

**Comorbilidades asociadas a la edad en el paciente en tratamiento
antirretroviral y mortalidad asociada a la infección por VIH**

Tesis doctoral presentada por

Carmen Fontela Bulnes

Directores de tesis:

Ramón San Miguel Elcano

Jesús Castilla Catalán

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Departamento de Ciencias de la Salud, Facultad de Ciencias de la Salud

UNIVERSIDAD PÚBLICA DE NAVARRA

Pamplona, 2019

**Age associated comorbidities in antiretroviral treatment patients and
mortality associated with HIV infection**

Doctoral thesis presented by
Carmen Fontela Bulnes

Supervisors:

Ramón San Miguel Elcano

Jesús Castilla Catalán

Health Science PhD Program
PUBLIC UNIVERSITY OF NAVARRE

Pamplona, 2019

upna

Universidad Pública de Navarra
Nafarroako Unibertsitate Publikoa

D. RAMÓN SAN MIGUEL ELCANO, DOCTOR EN FARMACIA Y
D. JESÚS CASTILLA CATALÁN, DOCTOR EN MEDICINA.

CERTIFICAN

QUE D^a CARMEN FONTELA BULNES, LICENCIADA EN FARMACIA HA REALIZADO EL PROYECTO DE TESIS DOCTORAL TITULADO “**COMORBILIDADES ASOCIADAS A LA EDAD EN EL PACIENTE EN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL Y MORTALIDAD ASOCIADA A LA INFECCIÓN POR VIH**” BAJO SU DIRECCIÓN, Y REÚNE LOS REQUISITOS OPORTUNOS EN BASE A LA NORMATIVA VIGENTE PARA SER PRESENTADO EN LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD DE LA UNIVERSIDAD PÚBLICA DE NAVARRA, Y DEFENDIDO ANTE EL TRIBUNAL CORRESPONDIENTE PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE DOCTOR.

Pamplona, 18 de marzo de 2019.



Fdo. Ramón San Miguel Elcano



Fdo. Jesús Castilla Catalán

AGRADECIMIENTOS

La realización de esta tesis no hubiera sido posible sin la ayuda de mis directores, el Dr. Ramón San Miguel Elcano y el Dr. Jesús Castilla Catalán a quienes agradezco profundamente la transmisión de sus conocimientos, su dedicación, su esfuerzo y su motivación para llevar a cabo la realización de esta tesis. Los conocimientos adquiridos, gracias a ellos van más allá de los objetivos planteados, convirtiendo lo que inicialmente era una enfermedad de la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia, en un tema fascinante.

A mis compañeros del Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario de Navarra, por su cariño y sus palabras de ánimo, a Maite Sarobe por permitirme participar en las Jornadas en Atención Farmacéutica al Paciente con Patologías Víricas de la SEFH en el año 2016, porque gracias a esa pequeña tarea encontré la motivación para emprender este proyecto.

A mis padres, por animarme a embarcarme en esta aventura desde el principio y por el apoyo y la positividad que me transmiten a diario. Por los valores que me han inculcado a lo largo de los años y por enseñarme la importancia de la constancia en el trabajo y el valor del esfuerzo, tan necesarios a lo largo de la vida.

A Javier, por su apoyo, su comprensión y su paciencia, por el tiempo que hemos dejado de disfrutar para conseguir este objetivo tan importante, por empujarme cuando todo lo veía cuesta arriba, pero sobre todo por estar siempre a mi lado.

A mi abuela y a mis hermanos, por estar tan pendientes de la evolución de la tesis, por sus mensajes de ánimo y por su interés en que alcanzara esta meta.

A todas las personas que de alguna manera han colaborado o me han ayudado a que en este momento me encuentre escribiendo estas palabras.

A todos ellos, muchas gracias.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	1
ÍNDICE DE TABLAS	3
RESUMEN	5
1. INTRODUCCIÓN	9
1.1. El virus de la inmunodeficiencia humana	11
1.1.1 Reseña histórica	11
1.1.2. Virología	12
1.1.3. Transmisión	13
1.2. Epidemiología	15
1.3. Enfermedad	16
1.4. Tratamiento	18
1.4.1. Fármacos antirretrovirales	19
1.4.1.1. Inhibidores de la transcriptasa inversa	19
1.4.1.2. Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa	24
1.4.1.3. Inhibidores de la proteasa	26
1.4.1.4. Inhibidores de la entrada	29
1.4.1.5. Inhibidores de la integrasa	30
1.4.2. Pautas recomendadas	32
1.4.3. Estrategias que persiguen la simplificación farmacológica	35
1.4.3.1. Monoterapia	36
1.4.3.2 Biterapia	38
1.5. Adherencia	40
1.6. Comorbilidades y factores de riesgo	43
1.6.1. Fragilidad	45
1.6.2. Comorbilidades	46
1.6.2.1. Enfermedad cardiovascular	46
1.6.2.2. Enfermedad renal	48
1.6.2.3. Alteraciones óseas	49

1.6.2.4. Diabetes	50
1.6.2.5. Neoplasias	51
1.6.2.6. Alteraciones psiquiátricas	52
1.6.2.7. Cirrosis hepática	53
1.6.3. Factores de riesgo	54
1.6.3.1. Dislipemia	54
1.6.3.2. Hipertensión	55
1.6.3.3. Tabaquismo	55
1.7. Interacciones	56
1.8. Mortalidad	57
2. JUSTIFICACIÓN	61
3. OBJETIVOS	65
3.1. Objetivos generales	67
3.2. Objetivos específicos	67
4. MATERIAL Y MÉTODOS	69
4.1. Comorbilidades y factores de riesgo	71
4.2. Mortalidad	80
5. RESULTADOS	85
5.1. Análisis de las comorbilidades de los pacientes en TAR	87
5.1.1. Características sociodemográficas	87
5.1.2. Características relacionadas con la infección	88
5.1.3. Variables asociadas al tratamiento antirretroviral	90
5.1.4. Comorbilidades y factores de riesgo asociados	92
5.1.5. Tratamientos concomitantes	97
5.1.6. Interacciones farmacológicas en pacientes mayores de 60 años	99
5.2. Mortalidad en personas con diagnóstico de infección VIH, 2000-2017	101
5.7.1. Características sociodemográficas de la cohorte analizada por sexenios	101
5.7.2. Factores asociados con la mortalidad en personas con diagnóstico de VIH	105
5.7.3. Comparación de la mortalidad con la población general	109

6. DISCUSIÓN	111
7. CONCLUSIONES	127
8. BIBLIOGRAFÍA	131
9. ANEXO I. Tabla de interacciones farmacológicas sin repercusión clínica	175
10. ANEXO II. Artículos publicados o en proceso de evaluación	181
11. ANEXO III. Comunicaciones a congresos	231

ABREVIATURAS

3TC: lamivudina

ABC: abacavir

ARN: ácido ribonucleico

ADN: ácido desoxirribonucleico

ATV: atazanavir

ATV/r: atazanavir/ritonavir

AZT: zidovudina

BT: biterapia

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CV: carga viral plasmática

d4T: estavudina

ddl: didanosina

DMO: densidad mineral ósea

DRV: darunavir

DRV/r: darunavir/ritonavir

EFV: efavirenz

FDA: US Food and Drug Administration

FTC: emtricitabina

GESida: Grupo de Estudio del sida

HSH: hombres que mantienen sexo con hombres

IDV: indinavir

INI: inhibidores de la integrasa

IP: inhibidor de la proteasa

IP/r: inhibidor de la proteasa/ritonavir

ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleosídicos

ITIANt: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos

ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos nucleosídicos

ITT: intención de tratar

LPV/r: lopinavir/ritonavir

MT: monoterapia

OMS: Organización Mundial de la Salud

RPV: rilpivirina

RTG: raltegravir

RTV: ritonavir

sida: síndrome de la inmunodeficiencia adquirida

SMAQ: Simplified Medication Adherence Questionnaire

TAR: Tratamiento Antirretroviral

TARGA: Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad

TDF: tenofovir disoproxil fumarato

TT: triple terapia

VHB: virus de la hepatitis B

VHC: virus de la hepatitis C

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes por grupos de edad.	87
Tabla 2. Características de la infección por grupos de edad.	88
Tabla 3. Parámetros de laboratorio relacionados con la infección según edad.	89
Tabla 4. Historia de coinfecciones por otros virus.	90
Tabla 5. Variables del tratamiento antirretroviral.	91
Tabla 6. Regímenes terapéuticos más frecuentes.	92
Tabla 7. Comorbilidades de los pacientes VIH positivo en TAR con edad \geq 50 años.	94
Tabla 8. Factores de riesgo de los pacientes VIH positivo en TAR con edad \geq 50 años.	96
Tabla 9. Tratamientos concomitantes y número total de fármacos para las comorbilidades, factores de riesgo y otras patologías.	98
Tabla 10. Características sociodemográficas de las personas en seguimiento 2000-2017.	102
Tabla 11. Número de muertes, tasas de mortalidad por 1000 personas año y porcentaje respecto al total de muertes en cada periodo, según periodo y causas de defunción.	104
Tabla 12. Factores predictivos de la mortalidad por todas las causas en el periodo 2006-2017.	106
Tabla 13. Factores predictivos de la mortalidad por causas relacionadas con el VIH en el periodo 2006-2017.	107
Tabla 14. Factores predictivos de la mortalidad por causas no relacionadas con el VIH en el periodo 2006-2017.	108
Tabla 15. Mortalidad estandarizada de la población infectada por VIH comparada con la población general sin infección, Navarra, España 2000-2017.	110

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El tratamiento antirretroviral (TAR) frente a la infección por el VIH tiene como objetivo la recuperación inmunológica y suprimir la carga viral en los pacientes, y con ello reducir la mortalidad y la morbilidad asociadas a esta infección. La introducción del tratamiento antirretroviral de gran eficacia consiguió mejorar la calidad y esperanza de vida. Sin embargo, todavía se observa la aparición de comorbilidades y mortalidad temprana en la población infectada por VIH.

Los objetivos del trabajo han sido estudiar la prevalencia de comorbilidades y factores de riesgo cardiovasculares en pacientes mayores de 50 años en TAR y analizar la mortalidad, su tendencia, las causas de defunción y los factores asociados en personas con diagnóstico de VIH de Navarra hasta 2017.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron las comorbilidades y los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes VIH mayores de 50 años en TAR en el Complejo Hospitalario de Navarra a septiembre de 2016.

Se registraron variables sociodemográficas, clínicas y parámetros farmacoterapéuticos relativos al TAR. Se incluyeron las comorbilidades más relevantes: cirrosis hepática, enfermedad respiratoria crónica, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, cáncer, enfermedad renal y enfermedad ósea. Los factores de riesgo cardiovascular evaluados fueron la dislipemia, el tabaquismo y la hipertensión.

Se analizó la mortalidad en las personas con diagnóstico de VIH residentes en Navarra durante el periodo 2000-2017, incluyendo a las personas inmigrantes empadronadas. Se realizó el seguimiento mediante cruce con los registros de sida y de mortalidad de Navarra, actualizados a diciembre de 2017. La causa principal de muerte se obtuvo del boletín estadístico de defunción según la clasificación internacional de enfermedades décima revisión. Se distinguió entre mortalidad por causas relacionadas con el VIH del resto de causas, y se identificaron factores asociados mediante análisis multivariantes. Se comparó la mortalidad con la de la población general de Navarra de igual edad y sexo.

RESULTADOS

El análisis de las comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular se realizó en los 339 pacientes mayores de 50 años en TAR en el Complejo Hospitalario de Navarra (41% del total de pacientes en TAR).

Más de la mitad de los pacientes presentaba al menos una de las comorbilidades analizadas, y el 78% tenían uno o más de los factores de riesgo. Las comorbilidades más prevalentes fueron la cirrosis (19%), enfermedad respiratoria crónica (13%), diabetes mellitus (11%) y enfermedad cardiovascular (11%). La dislipemia fue el factor de riesgo cardiovascular más frecuente (55%), seguido del tabaquismo (39%) y la hipertensión (32%).

Las personas vivas con diagnóstico de VIH en Navarra en seguimiento aumentaron desde 899 en el periodo 2000-2005 a 1107 en 2012-2017. Las infecciones relacionadas con el uso de drogas por vía parenteral descendieron del 66% al 42%, y aumentaron las debidas a transmisión homosexual (de 7% a 21%) y heterosexual (de 23% a 32%). La proporción de pacientes que habían tenido enfermedades diagnósticas de sida descendió de 30% a 25%.

La mortalidad por todas las causas descendió progresivamente entre los tres sucesivos sexenios (15%, 12% y 10%). La mortalidad relacionada con el VIH descendió de 19,9 a 7,5 por 1000 personas año (PA), y ajustando por edad y sexo el descenso fue del 68% (razón de tasas [RT]=0,32; IC 95% 0,21-0,49). La mortalidad relacionada con causas distintas a VIH aumentó de 10,6 a 12,3 por 1000 PA, aunque al ajustar por el envejecimiento de la cohorte se observó un descenso no significativo del 22% (RT=0,78; IC 95% 0,50-1,23). Descendió el peso de la mortalidad por sobredosis o adicción a drogas de 10,4% a 2,7%, y aumentó el del cáncer (8,1% a 22,5%), las enfermedades cardiovasculares (5,9% a 9,9%) y las otras causas de muerte (3,7% a 18%).

En el periodo 2006-2017, los factores predictivos asociados independientemente a una mayor mortalidad fueron: tener más de 55 años (RT= 2,20), el diagnóstico simultáneo de VIH y sida (RT=2,43) y la coinfección con el virus de la hepatitis C (RT=1,40).

En comparación con la población general, las personas con VIH presentaron una mortalidad 18,7 veces superior en 2000-2005 y 9,7 veces mayor en 2012-2017. El

exceso de mortalidad fue mayor en mujeres, en menores de 45 años y en personas con antecedente de uso de drogas por vía parenteral.

CONCLUSIONES

Tres cuartas partes de los pacientes con el VIH mayores de 50 años presentaban factores de riesgo cardiovascular, sin diferencias entre grupos de edad. La cirrosis fue más frecuente en los más jóvenes, asociada a la vía de infección parenteral, mientras que la enfermedad cardiovascular y el cáncer aumentaron con la edad.

En las personas con infección por el VIH la mortalidad ha continuado descendiendo en los últimos años, y especialmente la debida a causas relacionadas con la infección. El diagnóstico precoz contribuiría a reducir más la mortalidad. A pesar de los avances, la mortalidad es todavía 6 veces mayor que en la población general de igual edad y sexo, lo que refuerza la importancia de la prevención de la infección.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 El virus de la inmunodeficiencia humana

1.1.1 Reseña histórica

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es el agente etiológico causante del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida y constituye un grave problema de salud pública mundial. Los primeros casos de la enfermedad fueron descritos por los Centros para el Control de Enfermedades de Estados Unidos (Centers for Disease Control, CDC) en 1981, mediante la publicación en su boletín semanal *Morbidity and Mortality Weekly Report* de varios casos de sarcoma de Kaposi y neumonía por *Pneumocystis carinii* en varones homosexuales, haciendo saltar las primeras alarmas sobre una enfermedad desconocida (CDC 1981, Gottlieb 1981). A partir de este momento empezaron a comunicarse nuevos casos de inmunodeficiencia adquirida, tanto en hombres como en mujeres de otras partes del mundo, abriendo hipótesis de diferentes vías de transmisión: sexual, perinatal o parenteral, y con presentaciones caracterizadas por inmunodeficiencia de tipo celular y la aparición de enfermedades oportunistas (Lane 1994).

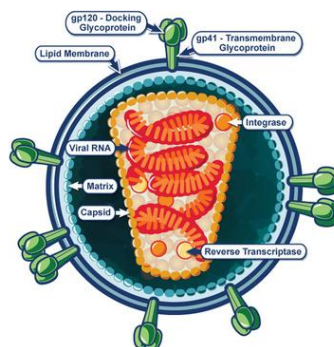
En 1982 se publicó el primer caso detectado en España de un varón homosexual con sarcoma de Kaposi y toxoplasmosis cerebral (Vilaseca 1982). En 1983 en Francia, el grupo de Montagnier consiguió aislar un retrovirus a partir de nódulos linfáticos en un paciente con linfadenopatía, denominándolo “virus de la linfadenopatía” (LAV) (Barré-Sinoussi 1983). Al año siguiente en EEUU, científicos liderados por el profesor Gallo anunciaron haber encontrado como causa del sida, el retrovirus HTLV-III (Popovic 1984). En 1985 se demostró que se trataba del mismo virus del grupo francés y que las muestras del Dr. Gallo habían sido contaminadas con el virus descubierto por el Instituto Pasteur (Marz 1984). En 1986 el Comité Internacional de Taxonomía de Virus comunica el nombre oficial del agente causal de sida como el virus de la inmunodeficiencia humana (Case 1986). A finales de este mismo año, la Organización Mundial de la Salud había recibido la comunicación de 38.401 casos de sida y en 1987 se aprueba el primer fármaco antirretroviral, la zidovudina (Approval of AZT AIDSinfo).

Estudios filogenéticos sitúan el origen del virus en África central alrededor de 1930, donde ya era conocida una enfermedad que provocaba una acusada pérdida de peso que probablemente fuera sida (Faria 2014).

1.1.2. Virología

El VIH es un retrovirus, que tiene como principal peculiaridad la codificación en su genoma de una enzima, la transcriptasa inversa, que permite la transcripción de ADN a ARN, de ahí su denominación refiriéndose al retroceso en el ciclo genético. Pertenece al género *Lentivirus* y se han identificado dos tipos: el VIH-1 y VIH-2. El VIH es un virus citopático, con alta tasa de replicación, presenta viremia libre y variabilidad genética y antigénica que le permite escapar a la respuesta inmune (Peeters 2014).

El VIH es un virus esférico y mide entre 80 y 120 nm de diámetro. Está constituido por una envuelta externa (bicapa lipídica) con origen en la célula del huésped en la cual se insertan la glicoproteína de superficie Gp120 (SU) y la proteína transmembrana Gp41 (TM). En el interior del virus se encuentra la cápside formada principalmente por las proteínas de la matriz (MA, P17), cápside (CA, P24), y nucleocápside (NC, P7). La cápside viral cónica está compuesta por 1.200 a 2.500 copias de la proteína viral P24. Dentro de ésta, se localiza el material genético del virus, constituido por dos cadenas de ARN de polaridad positiva. El ARN tiene una longitud de 10 Kilobases y está asociado a las proteínas de la nucleocápside, que lo protege de la digestión de las nucleasas celulares, y a los enzimas esenciales para la replicación del virus como son la retrotranscriptasa, proteasa e integrasa, así como a las proteínas reguladoras virales (Tat, Rev, Nef, Vif, Vpr, Vpu, Vpx) (Rodés 2007). La estructura del VIH se muestra en la siguiente figura:



Representación de la estructura del VIH

1.1.3. Transmisión

Las vías de transmisión se describieron en los años ochenta. Los primeros casos notificados se detectaron en varones homosexuales; y unos meses después, en la comunidad haitiana se comunicó la enfermedad tanto en hombres como en mujeres consumidores de drogas por vía parenteral o que habían recibido transfusiones sanguíneas o hemoderivados. Poco tiempo después se notificó la posibilidad de transmisión heterosexual (Worobey 2016).

Aunque ha conseguido aislarse en diferentes fluidos orgánicos y tejidos, la transmisión efectiva del virus se produce a través de la sangre y hemoderivados contaminados, del semen, de secreciones vaginales y cervicales y la leche materna durante la lactancia (Shaw 2012). El principal modo de transmisión del virus en el mundo es por contacto sexual sin protección con una persona infectada por el VIH. El riesgo de transmisión se ve aumentado por diferentes factores como la primoinfección, el estadio clínico avanzado de la infección, otras infecciones de transmisión sexual especialmente las que cursan con lesiones ulcerativas, la infectividad de la cepa viral, el número de parejas sexuales y todas las prácticas sexuales que favorecen la aparición de úlceras en la mucosa (Wawer 2005, Quinn 2000).

En los países desarrollados desde los años 1980 se introdujeron medidas eficaces para el control de la transmisión por transfusiones y hemoderivados. La transmisión parenteral asociada a compartir utensilios para el consumo de drogas inyectadas demostró ser una vía de contagio muy eficiente que ocasionó una gran epidemia de infecciones en España en la década de 1980 y 1990, que ha remitido en las siguientes décadas (Castilla 1997a, Arazo 2018).

La transmisión perinatal o vertical puede producirse durante el embarazo, el parto y/o la lactancia (CDC 1985, WHO HIV transmission through breastfeeding). La tasa de transmisión se presenta muy desigual dependiendo del país y del control de la infección por VIH en la gestante y del uso de terapia antirretroviral en el caso de madres VIH positivas. En países desarrollados la realización de la prueba diagnóstica de

VIH se encuentra dentro del protocolo de atención prenatal y el fácil acceso a los tratamientos han contribuido a una reducción de la transmisión por esta vía (Panel on treatment of hiv-infected pregnant women and prevention of perinatal transmission). La contagiosidad parece ser más acusada durante la primoinfección y en la etapa final de la enfermedad, como se demuestra en el estudio de Hollingsworth, por lo que intervenciones dirigidas en estas fases de la enfermedad tendrían mayor impacto en la epidemia (Hollingsworth 2008).

1.2. Epidemiología

La Organización Mundial de la Salud estima que en 2017 vivían 36,9 millones de personas con VIH. Desde el comienzo de la epidemia 77,3 millones de personas han contraído la infección en todo el mundo, y han tenido lugar 35,4 millones de muertes desde su descubrimiento (UNAIDS 2018).

En España, desde el inicio de la epidemia hasta 2018 se han notificado un total de 86.663 casos de sida. La incidencia alcanzó valores máximos en 1994 con 7303 casos y desde entonces ha ido disminuyendo, siendo entre 1996 y 1997 el periodo en el que el descenso se hizo más acusado (27%), coincidiendo con la disponibilidad de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA) (Castilla 1997b).

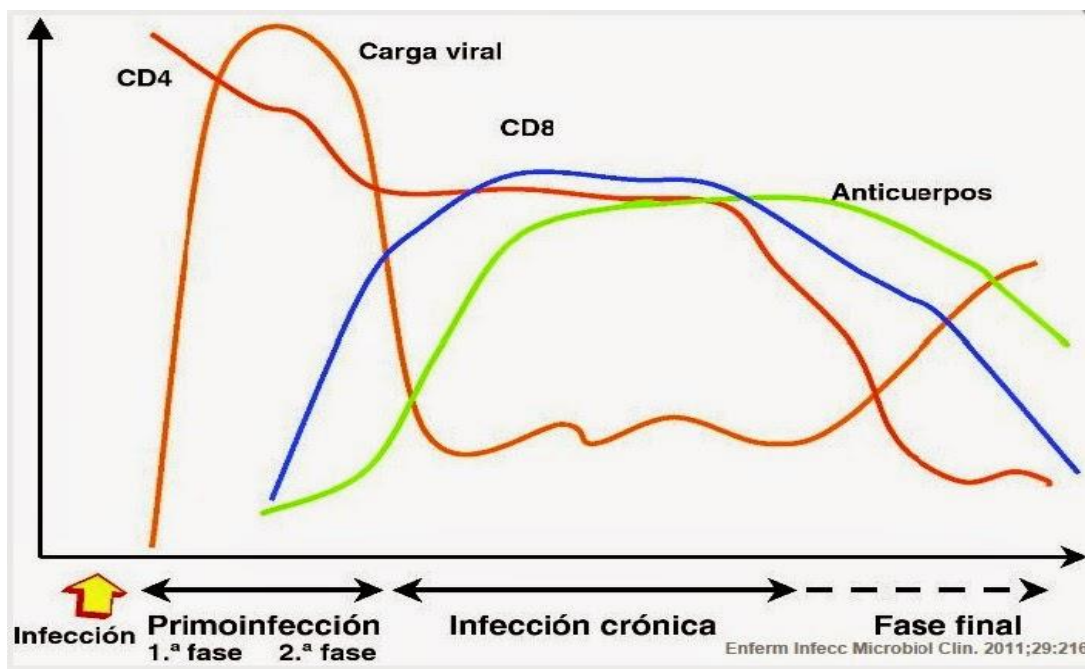
Actualmente, la tasa global de nuevos diagnósticos de VIH en España está en niveles similares a los de otros países de la Región europea de la OMS, pero es superior a la media de la Unión Europea y de Europa Occidental. El principal mecanismo de transmisión son las relaciones sexuales no protegidas entre varones (Documento de Vigilancia Epidemiológica 2016). La tendencia de las tasas de nuevos diagnósticos de VIH en el periodo 2009-2017 es ligeramente descendente y varía según el modo de transmisión. La tendencia es decreciente en el uso de drogas vía parenteral y también en casos de transmisión heterosexual, manteniéndose estable en los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) (Documento de Vigilancia Epidemiológica 2017). En cuanto a los nuevos casos de sida, la reducción de la incidencia ha sido enorme gracias a los tratamientos antirretrovirales eficaces pero su descenso se ha ralentizado en los últimos años (Documento de Vigilancia Epidemiológica 2016).

1.3. Enfermedad

La diana del VIH son los linfocitos CD4+. Durante el estudio de los primeros casos se notificó la presencia de un cuadro de inmunodeficiencia caracterizado por la acusada disminución de éstos (Gottlieb 1981).

