,73)	0,072
Sarcoma de Kaposi	1,45 (0,03–2,86)	0,46 (0,00–0,97)	0,131
Tuberculosis extrapulmonar	1,45 (0,03–2,86)	0,15 (0,00–0,45)	0,044
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	0,36 (0,00–1,07)	0,15 (0,00–0,45)	0,300
Enfermedad por citomegalovirus	0,36 (0,00–1,07)	0	NA
Linfoma no Hodgkin	0,36 (0,00–1,07)	0,15 (0,00–0,45)	0,300
Candidiasis vía aérea	0	0,15 (0,00–0,45)	NA
Neumonía bacteriana recurrente	0	0	NA
Otras micobacterias extrapulmonares	0,36 (0,00–1,07)	0	NA
<i>Micobacterium avium</i> o <i>kansasii</i>	0	0	NA
Cáncer de cuello uterino	0	0	NA
Toxoplasmosis cerebral	0	0,15 (0,00–0,45)	NA
Retinitis por citomegalovirus	0	0	NA
Histoplasmosis diseminada	0	0	NA
Criptococosis extrapulmonar	0	0	NA

Abreviaturas: NA, no aplicable.

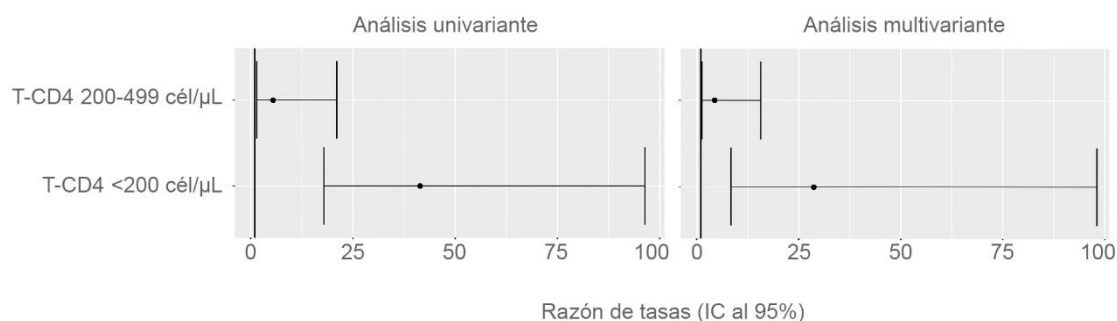
### 5.3 FACTORES DE RIESGO PARA ENFERMEDAD DEFINITORIA DE SIDA

Las variables incluidas en los análisis univariante y multivariante se muestran en la tabla 4. En el análisis univariante, la razón de tasas de incidencia resultó aumentada de manera significativa en el grupo de pacientes UDVP [3,31, IC95% (1,67-6,55), p<0,001], coinfectados por VHC [2,07, IC95% (1,22-3,49), p=0,007], pacientes con linfocitos T-CD4 menor de 200/μL [41,59, IC95% (17,94-96,40), p<0,001], pacientes con linfocitos T-CD4 entre 200 y 499/μL [5,59, IC95% (1,48-21,08), p=0,024] y carga viral ≥100.000 copias/mL [4,45, IC95% (2,68-7,39), p<0,001]. El único factor asociado con una relación inversa al desarrollo de EDS fue el nivel de estudios: ESO [0,40, IC95% (0,20-0,80), p=0,011], bachillerato/FP [0,29, IC95% (0,13-0,63),

p=0,03] y universitarios [0,20, IC95% (0,06-0,63), p=0,013]. En el análisis multivariante, utilizando el modelo de regresión de Poisson, los linfocitos T-CD4 <200/μL [28,65, IC95% (8,37-98,07), p<0,001] y la carga viral ≥100.000 copias/mL a la entrada de la cohorte [1,86, IC95% (1,11-3,14), p=0,05], fueron los factores asociados de manera independiente al desarrollo de EDS (figuras 1 y 2).



**Figura 1.** Razón de tasas de incidencia de enfermedad definitiva de SIDA ajustadas y no ajustadas. Abreviaturas: ESO, enseñanza secundaria obligatoria; FP, formación profesional; UDVP, usuarios de drogas por vía parenteral; VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C; CV, carga viral.