La enfermedad cursa con varias etapas que finalmente llevan a un deterioro del sistema inmune con una inmunodepresión severa incompatible con la vida.

La etapa de primoinfección o infección aguda puede cursar de manera asintomática o sintomática. Cuando es sintomática el cuadro se asemeja a un síndrome gripal con adenopatías y rash cutáneo o una mononucleosis infecciosa aguda. Aparece a los pocos días o semanas del contagio y es autolimitado. Durante los primeros días, la infección predomina en células en reposo. Posteriormente la producción viral aumenta, iniciándose la diseminación a los órganos linfáticos y alcanzando el pico de carga viral (Henn 2017). Hacia los días 13 a 28, la carga viral plasmática desciende paulatinamente hasta alcanzar un equilibrio dinámico y estable entre el virus y el huésped a los 6-12 meses. Este equilibrio se denomina set-point (Cohen 2011a).



Evolución de carga viral, CD4 y respuesta inmunitaria en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Alcamí 2011)

La infección crónica o asintomática se establece a partir del momento de equilibrio entre el virus y el huésped, y en ella tiene lugar una replicación viral continua que provoca la depleción de los linfocitos T CD4 (Mellors 1997). Dura entre 8 y 10 años, dependiendo de la velocidad de progresión de cada paciente (progresores rápidos, típicos y lentos) y de factores derivados del virus y del huésped (Dalmau 2014, Rappocciolo 2014). Paralelamente, existen los denominados controladores de élite (0,3-1%), que presentan un *set-point* menor de 50 copias/ml de carga viral, no alcanzan niveles muy elevados durante la infección aguda y consiguen una carga viral indetectable en pocos meses (Gonzalo-Gil 2017). También existen los controladores de la viremia, que algunos autores definen como pacientes que mantienen la viremia entre 50 y 2.000 copias/ml sin tratamiento (Walker 2007), que representan aproximadamente el 3%. Ambos pueden presentar progresión de la enfermedad (Walker 2007). Por otro lado, se han comunicado casos de pacientes controladores post-tratamiento, que tras ser tratados precozmente mantienen la infección controlada tras la suspensión del tratamiento (Toledo 2014).

El estadio avanzado o sida, se caracteriza a nivel inmunológico por el descenso de linfocitos CD4 (inferior a 200 células/ml) y desde el punto de vista virológico por la elevación de la carga viral. Se producen infecciones oportunistas y/o tumores relacionados con la inmunodepresión e incompatibles con la vida. Cursa con síntomas como pérdida de peso, diarrea, febrícula o fiebre (Gatell 2017). Es una situación de cataclismo virológico en la que tiene lugar una replicación viral agresiva, permitida por el deterioro inmunológico y el agotamiento del sistema inmunitario, poniendo en riesgo la vida del paciente. La probabilidad de sobrevivir a los 36 meses del diagnóstico de sida era del 15-30% en la época pre-TAR, con una mediana de supervivencia de 9 a 12 meses (Levy 2007).

1.4. Tratamiento

El objetivo del TAR es conseguir de forma permanente unas cifras de carga viral indetectable con la técnica de detección utilizada para su cuantificación (Schonning 2017), con la finalidad de alcanzar la máxima recuperación inmunológica y prevenir la aparición de mutaciones de resistencia (Siliciano 2013). El indicador fundamental del estado inmunológico es la cifra de linfocitos CD4+, con el que además se establece el estadio de la infección por VIH, y se evalúa el riesgo de enfermedades oportunistas (Aberg 2014). Se considera que un aumento de 50 a 100 linfocitos CD4+ en su recuento absoluto durante el primer año de TAR es indicativo de una buena respuesta, siendo en los 3 primeros meses cuando la recuperación celular es mayor (Documento de consenso sobre control y monitorización de la infección por VIH).

La finalidad del TAR es reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas a la infección por VIH, recuperar la función inmunológica, prevenir la transmisión del virus, así como evitar el efecto nocivo de la replicación viral sobre comorbilidades existentes (Documento de consenso de Gesida 2018).

En 1987 se comercializó el primer tratamiento antirretroviral, la zidovudina, que en 1990 se aprueba para su uso en niños y en 1994 en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical (CDC 1993). No será hasta 1995 cuando se aprueba el primer inhibidor de la proteasa, comenzando una nueva era de tratamiento antirretroviral (James 1995), y consiguiendo un descenso del 60-80% en la tasa de muertes relacionadas con el sida y las hospitalizaciones en los años siguientes. Moore et al describieron la disminución de la mortalidad debida al descenso de las infecciones oportunistas. Tras la introducción del TAR, el número de procesos definitivos de sida (categoría C) descendieron desde 23,7 por 100 personas año en 1994 a 14 en 1998.

Desde entonces se han ido desarrollando nuevas terapias que actúan sobre las distintas etapas del ciclo biológico del virus. La introducción del TARGA en 1996, basada en combinaciones de tres o más fármacos ha conseguido la supresión virológica y la recuperación de los niveles de linfocitos CD4 (Gatell 2017). Las posteriores mejorías en la potencia, barrera genética, tolerancia, frecuencia de

administración y disponibilidad de tratamientos han aumentado la expectativa de vida de los pacientes y mejorado la calidad de la misma, reduciendo las cifras de mortalidad de forma progresiva, y facilitando el control de la infección por el VIH mediante el tratamiento farmacológico.

Desde la aparición de los inhibidores de la proteasa hasta la actualidad, se sigue considerando como terapia estándar la combinación de varios principios activos, aunque recientemente se aceptan estrategias como biterapias, en pacientes con determinadas características como polifarmacia, riesgo de interacciones o para facilitar la adherencia.

1.4.1. Fármacos antirretrovirales

Los fármacos se agrupan en 5 familias en función de su diana terapéutica:

1.4.1.1. Inhibidores de la transcriptasa inversa (TI)

La transcriptasa inversa es un enzima ADN polimerasa dependiente de ARN, que se encarga de sintetizar la doble cadena de ADN a partir de una cadena de ARN. Existen dos clases de fármacos que pueden actuar sobre la misma: los análogos de nucleósidos y los análogos de nucleótidos. Ambos actúan en el sitio catalítico de la TI y compiten con las bases púricas y pirimidínicas (De Clerq 2013).

La fosforilación de los fármacos hasta la forma trifosfato, es necesaria para que la molécula sea activa. Cuando la TI del virus sintetiza el ADN complementario a partir del ARN viral para integrarse en el genoma celular, los análogos de nucleósidos fosforilados compiten con los sustratos naturales por incorporarse a la hebra de ADN que se está formando y actuar como terminadores de cadena (Arts 2012).

Existen distintos fármacos de esta familia que se emplean en la actualidad y se describen a continuación:

Zidovudina: Fue el primer fármaco antirretroviral, descubierto en 1987 y ampliamente utilizado. Moléculas posteriores mejoraron los efectos adversos y su pauta posológica. Presenta actividad a nivel de los linfocitos T activados (Ibarra 2002). Tiene buena

difusión a través de la barrera hematoencefálica, alcanzando niveles terapéuticos en el líquido cefalorraquídeo, hecho importante en pacientes con afectación neurocognitiva, y con el que se ha logrado disminuir la incidencia del complejo demencia-sida (Día 1992). También atraviesa la placenta, y es el tratamiento de elección para evitar la transmisión vertical durante el embarazo. Se puede utilizar vía intravenosa en el parto y además es el fármaco recomendado como profilaxis en neonatos (Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el vih en relación con la reproducción).

Lamivudina: Muestra una mayor actividad en linfocitos, monocitos y macrófagos en fase latente, y además tiene actividad frente al virus de la hepatitis B (Lamivudina Ficha Técnica). Presenta una barrera genética baja donde la aparición de una única mutación puede conferirle resistencia (Carmona 2002).

Emtricitabina: Es trifosforilado intracelularmente por quinasas y también presenta actividad frente al VHB. Se trata de un fármaco muy similar en muchos aspectos al 3TC. Estructuralmente sólo se diferencian en un átomo de flúor en la posición 3 de la citosina, siendo considerados habitualmente equivalentes terapéuticos (Ford 2017) y por lo tanto intercambiables entre sí, aunque algunos estudios posteriores lo han puesto en duda debido a su diferente tasa de resistencias (Maserati 2010).

Abacavir: Es un profármaco, que debe transformarse en carbovir trifosfato, su metabolito activo. Puede desencadenar una reacción de hipersensibilidad que se manifiesta como una afectación sistémica, inespecífica, con síntomas como fiebre, dolor de cabeza, cansancio, erupción cutánea, mialgias, trastornos gastrointestinales y respiratorios como disnea, tos y dificultad respiratoria (Domingo 2011).

La reacción de hipersensibilidad aparece en el 5-8% de los pacientes en las primeras semanas de tratamiento asociada a la presencia del HLA B*5701, siendo necesaria la suspensión del fármaco ya que puede desencadenar hipotensión grave, anafilaxia y fallo multiorgánico. Por este motivo se recomienda determinar este polimorfismo a

todos los pacientes antes de iniciar un régimen que contenga ABC y evitar su administración en personas con la determinación de HLA B*5701 positiva.

Tenofovir: Es un nucleótido acíclico, análogo de la adenosina monofosfato. Tiene una estructura y actividad similar a adefovir, fármaco empleado en el tratamiento de la hepatitis B, virus frente al que también presenta una potente actividad. Se comercializa en forma de sal disoproxil fumarato (TDF), para mejorar su absorción oral, y en el interior de la célula es rápidamente hidrolizado a tenofovir por esterasas séricas y tisulares. Presenta actividad tanto en células activadas como en células en estado latente (Tenofovir Ficha Técnica).

Tenofovir alafenamida (TAF)

TAF es un profármaco del TDF, inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótido (ITIAN). Una vez difosforilado en el interior de la célula se incorpora al ADN viral mediante la TI e interrumpe la cadena de ADN. Es más estable en plasma que TDF, por lo que aporta mayores concentraciones intracelulares de la forma activa mientras que los niveles plasmáticos disminuyen hasta un 90% comparado con TDF. Estas características hacen que TAF sea un fármaco más seguro.

Las principales diferencias en seguridad respecto a TDF se pusieron de manifiesto en los ensayos clínicos al observarse con TAF una menor reducción de la densidad mineral ósea y una mejoría en los marcadores de daño renal (Mills 2015, Wohl 2016), lo que supone ventajas a largo plazo (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios IPT TAF).

Otros fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa que no se emplean en la actualidad, pero que tuvieron un papel fundamental en conseguir negativizar la viremia en la época inicial del TAR en la década de los 90, fueron didanosina (ddI), zalcitabina y estavudina (d4T).

El efecto adverso de mayor relevancia clínica en los ITIAN es la toxicidad mitocondrial. Ésta se debe al daño producido por la inhibición de la enzima ADN polimerasa

existente en las mitocondrias. La acidosis láctica y la esteatosis hepática son los más graves. Las manifestaciones clínicas de estas patologías son inespecíficas (astenia, disnea e insuficiencia hepática, niveles de lactato mayores a 5-10 mmol/L) y tienen baja incidencia, produciéndose principalmente por d4T, seguido por ddl y AZT (Falcó 2002). También se relacionan con la toxicidad mitocondrial la pancreatitis, neuropatía periférica, miopatía, cardiomiopatía, hepatitis, hiperlipidemia, resistencia a la insulina y la lipoatrofia. Suelen aparecer en los primeros meses de tratamiento, a excepción de la neuropatía periférica que se puede manifestar a los meses o incluso años. AZT se relaciona con la aparición de miopatía tras el primer semestre de tratamiento, manifestándose con mialgias, debilidad muscular y elevación de las enzimas musculares (Zidovudina Ficha Técnica). La pancreatitis se ha relacionado con el uso de d4T y ddl, viéndose potenciada por la asociación con TDF, por lo que no se recomendaba su administración conjunta. Además, potencia los trastornos metabólicos ocasionados por los IP, como la dislipemia, caracterizada por el aumento del colesterol total, el colesterol-LDL y los triglicéridos, la resistencia a la insulina y la aparición de diabetes mellitus (Nguyen 2016).

La lipoatrofia tiene una alta prevalencia e importantes consecuencias sobre la calidad de vida de estos pacientes (Domingo 2011). La lipodistrofia lleva asociada una alteración en la distribución de la grasa corporal, que se caracteriza por la aparición de lipoatrofia, pérdida de grasa periférica en cara, brazos y piernas, y de lipoacumulación (acúmulo de grasa abdominal, visceral, en mamas y cuello). Su aparición se ha relacionado con los análogos de timidina, d4T y AZT, cuando se combinan con IP o efavirenz (EFV) y únicamente la cirugía plástica consigue resultados estéticamente óptimos, con la colocación de rellenos faciales (Gutiérrez 2007).

Otros efectos adversos asociados a algunos ITIAN son las alteraciones renales, principalmente asociados a TDF. Se debe a una disfunción tubular que disminuye el filtrado glomerular aumentando la creatinina sérica. Su administración se ha relacionado con insuficiencia renal aguda, proteinuria, necrosis tubular aguda, nefritis intersticial, poliuria, diabetes insípida nefrogénica y síndrome de Fanconi (Karras 2003,

Scherzer 2012). Esta alteración es más frecuente si existe un factor de riesgo de enfermedad renal (hipertensión, diabetes), si se administran otros fármacos nefrotóxicos o si el TDF se administra con IP. Suele ser reversible en parte con la retirada del fármaco a no ser que exista una enfermedad renal subyacente previa (Campbell 2011). Los ITIAN se eliminan principalmente a través de la vía renal y en la mayoría de los casos el fármaco permanece inalterado. Es necesario un ajuste de dosis en caso insuficiencia renal, ya que aumentaría la toxicidad, especialmente la mitocondrial. Algunos ITIAN, como 3TC, FTC o TDF, se excretan principalmente mediante secreción tubular activa, dando lugar a interacciones farmacológicas (Yombi 2014, Górriz 2014).

Se han observado alteraciones osteoarticulares consistentes en una mayor incidencia de pérdida de la densidad mineral ósea (DMO), principalmente en pacientes del sexo femenino y en fase menopáusica. Cualquier TAR puede producir una pérdida de masa ósea durante el primer año, aunque posteriormente existe una recuperación parcial. TDF se ha asociado con una mayor pérdida de DMO comparado con ABC, AZT o d4T, así como con una mayor osteopenia de cadera. La evidencia es escasa para atribuir únicamente al fármaco las alteraciones producidas en hueso (Stellbrink 2010).

El riesgo cardiovascular depende de factores clásicos como la hiperlipemia, hipertensión, diabetes mellitus y tabaquismo, pero también se ha relacionado con la propia infección y con el TAR, concretamente con el uso de IP y algunos ITIAN (Expert Panel on detection, evaluation and treatment high blood Cholesterol in adults, Grunfeld 2009). El ABC se ha relacionado con el infarto de miocardio, pero se desconoce el mecanismo patogénico y esta asociación no se ha confirmado de forma específica por otros estudios (D:A:D Study group).

En referencia a la toxicidad hematológica, se ha observado anemia, leucopenia y trombocitopenia relacionadas con la administración de AZT debido a una inhibición de la proliferación de células eritroides. El mecanismo implicado parece ser la inhibición

de la síntesis mitocondrial del grupo hemo, inhibiendo a su vez la hematopoyesis (Lutton 1990).

1.4.1.2. Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (ITINANs)

Su introducción en el arsenal terapéutico se produjo en 1998, permitiendo pautas más sencillas y mejor toleradas. En España se dispone de 4 ITINANs comercializados, Nevirapina, Efavirenz, Etravirina y Rilpivirina. El mecanismo de acción consiste en la unión a la transcriptasa inversa alterando el lugar catalítico del enzima y bloqueando las actividades de la ADN polimerasa. Su limitación principal es su baja barrera genética a las resistencias.

Nevirapina: Está indicada en tratamiento de adultos, adolescentes y niños de cualquier edad infectados por VIH-1. Las mutaciones de resistencia causan resistencia cruzada con efavirenz. Atraviesa fácilmente la placenta y se detecta en leche materna. En líquido cefalorraquídeo se obtienen concentraciones en torno al 45%, presentando un paso de barrera hematoencefálica superior al resto de antirretrovirales.

Los efectos adversos más relevantes son reacciones cutáneas graves (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacciones de hipersensibilidad, caracterizadas por exantema), sintomatología general (fiebre, formación de vesículas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, dolores musculares o articulares, o malestar general) y afectación visceral. Se requiere una estrecha monitorización durante las primeras 18 semanas de tratamiento (Nevirapina Ficha Técnica). También se ha observado una reacción de hipersensibilidad y/o hepatotoxicidad grave durante las primeras semanas de tratamiento, asociadas a un recuento elevado de CD4, por lo que se desaconseja su uso como tratamiento de inicio en mujeres con recuentos de CD4 superiores a 250 células/mm³ y en hombres con niveles por encima de 400 células/mm³ (Dong 2012). La hepatotoxicidad grave es otro efecto adverso comunicado que requiere una especial monitorización con pruebas de función hepática cada dos semanas durante los 2 primeros meses de tratamiento, al tercer mes y a partir de entonces, regularmente (Nevirapina Ficha Técnica).

Efavirenz: Fue el primer antirretroviral comercializado en dosis única diaria. Está indicado en adultos, adolescentes y niños infectados mayores de 3 años de edad.

Los principales efectos adversos son dolor de cabeza, vértigo, alteración en la concentración, alteraciones del sueño (pesadillas, insomnio), amnesia, agitación y confusión que incluso puede llegar a producir alucinaciones y euforia. Éstos se presentan en el 50% de los pacientes por lo que se recomienda evitar este fármaco en personas con trastornos psiquiátricos o que requieran concentración para la realización de tareas peligrosas (Fumaz 2005, Martínez 2007). Por su perfil de efectos adversos, se recomienda administrar por la noche, aunque a las 2-4 semanas tienden a desaparecer. Puede ocasionar una reacción de hipersensibilidad, cursando con exantema cutáneo leve o moderado que se resuelve con la terapia continuada. También se han comunicado casos de ginecomastia en hombres, que se resolvía espontáneamente con la retirada del EFV. Es teratógeno, y por tanto está contraindicado durante el embarazo (clasificado como categoría C) (Efavirenz Ficha Técnica).

Etravirina: Es un ITINAN de segunda generación aprobado por la FDA en 2008. Tiene una potente actividad in vitro frente a VIH-1, incluidos virus con mutaciones asociadas a resistencias a ITINAN, lo cual permite un uso secuencial (Arazo 2009). Está indicado en combinación con un IP potenciado en adultos previamente tratados con antirretrovirales.

Las reacciones adversas más frecuentes son exantema, diarrea, náuseas y cefalea. Puede modificar el perfil lipídico, aumentando el colesterol total, LDL y triglicéridos, pero en menor medida que los IP (Riddler 2008). No produce alteraciones psiquiátricas, por lo que se trata de una alternativa ante la imposibilidad de utilizar EFV. Tiene categoría B en embarazo según la FDA, por tanto, sólo debería usarse si el beneficio justifica los riesgos potenciales (Etravirina FDA).

Rilpivirina: Es el último ITINAN aprobado por la EMA en 2011 y en España está disponible desde 2013. Está indicado en adultos naïve infectados por VIH-1 con una carga viral igual o inferior a 100.000 copias/ml (Rilpivirina Ficha Técnica).

Presenta una óptima tolerabilidad con una menor incidencia de efectos secundarios a nivel del SNC y mejor perfil lipídico que efavirenz. Las reacciones adversas más frecuentes en los ensayos clínicos fueron depresión, cefalea, insomnio, exantema y dolor abdominal (Molina 2011, Cohen 2011b).

No existen ensayos adecuados sobre su uso en mujeres embarazadas y existe escasa evidencia sobre su capacidad para atravesar la placenta. Tiene categoría B según la clasificación de la FDA (Rilpivirina FDA).

Presenta interacciones con varios fármacos inductores enzimáticos del CYP3A (antiepilépticos: carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína; antimicrobianos: rifampicina y rifapentina; dexametasona vía sistémica) o por modificación del pH gástrico (inhibidores de la bomba de protones) que pueden provocar descensos de su concentración y pérdida de su efecto terapéutico (Rilpivirina Ficha Técnica).

1.4.1.3. Inhibidores de la proteasa

La incorporación de los inhibidores de la proteasa en los años 1990 a la terapia antirretroviral supuso un descenso en la morbilidad y mortalidad provocada por el sida, consiguiendo la supresión de la replicación viral a niveles indetectables y evitando la progresión de la enfermedad (Shernoff 2001).

Hasta 2017 se comercializaron varios principios activos: saquinavir, indinavir, tipranavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, lopinavir/ritonavir, atazanavir, darunavir, ritonavir, pero actualmente su uso en la práctica se limita a atazanavir y darunavir, con ritonavir o cobicistat como agente potenciador (WHO collaborating Centre for Drug Statistics Methodology). Se trata de fármacos que inhiben de forma selectiva y potente la proteasa del VIH-1, dando lugar a viriones inmaduros no infectivos debido a que sus proteínas gag y pol no son funcionales. La mayoría presentan una alta barrera genética frente a la resistencia viral, siendo ATV/r y DRV/r componentes de pautas preferentes junto con dos ITIAN. Se caracterizan por tener un metabolismo hepático y una semivida de eliminación corta (López 2001).

Los efectos adversos más frecuentes se relacionan con problemas gastrointestinales (diarreas, náuseas y vómitos), complicaciones metabólicas como dislipemia (aparece hasta en un 70%), resistencia a la insulina y lipodistrofia. ATV y FPV sin potenciar son los que presentan un mejor perfil lipídico. LPV/r y FPV (potenciado o no) se han asociado con un mayor riesgo de infarto de miocardio. Sin embargo, para ATV y DRV/r los datos no son concluyentes. En el metabolismo de la glucosa producen alteraciones moderadas, variables para cada principio activo (Grunfeld 2002, Lee 2005). Son comunes las alteraciones en la distribución de la grasa o lipodistrofia cuando se administran en combinación con ITIAN. Otros efectos adversos que pueden producir son: hiperbilirrubinemia (con ATV e IDV), nefrolitiasis (con IDV), anomalías de la conducción cardiaca (un 5% con ATV y casos con RTV, LPV/r, NFV), y elevación de las transaminasas (con TPV).

Atazanavir: está indicado coadministrado con una dosis baja de ritonavir o cobicistat para el tratamiento de pacientes adultos y niños mayores de 6 años infectados por el VIH-1 en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

No se recomienda su administración sin la asociación con ritonavir, pero en determinadas situaciones, como ausencia de fracaso virológico previo, carga viral indetectable durante los últimos 6 meses o cepas víricas que no contengan mutaciones asociadas a resistencia, podría considerarse administrar atazanavir 400 mg sin potenciar. También podría mantenerse la dosis de 400 mg sin potenciar en insuficiencia renal leve.

El principal efecto adverso es la elevación de la bilirrubina indirecta. Los efectos gastrointestinales y las alteraciones lipídicas son menos frecuentes que con otros IP (Chetchotisakd 2009).

Darunavir: está indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, tanto en pacientes adultos naïve, como previamente tratados y niños y adolescentes previamente tratados mayores de 6 años y con al menos 20 kg de peso. Debe potenciarse con ritonavir o cobicistat. Se emplea en adultos naïve y pretratados sin mutaciones (CV < 100.000 copias/ml y CD4+ ≥ 100 células x 10⁶/l).

Presenta buena tolerabilidad gastrointestinal y las alteraciones en las concentraciones lipídicas presentaron mejor perfil que otros IP potenciados (Darunavir Ficha Técnica).

Lopinavir/ritonavir: Está indicado para el tratamiento de adultos y niños mayores de 2 años infectados por el VIH-1, combinado con otros medicamentos antirretrovirales.

La administración de ritonavir como potenciador inhibe el metabolismo de lopinavir, aumentando sus niveles plasmáticos.

En general es bien tolerado. Los efectos adversos se producen a nivel gastrointestinal (diarrea, náuseas y vómitos) y suelen ser de intensidad leve a moderada. También es común el aumento de los niveles de triglicéridos, colesterol total y transaminasas hepáticas (Lopinavir/ritonavir Ficha Técnica).

Esta opción de tratamiento actualmente está en desuso por su pauta posológica y la elevada dosis de ritonavir que requiere.

Ritonavir: Es activo frente al VIH-1 y en menor grado frente al VIH-2. Es un IP selectivo, competitivo y reversible.

Se comercializó en 1996 y en un principio se utilizó como fármaco formulado en solución oral, pero debido a sus propiedades inhibitorias metabólicas y a que las elevadas dosis necesarias para conseguir un efecto terapéutico producían importantes reacciones adversas, su uso quedó relegado a potenciador de otros IP a dosis bajas (Ritonavir Ficha Técnica). Está indicado en adultos y niños a partir de 2 años, combinado con otros medicamentos antirretrovirales.

A dosis bajas la incidencia de efectos adversos es muy limitada y dependen mayoritariamente del IP con el que se coadministra. Los más frecuentes son síntomas gastrointestinales (náuseas, diarreas, vómitos y dolor abdominal), astenia, alteraciones del gusto y efectos del sistema nervioso (parestesias periorales). Puede producir elevación de los niveles de transaminasas, que se acentúa si existe coinfección con VHB o VHC (Ritonavir Ficha Técnica).

1.4.1.4. Inhibidores de la entrada

Existen dos clases de fármacos que inhiben la entrada del virus a la célula: los inhibidores de la fusión y los antagonistas de receptores de CCR5.

Inhibidores de la fusión

Enfuvirtida: Se aprobó en 2003 y únicamente es activo frente al VIH-1. Se trata de un oligopéptido que se administra vía subcutánea y actúa bloqueando la fusión entre la membrana del virus y la membrana de la célula diana, previniendo de esta manera la entrada del ARN viral en dicha célula.

La toxicidad sistémica es mínima, presenta pocas interacciones y dispone de estudios realizados en niños y embarazadas; pero las reacciones que produce en el lugar de inyección (se administra 2 veces al día) y su elevado coste han limitado su uso.

Antagonistas de los correceptores

Maraviroc: Fue descubierto en 1996. Actúa sobre el correceptor (R5), dando lugar a una nueva diana terapéutica. En el proceso de entrada en la célula, el VIH sufre una serie de transformaciones que son parte de su ciclo replicativo. Tras un primer acoplamiento que se produce entre la glicoproteína gp120 de la membrana del virus y el receptor CD4 del linfocito, el VIH requiere un segundo contacto entre la glicoproteína gp120, que cambia de conformación, y un receptor de quimiocinas de la membrana del linfocito que puede ser el CCR5 (R5) o el CXCR4 (X4). Maraviroc es antagonista de CCR5 que se une a él impidiendo que lo haga la glicoproteína gp120.

Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos pretratados infectados solo por VIH-1 con tropismo CCR5 detectable. Su utilización obliga a la previa determinación y confirmación de que el paciente es portador de una población viral con un tropismo R5 puro, ya que la presencia de un virus con tropismo X4 o mixto (R5/X4), contraindica su utilización.

Las principales reacciones adversas fueron diarrea, náuseas y dolor de cabeza (Hardy 2008).

1.4.1.5. Inhibidores de la integrasa

En la actualidad disponemos de tres inhibidores de la integrasa: raltegravir, dolutegravir y elvitegravir. Éste último únicamente se usa formando parte de un combo que incluye emtricitabina, tenofovir y cobicistat.

Su mecanismo de acción consiste en inhibir la actividad catalítica de la integrasa, una enzima codificada por el VIH y necesaria para la replicación viral. Estos fármacos evitan la integración del genoma del VIH en el genoma de la célula huésped. Respecto a las resistencias, dolutegravir presenta mayor barrera genética que sus predecesores, raltegravir y elvitegravir, que tienen una barrera genética baja (Malet 2007, McColl 2007).

Raltegravir: Es el primer fármaco de esta familia de antirretrovirales que se comercializó en 2008, dirigido a una novedosa diana terapéutica. Es activo frente a cepas de VIH con mutaciones de resistencia a las familias clásicas y frente a cepas salvajes.

Está indicado en combinación con otros antirretrovirales en el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes adultos. Su primera indicación se centró en los pacientes pretratados que presentaban signos de replicación del VIH-1 a pesar de estar recibiendo tratamiento antirretroviral.

No es necesario ajustar la dosis en insuficiencia renal ni hepática. Atraviesa la placenta y pasa a la leche materna, por lo que no se recomienda su uso en embarazo ni en periodo de lactancia (categoría C) (Raltegravir Ficha Técnica).

Elvitegravir: Fue aprobado por la FDA en 2012 y está indicado como una de las terapias alternativas de inicio del TAR.

Se administra en dosis de 150 mg/día, estando disponible en el combo con emtricitabina, TDF o TAF y el potenciador cobicistat (Elvitegravir Ficha Técnica).

Se clasifica dentro de la categoría B en embarazo según la FDA (Elvitegravir FDA).

No se recomienda en pacientes con un valor de aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min y no requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática moderada.

Su tolerancia es buena, y las reacciones adversas que presenta son principalmente a nivel gastrointestinal, como náuseas y diarrea. También se han comunicado casos de cefalea, reacciones cutáneas y aumento de los niveles de creatinina sérica.

Dolutegravir: Es el tercer fármaco de esta familia de inhibidores de la integrasa aprobado por la EMA en 2014. Representa una segunda generación de fármacos de esta familia y es activo en pacientes que han desarrollado resistencias a raltegravir o elvitegravir. Se considera como opción de inicio tanto combinado con TDF/FTC como con ABC/3TC.

Recientemente la AEMPS ha comunicado una alerta de seguridad en embarazo, derivada de los resultados preliminares de un estudio observacional en el que se muestra un incremento del riesgo de defectos del tubo neural en niños nacidos de madres expuestas a Dolutegravir en el momento de la concepción. La recomendación es no prescribir el fármaco a mujeres que planeen un embarazo, la utilización de anticonceptivos durante el tratamiento en mujeres con capacidad de gestación, descartar el embarazo antes del inicio del tratamiento y en caso de que se confirme éste durante el primer trimestre, cambiar a otra alternativa terapéutica (Alerta DTG AEMPS).

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas fueron náuseas, diarrea y cefalea. En un paciente se describió una reacción grave de hipersensibilidad con erupción y efectos hepáticos graves (Dolutegravir Ficha Técnica).

1.4.2. Pautas recomendadas de tratamiento

Hasta el año 2008 la recomendación de inicio de tratamiento en pacientes asintomáticos dependía del recuento de CD4, estando recomendado siempre con un nivel de evidencia A-I cuando la cifra era inferior a 200 células/mm³, en la mayoría de ocasiones si se situaba entre 200-350 células/mm³ y en determinadas ocasiones cuando era entre 350-500 células/mm³ (Siegfried 2010, Sterne 2009, Documento de consenso Gesida 2008). En 2009, nuevas investigaciones sugirieron la idoneidad de situar este umbral en las 500 células/mm³ en pacientes sin síntomas (Cain 2011, Sellers 2014, Lundgren 2015). En pacientes con VIH asintomáticos con un recuento superior a

las 500 células/mm³, sólo se aconsejaba el inicio del tratamiento en situaciones de mayor riesgo como la presencia de cirrosis hepática, coinfección por hepatitis C crónica, carga viral elevada (>100.000 copias/ml), un porcentaje bajo de células CD4 (<14%), mayor edad (>55 años), riesgo cardiovascular elevado y trastornos neurocognitivos. En pacientes sintomáticos, en las embarazadas, en pacientes con hepatitis B (que requieran tratamiento) en personas con nefropatía asociada al VIH y en parejas serodiscordantes con alto riesgo de transmisión se recomendaba el comienzo del tratamiento independientemente del recuento de células CD4. (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, Documento de consenso Gesida 2013)

Desde 2018 la recomendación es iniciar el tratamiento en todos los pacientes con infección por VIH-1, con o sin sintomatología, y con independencia del número de linfocitos CD4+, recomendación que se basa en los resultados de diferentes estudios observacionales y dos ensayos clínicos (START y TEMPRANO) (Documento consenso de Gesida 2018). Las características iniciales a considerar al inicio de un tratamiento en un paciente VIH positivo son:

- Carga viral
- Recuento de CD4
- Resultados de las pruebas de resistencia, basadas en las tasas actuales de resistencia a diferentes antirretrovirales, pruebas genotípicas estándar de resistencia en personas sin TAR centrándose en la detección de mutaciones en los genes de la transcriptasa inversa y proteasa. Considerar la posibilidad de realizar pruebas de mutaciones de resistencia a INI.
- HLA-B *5701
- Preferencias individuales
- Potenciales problemas de adherencia

El documento de consenso de Gesida de 2018 recomienda que las pautas de inicio de tratamiento en pacientes sin un tratamiento previo, consistan en dos ITIAN asociados a un tercer fármaco que puede ser un INI, un ITINAN, o un IP potenciado con ritonavir o cobicistat. Cualquiera de estas combinaciones puede reducir la CV por debajo de las 50

copias/ml a las 48 semanas en más del 80% de los casos (Documento consenso de Gesida 2018).

Las pautas preferentes de inicio quedan posicionadas en las guías principalmente por su eficacia virológica demostrada, tolerabilidad y perfil de toxicidad favorable, y sus condiciones de administración, presentando algunas variaciones en función de los documentos empleados. Las guías europeas recomiendan como pauta de inicio indistintamente TDF/FTC o TAF/FTC mientras que Gesida recomienda como ITIAN de inicio TAF/FTC o ABC/3TC (A-1), quedando TDF como alternativa en regímenes sin potenciador y siempre que se excluya la presencia de alteración renal o de osteopenia /osteoporosis.

Las principales combinaciones son:

ABC/3TC/DTG (únicamente para pacientes con HLA-B 5701 negativo)

TAF/FTC o TDF/FTC + DTG

TAF/FTC o TDF/FTC + RAL

Los regímenes basados en INI han logrado altas tasas de supresión virológica y tienen una mejor tolerabilidad que los regímenes basados en IP o ITINAN. La elección entre TAF o TDF va a depender del riesgo de comorbilidad del paciente. Por ejemplo, la presencia de enfermedad ósea o renal subyacente, donde la administración de TAF puede conllevar menor toxicidad que una pauta con TDF. Sin embargo, en un paciente con alteración en el metabolismo de los lípidos, una pauta con TDF se va a asociar a una reducción de los niveles de lípidos. La ventaja de TDF o TAF sobre ABC es que no requiere la prueba HLA B*5701 previamente, mientras que las de ABC sobre TDF son no requerir un ajuste de dosis en insuficiencia renal ni producir nefrotoxicidad o reducción de la DMO.

En general, las pautas con INI son altamente efectivas, presentan óptima tolerancia y en el caso de RAL y DTG no tienen interacciones farmacológicas significativas relacionadas con CYP3A4.

Como alternativas, existen pautas eficaces que en los ensayos clínicos han demostrado una eficacia inferior a las preferentes, restricciones de uso o desventajas. Sin embargo, pueden ser de utilidad en determinados grupos de pacientes:

- **2 ITIAN+INI**
TAF/FTC/EVGc
- **2ITIAN+ITINAN**
TAF/FTC/RPV o TDF/FTC/RPV
- **2 ITIAN +IP/r**
TAF/FTC o TDF/FTC + DRV/c o DRV/r

Los regímenes basados en DRV pueden estar indicados en escenarios donde se requiera una barrera genética alta a la resistencia, no se pueda asegurar una correcta adherencia o en pacientes en los que el tratamiento se deba comenzar con rapidez antes de que los resultados de la prueba de resistencia estén disponibles, por ejemplo, durante la infección aguda por VIH, el embarazo y en ciertas infecciones oportunistas.

Los regímenes basados en EFV o RPV pueden ser opciones a considerar para algunos pacientes, aunque ambos tengan bajas barreras genéticas a la resistencia. Además, EFV tiene una interacción mínima con las rifamicinas que lo convierte en una opción terapéutica para los pacientes que requieren tratamiento concomitante para la tuberculosis. Los regímenes basados en EFV tienen buena eficacia virológica pero la elevada tasa de efectos secundarios a nivel del sistema nervioso central (SNC) hace que su tolerabilidad sea peor (Efavirenz AIDS info). RPV tiene menos efectos adversos que el EFV y un perfil lipídico favorable; sin embargo, su uso concomitante con inductores enzimáticos del CYP3A y con fármacos que incrementan el pH gástrico, pueden causar la pérdida de su efecto terapéutico (Rilpivirina Ficha Técnica).

1.4.3. Estrategias que persiguen la simplificación farmacológica

El TAR no está exento de problemas, ya que su uso continuado puede, en ocasiones, no conseguir la erradicación completa del virus, que éste desarrolle mutaciones de resistencia o interaccionar con otros tratamientos farmacológicos. Por estos motivos,

el desarrollo de nuevos fármacos y estrategias terapéuticas se orienta a la reducción de toxicidades, facilitar la adherencia, mejorar la tolerancia y disminuir los costes.

La simplificación del TAR consiste en la sustitución de un régimen terapéutico con el que se ha conseguido una adecuada respuesta virológica por otro más sencillo que mantenga esta supresión virológica y reduzca la complejidad de la terapia.

El tratamiento prolongado con fármacos antirretrovirales se ha asociado con el desarrollo de comorbilidades y la aparición de efectos secundarios que frecuentemente comprometen la adherencia del paciente al tratamiento. La simplificación del tratamiento antirretroviral puede realizarse bien de forma proactiva, para evitar toxicidad, o bien de forma reactiva, una vez que se ha producido la misma, para mejorar la tolerancia, evitar interacciones farmacológicas, reservar ciertos tratamientos para el futuro o para promover una adecuada adherencia (Reina 2012). Para ello, un criterio imprescindible, es que el paciente haya alcanzado una supresión virológica mantenida en el tiempo, existiendo además, otras variables a considerar como la ausencia de infección crónica por hepatitis B y de mutaciones en el gen de la proteasa.

Según las Guías TAR de Gesida, la simplificación resulta una opción terapéutica con el máximo grado de recomendación y evidencia, si la finalidad es evitar o prevenir los efectos adversos de los ITIAN, aunque su uso en la práctica clínica es heterogéneo.

Varios ensayos clínicos han demostrado que la simplificación de la terapia, tanto a monoterapia (estudios MONET, MONOI, KALMO) como a biterapia (estudios SALT, ATLAS-M, OLE, DUAL), tiene una eficacia similar a la triple terapia en pacientes seleccionados. Los principales motivos por los que se plantea el cambio de régimen son la toxicidad a ITIAN, la intolerancia a ITIAN ó la toxicidad a otros TAR previos.

1.4.3.1 Monoterapia

Consiste en la administración de un único fármaco activo para el tratamiento de la infección por VIH y representa el máximo nivel de simplificación terapéutica. Las características que debe cumplir el paciente candidato a monoterapia según el panel de Gesida 2015 (Documento de consenso Gesida 2015) son las siguientes:

- Ausencia de hepatitis crónica B
- Paciente en tratamiento con cargas virales inferiores a 50 copias/ml durante al menos 6 meses.
- Ausencia de mutaciones en el gen de la proteasa o de fracasos virológicos previos a IP.

Las diferentes opciones que se han estudiado, proponen la utilización de un IP (DRV o LPV) potenciado con ritonavir debido a su farmacocinética favorable y a la administración única diaria.

El estudio Monoi analizó la eficacia del mantenimiento con DRV/r en monoterapia a las 96 semanas en pacientes con supresión viral versus un régimen de triple terapia incluyendo DRV/r (Katlama 2010). Se aleatorizaron un total de 225 pacientes a continuar con este régimen o a interrumpir la toma de los dos ITIAN. En el análisis por ITT se mostró que un 87,5% de los pacientes que tomaron la monoterapia con DRV/r y un 92% de los que recibieron la terapia triple mantuvieron la carga viral indetectable a la semana 48. Experimentaron fracaso virológico 3 pacientes en el brazo MT, pero ninguno desarrolló mutaciones de resistencia. La frecuencia de eventos adversos graves fue similar. De esta forma, los resultados demostraron ser una alternativa viable a la TT (Katlama 2010).

El estudio Monet comparó la eficacia, seguridad y tolerabilidad de DRV/r 800/100mg, una vez al día, con una TT compuesta por DRV/r y dos análogos de nucleósidos. Un total de 256 pacientes en tratamiento con un régimen estándar y con carga viral indetectable durante al menos 6 meses, fueron aleatorizados a recibir DRV/r en MT (n=127) o en TT (n=129). Tras 48 semanas de tratamiento un 86,2% de los que recibieron MT y un 87,8% de los que tomaron TT mantuvieron la carga viral indetectable, mostrando la no inferioridad de la MT con DRV/r frente a la TT con el mismo. Once pacientes del brazo MT y 7 de la TT tuvieron blips transitorios entre 50-400 copias/ml que se asociaron a mala adherencia o a infecciones concomitantes. Un paciente de cada brazo desarrolló al menos una mutación de resistencia. La MT se

relacionó con una probabilidad de niveles altos de colesterol 3 veces menor que con la TT (Arribas 2010).

El estudio OK-04 evaluó el mantenimiento con LPV/r en MT frente a LPV/r continuo y 2 ITIAN en pacientes con CV indetectable a las 48 semanas (Arribas 2005). Se aleatorizaron 42 pacientes 1:1, tras una fase de inducción de un mes, con LPV/r y 2 ITIAN. El porcentaje de pacientes con carga viral indetectable a las 48 semanas fue del 81% en MT frente a 90,5% del grupo TT (IC95%: 64 a 98). Los fracasos del grupo en monoterapia no se asociaron con el desarrollo de mutaciones de resistencia en el gen de la proteasa y la reintroducción de los análogos consiguió negativizar la viremia. Este pequeño estudio proporcionó información suficiente para aceptar la monoterapia con LPV/r como una estrategia de simplificación válida (Arribas 2005).

El estudio QoIKamon evaluó la calidad de vida, la eficacia y la seguridad del tratamiento en pacientes con VIH que recibían LPV/r en monoterapia versus triple terapia con un IP potenciado. Fue un estudio multicéntrico de 24 semanas de duración, en el que se incluyeron 225 pacientes infectados por VIH con supresión virológica. Se realizó una aleatorización 2:1, donde 146 pacientes cambiaron a MT mientras que 79 pacientes permanecieron en un régimen TT. La calidad de vida relacionada con la salud fue comparable en ambos brazos en la semana 24, 83.5 ± 12.2 en el brazo MT y 81.9 ± 12.7 en el brazo TT, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos. Aspectos como la adherencia y la satisfacción del paciente mejoraron con la MT, y la incidencia y gravedad de reacciones adversas no experimentaron diferencias. Tampoco las hubo entre la evolución virológica e inmunológica entre los brazos de tratamiento (Pasquau 2018).

El estudio Lopidar evaluó la eficacia y la seguridad de DRV/r frente a LPV/r en monoterapia a las 48 semanas. Se trató de un estudio abierto multicéntrico, en el que se incluyeron 75 pacientes con carga viral indetectable y en TAR con IP o ITIAN. La monoterapia con LPV/r o DRV/r mostró ser virológicamente efectiva en pacientes seleccionados con supresión viral sostenida, teniendo DRV/r un mejor perfil de toxicidad (Santos 2016).

1.4.3.2 Biterapia

Consiste en la simplificación de la triple terapia a dos fármacos activos. Las características del paciente candidato a biterapia de acuerdo al Panel Gesida 2015 (Documento de consenso Gesida 2015) son las siguientes:

- Ausencia de hepatitis crónica B.
- Paciente en tratamiento con cargas virales inferiores a 50 copias/ml durante al menos 6 meses.
- Ausencia de mutaciones en el gen de la proteasa o de fracasos virológicos previos a IP.

Diferentes ensayos demostraron la no inferioridad del cambio de una TT a la biterapia con IP/r más 3TC, tanto en pacientes pretratados con los mismos fármacos como en pacientes naïve que cambian a un nuevo tratamiento, y mayoritariamente se ensayaron con lopinavir y atazanavir potenciados. Existen, además, resultados recientes de biterapias con el inhibidor de la integrasa dolutegravir en combinación con lamivudina o rilpivirina.

El objetivo del estudio OLE fue evaluar la no inferioridad terapéutica del tratamiento con LPV/r asociado a 3TC frente a triple terapia con LPV/r más 2 ITIAN, para el mantenimiento de la supresión viral del VIH-1. Se randomizaron 250 pacientes (con CV suprimida, sin mutaciones de resistencia ni fallos virológicos al mismo tratamiento en la fase previa de inducción) (1:1) a recibir biterapia o TT. A la semana 48 la respuesta virológica (88% con BT, 87% con TT) y el número de pacientes sin blips (87,2% con BT y 87,6% con TT) fueron similares en ambos grupos, demostrando para el tratamiento dual la no inferioridad frente a TT (Arribas 2015).

El estudio ATLAS-M incluyó 266 pacientes en tratamiento estable con ATV/r + 2 ITIAN durante al menos 3 meses y con CV indetectable durante al menos 6 meses. Los pacientes se aleatorizaron a cambiar a biterapia con ATV/r + 3TC o a continuar con TT. Los resultados a las 96 semanas mostraron que el porcentaje de participantes con biterapia que continuaban con carga viral indetectable era superior al de pacientes en TT (77,4% y 65,4%, respectivamente). La tasa de fracaso virológico fue inferior en el

grupo con biterapia, 1,2% y 6,8%, respectivamente; pero la diferencia no alcanzó la significación estadística ($p=0,06$). El perfil de efectos adversos fue similar, aunque se observó una mejora de la función renal en el caso de la biterapia (Gagliardini 2016).

En el estudio SALT se evaluó la no inferioridad de ATV/r+3TC frente a ATV/r+2 ITINAN en pacientes con supresión virológica. Se aleatorizó 1:1 a 286 pacientes que procedían de diferentes tratamientos. La eficacia del tratamiento a 96 semanas fue del 74,4% en el brazo de BT con ATV/r+3TC frente al 73,9% de la TT con ATV/r+2 ITINAN. La tasa de fracaso virológico y de eventos adversos fue similar en ambos grupos, demostrando ser una estrategia segura, efectiva y no inferior a la TT (Pérez-Molina 2017).

No sólo se ha estudiado la biterapia con IPs. Los estudios GEMINI 1 y 2 evaluaron la combinación de DTG y 3TC en el mantenimiento de CV indetectable a las 48 semanas. Incluyeron 1400 pacientes naïve que se aleatorizaron a recibir BT con DTG/3TC o TT con DTG y TDF/FTC. Las tasas de respuesta de la BT fueron de 90% y 93% en GEMINI 1 y 2 respectivamente, en comparación con las tasas de respuesta del 93% y 94% en los brazos DTG/ TDF/ FTC, demostrando la no inferioridad de la BT en términos de eficacia. Los eventos adversos graves fueron poco frecuentes con la terapia doble y triple (7% y 8%), al igual que los eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento (2% y 2%). El análisis de los marcadores renales y óseos favoreció significativamente el brazo de la doble terapia (Cahn 2018).

Los estudios SWORD 1 y 2 evaluaron la combinación de DTG y RPV, incluyendo a 1024 personas con VIH que habían mantenido una carga viral indetectable durante al menos 6 meses con TT y ningún fracaso virológico. El objetivo principal fue mantener la CV <50 copias/ml de forma continuada hasta la semana 48 y éste fue alcanzado por el 95% de los participantes de cada grupo de estudio (DTG/RPV frente a TT). La BT fue bien tolerada y demostró la no inferioridad del régimen frente a la TT (Llibre 2018).

La biterapia resultó ser una opción de tratamiento eficaz en pacientes seleccionados tal y como se pone de manifiesto en los anteriores estudios. El refuerzo con un

segundo fármaco evita la presencia de los blips que se pueden generar con regímenes de monoterapia (Arribas 2015).

1.5. Adherencia al tratamiento antirretroviral

Se define adherencia como la capacidad del paciente de implicarse correctamente en la elección, inicio y control del tratamiento antirretroviral, que permita mantener el cumplimiento riguroso de éste con el objetivo de conseguir una adecuada supresión de la replicación viral (Recomendaciones Gesida/SEFH/PNS). La falta de adherencia puede ser intencionada o no intencionada, dependiendo de si no hay voluntad por parte del paciente de tomar la medicación o se trata de un olvido involuntario que pueda deberse a múltiples motivos: dificultad en la administración por tratarse de pautas complejas, falta de autonomía del paciente, etc.

La adherencia al tratamiento es de gran importancia en el inicio del TAR y en la durabilidad de la respuesta. Es un potente predictor de respuesta, ya que se ha observado que breves periodos de baja adherencia se asocian con fuertes incrementos de la viremia y que son adherencias superiores al 95%, respetando los intervalos entre dosis y las posibles interacciones con los alimentos, los que aportan resultados satisfactorios (Fernandez-Shawtoda 2002).

Los factores que influyen en la adherencia podrían clasificarse en tres grupos: los relacionados con el paciente, con el tratamiento y con el equipo asistencial o servicio sanitario.

Son factores dependientes del paciente: la ausencia de soporte social o familiar, el nivel socio económico, el nivel educativo, una vivienda inestable, el uso activo de drogas, el alcoholismo, la depresión o comorbilidad psiquiátrica, la calidad de vida relacionada con la salud, los conocimientos y creencias acerca del tratamiento, la edad, sexo, raza o el idioma. También influyen las actitudes de desconfianza (sobre eficacia del tratamiento), hostilidad (hacia los profesionales), vergüenza (estigma social), temor (efectos adversos), fatalismo (pesimismo sobre la evolución), invulnerabilidad, baja percepción de autoeficacia, insatisfacción con la atención

sanitaria y relación sanitario- paciente. Otros factores dependen del tratamiento como: el número de fármacos, la frecuencia de dosificación, la duración del tratamiento, las restricciones alimentarias, los efectos adversos, la intrusividad en el estilo de vida o el tipo de tratamiento antirretroviral. Por último, estarían los factores relacionados con el personal sanitario: el interés por el tema, la satisfacción profesional, el estilo en la comunicación (directivo / interactivo), la actitud (distante / cordial), la accesibilidad (consulta de dudas o problemas), los prejuicios o la disponibilidad de recursos (Recomendaciones Gesida/SEFH/PNS).