**Figura 2.** Razón de tasas de incidencia de enfermedad definitiva de SIDA ajustadas y no ajustadas. Abreviaturas: cél, células.

**Tabla 4. Razón de tasas de incidencia de enfermedad definitiva de SIDA ajustadas y no ajustadas.**

Factor de riesgo	Nº eventos	Personas-año de seguimiento	Análisis univariante		Análisis multivariante	
			RTI (IC al 95%)	p	RTI (IC al 95%)	p
<b>Edad al diagnóstico (años)</b>						
<30	21	315,468			Referente	
30-39	14	312,205	0,67 (0,34-1,32)	0,252	0,73 (0,39-1,35)	0,393
≥40	20	305,063	0,98 (0,53-1,82)	>0,900	0,72 (0,40-1,29)	0,356
<b>Sexo hombre</b>						
Sí	40	682,389	0,98 (0,54-1,77)	>0,900	0,94 (0,52-1,69)	0,863
No	15	250,348			Referente	
<b>País de origen</b>						
Extranjero	11	192,619	0,96 (0,50-1,86)	>0,900	1,29 (0,69-2,41)	0,499
España	44	740,118			Referente	
<b>Nivel de estudios</b>						
Sin estudios	11	73,170			Referente	
ESO	26	429,132	0,40 (0,20-0,80)	0,011	0,55 (0,29-1,03)	0,116
Bachillerato/FP	11	252,764	0,29 (0,13-0,63)	0,030	0,56 (0,25-1,23)	0,228
Universitarios	3	99,699	0,20 (0,06-0,63)	0,013	0,54 (0,16-1,85)	0,412
Desconocido	4	77,973	0,34 (0,11-1,02)	0,069	0,59 (0,21-1,64)	0,397
<b>Grupo de riesgo</b>						
HSH	11	355,975			Referente	
Heterosexual	19	297,000	2,07 (1,00-4,28)	0,055	1,22 (0,60-2,50)	0,647
UDVP	22	215,197	3,31 (1,67-6,55)	0,001	2,02 (0,81-5,05)	0,206
Otros	3	60,099	1,62 (0,46-5,72)	0,480	0,69 (0,23-2,09)	0,584
<b>Coinfección por VHB</b>						
Sí	3	39,216	1,29 (0,40-4,11)	0,670	0,91 (0,32-2,60)	0,885
No	52	876,005			Referente	
<b>Coinfección por VHC</b>						
Sí	23	235,567	2,07 (1,22-3,49)	0,007	1,35 (0,62-2,96)	0,527
No	32	676,981			Referente	
<b>Linfocitos T-CD4 al inicio (células/<math>\mu</math>L)</b>						
<200	41	177,803	41,59 (17,94-96,40)	<0,001	28,65 (8,37-98,07)	<0,001
200-499	12	387,088	5,59 (1,48-21,08)	0,024	4,42 (1,25-15,69)	0,054
≥500	2	360,729			Referente	
<b>Carga viral (copias/mL)</b>						
<100.000	19	649,192			Referente	
≥100.000	36	276,321	4,45 (2,68-7,39)	<0,001	1,86 (1,11-3,14)	0,050

Abreviaturas: RTI, razón de tasas de incidencia; IC, intervalo de confianza; ESO, enseñanza secundaria obligatoria; FP, formación profesional; HSH, hombres que tienen sexo con hombres; UDVP, usuarios de drogas por vía parenteral; VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C.

## 5.4 MORTALIDAD ASOCIADA A ENFERMEDAD DEFINITORIA DE SIDA

En la cohorte fallecieron dieciocho pacientes, con una mediana de edad de 43 años (RIC 37-49). Cuatro pacientes fallecieron a causa de una EDS (22,2% de los fallecimientos), de los cuales tres lo hicieron en el primer periodo y uno en el segundo (tabla 5).