Los métodos para estimar la adherencia se pueden clasificar como métodos directos o indirectos. Hablamos de métodos directos cuando se determina la concentración de fármacos en fluidos biológicos (sangre, orina) o con la medición de los resultados clínicos obtenidos. En este caso hay una correlación con la respuesta virológica y la restauración inmunológica. Se trata de un método objetivo, ya que mide la cantidad de fármaco presente en el organismo que directamente se puede relacionar con la adherencia al tratamiento. Sin embargo, presenta algunas limitaciones como la dificultad para establecer el rango óptimo, la escasez de estudios farmacocinéticos poblacionales, la variabilidad intra e interindividual y no estar disponible en la mayoría de los hospitales.

Entre los métodos indirectos utilizados para evaluar la adherencia, disponemos de (Grupo ADHEFAR, Recomendaciones Gesida/SEFH/PNS):

- Recuento de medicación: es un método aceptable, pero se recomienda utilizar en combinación con otros (nivel B). Es de bajo coste y la adherencia se calcula sin dificultad, pero requiere tiempo, personal y la colaboración del paciente (nivel C). Como inconveniente, se puede manipular el cálculo de la adherencia al no devolver la medicación y puede dar lugar a una sobreestimación.

$$\% \text{ Adherencia} = (N^{\circ} \text{ unidades dispensadas} - N^{\circ} \text{ unidades devueltas} / N^{\circ} \text{ unidades prescritas}) * 100$$

- Dispositivos electrónicos: es un método objetivo y fiable pero su uso queda restringido al ámbito de la investigación clínica debido a su alto coste. Sólo mide la adherencia a un fármaco en concreto. Además, se pueden manipular por el paciente y no detectan si la administración ha sido correcta (nivel A).
- Registros de dispensación: asume como premisa que un paciente toma de forma adecuada la medicación dispensada. Es un método objetivo y recomendable ya que los registros se realizan de forma rutinaria, y las aplicaciones informáticas disponibles permiten la explotación de estos datos (nivel B). Sin embargo, se puede sobreestimar si el paciente comparte la medicación y una correcta dispensación no garantiza que la administración sea adecuada. Se recomienda realizarlo cada 3 meses al inicio del tratamiento y cada 6 meses en fases más avanzadas.
*% Adherencia= N^o unidades totales dispensadas/ N^o unidades totales previstas * 100*
- Cuestionarios: son sencillos y económicos y especialmente útiles si el individuo se identifica como no adherente. Son recomendables siempre que hayan sido validados y adaptados al ámbito en el que van a aplicarse (nivel A).
- Valoración referida por el profesional sanitario, se debe evitar por su sobreestimación (nivel B).

Todos los métodos presentan limitaciones, por lo que se recomienda asociar un cuestionario validado (SMAQ, Morisky-Green modificado) y el registro de dispensación con una frecuencia trimestral (Recomendaciones GESida/SEFH/PNS).

El umbral óptimo de adherencia depende del tipo de patología y tratamiento y no hay un consenso claro sobre su valor. En el caso del tratamiento antirretroviral, el objetivo debe ser que el paciente cumpla el tratamiento al 100%, pero los estudios realizados con los primeros antirretrovirales de gran eficacia demostraron que se alcanzaba una

eficacia máxima cuando el paciente conseguía una adherencia superior al 95% (Knobel 1998). En el estudio de Viswanathan con las cohortes MACS y ALIVE se estimó la adherencia mínima necesaria para lograr la supresión del ARN del VIH (<50 copias/ml). Ésta se definió como el nivel en el que al menos el 80% conseguían la supresión viral, y se confirmó que en los niveles de adherencia entre el 80% y el 84%, las probabilidades de supresión de la carga viral no fueron significativamente diferentes a las de aquellos con niveles de adherencia $\geq 95\%$ (Viswanathan 2015).

Una adherencia subóptima incluye aspectos como omitir tomas, reducir la dosis prescrita, no respetar los intervalos o las frecuencias de administración correctas, y no ajustarse a los requerimientos de administración en relación con las comidas u otras circunstancias (Nilsson Schönnesson 2007). Sus consecuencias son niveles infraterapéuticos del fármaco que no consiguen la supresión viral y la posibilidad de desarrollar resistencias a los fármacos, generando impacto negativo en la supervivencia de los pacientes (Hogg 2002).

Es imprescindible identificar las causas de una mala adherencia e intentar corregirlas; pautar un TAR cómodo, bien tolerado y con escasa toxicidad, teniendo en cuenta las posibles comorbilidades del paciente debe ser una premisa en la elección de la estrategia terapéutica (Documento de consenso Gesida 2018).

1.6. Comorbilidades y factores de riesgo

La introducción del TARGA ha prolongado considerablemente la esperanza de vida con el consiguiente envejecimiento de la población VIH. Esta mayor supervivencia ha ido acompañada de una mejora en la calidad de vida, pero paralelamente ha aumentado la complejidad y el manejo de los pacientes surgiendo comorbilidades y problemas de salud relacionados con la edad (Documento de consenso sobre edad avanzada 2015).

La evolución del arsenal terapéutico ha marcado diferentes épocas en el manejo del paciente en TAR. Inicialmente la importancia del tratamiento radicaba en la eficacia del mismo y en reducir el número de fallecimientos a causa de la enfermedad. A mitad de los años 1990, con la aparición del TARGA y una vez asegurada la eficacia, el aspecto prioritario era garantizar una adecuada tolerabilidad. Posteriormente,

aparecieron los combos y las asociaciones de principios activos en presentaciones farmacéuticas únicas, facilitando la administración y mejorando la adherencia. La principal necesidad actualmente, alcanzados los tres objetivos anteriores, son la optimización y el manejo del tratamiento concomitante para las comorbilidades no relacionadas con la infección que cada vez están más presentes en los pacientes (Del Amo 2017).

Para estudiar este grupo de pacientes de mayor edad, fue necesario establecer un punto de corte definitorio. Un grupo español definió “edad avanzada” como la edad de 50 años, basándose en los cambios y envejecimiento inmunológico que se producen en los pacientes VIH y que se traducen en una peor respuesta inmunológica al TAR y una menor supervivencia (Blanco 2012).

La inflamación sistémica persistente consecuencia de este envejecimiento, denominada “inflammageing” (Aberg 2012), contribuye al desarrollo de arteriosclerosis y enfermedades relacionadas, lo que, junto con el estado basal de activación inmune, se relacionan con el deterioro progresivo del sistema inmunitario o inmunosenescencia (Desai 2010, Lozano de León 2014). De igual modo, existe una mayor susceptibilidad a la adquisición de infecciones, pérdida del efecto protector frente a las mismas alcanzado tras vacunaciones previas, menor respuesta a nuevas vacunaciones, deterioro de la vigilancia inmunológica frente al cáncer y aumento de fenómenos autoinmunes (Deeks 2012).

Es característica la expansión de linfocitos CD8+ específicos frente a citomegalovirus y la inversión del cociente CD4/CD8, que en sujetos jóvenes generalmente es mayor de uno. La inversión del cociente CD4/CD8 parece ser el único marcador subrogado de inmunosenescencia al que se puede acceder en la práctica clínica habitual y ha demostrado ser un predictor independiente de mortalidad en los ancianos (Hadrup 2006). En diferentes cohortes ha demostrado predecir la mortalidad por complicaciones no sida, independientemente del número de linfocitos e incluso con CD4 superiores a 500 células/mm³ (Serrano-Villar 2014).

1.6.1. Fragilidad

A medida que aumenta el número de pacientes mayores con VIH aumenta el riesgo de fragilidad. Ésta se conoce como la acumulación de déficits en la capacidad funcional y la dificultad para realizar actividades de la vida diaria. En el paciente con VIH se puede exacerbar por la disfunción mitocondrial, la inflamación crónica y el estrés oxidativo (Willig 2016).

La prevalencia de fragilidad es muy variable entre países y ubicaciones geográficas, siendo más frecuente en mujeres que en hombres y asociándose a ingresos bajos y una salud general deficiente. Kooij et al investigaron la prevalencia de fragilidad en adultos mayores de 45 años VIH positivos en comparación con VIH negativos en el estudio de cohorte AGEHIV y observaron una mayor prevalencia de fragilidad en los VIH positivos en todas las edades (Kooij 2016).

La fragilidad se ha asociado con un aumento de las caídas, aumento del riesgo de hospitalización, deterioro cognitivo y mayor mortalidad. En el paciente VIH positivo, está asociada a un recuento bajo de linfocitos T CD4+ y una alta carga viral (Rees 2013a). La inflamación sistémica crónica, que lleva asociado daño mitocondrial, estrés oxidativo y una inflamación persistente, parece que también puede contribuir a la fragilidad en la infección por el VIH (Wiegman 2015). El estrés oxidativo modifica la composición de los lípidos, provocando un perfil más aterogénico que causa inflamación persistente. Las LDL oxidadas son moléculas de lípidos proinflamatorias que contribuyen a las enfermedades relacionadas con el envejecimiento y aumentan en los pacientes VIH positivos (Zidar 2015).

Existen varias herramientas basadas en diferentes criterios para evaluar la fragilidad. Por una parte, están las evaluaciones de fenotipo (Escala Frail, Fried Fragility Penotype 2011, Short Physical Performance Battery, Gérontople Frailty Screening Tool) y por otra los índices: índice de fragilidad, escala de fragilidad clínica, e índice de fragilidad del estudio VACS (Willig 2016).

La polifarmacia, muy común en este tipo de pacientes, se ha asociado a un incremento del riesgo de sufrir fragilidad en varios estudios, por aumentar las interacciones entre fármacos y el riesgo de padecer efectos secundarios (Herr 2015, Jamsen 2016).

Sobre el ejercicio y la nutrición, se necesitan más estudios que aclaren qué ejercicios son más efectivos y cuáles son las intervenciones nutricionales más apropiadas para prevenir y tratar la fragilidad en los pacientes VIH (Willig 2016). La infección por el VIH aumenta los requerimientos calóricos en un 10-30%; por lo que los adultos mayores con VIH pueden requerir más calorías que las recomendadas para la edad y el peso para mantener el estado funcional (Mittlesteadt 2013).

La propia infección parece ser la causante de un envejecimiento acelerado a nivel del sistema inmunitario y del desarrollo de determinados síndromes geriátricos como la multimorbilidad o la fragilidad. Sin embargo, en las enfermedades órgano-específicas no se ha podido confirmar por el momento esta aceleración y se habla en términos de “acentuación” de la enfermedad, que alcanzan mayor prevalencia en los pacientes VIH positivos (Pathai 2014).

Un estudio llevado a cabo en Módena, Italia, demostró en una cohorte de casi 12.000 pacientes, que la aparición de comorbilidades en la población VIH positiva se anticipaba 10 años respecto a la población general sin dicha infección (Guaraldi 2011). Entre las afectaciones que más aumentaban se encuentran la diabetes, la dislipemia, la hipertensión arterial, los eventos cardiovasculares, la osteoporosis y la disfunción renal.

1.6.2. Comorbilidades

1.6.2.1. *Enfermedad cardiovascular*

Es la tercera causa de muerte más frecuente no relacionada con el sida en individuos VIH (Smith 2009, Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration), y representa del 6 al 15% de todas las muertes en esta población (Boccaro 2008). La etiología de la enfermedad cardiovascular en pacientes infectados por el VIH es probablemente multifactorial. Estudios recientes sugieren una interacción compleja entre el tratamiento antirretroviral y la propia infección por VIH, factores inmunológicos y virológicos y factores de riesgo convencionales.

Previamente a la era del TAR, las complicaciones cardiovasculares en pacientes VIH eran consecuencia de la inmunodepresión. Con la introducción del TARGA disminuyó

la morbilidad y la mortalidad, pero aparecieron alteraciones metabólicas como resistencia a la insulina, dislipemia o lipodistrofia, que aumentaban el riesgo de enfermedad cardiovascular, y específicamente la enfermedad coronaria (Boccaro 2008).

El aumento de los niveles de colesterol consecuencia del TAR y la presencia de factores como el tabaquismo, aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular aún teniendo controlados los factores de riesgo tradicionales (Barbaro 2003). Tanto la inflamación como la hiperactivación inmunitaria, contribuyen a la acumulación de placa aterosclerótica, encontrándose relación entre el remodelado de placa y las variaciones observadas en la evolución en inflamación y activación inmune.

El estudio D:A:D mostró que la frecuencia de infarto agudo de miocardio aumentaba de 0,27 por 1000 personas año entre los 25 y 30 años a 16,99 por 1000 personas año en mayores de 70 años. La edad es un factor de riesgo importante tanto en pacientes VIH positivos como negativos, pero los factores de riesgo modificables como tabaquismo y la dislipemia son más prevalentes en los pacientes VIH (Friis-Moller 2015).

El TAR tiene un papel determinante en la aparición de enfermedad cardiovascular, ya que muchas de las alteraciones cardíacas observadas en pacientes HIV parecen secundarias al mismo. Los primeros fármacos análogos de la timidina (zidovudina y estavudina) y la didanosina se asociaron con la destrucción de la ultraestructura mitocondrial y con la inhibición de la replicación del ADN mitocondrial. La acidosis láctica, resultado de la disfunción mitocondrial, se asoció al empeoramiento de la función de las células miocárdicas (Lewis 2000).

Las recomendaciones preventivas para pacientes VIH son las mismas que para la población general. Existen diferentes escalas para estimar el riesgo cardiovascular. Las más utilizadas son la de Framingham y las pautas del Colegio Americano de Cardiología y la Sociedad Americana del Corazón, que hasta hace poco subestimaban el riesgo cardiovascular en los pacientes VIH positivos. Una reciente evaluación de esta última

ha demostrado una adecuada capacidad de discriminación del riesgo de infarto agudo de miocardio (Feinstein 2017).

6.2.2. Enfermedad renal

Se habla de insuficiencia renal aguda (IRA) cuando el aumento de creatinina sérica es superior a 1.5 mg/dL y vuelve a valores normales en un periodo de 3 meses. Ésta es común que se asocie a fármacos nefrotóxicos y a estadios prerrenales asociados con la deshidratación. La probabilidad de patología renal en los pacientes VIH es mayor que en la población general (Wyatt 2007). A los factores de riesgo clásicos como la edad, la raza negra y el bajo peso corporal, hay que sumar la exposición al VIH, la coinfección por VHC, la supresión inmunitaria y el uso de fármacos nefrotóxicos, además de la diabetes, el tabaquismo y la hipertensión (Ryom). Presentar una replicación viral persistente, niveles de linfocitos CD4+ bajos y un diagnóstico previo de sida son factores de la propia infección que incrementan el riesgo de sufrir enfermedad renal (Documento de consenso sobre control y monitorización de la infección por el VIH 2018).

Diferentes estudios, incluido el D:A:D, identificaron una asociación entre la exposición de determinados fármacos antirretrovirales (TDF, ATV/r, LPV/r) y un mayor riesgo de insuficiencia renal, incluida la insuficiencia renal crónica moderada (Mocroft 2010, Kalayjian 2012), a pesar de que el TAR mejora el curso de la nefropatía asociada al VIH. La biopsia renal permite distinguir la enfermedad renal aguda por VIH de la debida a otras causas (Szczech 2004). Se recomienda que en el momento del diagnóstico se evalúe la existencia de enfermedad renal con un análisis de detección de proteinuria y una estimación de la función renal, siendo necesaria también la monitorización de la presión arterial (Gupta 2005).

La nefropatía por VIH se identificó durante los primeros años de tratamiento como un síndrome renal presente en aproximadamente el 10% de los casos de sida, en el que era frecuente la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, y en un principio se atribuyó al consumo de heroína (Ross 2004). Se trataba de una nefropatía distinta, que inicialmente se presentó en pacientes de raza negra con enfermedad avanzada por

VIH-1. Se caracterizaba por la presencia de proteinuria de alto grado (> 3 g/día), progresión rápida a enfermedad renal terminal y unas características patológicas típicas: colapso de glomeruloesclerosis segmentaria focal asociada a formaciones microquísticas tubulares con infiltración intersticial y fibrosis (Wyatt 2008). La disminución de la incidencia de enfermedad renal por VIH en la etapa terminal después de la introducción del TARGA sugirió un papel beneficioso de ésta. En estudios de cohortes retrospectivos esta reducción del riesgo se estimó en hasta el 60% (IC del 95%, -30 a -80%) (Lucas 2004, Atta 2006, Cosgrove 2002). Es característico que la mayoría de pacientes no presentan edema periférico ni hipertensión.

Varios estudios de pequeño tamaño sugieren un beneficio de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) cuando se utilizan antes de la enfermedad grave (Wei 2003, Kimmel 2012). En ausencia de tratamiento la mayoría de pacientes con enfermedad renal por el VIH progresan a enfermedad renal terminal en 1-4 meses; sin embargo, con TAR el pronóstico renal mejora (Ross 2004).

1.6.2.3. Alteraciones óseas

Los pacientes con VIH tienen un mayor riesgo de baja densidad mineral ósea (DMO) y fractura por fragilidad que la población general. Estos pacientes tienen una alta prevalencia de factores de riesgo: hábitos nutricionales poco saludables, bajo peso corporal, altas tasas de consumo de tabaco y alcohol, y bajos niveles de vitamina D. Además, el TAR contribuye a una reducción del 2-6% en la DMO durante los dos primeros años de tratamiento en función del antirretroviral utilizado (McComsey 2010). Los regímenes que se han asociado con una mayor disminución de la DMO son TDF y los IP en comparación con los ITIAN e INI (Stone 2010).

En nuestro entorno se recomienda la realización de densitometría ósea para el cribado de enfermedad ósea en pacientes con: historia de fracturas por fragilidad, toma de glucocorticoides (≥ 5 mg/d durante más de 3 meses), alto riesgo de caídas a cualquier edad, mujeres postmenopáusicas y hombres mayores de 50 años. La absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA), es un procedimiento con escasa radiación, rápido y fiable que permite la medición de la composición corporal. La densitometría ósea axial,

consiste en realizar un estudio de la columna lumbar que comprende las vértebras L1 a L4 para estimar la DMO con la media de las 4 vértebras. También se recomienda realizar un estudio del fémur proximal. La DMO es la cantidad media de mineral por unidad de área y se calcula dividiendo el contenido mineral óseo por unidad de superficie (Aurensanz 2016). En ausencia de DEXA, una alternativa sería la determinación del riesgo de fractura por FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) (Documento de consenso edad avanzada 2015).

Las estrategias para el manejo de pacientes con alto riesgo de fractura incluyen cambios en la dieta y estilo de vida. Además, se recomienda una ingesta diaria adecuada de calcio en la dieta para mujeres posmenopáusicas y hombres mayores de 50 años (National osteoporosis guideline group). El riesgo de hipovitaminosis D está aumentado en pacientes con VIH, por lo que es precisa su determinación analítica en aquellos que presenten antecedentes de fractura o baja DMO. Se deberá administrar suplementos de vitamina D en caso de insuficiencia (< 20 ng/ml) o deficiencia (< 10 ng/ml) con la finalidad de alcanzar el nivel sérico de 30 ng/ml (Walker 2012). Los bisfosfonatos son otra opción de tratamiento siguiendo los mismos criterios que para la población general: si el T score es $< -2,5$ o está entre -1 y $-2,5$ y el FRAX score es $\geq 20\%$ o $\geq 3\%$ en la cadera, o existe fractura de cadera o vertebral. Se debe individualizar la duración del tratamiento y revisar a los 3-5 años por la aparición de efectos adversos (Brown 2015).

1.6.2.4. Diabetes

La inflamación crónica relacionada con el VIH predispone al desarrollo de diabetes mellitus. Determinados TAR, como los inhibidores de la proteasa (atazanavir, darunavir y ritonavir) han demostrado aumentar la resistencia a la insulina y reducir la secreción de insulina interfiriendo con el transporte de glucosa (GLUT-4) (Quin 2014). Durante la exposición a estavudina e indinavir, que tuvo su punto álgido en 1997-1998, un estudio reveló un pico de incidencia de diabetes mellitus en 1999-2000 a 23,2 por 1000 personas año de seguimiento, que luego disminuyó a 5 por 1000 coincidiendo con la reducción de su uso (Capeau 2012).

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) puede subestimar la glucemia en individuos infectados con VIH. Los motivos apuntan a un mayor volumen corpuscular medio, el uso de inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (abacavir) y el menor recuento de CD4 (Kim 2009).

Brown et al llevaron a cabo un estudio de casos y controles comparando 55 individuos previamente no tratados con TAR que desarrollaron diabetes 48 semanas después del inicio del TAR con 55 individuos que no desarrollaron diabetes durante un seguimiento comparable. Los marcadores inflamatorios 48 semanas después del inicio del tratamiento antirretroviral se asociaron con un mayor riesgo de diabetes (Brown 2010).

Otro estudio realizado en Italia, comparando 4249 pacientes con VIH con 9148 controles sanos, identificó los factores de riesgo asociados con la diabetes mellitus tipo 2. La prevalencia en sujetos infectados con VIH fue casi dos veces mayor que en sujetos sanos y se asoció con los mismos factores de riesgo que en la población general. Entre los pacientes VIH el riesgo aumentó con la edad avanzada, un mayor índice de masa corporal y triglicéridos más altos, también con una mayor duración de la infección por VIH y un menor nadir de CD4 (Galli 2012).

La actividad física y la modificación de la dieta pueden tener impacto en el control de la glucosa y en el curso de la diabetes. El tratamiento farmacológico de primera línea es, al igual que para la población general, la metformina, por su limitado impacto sobre el aumento de peso y por su bajo coste. La segunda línea se debe individualizar según las características del paciente (Monroe 2015).

1.6.2.5. Neoplasias

La incidencia de cáncer en los pacientes VIH es de 2 a 3 veces más frecuente que en la población general (Grulich 2007). Los cánceres definitorios de sida como el sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin y cáncer cervical, han disminuido con la introducción del TAR, y ha aumentado su supervivencia (Shiels 2017, Robbins 2014). Sin embargo, dentro de las patologías emergentes en los pacientes VIH han aparecido cánceres no

definitorios de sida, convirtiéndose en una de las causas de muerte más frecuentes (Shiels 2011).

En un metaanálisis realizado en 2009, los cánceres no definitorios de sida más frecuentes fueron el anal, el linfoma de Hodgkin, el de pulmón y el de hígado, este último dependiente de la coinfección con VHC (Shiels 2009). El consorcio NA-ACCORD observó un adelanto de 3-4 años en determinados tipos de cáncer (anal, pulmón y mieloma) en pacientes VIH respecto a la población general, sin que este adelanto afectase a otros tipos de cáncer (Shields 2017). La inmunosupresión y ciertas conductas de riesgo parecen estar relacionados con algunos tipos de cáncer (Bertisch 2013, Sahasrabuddhe 2012). Los principales factores de riesgo relacionados con un diagnóstico de neoplasia no definitiva de sida son el alcohol, el sobrepeso, el tabaquismo, la infección por el VIH de larga duración y antecedentes de infecciones oportunistas. Algunas coinfecciones aumentan el riesgo de padecer determinadas neoplasias. El virus del papiloma humano se ha asociado a cáncer de cérvix, ano, conjuntiva, boca y garganta. El VHB y VHC se ha asociado a carcinoma hepatocelular, y el virus Epstein-Barr a tumores hematológicos (Sutinen 2016, Park 2016). También existe evidencia que asocia la inmunodepresión y la inflamación crónica al riesgo de ciertos cánceres (Del Amo 2017).

Las recomendaciones de cribado y el tratamiento del cáncer es el mismo que para la población general (EACS guidelines). En pacientes con VIH son especialmente importantes las medidas preventivas como la vacunación y las campañas antitabaco.

1.6.2.6. Alteraciones psiquiátricas

La infección por VIH se asocia a mayor frecuencia de trastornos neuropsiquiátricos como deterioro cognitivo, alteraciones del comportamiento, manía y psicosis que en la población no infectada por el VIH (25-52% frente a 16-19%) (Mateen 2012). A pesar del TAR la aparición de déficits neurocognitivos y cambios de comportamiento en pacientes con VIH, aún son una realidad. La clínica es variada, desde la apatía,

irritabilidad, deterioro de la memoria, déficit de atención, deterioro de la movilidad, descoordinación, ralentización o espasticidad (Owe-Larsson 2009).

La naturaleza del virus, neurotrópico y neuroinvasivo, le permite penetrar en el sistema nervioso central desde fases muy tempranas, cursando inicialmente de manera asintomática o con una cefalea leve. Desde el octavo día de la infección se puede detectar ARN vírico en fluido cerebroespinal (Singer 2011). Esta localización le permite al virus establecerse en un reservorio, ya que la baja penetración del TAR en el sistema nervioso central le da capacidad para replicarse y mutar sin dificultad, ocasionando además daño neuronal (Calvo-Rivera 2017). El daño neurocognitivo asociado al VIH se cifra en torno al 33% para el deterioro asintomático, 12% para el daño leve y 2% para la demencia asociada al VIH (Heaton 2010).

Los factores de riesgo principales son la inmunodepresión (Heaton 2010), el envejecimiento (Iudicello 2012), el uso de sustancias de abuso (Gaskill 2013), la coinfección con el virus de la hepatitis C (Vivithanaporn 2012) y la enfermedad vascular (Wright 2010). La cifra de CD4 es un predictor del deterioro neurocognitivo, siendo relevantes el inicio precoz del TAR y evitar su interrupción como medida preventiva para su desarrollo (Muñoz-Moreno 2010).

1.6.2.7. Cirrosis hepática

La cirrosis es asintomática en una primera fase que puede prolongarse durante años y ser descubierta de manera accidental por alteraciones en la analítica. Esta fase se denomina cirrosis compensada, en la cual la presencia de varices esofágicas y la mortalidad son bajas. Cuando la cirrosis se hace progresiva y sintomática se denomina cirrosis descompensada, en la cual aparecen complicaciones derivadas de la hipertensión portal y la insuficiencia hepática. Las principales son las varices esofágicas, ascitis, hidrotórax, fallo hepatorenal, infecciones bacterianas, encefalopatía hepática, miocardiopatía cirrótica o síndrome hepatopulmonar. La alta incidencia de cirrosis en el paciente infectado por el VIH, se asocia a la elevada tasa de coinfección por el VHC, aunque también puede concurrir la presencia de hábitos tóxicos como el alcoholismo (Ortega 2011).

1.6.3. Factores de riesgo

1.6.3.1. *Dislipemia*

Las alteraciones del perfil lipídico son más frecuentes en pacientes con VIH debido a múltiples factores tanto del TAR como del propio virus. La tendencia es una disminución de los niveles de HDL, LDL y colesterol total con un aumento de los triglicéridos que puede deberse al grado de viremia y a que el virus inhiba la salida del colesterol de los macrófagos (El Khoury 2015).

Los inhibidores de la proteasa contribuyen a esta alteración lipídica, sobre todo las primeras generaciones de fármacos. Ello se debe a la similitud de la región catalítica de la proteasa del VIH-1 donde se unen los IP, a regiones de dos proteasas implicadas en el metabolismo lipídico, resultando en una disminución de la captación hepática de quilomicrones y eliminación de triglicéridos. Esta hiperlipidemia da lugar a un acúmulo central de grasa/lipodistrofia, resistencia a la insulina o diabetes tipo 2 en individuos de riesgo (Carr 1998). El resto de familias de fármacos también parece contribuir a la alteración del perfil lipídico. Los ITINAN (nevirapina, efavirenz) producen un aumento de los niveles de LDL-c y triglicéridos, con un aumento también del HDL. Los ITIAN se asociaron a un menor incremento de los niveles de colesterol total, LDL-c y triglicéridos, pero sin beneficios sobre los niveles de HDL-c. La estavudina produce mayor dislipemia, aunque ya no se emplea. Por otra parte, el tenofovir ha mostrado un efecto hipolipemiante, reduciendo el colesterol total, colesterol LDL y colesterol no HDL, sin afectar a los triglicéridos (Fabbiani 2011). En la cohorte EuroSIDA se estudiaron en más de 18.000 pacientes VIH los factores de riesgo cardiovascular modificables, y se evidenció una prevalencia de colesterol muy superior a la de la población general (Shahmanesh 2016).

Se recomienda la monitorización anual del perfil lipídico y considerar la modificación del TAR en pacientes con riesgo cardiovascular elevado, cuando se considere que el tratamiento puede estar contribuyendo a la dislipemia. La pauta alternativa debe producir menos alteraciones metabólicas sin comprometer la eficacia virológica (Documento de consenso edad avanzada 2015).

6.3.2. Hipertensión arterial

Es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular que aparece a edades más tempranas en pacientes VIH respecto a la población general (Hansen 2009). Algunos estudios han encontrado una mayor prevalencia de hipertensión en pacientes con VIH en comparación con personas no infectadas por VIH (Schouten 2014), mientras que otros estudios han informado niveles similares (Bonfanti 2007).

Entre los factores de riesgo de hipertensión en pacientes con VIH se encuentran la edad avanzada, sexo masculino, etnia afroamericana o afro-caribeña, mayor índice de masa corporal, obesidad central, eventos cardiovasculares previos, enfermedad renal crónica, historia familiar de hipertensión o enfermedad cardiovascular, diabetes y dislipidemia (De Socio 2013). La aterosclerosis secundaria al TAR, y la disfunción endotelial, vasculitis, aneurismas o alteraciones renales atribuibles al propio virus pueden contribuir al desarrollo de la hipertensión en pacientes VIH (Martin-Iguacel 2016).

La cohorte VACS-VC de veteranos VIH positivos y negativos, encontró que el propio VIH, la prehipertensión e hipertensión se asociaban con un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio. Este se incrementó con el aumento de la presión arterial en ambos grupos, pero las tasas de infarto fueron significativamente más altas entre los infectados por VIH con hipertensión que en no infectados y con hipertensión (Armah 2013).

Su abordaje se basa primeramente en la modificación del estilo de vida con medidas higiénico dietéticas, promoción del ejercicio y el abandono del hábito tabáquico, sumado al tratamiento farmacológico cuando existan otros factores de riesgo o afectación de otros órganos, con el objetivo en 140/90 mmHg o en 130/80 mmHg en pacientes con insuficiencia renal crónica estadio 3 o superior, o diabetes (EACS 2017).

1.6.3.3. Tabaquismo

La tasa de consumo de tabaco en pacientes VIH se estima en un 40-70% superior a la de la población general (Benard 2007, Tesoriero 2010). El tabaquismo se ha asociado de forma independiente con la morbilidad y mortalidad de los pacientes VIH (Friis-

Moller 2003a). También se ha demostrado que la contribución del hábito tabáquico al riesgo de infarto agudo de miocardio es considerablemente mayor que la de otros factores de riesgo cardiovascular. El estudio sobre eventos adversos de medicamentos para el VIH (D: A: D Study Group) mostró el doble de riesgo de infarto entre los fumadores actuales y exfumadores en comparación con los no fumadores (Friis-Moller 2003b).

Un estudio danés evaluó el efecto del tabaco sobre el riesgo de muerte, la esperanza de vida y los años de vida perdidos debidos al tabaco frente al efecto del propio virus sobre los mismos indicadores. En fumadores con infección VIH el exceso de mortalidad fue de 18 por 1000 personas año comparado con pacientes VIH que no habían fumado nunca. El riesgo de muerte no asociada a sida fue cinco veces mayor en fumadores y el riesgo de muerte debido a cualquier causa, a cáncer y a enfermedades cardiovasculares fue cuatro, tres y dos veces mayor, respectivamente, en fumadores (Hellerberg 2012).

Entre los tratamientos para la cesación tabáquica se incluyen el consejo médico, los parches de nicotina, y los fármacos como bupropión o vareniclina, cuyos resultados son similares en pacientes VIH y en población general (Pedro 2004).

1.7. Interacciones

Las comorbilidades descritas tienen como consecuencia el incremento de la carga farmacológica crónica al margen del TAR, con su correspondiente riesgo de interacciones medicamentosas y de efectos adversos. El envejecimiento fisiológico, además conlleva una disminución de la función renal y hepática, que puede asociarse a mayor toxicidad de determinados antirretrovirales.

El término polifarmacia hace referencia al uso simultáneo de diferentes fármacos, pero no existe un consenso sobre la definición numérica, ni si además se debe incorporar la duración de la terapia o el entorno de atención médica. Mayoritariamente se define como la administración de 5 o más fármacos diarios (Masnoon 2012) y se asocia con eventos adversos que incluyen mortalidad, caídas, reacciones adversas, aumento de la

estancia hospitalaria y reingreso al hospital poco después del alta (Milton 2008). El riesgo y el daño aumentan cuanto mayor es el número de fármacos (Maher 2014).

El riesgo de interacciones farmacológicas puede verse particularmente incrementando entre individuos VIH de edad avanzada debido a la polifarmacia, ya que la mayoría de antirretrovirales comparten ruta de metabolización con otros fármacos habitualmente utilizados, tanto a nivel de citocromo como de glicoproteína P (Del Amo 2017). El estudio de Holtzman, en 3810 pacientes durante 5 años, observó que el 7% presentaban al menos una interacción clasificada como contraindicación, principalmente con benzodiazepinas, estatinas e inhibidores de la bomba de protones (Holtzman 2013). Marzolini comparó el uso de medicación concomitante y las interacciones potenciales entre un grupo de pacientes en TAR mayores de 50 años y otro de menos de 50 años. Un 20% de los mayores de 50 años estaban en tratamiento con 4 o más fármacos y presentaron más interacciones (51% frente 35%). Los grupos de fármacos más involucrados en la presencia de interacciones con el TAR fueron los cardiovasculares, los agentes para el sistema nervioso central y la metadona (Marzolini 2012).

1.8. Mortalidad

Onusida estima que desde el comienzo de la epidemia 77,3 millones de personas han contraído la infección, y de éstos, 35,4 millones han fallecido a causa de enfermedades relacionadas con el sida (UNAIDS 2018). La introducción del TARGA supuso una reducción muy importante de la mortalidad por causas relacionadas con la infección por el VIH.

Los últimos datos publicados hacen referencia a 2017, y estimaban 36,9 millones de personas infectadas en el mundo. A lo largo de ese año, unas 940.000 personas fallecieron a causa de enfermedades relacionadas con el sida, cifra que se ha reducido en comparación con los 1,9 millones de 2004 y 1,4 millones de 2010.

Esta mejoría no ha sido homogénea entre zonas geográficas. En Europa Oriental y Asia Central de 1,4 millones de personas que convivían con la infección, 34.000 fallecieron

por causas relacionadas con el sida en 2017. Entre Europa Occidental y Central y América del Norte, de los 2,2 millones de personas infectadas, el número de muertes fue de 13.000. Esta diferencia se explica por el acceso al tratamiento, tres veces superior en Europa Occidental y América del Norte (UNAIDS 2018).

Según los datos publicados por el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades, las muertes por sida y por causas relacionadas directamente con el sida han disminuido desde 2008. Esto refleja un mayor acceso al tratamiento y mejor manejo de los casos, pero también puede estar influido por la infranotificación debida a cambios en los registros de defunción (European Centre for Disease Prevention and Control).

La aparición del TAR modificó el curso de la enfermedad, demostrándose una reducción de la morbimortalidad en diversos estudios (Moore 1999). Murphy realizó un seguimiento sobre 528 pacientes durante 15,2 meses, en los que el 69% tenían menos de 50 células CD4 /ml y encontró que el TAR era un factor independiente asociado a una disminución de las infecciones oportunistas y a un descenso de la mortalidad (Murphy 2001). En pacientes en TAR con quimioprofilaxis contra infecciones oportunistas se describió una disminución de la mortalidad de 29,4 por 100 personas año en 1995 a 8,8 en 1997, y de la incidencia de infecciones oportunistas de 21,9 a 3,7 por 100 personas año, de 1994 a 1997 (Palella 1998). La cohorte EuroSIDA analizó los cambios en la mortalidad en tres eras de tratamiento y observó que la mortalidad por sida había disminuido de la era pre-TARGA a la era post-TARGA, al igual que la incidencia de sida y las muertes por todas las causas (Mocroft 2003).

A pesar de la reducción de la mortalidad, la infección por el VIH ha continuado siendo la principal causa de muerte en la población infectada (Eyawo 2017). Cuando se compara con la población general, el riesgo relativo de muerte de una persona infectada, sigue siendo mayor, a pesar del aumento de la esperanza de vida y la calidad de la misma. Además de la infección, este exceso de mortalidad se ha relacionado con una mayor frecuencia de factores de riesgo (Eyawo 2017).

Un estudio llevado a cabo en Inglaterra y Gales, analizó los pacientes diagnosticados de VIH entre 1997 y 2012, observando que el mayor riesgo de muerte se asociaba a la ausencia de tratamiento y que este riesgo aumentaba cuanto más tardío era el diagnóstico y menor recuento de CD4 en el diagnóstico. En términos de mortalidad general, en la cohorte con VIH se observó un riesgo 6 veces mayor que en la población general, 5 veces mayor en hombres y 8,8 veces mayor en mujeres con VIH en comparación con la población general del mismo sexo (Croxford 2017). En la cohorte CORIS en España se estimó una mortalidad 6,8 veces mayor que la de población general de la misma edad y sexo (Hernando 2013). Una cohorte poblacional de personas con diagnóstico de VIH de 20 a 59 años en Navarra describió un 50% de muertes a causa del sida y una mortalidad por todas las causas 14 veces superior al de la población general de igual sexo y edad. Aún excluyendo las muertes por sida, la mortalidad fue 6.9 veces mayor (Aldaz 2011).

Cuando se comparan las causas de muerte en diferentes cohortes se encuentra una variabilidad según la zona geográfica derivada de las diferencias en el acceso al tratamiento (Reekie 2012). En nuestro entorno se observó un aumento creciente de los casos de cáncer y enfermedad cardiovascular entre las principales causas de muerte (Croxford 2017, Smith 2014). En cualquier caso, todos los estudios de mortalidad referenciados incluyen en sus análisis muestras en un horizonte temporal anterior al 2012.

Sin embargo, en estos últimos años se han producido cambios que pueden impactar sobre la morbi-mortalidad de los pacientes con VIH. Dichos cambios se centran principalmente en el acceso al tratamiento, recomendando su inicio desde el diagnóstico, o en la reciente disponibilidad de tratamientos muy eficaces para curar la infección por el virus de la hepatitis C que era una de las más importantes comorbilidades.

El diagnóstico precoz, el óptimo manejo de las comorbilidades y factores de riesgo y la adherencia al tratamiento son clave entre otras estrategias para reducir la mortalidad en pacientes VIH.

2. JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

La introducción del tratamiento antirretroviral de gran eficacia ha marcado un punto de inflexión en la evolución de la infección por el VIH, logrando grandes beneficios desde el punto de vista del control inmunoviroológico, reduciendo las tasas de morbimortalidad y la transmisión del virus, hasta una evidente mejoría en la calidad de vida de los pacientes. Los nuevos tratamientos y pautas han mejorado el perfil de toxicidad, convirtiendo una terapia que tenía un elevado grado de iatrogenia en los años 90 y con elevadas tasas de incumplimiento y abandono, en tratamientos seguros, fácilmente tolerables y con pautas de administración cómodas que facilitan la adherencia al tratamiento.

Todo ello ha contribuido a que la esperanza de vida de los pacientes cada vez sea mayor y de mejor calidad. Resultado de ello, la población infectada por el VIH está en progresivo envejecimiento con la consiguiente aparición de comorbilidades propias de la edad, con lo que nos enfrentamos a nuevos retos y problemas que estudiar.

Muchos estudios han analizado la mortalidad de los pacientes VIH, encontrando relevantes excesos de mortalidad con respecto a la población general hasta 2012. No hemos encontrado estudios que hayan incluido periodos más recientes, a pesar de que desde entonces se han producido grandes avances en los tratamientos y en las pautas que pueden estar aportando mejoras adicionales en la supervivencia y reducciones de la mortalidad.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Estudiar la prevalencia de comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular en los pacientes en TAR, y la mortalidad y sus causas en la cohorte de pacientes diagnosticados con infección por VIH en Navarra.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de la cohorte de pacientes de 50 años y más en TAR en el Complejo Hospitalario de Navarra.
- Analizar aspectos farmacoterapéuticos relacionados con el TAR y los tratamientos farmacológicos concomitantes para otros procesos.
- Describir las interacciones farmacológicas en el subgrupo de pacientes con mayor grado de pluripatología y polifarmacia asociadas a la edad.
- Analizar la tendencia en la mortalidad general y por causas en la cohorte de personas con diagnóstico de VIH en el periodo 2000-2017.
- Evaluar los factores asociados a la mortalidad por causas relacionadas y causas no relacionadas con el VIH entre 2006 y 2017.
- Evaluar el exceso de mortalidad en la cohorte de personas con diagnóstico de VIH con respecto a la población general.

upna

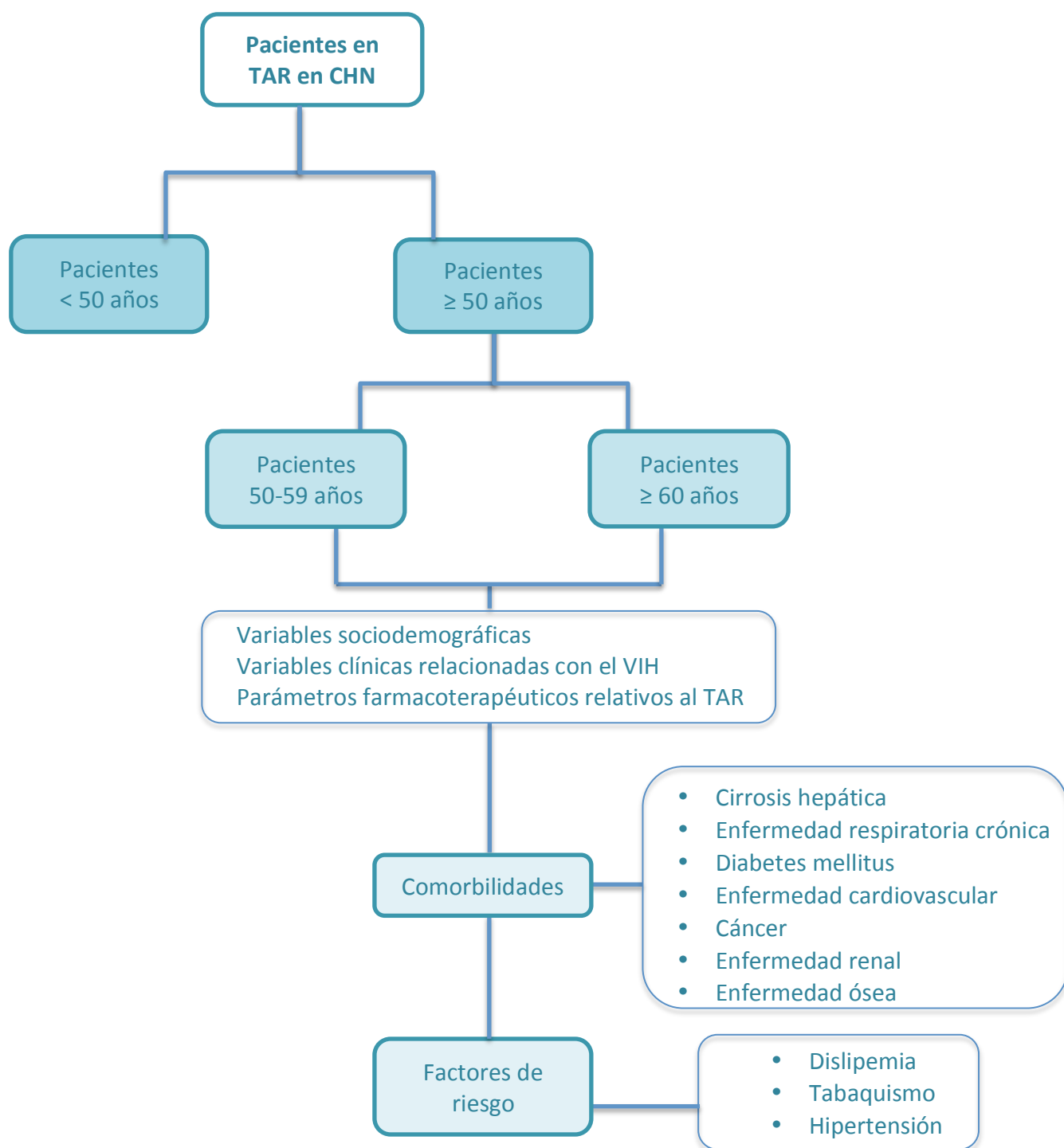
Universidad Pública de Navarra
Nafarroako Unibertsitate Publikoa

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo ha constado de dos partes con criterios de inclusión, periodos de estudio y metodología diferentes.

4.1. Estudio de comorbilidades y factores de riesgo.



Población estudiada y variables analizadas

Para alcanzar los objetivos relativos al análisis de las comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular se llevó a cabo un estudio descriptivo transversal.

La población de estudio fueron los pacientes con diagnóstico de infección por el VIH con edad igual o superior a 50 años, que se encontraban en seguimiento y en TAR en el Complejo Hospitalario de Navarra a fecha de septiembre de 2016.

El estudio fue realizado desde el Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario de Navarra. Dicho centro tiene una capacidad de 1000 camas y atiende a una población de casi 500.000 habitantes (Memoria 2016 Servicio Navarro de Salud). El proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra.

La información se obtuvo de los registros de atención farmacéutica de la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia y de la historia clínica informatizada, siendo referidos todos los datos al momento más próximo al corte transversal realizado en septiembre de 2016. El Servicio de Farmacia cuenta con un programa informático propio desde el que se validan las prescripciones realizadas por el Facultativo de la Sección de Enfermedades Infecciosas, en el que se registra la dispensación de los medicamentos, y que permite la consulta del historial farmacoterapéutico de los pacientes en cualquier momento. Desde esta herramienta también se accede al resto del tratamiento prescrito desde el nivel de asistencia de Atención Primaria, así como de otros servicios o unidades diferentes a Enfermedades Infecciosas. Dicha prescripción se realiza en la aplicación LAMIA, y permite evaluar la medicación concomitante. A través de la historia clínica informatizada se recabaron tanto los datos analíticos necesarios como otros descritos en antecedentes personales, el evolutivo de las consultas y episodios de ingresos hospitalarios, los cuales se valoran de forma habitual en el proceso de atención farmacéutica a los pacientes.

Se registraron las siguientes variables referidas a la fecha del estudio:

- Variables sociodemográficas:
 - edad
 - sexo

- país de nacimiento
- Variables clínicas relacionadas con la infección por el VIH:
 - fecha del diagnóstico
 - vía probable de transmisión
 - estadio clínico
 - nadir CD4 <100 células/mm³
 - carga viral
 - recuento actual de CD4
 - cociente CD4/CD8
- Parámetros farmacoterapéuticos relativos al TAR:
 - año de inicio del tratamiento
 - régimen terapéutico actual
 - frecuencia de administración
 - carga farmacoterapéutica (pill burden)

En el estudio se incluyeron las comorbilidades más relevantes descritas por otros autores y definidas de acuerdo a las guías en base a los siguientes criterios:

- Cirrosis hepática: La inflamación crónica de las células hepáticas origina un tejido más fibroso y rígido que disminuye la capacidad de funcionamiento normal del hígado. El diagnóstico debe figurar descrito en la historia clínica bien por los signos característicos del examen físico, anomalías en las pruebas de laboratorio, aparición de signos de descompensación de la enfermedad o por el hallazgo mediante pruebas indicadas para otra causa.

En este momento, la forma más frecuente de diagnosticar el grado de fibrosis hepática es mediante elastografía de transición o Fibroscan[®] mediante la cuantificación de la rigidez del hígado. Se trata de una técnica no invasiva, fácil, rápida y reproducible, que constituye la alternativa a la biopsia para identificar fibrosis o cirrosis (Carrión 2009). La medición consiste en realizar 10 determinaciones y calcular la mediana. El valor resultante es el que se utiliza para establecer la rigidez del hígado. El Fibroscan[®] puede detectar valores de elasticidad comprendidos entre 2,5 y 75 kPa. Las personas sanas suelen tener

un valor en torno a 5,5 kPa. Los grados de fibrosis en personas con enfermedad hepática se dividen en 4 rangos, siendo F0 = no fibrosis y F4 = máxima fibrosis o cirrosis. La relación de los grados de fibrosis y los valores del Fibroscan® es la siguiente según la escala METAVIR:

- menor de 7,6 kPa = F0 - F1
- entre 7,7 y 9,4 kPa = F2
- entre 9,5 y 14 kPa = F3
- superior a 14 kPa = F4

En la fibrosis avanzada, un valor de 14,6 Kpa se identifica con cirrosis, pudiendo oscilar este valor hasta los 75 Kpa (Foucher 2006). Cuanto mayor es el valor elastográfico, mayor es el riesgo de descompensación hepática, hepatocarcinoma y mortalidad (Asociación española para el estudio del hígado).

Entre los parámetros analíticos más frecuentemente alterados se encuentran la elevación de aminotransferasas (también pueden ser normales), la fosfatasa alcalina (>2-3 veces los valores normales), elevación de la bilirrubina, descenso de la albúmina, aumento del tiempo de protrombina, hiponatremia, hiperpotasemia y alteraciones hematológicas (anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia y alteraciones de la hemostasia) (Bernal 2012). Tiene la limitación de que en pacientes obesos con índice de masa corporal superior a 28 kg/m² y en pacientes con ascitis los valores de Fibroscan® no son fiables (Bartres 2013).

- Enfermedad respiratoria crónica: Se consideró la presencia de dicha comorbilidad cuando está presente el diagnóstico o el paciente está en tratamiento activo con fármacos del grupo terapéutico ATC R03 para dicha indicación:
 - agonistas beta-2 adrenérgicos inhalados de acción corta y de acción larga,
 - antimuscarínicos inhalados de acción corta y de acción larga,

- antiinflamatorios bronquiales: glucocorticoides, moduladores de leucotrienos (montelukast), inhibidores de la liberación de mediadores (nedocromilo), inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa 4 (roflumislat),
 - teofilina.
- Diabetes mellitus: Se consideró presente dicha comorbilidad con la presencia de tratamiento con antidiabéticos orales (grupo terapéutico ATC A10A) y/o insulina (grupo terapéutico ATC A10B), así como valores de glucosa basal ≥ 126 mg/dL y/o glucemia no basal ≥ 200 mg/dL y/o valores de hemoglobina glicosilada $> 6,5\%$.
- Enfermedad cardiovascular: La presencia de diagnóstico de síndrome coronario agudo (infarto agudo de miocardio, angina inestable), bypass, angioplastia, ictus, angina de pecho estable o arteriosclerosis, definió dicha comorbilidad.
- Cáncer: Se registra la presencia del diagnóstico y el tipo de neoplasia. Se diferenciaron por una parte las neoplasias definatorias de sida y por otra las no definatorias de sida. Las primeras se refieren a tumores como sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin o cáncer cervical, relacionadas con la infección por virus (herpes humano 8, Epstein-Barr y virus del papiloma humano respectivamente), con elevada incidencia entre las personas VIH positivas y que se enmarcan en el inicio de una inmunosupresión clínicamente relevante (Shiels 2009). En estos pacientes también existe un riesgo más elevado que en la población general de contraer otros tipos de cáncer no definatorios de sida, como el cáncer anal, el linfoma de Hodgkin, el hepatocarcinoma o el cáncer de pulmón (Engels 2008).
- Enfermedad renal: Se define por la presencia de valores de filtrado glomerular por debajo de 60 ml/min en las dos últimas determinaciones analíticas,

separadas al menos 6 meses. Dicha estimación se realiza en base a *Modification of Diet in Renal Disease* (Levey 2006).