**Tabla 5. Causas de mortalidad en la cohorte.**

Causa	Número de eventos (%)		
	Total (n=18)	Periodo 1 (n=10)	Periodo 2 (n=8)
<b>Neoplasia</b>	4 (22,2)	3 (30,0)	1 (12,5)
Hígado primaria	2 (11,1)	2 (20,0)	0 (0,0)
Laringe	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (12,5)
Cuello uterino	1 (5,6)	1 (10,0)	0 (0,0)
<b>Infección oportunista</b>	3 (16,7)	2 (20,0)	1 (12,5)
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	2 (11,1)	1 (10,0)	1 (12,5)
Micobacteria diseminada	1 (5,6)	1 (10,0)	0 (0,0)
<b>Intoxicación por drogas</b>	3 (16,7)	1 (10,0)	2 (25,0)
<b>Desconocida</b>	2 (11,1)	0 (0,0)	2 (25,0)
<b>Neurocisticercosis</b>	1 (5,6)	1 (10,0)	0 (0,0)
<b>Suicidio</b>	1 (5,6)	1 (10,0)	0 (0,0)
<b>Hemorragia cerebral</b>	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (12,5)
<b>Fallo hepático agudo</b>	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (12,5)
<b>Perforación intestinal</b>	1 (5,6)	1 (10,0)	0 (0,0)
<b>Morbilidad</b>	1 (5,6)	1 (10,0)	0 (0,0)

La TI de mortalidad global fue de 1,93 por 100 PAS (IC 95% 1,04-2,82); en el primer periodo 3,61 por 100 PAS (IC 95% 1,37-5,85) y en el segundo 1,22 por 100 PAS (IC 95% 0,37-2,06), [RTI 2,96 (1,22-7,18), p valor=0,021].

La TI de mortalidad global causada por EDS fue 0,43 por 100 PAS (IC 95% 0-0,85). En el primer periodo 1,08 por 100 PAS (0-2,31) y en el segundo 0,15 (0-0,45), [RTI 7,11 (1,02-49,36), p valor=0,089].

La TI de mortalidad de los pacientes que desarrollaron una EDS a lo largo del periodo de seguimiento fue de 34,64 por 100 PAS (14,17-55,11), frente a los que no la desarrollaron 0,78 por 100 PAS (0,20-1,35), [RTI 44,58 (25,69-77,38), p valor <0,001].

## 6. DISCUSIÓN

Nuestra cohorte local se compone de pacientes jóvenes con una mediana de edad de 34 años y predominio de varones españoles entre los cuales más de un tercio tienen sexo con hombres. A la entrada en la cohorte, el 30,4% presentaron cifras de linfocitos T-CD4  $<200/\mu\text{L}$  y el 38,1% carga viral  $\geq 100.000$  copias/mL.

La TI de EDS fue de 5,9 por 100 PAS (IC 95%, [4,34-7,46]). Se observó una reducción de la TI entre los años 2009-2013 respecto de los años 2004-2008, dato que coincide con las mejoras en la supresión viral y el estado inmune de los pacientes que reciben tratamientos cada vez más eficaces y mejor tolerados(19).

Los factores asociados de manera independiente al desarrollo de EDS fueron los linfocitos T-CD4  $<200$  células/ $\mu\text{L}$  y el número de copias de VIH  $\geq 100.000/\text{mL}$ , como se ha publicado en estudios previos(5,12,13,20). En el análisis no ajustado la TI de EDS además fue mayor en pacientes sin estudios, coinfectados por VHC y UDVP. Algunos trabajos han asociado el uso de drogas por vía parenteral al desarrollo de EDS, sobre todo para ciertas infecciones oportunistas como la tuberculosis(4,21–23).

La presentación en estadio avanzado de la enfermedad, definido en otros estudios como aquel que se produce cuando la cifra de linfocitos T-CD4 es menor de  $200/\mu\text{L}$  (17), tuvo una tendencia descendente durante el segundo periodo como en otros estudios europeos(24–26).

Las EDS más frecuentes fueron las infecciones oportunistas, destacando la candidiasis esofágica, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y la tuberculosis. Las incidencias de las dos primeras junto con las tuberculosis extrapulmonares disminuyeron de forma significativa en el segundo periodo. El síndrome caquético por VIH fue la EDS no infecciosa más relevante. En otros artículos de la literatura también se observan estas EDS como las más frecuentes, sin embargo las neoplasias como el linfoma no Hodgkin y el cáncer de cuello uterino adquieren mayor relevancia que en nuestro estudio(5,21).