- Enfermedad ósea: La existencia de una historia previa de fracturas vertebrales o de cadera, y/o el tratamiento activo con bisfosfonatos, supone la definición de dicha comorbilidad. En cualquier caso, el procedimiento estándar para evaluar la DMO es el estudio mediante DEXA. Los valores empleados para el diagnóstico se obtienen comparando con la base de datos de referencia, la T-score y la Z-score (Lorente 2012):
 - T-score es el número de desviaciones estándar de diferencia entre el valor de DMO del paciente y la media de una población de referencia adulta joven del mismo sexo. Dicho valor se emplea para diagnosticar osteoporosis en mujeres y varones con edad ≥ 50 años:
 - Si $> -1,0$ se considera normal.
 - Entre -1 y $-2,5$ se considera osteopenia.
 - Si $< -2,5$ es indicativo de osteoporosis.
 - La Z-score es utilizada en mujeres premenopáusicas, en varones con edad < 50 años y en niños. Es el número de desviaciones estándar de diferencia entre el valor de DMO del paciente y la media de una población de referencia de la misma raza, sexo y edad. Si su valor es ≤ -2 desviaciones estándar, se considera densidad ósea baja para dicha edad.

A su vez, para evaluar el riesgo de fracturas, se utiliza la escala FRAX (Fracture Risk Assessment Tool). Dicha estimación se realiza mediante el empleo de una calculadora disponible online recomendada en pacientes con osteoporosis si van a iniciar un tratamiento específico (Documento de consenso de Gesida sobre control y monitorización de la infección por VIH 2018).

Los factores de riesgo cardiovascular considerados en nuestro análisis fueron:

- Dislipemia: Presencia de valores de colesterol total > 200 mg/dL y/o triglicéridos en sangre > 150 mg/dL y/o HDL < 35 mg/dL y/o LDL > 130 mg/dL,

y/o en tratamiento con fármacos hipolipemiantes (grupo terapéutico ATC C10A).

- Hipertensión arterial: Presencia de los 2 últimos valores de tensión arterial con cifras $\geq 140/90$ mmHg, y/o en tratamiento antihipertensivo.
- Tabaquismo: Agrupado como fumador, exfumador y no fumador, según estaba definido en los antecedentes y evolutivo de la historia clínica del paciente.
- Se registró a su vez el diagnóstico de lipodistrofia, que es una complicación metabólica asociada a determinados fármacos antirretrovirales y puede diferenciarse en (Finkelstein 2015):
 - Lipoatrofia: es la pérdida de grasa evidente en cara, nalgas y extremidades.
 - Lipohipertrofia: es la acumulación de grasa visceral y central en el abdomen y región dorsocervical.
 - Síndrome mixto: es la combinación de pérdida y ganancia de grasa.

Un factor determinante para la consecución de los objetivos terapéuticos del TAR es la adherencia al mismo. Dicho factor se estimó para los 12 meses previos al punto de corte en base a los registros de dispensación, comparando las unidades reales dispensadas durante el año con las unidades teóricas a recibir por el paciente según su prescripción:

$$\% \text{ Adherencia} = \text{N}^{\circ} \text{ unidades totales dispensadas} / \text{N}^{\circ} \text{ unidades totales previstas} * 100$$

No se consideró la adherencia a otros fármacos concomitantes administrados para las comorbilidades u otras patologías por no disponer de los registros electrónicos de dispensación de estos fármacos que se realizan en la oficina de farmacia.

Otros aspectos analizados fueron:

- La farmacoterapia no TAR para el tratamiento de las comorbilidades analizadas, definida como la presencia de prescripción en la historia farmacoterapéutica del paciente, bien de Atención Primaria como de otras especialidades médicas

y que se recogen en la aplicación LAMIA. Se registraron los principios activos y el número de fármacos concomitantes.

- Otros tratamientos farmacológicos para patologías no analizadas en el estudio. Al igual que en el caso anterior, se registraron los principios activos y número de fármacos.
- Presencia de coinfección por los virus de la hepatitis B y/o C.

Se analizaron los tratamientos concomitantes al TAR en dos sentidos diferentes. Por una parte, agrupando a los pacientes según la indicación de los fármacos prescritos, sin contabilizar el TAR:

- Pacientes que no recibían ningún fármaco concomitante a excepción del TAR.
- Pacientes en tratamiento para las comorbilidades y factores de riesgo descritos.
- Pacientes en tratamiento para otros procesos.
- Pacientes que recibían tratamiento tanto para las comorbilidades y factores de riesgo descritos como para otros procesos.

Por otra parte, se agrupó a los pacientes según el número de fármacos prescritos sin contabilizar el TAR:

- 1 – 2 fármacos
- 3 – 4 fármacos
- 5 – 6 fármacos
- ≥ 7 fármacos

Se registraron los grupos terapéuticos prescritos con mayor frecuencia para comorbilidades y factores de riesgo no incluidos en el estudio. También se determinó el número de pacientes con algún factor de riesgo y/o comorbilidad que no recibían tratamiento alguno para el mismo.

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de las potenciales interacciones farmacológicas entre el TAR y la medicación concomitante en una subpoblación de pacientes de la

cohorte. Para ello, se seleccionó el subgrupo de pacientes mayores de 60 años, ya que es esperable que el número de medicamentos aumente con la edad, y con ello las potenciales interacciones. Para identificar las potenciales interacciones se empleó la base de datos de la Universidad de Liverpool (HIV Drugs Interactions Liverpool®).

Las interacciones se clasificaron como:

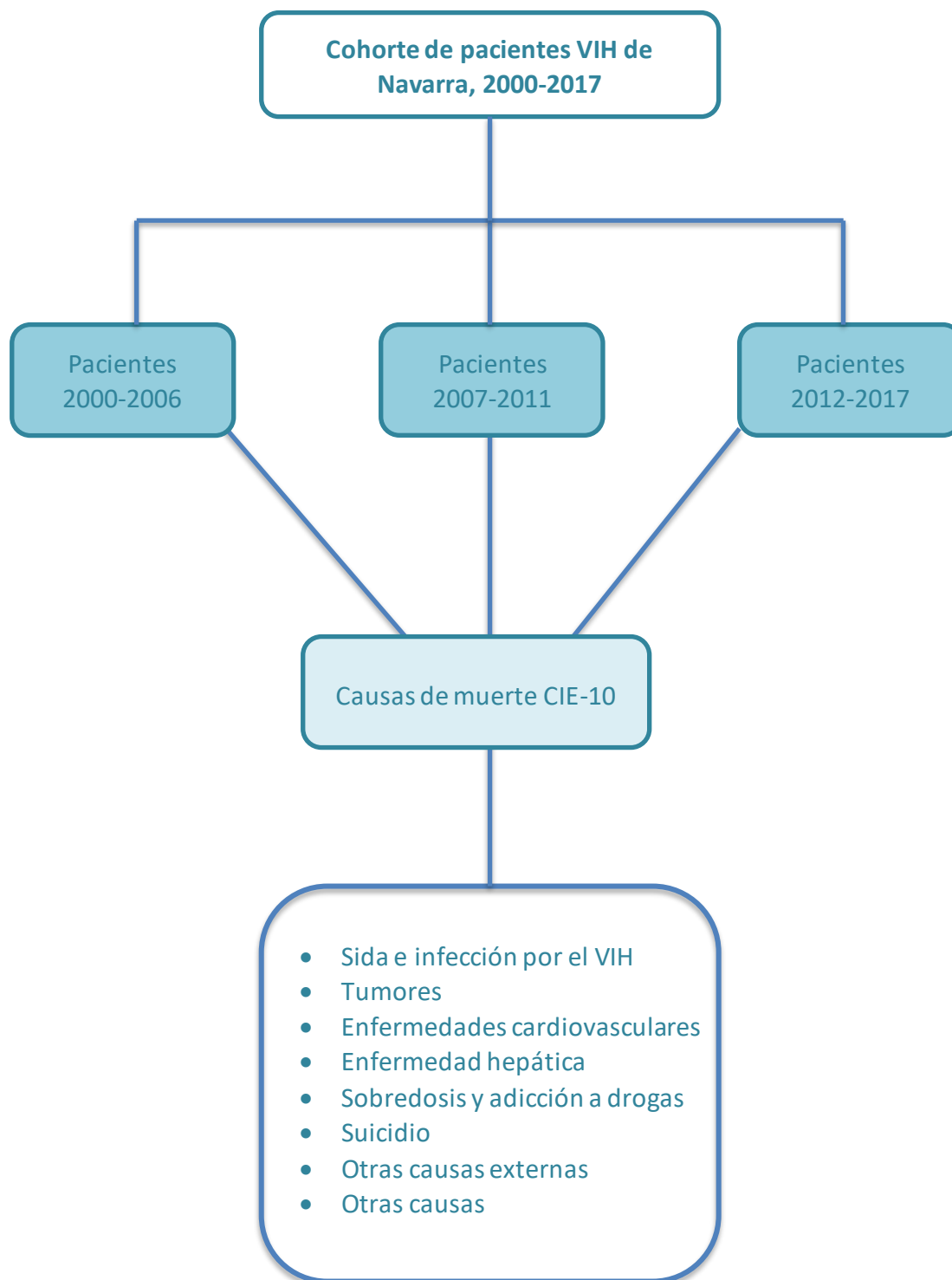
- **Contraindicación:** Fármacos cuya administración simultánea debe evitarse.
- **Interacciones potencialmente moderadas:** Tratamientos que pueden requerir monitorización, modificación de la dosis o momento de la administración.
- **Interacciones posibles débiles:** Se trata de interacciones potenciales, generalmente teóricas que no requieren monitorización o ajuste de dosis.
- **Sin interacción clínicamente significativa.**

Los fármacos que no se encontraban disponibles en la base de datos de la Universidad de Liverpool se valoraron a través de Lexi-comp® con la funcionalidad de interacciones farmacológicas (Lexi-comp®).

Análisis estadístico

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de las características generales de la población de estudio, con el cálculo de frecuencias y proporciones para las variables cualitativas, y medianas y rangos intercuartílicos para las variables cuantitativas. La información se evaluó de forma global y mediante la comparación por grupos de edad (50-59 y ≥60 años). Se realizó un subanálisis evaluando la correlación entre las comorbilidades asociadas a la edad y los factores de riesgo cardiovascular, estratificados de acuerdo a un uso previo o actual de drogas inyectadas o no. La comparación de proporciones se realizó mediante el test Chi-cuadrado (χ^2), y la comparación de medianas mediante la prueba U de Mann-Whitney. La significación estadística se consideró a partir del valor $p < 0.05$.

4.2. Estudio de la mortalidad general y por causas



Análisis de mortalidad y sus causas en la cohorte pacientes VIH de Navarra

La mortalidad se estudió en la cohorte poblacional de personas con infección por el VIH que mantenían residencia en Navarra en cada momento entre los años 2000 y 2017. Esta cohorte es resultado de la vigilancia epidemiológica del VIH que realiza el Instituto de Salud Pública de Navarra, en la cual se recogen de forma activa los diagnósticos de VIH, los diagnósticos de sida y las defunciones. Además, anualmente se cruzan los casos con el registro de mortalidad y con la población residente en Navarra para confirmar el estado vital y la continuidad en la residencia. La vigilancia del VIH en Navarra se inició prospectivamente en 1991, pero retrospectivamente se completaron todos los diagnósticos desde el inicio de la epidemia a partir de las confirmaciones mediante Western blot que constaban en las bases de datos de laboratorio. A partir de entonces, el registro se actualiza de forma activa con los nuevos diagnósticos detectados en los laboratorios y en los servicios clínicos, y se ha complementado con revisiones anuales del conjunto mínimo básico de datos al alta hospitalaria, del registro de casos de sida y del registro de mortalidad. Este sistema de información está sujeto a la Ley Orgánica de Protección de Datos. El presente análisis se limitó a aquellos casos que constaban con residencia habitual en Navarra, incluyendo a las personas inmigrantes empadronadas. El seguimiento de los casos con diagnóstico de VIH se realizó mediante su cruce con los registros de sida de Navarra y nacional, y con el registro de defunciones de Navarra, todos ellos actualizados a diciembre de 2017. En los casos en los que no se detectó el fallecimiento se comprobó si estaban en seguimiento en hospitales de Navarra y su situación en la tarjeta sanitaria de Servicio Navarro de Salud.

Como causa principal de muerte se registró la que constaba en el boletín estadístico de defunción, codificada según la clasificación internacional de enfermedades décima revisión (CIE-10). La CIE-10-ES es la clasificación de referencia en España para la codificación clínica y registro de la morbilidad. Las causas de muerte se agruparon en las siguientes categorías:

- sida e infección por el VIH (B20-B24, R75),
- tumores (C00-D48),
- enfermedades cardiovasculares (I00-I99),

- enfermedad hepática (B15-B19, K70, K73, K74, K769),
- sobredosis y adicción a drogas (F11, F16, F18, F19, X41, X42, X44, X45),
- suicidio (X60-X84),
- otras causas externas (V01-Y89, cuando no estaban incluidos en los apartados anteriores),
- otras causas (todos los códigos no incluidos en las categorías mencionadas).

Las muertes por edema agudo de pulmón u otras causas inespecíficas en usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) son habitualmente revisadas teniendo en cuenta el informe forense.

Análisis estadístico

Para el cálculo de las tasas de mortalidad se tomó como denominador el número de personas año (PA) en seguimiento. El inicio del seguimiento se estableció en la fecha de diagnóstico de la infección por el VIH. Como final del seguimiento se consideró:

- la fecha de muerte en los fallecidos,
- el 31 de diciembre de 2017 en las personas en las que había evidencia que estaban vivas a esa fecha,
- en los restantes casos, la fecha en la que fueron vistos por última vez en el sistema sanitario.

La edad y el diagnóstico de sida se introdujeron en los análisis como variables cambiantes con el tiempo.

El análisis abarcó los años 2000 al 2017, agrupados en tres sexenios. Para las comparaciones de porcentajes se utilizó la prueba de χ^2 y la prueba de Kruskal Wallis para la comparación de medianas. En la comparación de tasas de incidencia se utilizó la prueba exacta a dos colas. La tendencia en porcentajes en el tiempo se evaluó mediante la prueba de χ^2 de tendencia lineal. Los dos últimos sexenios se incluyeron en un análisis para evaluar la asociación del sexo, la edad, la categoría de transmisión, país de origen y el diagnóstico tardío de la infección por VIH con las tasas de mortalidad por VIH/sida y por otras causas. Se aplicaron modelos de regresión de

Poisson para evaluar el efecto aislado de cada variable sobre las tasas de mortalidad y se calcularon razones de tasas (RT) ajustadas con sus intervalos de confianza del 95%.

La mortalidad en la cohorte de personas diagnosticadas con infección VIH fue comparada con la del resto de la población mediante razones de mortalidad estandarizada (RME) ajustadas por sexo y grupos de 10 años de edad. Se obtuvieron los intervalos de confianza del 95% utilizando el método Mid-P exacto.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

La cohorte de pacientes con diagnóstico de VIH en TAR en el Complejo Hospitalario de Navarra a fecha de septiembre de 2016 incluía un total de 820 pacientes, de los cuales, 339 (41%) tenían 50 años o más.

5.1. Análisis de las comorbilidades de los pacientes en TAR

5.1.1. Características sociodemográficas

El análisis de los 339 pacientes se dividió en dos grupos de edad. El primero incluía el intervalo entre 50 y 59 años formado por 277 pacientes (34% de todas las edades) y el segundo con 60 o más años lo componían 62 pacientes (7%).

De los 339 pacientes incluidos en el estudio, el 98% estaba en una franja etárea comprendida entre los 50 y 75 años, presentando únicamente 8 pacientes una edad superior.

El 71% del total de pacientes analizados eran de sexo masculino, un 85% en los mayores de 60 años y un 67% en los de 50-59 años ($p=0,005$). El 10% de los pacientes habían nacido en un país diferente a España.

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes por grupos de edad

	Total N (%)	50-59 años n (%)	≥60 años n (%)	p
Total	339 (100)	277 (100)	62 (100)	
Edad en años, mediana (rango intercuartil)	54 (52-57)	53 (51-55)	66 (61-71)	<0,001
Sexo				0,005
Hombre	240 (71)	187 (67)	53 (85)	
Mujer	99 (29)	90 (33)	9 (15)	
País de nacimiento				0,919
España	305 (90)	249 (90)	56 (90)	
Otro	34 (10)	28 (10)	6 (10)	

5.1.2. Características relacionadas con la infección

El 71% de los pacientes analizados habían sido diagnosticados de VIH hacía más de 15 años. De los pacientes con edad entre 50 y 59 años, más de la mitad se diagnosticaron entre los años 1985 y 1996, a diferencia de los pacientes mayores de 60 años, con un diagnóstico más reciente en su mayoría.

Un 38% se encontraba en estadio C de la enfermedad, proporción similar en ambos grupos de edad.

La vía de transmisión predominante fue la parenteral asociada al uso de drogas inyectadas en el grupo de 50-59 años (62%) y la heterosexual en los de 60 años y más (58%).

Tabla 2. Características de la infección por grupos de edad

	Total N (%)	50-59 años n (%)	≥60 años n (%)	p
Mecanismo de transmisión probable				<0,001
Uso de drogas por vía parenteral	181 (53)	172 (62)	9 (15)	
Heterosexual	97 (29)	61 (22)	36 (58)	
Hombres sexo con hombres	49 (14)	35 (13)	14 (22)	
Transfusión sanguínea	2 (1)	2 (1)	0 (0)	
Desconocido	10 (3)	7 (2)	3 (5)	
Años desde el diagnóstico				<0,001
> 30 años	17 (5)	17 (6)	0 (0)	
20-29 años	189 (56)	169 (61)	20 (32)	
10-19 años	79 (23)	59 (21)	20 (32)	
< 9 años	54 (16)	32 (12)	22 (36)	
Estadio actual de la enfermedad				0,879
A	110 (32)	89 (32)	21 (34)	
B	102 (30)	85 (31)	17 (27)	
C	127 (38)	103 (37)	24 (39)	

La mediana del recuento de CD4 fue de 637 células/mm³, cifra que se redujo con el aumento de la edad sin alcanzar la significación estadística (659 células/mm³ en el grupo de 50-59 años frente a 566 células/mm³ en ≥ 60 años, $p=0,072$). Uno de cada cuatro pacientes tuvo un recuento de CD4 nadir inferior a 100 células/mm³ en algún momento del curso de la infección y un tercio presentaba un cociente CD4/CD8 inferior a 0,5.

El 89% de los pacientes presentaba carga viral indetectable ($CV < 50$ copias/ml), proporción similar entre los dos grupos de edad.

Tabla 3. Parámetros de laboratorio relacionados con la infección según edad

	Total N (%)	50-59 años n (%)	≥ 60 años n (%)	p
CD4, mediana (IR)	637 (445-881)	659 (452-934)	566 (406-789)	0,072
CD4 nadir <100	78 (23)	64 (23)	14 (23)	0,929
CD4/CD8 $\leq 0,5$	110 (32)	84 (30)	26 (42)	0,078
Carga viral del VIH				0,766
< 50 copias/ml	299 (89)	244 (88)	55 (89)	
50-200 copias/ml	21 (6)	18 (7)	3 (5)	
>200 copias/ml	17 (5)	13 (5)	4 (6)	

El 57% de los pacientes presentaba historial de coinfección por el virus de la hepatitis C, siendo la prevalencia superior en el grupo de 50-59 años que en el de los mayores de 60 años (65% frente a 19%, $p < 0,001$). Dos tercios de éstos, habían sido tratados o estaban en tratamiento con antivirales de acción directa en el momento del análisis. La coinfección por el virus de la hepatitis B únicamente estuvo presente en 9 pacientes (3%).

Tabla 4. Historia de coinfecciones por otros virus.

	Total N (%)	50-59 años n (%)	≥60 años n (%)	p
Historia de coinfección con el VHC				<0,001
Sí	193 (57)	181 (65)	12 (19)	
No	146 (43)	96 (35)	50 (81)	
Coinfección por el VHB				0,572
Sí	9 (3)	8 (3)	1 (2)	
No	330 (97)	269 (97)	61 (98)	

5.1.3. Variables asociadas al tratamiento antirretroviral

De los 339 pacientes incluidos en el estudio, el 59% habían iniciado el TAR hacía más de 15 años y un 17% había iniciado en los últimos 4 años.

En el momento del estudio recibían tratamiento con triple terapia 3 de cada 4 pacientes. El resto presentaban opciones de simplificación a monoterapia o biterapia (15%), o se encontraban con terapias de rescate con 4 o más fármacos por fracaso virológico del tratamiento previo (9%). Un 45% de los pacientes recibía un régimen con 3 comprimidos y un 27% con más de 3.

La adherencia al TAR estimada en base a los registros de dispensaciones del Servicio de Farmacia fue superior al 85% en un 85% de los pacientes. En el 65% la adherencia estuvo por encima del 95%, siendo mejor (79%) en mayores de 60 años que menores de esta edad (62%), aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística ($p=0,072$).

Las mutaciones de resistencia a IP estuvieron presentes en 21 pacientes.

Tabla 5. Variables del tratamiento antirretroviral

	Total N (%)	50-59 años n (%)	≥60 años n (%)	p
Año de inicio del primer tratamiento				0,001
> 15 años	199 (59)	169 (61)	30 (48)	
10-14 años	44 (13)	40 (14)	4 (7)	
5-9 años	39 (11)	23 (8)	16 (26)	
1-4 años	50 (15)	40 (15)	10 (16)	
< 1 año	7 (2)	5 (2)	2 (3)	
Tratamiento antirretroviral actual				0,826
≥4 fármacos	32 (9)	28 (10)	4 (6)	
Triterapia	256 (76)	207 (75)	49 (79)	
Biterapia	41 (12)	34 (12)	7 (11)	
Monoterapia	10 (3)	8 (3)	2 (3)	
Pill burden TAR				0,974
1	43 (13)	35 (13)	8 (13)	
2	52 (15)	42 (15)	10 (16)	
3	154 (45)	125 (45)	29 (47)	
>3	90 (27)	75 (27)	15 (24)	
Adherencia				0,072
>95%	221 (65)	172 (62)	49 (79)	
85-95%	66 (20)	58 (21)	8 (13)	
<85%	45 (13)	40 (14)	5 (8)	
No valorable	7 (2)	7 (3)	0 (0)	

Las opciones terapéuticas más empleadas fueron RAL asociado a ABC/3TC ó TDF/FTC, y DRV/r asociado a TDF/FTC ó a ABC/3TC, siendo esta última opción la predominante en

el grupo mayor de 60 años. El comprimido único de EFV/TDF/FTC fue otra de las opciones terapéuticas mayoritarias, que recibieron 21 pacientes.

Tabla 6. Regímenes terapéuticos más frecuentes

	Total N (%)	50-59 años n (%)	≥60 años n (%)
ABC/3TC+RAL	29 (9)	26 (9)	3 (5)
TDF/FTC+DRV/r	24 (7)	23 (8)	1 (2)
TDF/FTC+RAL	28 (8)	23 (8)	5 (8)
ABC/3TC+DRV/r	24 (7)	18 (6)	6 (10)
EFV/TDF/FTC	21 (6)	16 (6)	5 (8)

5.1.4. Comorbilidades y factores de riesgo asociados

El 52% de los pacientes de la cohorte presentaba al menos una de las comorbilidades analizadas, y el 78% tenían como mínimo uno de los factores de riesgo. Las comorbilidades más prevalentes fueron la cirrosis (19%), enfermedad respiratoria crónica (13%), diabetes mellitus (11%) y enfermedad cardiovascular (11%). La proporción de pacientes con un grado de fibrosis compatible con cirrosis fue mayor en el grupo de 50-59 años que en el de mayores de 60 años (23% frente a 5%, $p=0,001$), coincidiendo con la mayor presencia de coinfección por el virus de la hepatitis C. La exclusión del análisis de la cirrosis más relacionada con la vía de contagio que con la edad en sí misma, supondría un cambio en la frecuencia de comorbilidad donde un 38% presentaría al menos una comorbilidad en el grupo de 50 a 59 años frente al 51% en los mayores de 60 años ($p=0,078$), diferencias que estarían cercanas a la significación estadística. El patrón etéreo se modificó para los eventos cardiovasculares, cuya prevalencia fue mayor en los pacientes de mayor edad (8% frente a 23%, $p=0,001$), y para los cánceres, aunque en este segundo caso no alcanzó la significación estadística (7% frente a 15%, $p=0,063$).

La presencia de una determinada comorbilidad o factor de riesgo, se registró sin considerar el grado. Sin embargo, estas diferencias pueden llegar a ser patentes. Si tomamos por ejemplo la enfermedad renal, presente en 28 de los 339 pacientes,

únicamente 11 de ellos presentan un filtrado glomerular por debajo de 40 ml/min, por lo que dos de cada 3 pacientes afectados por esta comorbilidad, lo estarían de forma moderada.

Tabla 7. Comorbilidades de los pacientes VIH positivo en TAR con edad ≥ 50 años.

	Total N (%)	50-59 años n (%)	≥ 60 años n (%)	p	UDVP N (%)	No UDVP N (%)	p
Total	339	277	62		181	158	
Número de comorbilidades				0,837			0,329
0	161 (48)	134 (49)	27 (43)		78 (43)	83 (53)	
1	116 (34)	92 (33)	24 (39)		66 (36)	51 (32)	
2	48 (14)	39 (14)	9 (15)		29 (16)	19 (12)	
3 o más	14 (4)	12 (4)	2 (3)		8 (5)	5 (3)	
Tipo de comorbilidad							
Cirrosis	66 (19)	63 (23)	3 (5)	0,001	50 (28)	16 (10)	<0,001
Enf. respiratoria crónica	44 (13)	40 (14)	4 (6)	0,091	26 (14)	18 (11)	0,417
Diabetes mellitus	37 (11)	28 (10)	9 (15)	0,314	19 (10)	18 (11)	0,792
Cardiovascular	36 (11)	22 (8)	14 (23)	0,001	17 (9)	19 (12)	0,433
Cáncer	30 (9)	20 (7)	9 (15)	0,063	14 (8)	15 (9)	0,564
Enfermedad renal	28 (8)	21 (8)	7 (11)	0,338	15 (8)	13 (8)	0,984
Ósea	18 (5)	16 (6)	2 (3)	0,418	8 (4)	10 (6)	0,434

Los pacientes que habían tenido una historia de consumo de drogas por vía parenteral presentaron mayor frecuencia de cirrosis que el resto (28% frente a 10%, $p < 0,001$), pero no difirieron en la frecuencia de otras comorbilidades.

Un total de 29 pacientes (9%) presentaron un diagnóstico de cáncer a lo largo de su vida y 7 de estos cánceres eran definitivos de sida: 4 linfomas no Hodgkin y 3 sarcomas de Kaposi. Entre los 23 tumores no definitivos de sida se diagnosticaron 3 linfomas de Hodgkin, 3 hepatocarcinomas, 2 cánceres anales y un cáncer de pulmón. Otros cánceres presentes fueron 4 de cabeza y cuello, 3 ginecológicos, 2 de mama, vejiga y próstata, y un carcinoma basocelular. Uno de los pacientes presentó dos tipos de cáncer diferentes.

El 22% de los pacientes no presentaba ningún factor de riesgo cardiovascular y un 56% eran no fumadores. El tabaquismo fue más frecuente entre los pacientes de 50-59 años que en los mayores de 60 años (42% frente a 26%, $p = 0,045$). Por el contrario, la dislipemia (52% frente a 71%, $p = 0,007$) y la hipertensión (27% frente a 53%, $p < 0,001$) fueron más frecuentes en mayores de 60 años. El 9,5% presentó lipodistrofia siendo más frecuente en el grupo de pacientes mayores de 60 años (22,5% frente a 6,5%, $p = 0,0001$).

Entre los pacientes con historia de uso de drogas inyectadas había una mayor prevalencia de fumadores (43% frente a 23%, $p < 0,001$), pero la prevalencia de dislipemia fue menor que en el resto de pacientes (49% frente a 66%, $p = 0,001$).

Tabla 8. Factores de riesgo de los pacientes VIH positivo en TAR con edad \geq 50 años.

Número de factores de riesgo	Total N (%)	50-59 años n (%)	\geq 60 años n (%)	p	UDVP N (%)	NO UDVP N (%)	p
0	74 (22)	63 (23)	11 (18)	0,673	41 (23)	33 (21)	0,884
1	132 (39)	108 (39)	24 (39)		72 (40)	59 (38)	
2	112 (33)	88 (32)	24 (39)		57 (31)	56 (35)	
3	21 (6)	18 (6)	3 (4)		11 (6)	10 (6)	
Tabaco				0,045			<0,001
No	192 (56)	151 (54)	41 (66)		97 (54)	111 (70)	
Fumador	131 (39)	115 (42)	16 (26)		79 (43)	36 (23)	
Exfumador	16 (5)	11 (4)	5 (8)		5 (3)	11 (7)	
Dislipemia	188 (55)	144 (52)	44 (71)	0,007	88 (49)	105 (66)	0,001
Hipertensión	107 (32)	74 (27)	33 (53)	<0,001	47 (26)	48 (30)	0,367

5.1.5. Tratamientos concomitantes

Del total de pacientes VIH en TAR, 144 (42%) recibían tratamiento para alguna de las comorbilidades o factores de riesgo analizados en el estudio, y 98 (29%) recibían farmacoterapia para otros procesos no analizados en este trabajo. Un 44% de los pacientes se encontraba en tratamiento con 3 o más fármacos al día excluyendo el TAR.

Cuando se analizan estos tratamientos concomitantes, se observó que el 44% (150/339) de los pacientes se encontraban en tratamiento con 3 o más fármacos excluyendo el TAR. De éstos, el 35% (52/150) recibían únicamente tratamiento para las comorbilidades analizadas, cifra que aumentaba al 75% (112/150) cuando se consideraban además otras patologías no analizadas en el estudio (mayoritariamente psicofármacos, tratamiento para patologías digestivas o analgésicos). El 25% (38/150) restante, recibía tratamiento únicamente para los factores de riesgo cardiovascular. Entre los 188 pacientes con dislipemia el 51% (95/188) no recibían tratamiento específico, y entre los 107 pacientes con hipertensión arterial, el 33% (46/107) no recibían tratamiento para ello. Aproximadamente la mitad de los pacientes sin intervención farmacológica para la alteración del perfil lipídico (55/95) presentaban elevaciones moderadas de los parámetros correspondientes al perfil lipídico: colesterol total >240 mg/dL y/o triglicéridos en sangre >500 mg/dL y/o LDL >160 mg/dL. Además, 5 pacientes presentaban cifras de presión arterial $\geq 180/110$ mmHg.

Los pacientes con antecedente de uso de drogas inyectadas no difirieron significativamente del resto en el número de comorbilidades, de factores de riesgo ni en la carga farmacológica.

Tabla 9. Tratamientos concomitantes y número total de fármacos para las comorbilidades, factores de riesgo (FR) y otras patologías

	Total N (%)	50-59 años n (%)	≥60 años n (%)	p	UDVP N (%)	No UDVP N (%)	p
Tratamientos concomitantes				0,030			0,067
Ninguno	97 (29)	86 (31)	11 (18)		52 (29)	45 (28)	
Comorbilidades y FR	27 (8)	22 (8)	5 (8)		14 (8)	9 (6)	
Otras patologías	98 (29)	83 (30)	15 (24)		74 (41)	49 (31)	
Comorbilidades, FR y otras patologías	117 (34)	86 (31)	31 (50)		41 (22)	55 (35)	
Nº total fármacos administrados excluyendo TAR				0,213			0,564
0	97 (29)	86 (31)	11 (18)		52 (29)	45 (29)	
1-2	92 (27)	75 (27)	17 (27)		51 (28)	41 (26)	
3-4	55 (16)	39 (14)	16 (26)		27 (15)	28 (18)	
5-6	48 (14)	40 (15)	8 (13)		22 (12)	26 (16)	
≥ 7	47 (14)	37 (13)	10 (16)		29 (16)	18 (11)	

5.1.6. Interacciones farmacológicas en pacientes mayores de 60 años

Se analizaron un total de 512 combinaciones de fármacos incluyendo el TAR y tratamientos concomitantes que pudieran ocasionar interacciones en los pacientes con 60 años o más y se encontró información documentada de 125 (24%) interacciones en las bases de datos de la Universidad de Liverpool y Lexi-comp®. El resto se limitaron a interacciones teóricas de las que no existía evidencia sólida.

Se observaron 2 interacciones que contraindicaban la coadministración del TAR y el fármaco:

- Darunavir/r-fenobarbital. El fenobarbital puede reducir la concentración plasmática del sustrato darunavir por inducción del metabolismo, dando lugar a la posibilidad de fracaso terapéutico del sustrato. Según la ficha técnica europea, darunavir, administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir no se debe administrar en combinación con fenobarbital. En cambio, la ficha técnica americana permite la asociación con estrecha monitorización de los niveles y la toxicidad de fenobarbital. El paciente estaba controlado con este antiepiléptico, y se monitorizó tanto la eficacia de darunavir/r como los niveles plasmáticos del fenobarbital.
- Darunavir/r-quetiapina. Darunavir y ritonavir como inhibidores potentes del CYP3A4 pueden aumentar la concentración sérica de la quetiapina y, como consecuencia, aumentar el riesgo de efectos adversos. La quetiapina puede prolongar el intervalo QT y se han descrito casos de toxicidad (coma, sedación excesiva, aumento de peso y priapismo) con la combinación, aunque probablemente se debiera a la falta de ajuste de la dosis de quetiapina al iniciar el IP. La ficha técnica española contraindica la asociación de quetiapina con IP. En cambio, la FDA permite la asociación con reducción de la dosis de quetiapina.

El paciente se encontraba en tratamiento estable con dosis bajas de quetiapina.

Las interacciones más frecuentes dentro de las potencialmente moderadas fueron:

- ritonavir-atorvastatina presente en 6 pacientes, donde los inhibidores de la proteasa inhiben el metabolismo y la eliminación de atorvastatina, aumentando su concentración y el riesgo de sufrir miopatía y rabdomiolisis.
- atazanavir-atorvastatina presente en 4 pacientes, donde el motivo de la interacción sería el mismo que en el caso de ritonavir-atorvastatina.
- ritonavir-mirtazapina presente en 3 pacientes, donde la administración conjunta disminuye el metabolismo de la mirtazapina, aumentando las concentraciones séricas, y pudiendo ser necesaria una reducción de la dosis.

El resto de interacciones se clasificaron como débiles y no tenían repercusión clínica (Anexo 1).

El 44% de los pacientes no presentaron ninguna interacción farmacológica y entre las observadas no fue necesario realizar ningún cambio de tratamiento ni ajuste de dosis, únicamente la monitorización.

5.2. Mortalidad en personas con diagnóstico de infección VIH, 2000-2017

Se analizó la mortalidad de la población con diagnóstico de infección por VIH residente en Navarra entre 2000 y 2017, evaluando su magnitud, tendencia, algunos factores asociados, las causas de defunción y el exceso de mortalidad con respecto a la población general de igual sexo y edad.

5.2.1 Características sociodemográficas de la cohorte analizada por sexenios

El número de personas vivas con diagnóstico de infección por el VIH residentes en Navarra aumentó de 899 en el periodo 2000-2005 a 1107 en 2012-2017. La proporción de mujeres fue de aproximadamente un tercio en los tres periodos.

Las infecciones relacionadas con el uso de drogas por vía parenteral descendieron del 66,2% al 42,3%, aumentando las que se habían producido por transmisión sexual entre hombres que mantienen sexo con hombres de un 7,3% a un 20,9%, y en relaciones heterosexuales de 22,9% a 31,7%.

En la comparación entre los periodos 2000-2005 y 2012-2017 se constató un aumento de la mediana de edad en 10 años, de 37 a 47 años, el tiempo desde el diagnóstico aumentó de 9 a 15 años, la proporción de pacientes con diagnóstico de sida descendió de 30,4% a 24,8%, y la de pacientes con anticuerpos positivos para el virus de la hepatitis C de 36,5% a 27,7%, con los descensos más pronunciados en el último periodo. La proporción de la población inmigrante se ha triplicado, de 6% a 20,2%.

La tasa de mortalidad por todas las causas en la población con diagnóstico de infección por el VIH ha descendido progresivamente desde 30,5 por 1000 personas año en el periodo de 2000-2005, a 24,2 en 2006-2011 y a 19,8 en 2012-2017.

Tabla 10. Características sociodemográficas de las personas en seguimiento 2000-2017

	2000-2005	2006-2011	2012-2017
Personas en seguimiento	899	973	1107
Sexo (%)			
Hombres	600 (66,7)	634 (65,2)	740 (66,8)
Mujeres	299 (33,3)	339 (34,8)	367 (33,2)
Vías de transmisión			
Uso de drogas inyectadas	595 (66,2)	525 (54,0)	468 (42,3)
Hombres homosexuales	66 (7,3)	115 (11,8)	231 (20,9)
Heterosexual	200 (22,3)	282 (29,0)	351 (31,7)
Otras	38 (4,2)	51 (5,2)	57 (5,1)
Edad, mediana (IR) en años	37 (32-41)	43 (38-47)	47 (39-52)
Tiempo del diagnóstico	9 (5-13)	13 (5-18)	15 (4-22)
Diagnósticos de SIDA (%)	273 (30,4)	288 (29,6)	274 (24,8)
Ac HVC positivo	328 (36,5)	325 (33,4)	307 (27,7)
Inmigrantes	54 (6,0)	132 (13,6)	224 (20,2)
Personas-año seguimiento	4420	4880	5600
Muertes, número (%)	135 (15,0)	118 (12,1)	111 (10,0)
Mortalidad por 1000 PA	30,5	24,2	19,8

Entre los periodos 2000-2005 y 2012-2017 la tasa de mortalidad por todas las causas ajustada por sexo, edad, procedencia geográfica y antecedente de uso de drogas inyectadas descendió un 49% (RT= 0,51; CI 95% 0,37-0,68; $p<0,0001$). La tasa de mortalidad no ajustada relacionada con el VIH descendió de 19,9 a 7,5 por 1000 PA, y en el análisis ajustado se observó un descenso del 68% (RT=0,32; CI 95% 0,21-0,49; $p<0,0001$). La tasa de mortalidad por todas las causas distintas a VIH no ajustada aumentó ligeramente desde 10,6 en 2000-2005 a 12,3 por 1000 PA en 2012-2017. Sin embargo, en el análisis ajustado se observó un descenso del 22% no estadísticamente significativo (RT=0,78; CI 95% 0,50-1,23; $p=0,2840$). En el análisis por grupos

específicos de causas no VIH, en ninguna de ellas las tasas experimentaron cambios estadísticamente significativos entre el primer y último periodo, si bien destaca el descenso en la mortalidad por sobredosis y adicción a drogas que pasó de 3,2 a 0,6 por 1000 PA.

Los cambios en las causas de mortalidad han producido algunos cambios en el peso relativo de las distintas causas de muerte en personas diagnosticadas de infección por el VIH. Las muertes relacionadas con la infección VIH pasaron del 65,2% al 37,8%, las debidas a sobredosis o adicción a drogas perdieron peso relativo (de 10,4% a 2,7%), y por el contrario ganaron peso relativo en la mortalidad los cánceres no diagnósticos de sida (de 8,1% a 22,5%), las enfermedades cardiovasculares (de 5,9% a 9,9%) y las otras causas (de 3,7% a 18%).

Tabla 11. Número de muertes, tasas de mortalidad por 1000 personas año y porcentaje respecto al total de muertes en cada periodo, según periodo y causas de defunción

Causa de muerte	2000-2005			2006-2011			2012-2017			2012-2017 frente 2000-2005*		
	N	Tasa	%	N	Tasa	%	N	Tasa	%	RT	IC 95%	P-valor
Mortalidad por VIH	88	19,9	65,2	64	13,1	54,2	42	7,5	37,8	0,32	0,21-0,49	<,0001
Mortalidad por causa no VIH	47	10,6	34,8	54	11,0	45,8	69	12,3	62,2	0,78	0,50-1,23	0,2840
Cáncer no defintorio de sida	11	2,5	8,1	23	4,7	19,5	25	4,5	22,5	1,02	0,45-2,32	0,9549
Enfermedad cardiovascular	8	1,8	5,9	6	1,3	5,1	11	2,0	9,9	0,47	0,19-1,67	0,3054
Sobredosis o adicción a drogas	14	3,2	10,4	6	1,3	5,1	3	0,6	2,7	0,32	0,07-1,49	0,453
Suicidio	6	1,4	4,4	2	0,4	1,7	6	1,1	5,4	0,80	0,19-3,47	0,7676
Otras causas externas	3	0,7	2,2	3	0,6	2,5	4	0,7	3,6	1,07	0,14-8,09	0,9501
Otras causas no incluidas en otros apartados	5	1,1	3,7	14	2,9	11,9	20	3,6	18,0	2,02	0,67-6,09	0,2130
Total	135	30,5	100	118	24,1	100	111	19,7	100	0,51	0,37-0,68	<,0001

RT, razón de tasas de mortalidad ajustadas por edad y sexo. IC, intervalo de confianza.

*Comparación de las tasas de mortalidad en los periodos 2012-2017 frente 2000-2005 ajustando por edad, sexo, país de origen y antecedente de uso de drogas inyectadas.

5.7.2. Factores asociados con la mortalidad en personas con diagnóstico de VIH

Entre 2006 y 2017 se produjeron un total de 229 muertes, 21,8 por 1000 PA. Algo más de la mitad de las muertes fueron debidas a causas no relacionadas con la infección por VIH (54,6%) y este porcentaje fue superior en pacientes mayores de 45 años, en hombres que tenían sexo con hombres y en el último periodo analizado (2012-2017). La tasa de mortalidad fue mayor en hombres que en mujeres, y aumentó con la edad. Además, la mortalidad fue mayor en población nativa, en los que tenían antecedente de uso de drogas inyectadas, en personas diagnosticadas simultáneamente de VIH y sida, en las que habían sido diagnosticadas de VIH hacía menos de 10 años y en aquellas que estaban coinfectadas con el virus de la hepatitis C (Tabla 12).

En el análisis multivariante de la cohorte de pacientes diagnosticados de VIH durante el periodo 2006-2017, se observaron como factores asociados independientemente a una mayor mortalidad por todas las causas: tener una edad superior a 55 años (RT= 2,20; $p=0,0005$), un diagnóstico simultáneo de VIH y sida (RT=2,43; $p<0,0001$) y la coinfección con el virus de la hepatitis C (RT=1,40; $p=0,0272$). Por otro lado, la vía de transmisión asociada a hombres que mantienen sexo con hombres y proceder de países diferentes a España se asoció con un riesgo de muerte menor. La mortalidad relacionada con el VIH se asoció principalmente al diagnóstico simultáneo de VIH y sida (RT=3,87; $p<0,0001$), y la mortalidad por causas ajenas al VIH aumentó con la edad mayor de 55 años (RT=3,25; $p<0,0001$) (Tablas 13 y 14).

Tabla 12. Factores predictivos de la mortalidad por todas las causas en el periodo 2006-2017

	Personas año	N	Tasa*	Razón tasas cruda	IC 95%	Razón tasas ajustada **	IC 95%	P
Sexo								
Hombre	6768	163	24,1	1		1		
Mujer	3712	66	17,8	0,74	0,55 – 0,98	0,82	0,61 – 1,11	0,2051
Edad								
< 35 años	1351	18	13,3	0,78	0,46 – 1,33	1,22	0,70 – 2,14	0,4790
35-44 años	3401	58	17,0	1		1		
45-54 años	4579	108	23,6	1,38	1,01 – 1,90	1,26	1,90 – 1,77	0,1760
≥ 55 años	1148	45	39,2	2,30	1,56 – 3,39	2,20	1,41 – 3,42	0,0005
Vía de transmisión								
Uso de drogas inyectadas	5390	145	26,9	1		1		
Hombres homosexuales	1462	18	12,3	0,46	0,28 – 0,75	0,43	0,25 – 0,74	0,0023
Heterosexual	3074	56	18,2	0,68	0,50 – 0,92	0,75	0,52 – 1,10	0,1387
Otros	554	10	18,1	0,67	0,35 – 1,27	0,80	0,40 – 1,58	0,5139
País de origen								
España	8871	216	24,3	1		1		
Inmigrantes	1609	13	8,1	0,33	0,19 – 0,58	0,48	0,26 – 0,88	0,0179
Diagnóstico de VIH								
Previo al diagnóstico de sida	9590	189	19,7	1		1		
Simultáneo al sida	890	40	44,9	2,28	1,62 – 3,21	2,43	1,67 – 3,54	<,0001
Tiempo desde el diagnóstico								
<10 años	9134	207	22,7	1		1		
≥10 años	1346	22	16,3	1,54	1,19 – 2,00	1,40	1,04 – 1,89	0,0272
Anti-HCV positivos								
No	7098	132	18,6	1		1		
Sí	3382	97	26,7	0,82	0,63 – 1,06	0,82	0,62 – 1,08	0,1555
Periodo								
2006-2011	4880	118	24,2	1		1		
2012-2017	5600	111	19,8	0,74	0,55 – 0,98	0,82	0,61 – 1,11	0,2051
Total	10480	229	21,8					

*Tasas por 1000 personas año

**Resultados de modelos ajustados por regresión de Poisson

Tabla 13. Factores predictivos de la mortalidad por causas relacionadas con el VIH en el periodo 2006-2017

	Persona año	N	Tasa*	Razón tasas ajustada **	IC 95%	P
Sexo						
Hombre	6768	71	10,5	1		
Mujer	3712	33	8,9	0,85	0,55 – 1,31	0,4566
Edad						
< 35 años	1351	13	9,6	1,81	0,90 – 3,64	0,0947
35-44 años	3401	32	9,4	1		
45-54 años	4579	45	9,8	1,01	0,63 – 1,63	0,9603
≥ 55 años	1148	14	12,2	1,31	0,65 – 2,61	0,4517
Vía de transmisión						
Uso de drogas inyectadas	5390	68	12,6	1		
Hombres homosexuales	1462	7	4,8	0,32	0,14 – 0,74	0,0081
Heterosexual	3074	24	7,8	0,67	0,39 – 1,15	0,1476
Otros	554	5	9,0	0,69	0,26 – 1,85	0,4653
País de origen						
España	8871	98	11,0	1		
Inmigrantes	1609	6	3,7	0,39	0,16 – 0,97	0,0421
Diagnóstico de VIH						
Previo al diagnóstico de sida	9590	82	8,6	1		
Simultáneo al sida	890	22	24,7	3,87	2,32 – 6,46	<,0001
Tiempo desde el diagnóstico						
<10 años	9134	94	10,3	1		
≥10 años	1346	10	7,4	1,38	2,89 – 2,14	0,1450
Anti-HCV positivos						
No	7098	60	8,5	1		
Sí	3382	44	13,0	0,65	0,43 – 0,99	0,0467
Periodo						
2006-2011	4880	63	12,9	1		
2012-2017	5600	41	7,3	0,85	0,55 – 1,31	0,4566
Total	10480	104	9,9			

*Tasas por 1000 personas año

**Resultados de modelos ajustados por regresión de Poisson

Tabla 14. Factores predictivos de la mortalidad por causas no relacionadas con el VIH en el periodo 2006-2017

	Persona año	N	Tasa *	%**	Razón tasas ajustada ***	IC 95%	P
Sexo							
Hombre	6768	92	13,6	56,4	1		
Mujer	3712	33	8,9	50,0	0,79	0,52 – 1,20	0,2684
Edad							
< 35 años	1351	5	3,7	27,8	0,67	0,25 – 1,81	0,4346
35-44 años	3401	26	7,6	44,8	1		
45-54 años	4579	63	13,8	58,3	1,57	0,97 – 2,55	0,0689
≥ 55 años	1148	31	27,0	68,9	3,25	1,80 – 5,87	<,0001
Vía de transmisión							
Uso de drogas inyectadas	5390	77	14,3	53,1	1		
Hombres homosexuales	1462	11	7,5	61,1	0,57	0,28 – 1,15	0,1164
Heterosexual	3074	32	10,4	57,1	0,85	0,51 – 1,42	0,5405
Otros	554	5	9,0	50,0	0,88	0,34 – 2,26	0,7841
País de origen							
España	8871	118	13,3	54,6	1		
Inmigrantes	1609	7	4,4	53,8	0,57	0,25 – 1,29	0,1763
Diagnóstico de VIH							
Previo al diagnóstico de sida	9590	107	11,2	56,6	1		
Simultáneo al sida	890	18	20,2	45,0	1,55	0,89 – 2,71	0,1231
Tiempo desde el diagnóstico							
<10 años	9134	113	12,4	54,6	1		
≥10 años	1346	12	8,9	54,5	1,43	0,94 – 2,16	0,0924
Anti-HCV positivos							
No	7098	72	10,1	54,5	1		
Sí	3382	53	15,7	54,6	0,99	0,68 – 1,44	0,9486
Periodo							
2006-2011	4880	55	11,3	46,6	1		
2012-2017	5600	70	12,5	63,1	0,79	0,52 – 1,20	0,2684
Total	10480	125	11,9	54,6			

*Tasas por 1000 personas año

**Porcentaje respecto a las muertes por todas las causas

***Resultados de modelos ajustados por regresión de Poisson

5.7.3. Comparación de la mortalidad con la población general

En el periodo 2000-2005 la mortalidad en personas con VIH fue 18,8 (IC 95% 15,8-22,1) veces superior que en la población general de la misma edad y sexo. En el periodo 2012-2017 esta diferencia con la población general se redujo a casi la mitad, pero continuaba siendo 9,7 (IC 95% 7,8-11,4) veces mayor (Tabla 15). Una vez excluidas las muertes relacionadas con VIH, la mortalidad se mantenía 6,5 veces superior a la de la población general en el primer periodo y 5,9 veces superior en el último periodo analizado. Este exceso de mortalidad en la población VIH comparado con la población general fue más pronunciado en el sexo femenino y en la población menor de 45 años.