En nuestra cohorte la mortalidad de los pacientes que desarrollan una EDS a lo largo de la evolución de la infección por el VIH está ampliamente aumentada respecto de aquellos que nunca llegan a desarrollarla. La mortalidad atribuida directamente a EDS

durante el periodo de seguimiento supuso aproximadamente 1 de cada 5 fallecimientos, con una incidencia menor durante el segundo periodo, en probable relación con un control virológico más óptimo a lo largo de los años gracias a la evolución del TARGA(9,27).

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. La principal fue el pequeño tamaño muestral que reduce la potencia estadística para identificar predictores clínicamente relevantes y la precisión en la estimación de la incidencia de cada una de las EDS. Otra de las limitaciones fue el alto porcentaje de pacientes que debutaron con una EDS, motivo por el cual la TI es más alta(9,12,21) y no pudimos estudiar la influencia del TAR en su aparición.

La vigilancia de las EDS es un buen método para valorar el control de la infección por el VIH y el impacto de los cambios en el TAR. La persistencia de las EDS nos recuerda la necesidad de un diagnóstico precoz del VIH, la profilaxis de las infecciones oportunistas y la importancia del inicio y adherencia al TAR. Por ello su estudio continúa siendo fundamental.





## 7. CONCLUSIONES

- La tasa de incidencia de EDS en nuestra cohorte local ha descendido en el periodo 2 (enero de 2009 a junio de 2013) respecto al periodo 1 (enero de 2004 a diciembre de 2008).
- Las EDS infecciosas más incidentes fueron la candidiasis esofágica y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.
- Durante el periodo de estudio se observó un descenso significativo en la tasa de incidencia de candidiasis esofágica, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y de tuberculosis extrapulmonar.
- La cifra de linfocitos T-CD4  $<200/\mu\text{L}$  y la carga viral  $\geq 100.000$  copias/mL a la entrada de la cohorte son factores predictores independientes para desarrollar una EDS.
- La tasa de incidencia de mortalidad global causada por EDS presentó una tendencia decreciente en el segundo periodo de seguimiento.
- El estudio de las EDS continúa siendo imprescindible por su utilidad como medida de control de la infección por VIH y por la mortalidad que conllevan.

## BIBLIOGRAFÍA

1. From the Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *JAMA*. 1993;269(6):729–30.
2. Kaplan JE. Preventing Opportunistic Infections in Persons Infected With HIV: 1997 Guidelines. *JAMA J Am Med Assoc*. 1997;278(4):337.
3. Gisler V, Kraus D, Nemeth J, Lecompte MT, Merz L, Stoeckle M, et al. AIDS defining opportunistic infections in patients with high CD4 counts in the combination antiretroviral therapy (cART) era: things ain't what they used to be. *J Int AIDS Soc*. 2014;17(4 Suppl 3):19621.
4. 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;194(5):633–41.
5. Mocroft A, Furrer HJ, Miro JM, Reiss P, Mussini C, Kirk O, et al. The incidence of AIDS-defining illnesses at a current CD4 count  $\geq 200$  cells/ $\mu$ L in the post-combination antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis*. 2013;57(7):1038–47.
6. Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, Alderton DL, Fleming PL, Kaplan JE, et al. Surveillance for AIDS-defining opportunistic illnesses, 1992-1997. *MMWR CDC Surveill Summ Morb Mortal Wkly report CDC Surveill Summ*. 1999;48(2):1–22.
7. Djawe K, Buchacz K, Hsu L, Chen M-J, Selik RM, Rose C, et al. Mortality Risk After AIDS-Defining Opportunistic Illness Among HIV-Infected Persons--San Francisco, 1981-2012. *J Infect Dis*. 2015;212(9):1366–75.
8. Palella FJ, 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;338(13):853–60.
9. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, D'Arminio Monforte A, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: An observational

- study. *Lancet*. 2003;362(9377):22–9.
10. Escolano Hortelano CM, Ramos Rincón JM, Gutiérrez Rodero F, Masiá Canuto M, Hernández Aguado I, Benito Santaleocadia C, et al. [Changes in the spectrum of morbidity and mortality in hospital admissions of HIV infected patients during the HAART era]. *Med Clin (Barc)*. 2004;122(1):1–5.
  11. Schwarcz L, Chen M-J, Vittinghoff E, Hsu L, Schwarcz S. Declining incidence of AIDS-defining opportunistic illnesses: results from 16 years of population-based AIDS surveillance. *AIDS*. 2013;27(4):597–605.
  12. Buchacz K, Lau B, Jing Y, Bosch R, Abraham AG, Gill MJ, et al. Incidence of AIDS-Defining Opportunistic Infections in a Multicohort Analysis of HIV-infected Persons in the United States and Canada, 2000-2010. *J Infect Dis*. 2016;214(6):862–72.
  13. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, Frederick T, Bertolli J, Lindegren ML, et al. Epidemiology of Human Immunodeficiency Virus–Associated Opportunistic Infections in the United States in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis*. 2000;30(s1):S5–14.
  14. Buchacz K, Baker RK, Moorman AC, Richardson JT, Wood KC, Holmberg SD, et al. Rates of hospitalizations and associated diagnoses in a large multisite cohort of HIV patients in the United States, 1994-2005. *AIDS*. 2008;22(11):1345–54.
  15. Ford N, Shubber Z, Meintjes G, Grinsztejn B, Eholie S, Mills EJ, et al. Causes of hospital admission among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2015;2(10):e438-44.
  16. Mocroft A, Lundgren JD, Sabin ML, Monforte A d’Arminio, Brockmeyer N, Casabona J, et al. Risk factors and outcomes for late presentation for HIV-positive persons in Europe: results from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study (COHERE). *PLoS Med*. 2013;10(9):e1001510.
  17. Wilson K d’Almeida, Dray-Spira R, Aubrière C, Hamelin C, Spire B, Lert F, et al. Frequency and correlates of late presentation for HIV infection in France: older adults are a risk group - results from the ANRS-VESPA2 Study, France. *AIDS*

Care. 2014;26 Suppl 1(23):S83-93.

18. Sobrino-Vegas P, Gutiérrez F, Berenguer J, Labarga P, García F, Alejos-Ferreras B, et al. La cohorte de la red española de investigación en sida y su biobanco: organización, principales resultados y pérdidas al seguimiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(9):645–53.
19. Althoff KN, Buchacz K, Hall HI, Zhang J, Hanna DB, Rebeiro P, et al. U.S. trends in antiretroviral therapy use, HIV RNA plasma viral loads, and CD4 T-lymphocyte cell counts among HIV-infected persons, 2000 to 2008. *Ann Intern Med*. 2012;157(5):325–35.
20. Kaplan JE, Hanson DL, Jones JL, Dworkin MS. Viral load as an independent risk factor for opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. *AIDS*. 2001;15(14):1831–6.
21. Buchacz K, Baker RK, Palella FJ, Chmiel JS, Lichtenstein KA, Novak RM, et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994–2007: a cohort study. *AIDS*. 2010;24(10):1549–59.
22. Kirk O, Gatell JM, Mocroft A, Pedersen C, Proenca R, Brettle RP, et al. Infections with *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* among HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy. EuroSIDA Study Group JD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(3 Pt 1):865–72.
23. Girardi E, Sabin CA, d'Arminio Monforte A, Hogg B, Phillips AN, Gill MJ, et al. Incidence of Tuberculosis among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy in Europe and North America. *Clin Infect Dis*. 2005;41(12):1772–82.
24. Oliva J, Galindo S, Vives N, Arrillaga A, Izquierdo A, Nicolau A, et al. Retraso diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(9):583–9.
25. Raffetti E, Postorino MC, Castelli F, Casari S, Castelnuovo F, Maggiolo F, et al. The risk of late or advanced presentation of HIV infected patients is still high, associated factors evolve but impact on overall mortality is vanishing over calendar years: results from the Italian MASTER Cohort. *BMC Public Health*.

2016;16(1):878.

26. Op de Coul ELM, van Sighem A, Brinkman K, Benthem BH van, Ende ME van der, Geerlings S, et al. Factors associated with presenting late or with advanced HIV disease in the Netherlands, 1996–2014: results from a national observational cohort. *BMJ Open*. 2016;6(1):e009688.
27. Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, Spoerri A, Furrer H, Battegay M, et al. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med*. 2013;14(4):195–207.