Entre las personas con infección por el VIH y antecedente de uso de drogas por vía parenteral, la mortalidad en el periodo inicial fue casi 28 veces mayor que la de la población general, y se redujo a 16,5 veces en el último periodo analizado. Excluyendo a las personas con antecedente de uso de drogas inyectadas, la infección por VIH siguió estando asociada una mortalidad 6 veces mayor que la de la población general en el periodo 2012 a 2017.

Tabla 15. Mortalidad estandarizada de la población infectada por VIH comparada con la población general sin infección, Navarra, España 2000-2017

	Muertes observadas	Muertes esperadas	Tasa de mortalidad estandarizada	IC 95%*
Todas las causas de muerte				
2000-2005	135	7,2	18,8	15,8-22,1
2006-2011	118	11,0	10,7	8,9-12,8
2012-2017	111	11,7	9,5	7,8-11,4
Muertes no VIH				
2000-2005	47	7,2	6,5	4,9-8,6
2006-2011	54	11,0	4,9	3,7-6,4
2012-2017	69	11,7	5,9	4,6-7,4
Hombres				
2000-2005	100	6,3	15,9	13,0-19,3
2006-2011	90	9,5	9,4	7,6-11,5
2012-2017	73	10,0	7,2	5,8-9,1
Mujeres				
2000-2005	35	0,9	38,1	26,9-52,3
2006-2011	28	1,5	19,0	12,8-27,0
2012-2017	38	1,6	23,2	16,6-31,5
<45 años				
2000-2005	108	3,8	28,3	23,4-34,1
2006-2011	49	2,2	21,8	16,3-28,5
2012-2017	19	0,7	25,9	16,0-39,7
≥45 años				
2000-2005	27	3,4	8,0	5,4-11,5
2006-2011	69	8,8	7,9	6,2-9,9
2012-2017	92	11,0	8,4	6,8-10,2
No usuarios de drogas inyectadas				
2000-2005	35	3,5	9,9	7,0-13,6
2006-2011	39	6,1	6,4	4,6-8,7
2012-2017	45	7,5	6,0	4,4-8,0
Usuarios de drogas inyectadas				
2000-2005	100	3,6	27,5	22,5-33,3
2006-2011	79	4,9	16,0	12,8-19,9
2012-2017	66	4,2	15,7	12,2-19,8

6. DISCUSIÓN

Cerca de la mitad de los pacientes con diagnóstico de infección por el VIH en seguimiento en el Complejo Hospitalario de Navarra en 2017 presentan una edad superior a los 50 años, de los que más del 70% contrajeron la infección con anterioridad al año 2000. Estas cifras, en consonancia con lo publicado por la literatura, ponen de manifiesto un envejecimiento de los pacientes con infección por el VIH, derivado del control inmunoviológico que ha aportado el TAR y que lleva asociado un aumento de la esperanza de vida (Schouten 2014, Documento de consenso Gesida 2015, Blanco 2010). Un aspecto sociodemográfico que llama la atención es el predominio del uso de drogas por vía parenteral como vía de contagio en el grupo de 50-59 años, muy superior al de otros estudios (Levy 2017, Gunter 2018) y que coincide con las cohortes de nacimiento que más se infectaron por este mecanismo de transmisión en España (Castilla 1997a y 2006). Este hecho explica también el alto porcentaje de coinfección por virus C (57%), muy superior al descrito en otros lugares que lo sitúan entre 17-35% (Sico 2015, Hasse 2011, Shahmanesh 2016).

Aunque uno de cada 3 pacientes de nuestro estudio se encontraba en estadio C de la enfermedad, los valores medios de linfocitos CD4 en el momento del análisis fueron elevados (637 células/mm³), y sólo el 6% de los pacientes presentaba una cifra de CD4 menor a 200 células/mm³. En este sentido, la proporción de pacientes con carga viral detectable fue muy reducida si se compara con otros estudios (Guaraldi 2011, Levy 2017), lo que puede estar en relación con el alto grado de adherencia al TAR. A pesar de este buen control inmunoviológico, un porcentaje no despreciable de los pacientes, tanto en el grupo de mayores de 60 años como en el de menor edad, presentaba un cociente CD4/CD8 $\leq 0,5$. Este hecho parece indicar un envejecimiento más precoz en el paciente VIH ya que en personas sin esta infección la inversión del cociente CD4/CD8 se asocia con deterioro y envejecimiento del sistema inmunitario, considerándose un factor predictor de enfermedades propias de la edad y de mortalidad.

Los dos grupos de edad considerados presentaron comorbilidades y factores de riesgo en una proporción elevada y parecida, pero el tipo concreto de comorbilidades y

factores de riesgo fue diferente según la edad. El grupo de mayores de 60 años presentó mayor frecuencia de enfermedad cardiovascular y de cáncer, mientras que la cirrosis fue más frecuente en pacientes de 50 a 59 años. Aunque el grado de fibrosis progresa con el paso del tiempo, la mayor proporción de pacientes con antecedente de uso de drogas inyectadas y de coinfección por el virus de la hepatitis C en el grupo de 50 a 59 años, podría explicar la mayor frecuencia de cirrosis en este grupo. La exclusión del análisis de esta variable, supondría un cambio en las cifras globales reduciendo el grado de comorbilidad sobre todo en el grupo de pacientes de 50 a 59 años. La coinfección con el virus de la hepatitis B estuvo presente únicamente en un 3% de la cohorte, lo que se explica porque esta infección se cronifica en un porcentaje mucho menor que la hepatitis C. También ha podido influir la introducción de la vacuna frente al virus de la hepatitis B en el calendario vacunal infantil universal desde 1992-1996 (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar). La presencia de factores de riesgo afecta a una alta proporción de pacientes, donde únicamente la cuarta parte estaba libre de alguno de los factores evaluados (dislipemia, HTA o tabaquismo). El grupo de edad superior a 60 años presentó una mayor proporción de pacientes con dislipemia e HTA, con diferencias estadísticamente significativas.

La comparación de nuestros resultados con los ya publicados en la literatura entraña gran dificultad, no solo por las diferencias entre las poblaciones estudiadas, sino también por diferencias metodológicas, incluso en la propia definición de comorbilidad o factor de riesgo. Muchos de los trabajos publicados sobre envejecimiento y patologías asociadas incluyen comorbilidades y factores de riesgo de forma conjunta (Nlooto 2017, Friedman 2016), lo cual puede sobreestimar el problema calificando de “pluripatológicos” a pacientes que únicamente presentan factores de riesgo muchas veces asintomáticos, situación totalmente diferente a la de pacientes con enfermedades establecidas. Otros estudios, se han focalizado en determinadas comorbilidades, principalmente las metabólicas (Levy 2017), y esto infraestima la proporción de pacientes “pluripatológicos”, que pueden padecer otras como la cirrosis, enfermedades respiratorias o cáncer, que también están condicionadas por la edad. Creemos que nuestro enfoque, analizando las comorbilidades más prevalentes, y

de forma separada a los factores de riesgo, permite una aproximación más precisa a la problemática del envejecimiento en el paciente con TAR.

Algunas comorbilidades y factores de riesgo se definen cuando se sobrepasan determinados umbrales analíticos comúnmente aceptados. Una vez superados se incluyen en una misma categoría a pacientes con valores cercanos a la normalidad y otros que presentan valores muy por encima de la misma. Muchos trabajos publicados no valoran este aspecto ya que la forma de obtención de la información desde bases de datos codificadas no discrimina ambas situaciones. En nuestro estudio, aunque el análisis individualizado de los casos permitió disponer de estos parámetros, el limitado número de pacientes incluido, no permitió llevar a cabo un subanálisis en función de la gravedad. Un ejemplo es el caso de los pacientes con deterioro moderado o grave de la función renal, donde 2 de cada 3 pacientes estarían afectados de forma moderada. Este hecho es esencial a la hora de plantear el abordaje clínico de estas situaciones patológicas.

Comparación con otros estudios

Nuestros resultados, muestran una menor prevalencia de comorbilidades, en comparación con los de otros estudios sobre poblaciones con características sociodemográficas similares, y siempre teniendo en cuenta las limitaciones mencionadas anteriormente. Mientras un 52% de nuestros pacientes presentaban una o más comorbilidades, un estudio holandés encontró un 69% y otro italiano un 66% (Schouten 2014, Guaraldi 2011). La prevalencia de hipertensión en los pacientes de Navarra (32%) fue claramente menor que la descrita en los estudios citados (45% y 59%), y en grupos de edad similares de un estudio americano (50-59 años, 27% frente 49%; >60 años, 53% frente 67%) (Vance 2011).

La proporción de fumadores fue menor en los pacientes de Navarra que en el estudio americano (Vance 2011) y en el estudio AGEhIV (44% frente 55%-67%) (Schouten 2014). La frecuencia obtenida en la enfermedad renal (8%) se encuentra en valores intermedios respecto a los descritos en AGEhIV y en el estudio americano (4% y 12%), y es muy inferior a la obtenida en el estudio liderado por Guaraldi (33%). La prevalencia de diabetes mellitus en cada grupo de edad de los pacientes de Navarra

(50-59 años 10%, >60 años 15%) fue menor que en el estudio italiano (50-59 años 19%, >60 años 39%) y en el americano (50-59 años 13%, >60 años 29%) (Vance 2011, Guaraldi 2011).

En comparación con otros estudios como el D:A:D o Eurosida con población más joven (mediana de edad 39 y 42 años, respectivamente) (Shahmanesh 2016, Friis-Moller 2015), la prevalencia de algunas comorbilidades y factores de riesgo fue mayor en Navarra. Este sería el caso de la dislipemia, cuya prevalencia fue del 55% en nuestro estudio, ligeramente superior a la de estos estudios (42 y 45%, respectivamente); la hipertensión, en la que observamos porcentajes similares al Eurosida (32%) frente al 14% del D:A:D; o la diabetes con un 10% en nuestro estudio frente al 2,8% del D:A:D y 5% del Eurosida.

Aspectos relacionados con el tratamiento

Encontramos una amplia variabilidad de combinaciones TAR, siendo las más empleadas aquellas basadas en RAL, pero también se observó una mayor prescripción de inhibidores de la proteasa en la población de edad más avanzada. Las opciones de TAR disponibles en este momento permiten conseguir mejores resultados y con menos efectos adversos que las opciones terapéuticas de generaciones previas. Aproximadamente la mitad de los pacientes recibían pautas en las que la administración se realizaba varias veces al día, con un elevado número de comprimidos (72% con 3 o más comprimidos). Aparte del TAR, el 44% de los pacientes recibía 3 o más fármacos al día, lo cual supone un elevado número de pacientes polimedcados. Esta elevada carga farmacológica no pareció afectar a la adherencia al tratamiento, que superó el 85% en la gran mayoría de los pacientes de nuestro estudio. Esta buena adherencia se tradujo en que un 90% de los pacientes tenían la CV suprimida y recuentos de CD4 elevados. Sin embargo, introducir estrategias terapéuticas a pacientes que precisan un tratamiento de forma continuada, como es el caso del TAR en la infección por VIH puede generar interacciones y polifarmacia que comprometan la adherencia, dando lugar a resultados en salud no deseados (Gnjidic 2012, Siefried 2018).

Se analizaron las interacciones farmacológicas entre el TAR y el tratamiento concomitante en el grupo de mayor edad con 60 años o más, entre los cuales más de la mitad presentaba una carga farmacológica relevante. Las interacciones farmacocinéticas que modifican las concentraciones de los fármacos tienen especial relevancia. Los IP y los ITINAN son los que presentan mayor riesgo de interacción por su carácter inductor o inhibidor enzimático. En ocasiones, las interacciones pueden ser empleadas en terapéutica, como ocurre con ritonavir o cobicistat, que producen una potente inhibición enzimática sobre el CYP3A4 y que se utilizan para potenciar otros IP. Dicho efecto permite utilizar pautas más cómodas que favorecen la adherencia, mejora la actividad frente a cepas resistentes o compensa el efecto inductor de los ITINAN (Becker 2019). En otros casos la interacción resultante puede generar un fracaso terapéutico o causar un efecto adverso más o menos grave.

Los fármacos antirretrovirales son sustratos de uno o varios sistemas enzimáticos y también pueden actuar como inductores y/o inhibidores de los mismos. En el caso de la inducción, se consigue una disminución de la concentración del fármaco que actúa como sustrato, llevando asociada una posible pérdida de efectividad. Se comportan como inductores la nevirapina (CYP3A y potencialmente del CYP2B6) y el efavirenz (principalmente del CYP3A4). Con la inhibición se consiguen concentraciones mayores del sustrato, lo que supone un mayor riesgo de toxicidad; esto se produce principalmente con los IPs. Las potenciales interacciones no se limitan únicamente al uso de fármacos, sino también al uso de determinadas drogas o sustancias ilegales como el éxtasis, que asociadas a inhibidores enzimáticos pueden tener consecuencias graves para el paciente (Tuset 2002). Entre los principales grupos de fármacos susceptibles de interacción con el tratamiento antirretroviral se encuentran las estatinas, de amplio uso debido a las alteraciones lipídicas que producen los antirretrovirales. Su coadministración con IPs supone un riesgo de toxicidad, ya que la mayoría son sustratos del CYP3A4, excepto la fluvastatina que se metaboliza a través del CYP2C9 y la pravastatina, que no es sustrato del citocromo (Hsyu 2000). Las recomendaciones se centran en evitar la administración de simvastatina cuando sea posible, empezar con dosis bajas de atorvastatina y aumentar según tolerancia, o

administrar pravastatina que es la que menor riesgo de interacción presenta (Tuset 2000).

Los antidepresivos son otro grupo de fármacos con un uso altamente prevalente en los pacientes infectados por el VIH. De entre todos ellos, los inhibidores de la recaptación de serotonina son los más utilizados (Tuset 2002). La paroxetina es la que presenta un menor riesgo de interacción, excepto cuando se administra con ritonavir. Sin embargo, aumenta el riesgo de sufrir efectos adversos de tipo anticolinérgico en pacientes de edad avanzada, pudiendo no ser adecuada en determinados pacientes con demencia, fragilidad o alteraciones de la cognición (Boustani 2008). Según un estudio en población con VIH en España, el 43,3% presentaba un alto riesgo anticolinérgico medido con la escala ACB (Casajus 2018). La sertralina y la fluoxetina se metabolizan por el CYP3A4 y son inhibidores del CYP2D6, citocromo por el que se metaboliza la fluvoxamina, por lo que el tratamiento con cualquiera de ellos podrían aumentar las concentraciones plasmáticas de los IP (Tuset 2002).

En el análisis no se tuvieron en cuenta los productos naturales, los suplementos vitamínicos o nutricionales, ni otros compuestos no incluidos en la prescripción electrónica. Por tanto, no podemos descartar interacciones con estos productos de los que se dispone tan poca información. Las interacciones detectadas en este trabajo fueron adecuadamente monitorizadas en términos de eficacia y de seguridad, y no tuvieron ninguna repercusión clínica.

A la hora de valorar los resultados en salud no deseados, cobra mayor trascendencia si el tratamiento se prescribió para prevención primaria, donde las intervenciones deberían comenzar por la modificación de los hábitos dietéticos y el ejercicio físico, a través del asesoramiento dietético individual o grupal (Rees 2013b y 2013c). Los cambios en el estilo de vida reduciendo el sedentarismo y promoviendo la actividad física de intensidad moderada practicada de manera regular (Hernández 2016) y el abandono del hábito tabáquico como principal factor de riesgo modificable, resultan imprescindibles para evitar el sobre-tratamiento (Bader 2008).

La creciente presencia de comorbilidades y factores de riesgo asociados a la edad en estos pacientes está generando un cambio sustancial en la práctica asistencial, que hasta el momento estaba centrada en el control de la infección, y que ahora requiere una visión más general en términos de resultados en salud global. Las guías clínicas aportan recomendaciones que persiguen minimizar los factores de riesgo y prevenir comorbilidades. A nivel cardiovascular se recomienda realizar la escala de Framingham en el diagnóstico, al inicio del tratamiento, y de forma bianual, así como la realización de un electrocardiograma o una monitorización continuada de la tensión arterial, parámetros lipídicos y glucosa (Kirchner). En la prevención de problemas renales, se recomienda considerar una evaluación del riesgo y control de filtrado glomerular en el diagnóstico, antes de iniciar el TAR y de forma anual. A nivel óseo se deben identificar los factores de riesgo que afectan a la densidad mineral ósea y considerar la realización de densitometría ósea (Documento de consenso de monitorización). A nivel respiratorio se recomienda la evaluación del tabaquismo en cada visita y realizar radiografía de tórax en el diagnóstico. En cuanto al cribado de posibles cánceres, además de los aplicables a toda la población, se recomienda realizar citología anal en personas con prácticas de sexo anal, y en mujeres, la citología cervical uterina al diagnóstico y de forma anual. En pacientes VIH la vacunación frente al virus del papiloma humano está recomendada hasta los 26 años con independencia del sexo (Panel de expertos de Gesida 2014).

Entre las fortalezas de nuestro estudio, podemos señalar la identificación de los parámetros realizada de forma detallada desde la información disponible en la Historia Clínica Informatizada y las aplicaciones relativas a la farmacoterapia del paciente, con la revisión individualizada de los casos y con validación de los diagnósticos. El análisis por separado de comorbilidades y factores de riesgo, permite establecer una fotografía más detallada de la problemática del envejecimiento en el paciente con TAR.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. El dato referente a la enfermedad ósea podría estar infravalorado por la no realización de densitometrías óseas de forma

sistematizada hasta fechas recientes. La medición de la adherencia se realizó a través de los registros de dispensación farmacéutica de la Unidad de Pacientes Externos (Farho®), teniendo en cuenta la duración de las dispensaciones realizadas respecto a la pauta prescrita (desviación de la duración teórica respecto a la cantidad dispensada), sin aplicar otras técnicas como el recuento de comprimidos o la realización de cuestionarios (SMAQ, Morisky Green), debido al diseño del estudio. Por último, no se pudo disponer de datos similares referidos a población no infectada por el VIH que pudiera servir de referencia para comparar la población de estudio.

El envejecimiento de los pacientes con infección por el VIH en TAR lleva asociado una elevada prevalencia de comorbilidades y factores de riesgo que es necesario monitorizar. En este momento, conseguir resultados óptimos de CV o cifras de CD4 con los TAR disponibles no resulta difícil, sin problemas de adherencia y tolerancia. Sin embargo, puede ser más complejo controlar las comorbilidades y factores de riesgo asociados con estrategias adecuadas para cada paciente. Incidir sobre hábitos de vida saludables, puede evitar medicalizar factores de riesgo en prevención primaria para pacientes que, en general, están altamente polimedicados, y en los que aumentar el número de fármacos puede comprometer la adherencia. Seleccionar los tratamientos concomitantes de forma adecuada en aquellos casos donde éstos sean necesarios, ayudará a minimizar efectos secundarios e interacciones. La mejora de la supervivencia de los pacientes VIH y de su calidad de vida pasa por un adecuado control de sus patologías y factores de riesgo concomitantes.

Mortalidad

En los primeros 17 años del siglo XXI, observamos que la tasa de mortalidad de las personas con diagnóstico de infección por VIH ha continuado disminuyendo, siguiendo la tendencia que había comenzado con la introducción de tratamientos antirretrovirales altamente activos. La disponibilidad de estos nuevos tratamientos que permiten establecer regímenes terapéuticos bien tolerados favoreciendo la adherencia, junto a una profilaxis efectiva para infecciones oportunistas, han conseguido reducir la mortalidad de la población un 35% desde el periodo 2000-2005

al 2012-2017, y al ajustar el efecto del envejecimiento de la cohorte este descenso alcanzó el 49% (RT= 0,51). La disminución ha sido mucho más pronunciada (68%; RT=0,32) en las causas de mortalidad relacionadas con la infección por VIH, lo que puede explicarse por la creciente disponibilidad fármacos eficaces y más seguros. La mortalidad por otras causas distintas del VIH aumentó ligeramente, pero al ajustar el envejecimiento de la cohorte, se observó una ligera disminución del 22% (RT=0,78). Se ha descrito que el tratamiento antirretroviral podría desplazar parte de la mortalidad a muertes no relacionadas con el VIH (Pettit 2018).

La comparación de los dos periodos lleva asociada una modificación de las características de los pacientes que conformaban la cohorte en cada momento, donde únicamente se mantiene estable la distribución por sexos. En la cohorte estudiada, predominaron las personas que habían adquirido la infección debido al uso de drogas inyectadas, aunque hubo un aumento progresivo en la proporción de personas infectadas por transmisión sexual, tanto heterosexual (42%) como el caso de hombres que tienen sexo con hombres (185%), coincidiendo con el cambio epidemiológico observado en España (Vigilancia epidemiológica 2017). Los usuarios de drogas por vía parenteral disminuyeron del primer al último periodo, debido principalmente a los cambios en las modas de consumo de drogas (Morán 2018), a los programas de reducción de daños, probablemente a las medidas higiénicas fomentadas, y a la mayor mortalidad asociada a este subgrupo. La edad y el tiempo medio desde el diagnóstico de VIH han aumentado consecuencia del envejecimiento de la cohorte. El porcentaje de pacientes que habían sido diagnosticados de sida y aquellos que tenían anticuerpos contra el VHC disminuyeron a lo largo del estudio, probablemente debido a la menor incorporación de nuevos casos y la mayor mortalidad asociada con ambas situaciones.

De acuerdo con los resultados de otros estudios, al analizar la mortalidad por todas las causas en el periodo 2006-2017, las variables asociadas con una mayor mortalidad fueron el diagnóstico simultáneo de VIH y sida, la edad de más de 55 años y, en menor medida, la serología positiva para el VHC (Cheung 2016, Alejos 2016, Croxford 2017). El diagnóstico de VIH que coincide con el del sida, disminuyó claramente entre los periodos analizados (2006-2011 y 2012-2017), y fue el principal determinante de las

muertes por causas relacionadas con el VIH, lo que demuestra que el diagnóstico temprano de la infección puede ser una medida muy eficaz para reducir la mortalidad. Independientemente de esto, los hombres que tuvieron relaciones sexuales con hombres y personas de países distintos de España tuvieron una menor mortalidad relacionada con el VIH, probablemente debido a la menor presencia de comorbilidades o factores de riesgo, al menor tiempo de infección en estos diagnósticos de VIH, y al sesgo del inmigrante sano. Sin embargo, la edad apenas influyó en la mortalidad relacionada con el VIH. La edad fue el principal determinante de la mortalidad por causas no relacionadas con el VIH, como ocurre en la población general. La mortalidad aumentó progresivamente con la edad, especialmente después de los 55 años, lo cual es especialmente relevante en una cohorte de personas en envejecimiento continuo. Aunque el exceso de mortalidad en la cohorte infectada por el VIH en comparación con la población general de la misma edad y sexo disminuyó a la mitad durante el período de estudio, todavía era 9 veces mayor en el último periodo. Esto resalta la gran importancia de la prevención de la infección por VIH como un objetivo primordial de la salud pública, la necesidad de no quitar importancia a la repercusión de esta infección en la salud de las personas, a pesar de los grandes avances en el tratamiento.

Limitando la comparación a las muertes no relacionadas con el VIH, la mortalidad de la cohorte fue casi 6 veces mayor y esta distancia se mantuvo durante el período de estudio. Ésto podría explicarse por la mayor frecuencia de consumo de tabaco, alcohol y drogas recreativas, el envejecimiento más rápido descrito en personas infectadas con VIH y por la presencia de comorbilidades de forma temprana (Guaraldi 2011). Este exceso de mortalidad es mayor que el encontrado en cohortes clínicas de pacientes infectados con VIH (Kitahata 2009, Robustillo 2017, Croxford 2017), lo que podría explicarse por el sesgo de selección de pacientes en las cohortes clínicas. Cuando este análisis se centró en la mortalidad no VIH la comparación de los periodos mencionados anteriormente aportó una reducción muy limitada, manteniéndose una diferencia notable con la población general, lo cual vendría a apoyar la idea de un envejecimiento más temprano en la población de personas que conviven de forma crónica con el VIH.

Comparación con otros estudios

El análisis de mortalidad expuesto en diferentes estudios no resulta comparable directamente con nuestro trabajo por varios motivos. Entre otras, cabe mencionar diferencias en los sistemas de codificación de las causas de muerte, en los criterios de inclusión de los pacientes en la cohorte analizada, en los periodos de TAR analizados y en los participantes en cuanto a sexo, grado de exposición a drogas vía parenteral, coinfección por el VHC, categorización de la edad, nivel socioeconómico o acceso al sistema sanitario. Obviando estas diferencias, un aspecto común en los diversos estudios es el aumento en el peso relativo, y a veces también en el número de las muertes por causas no relacionadas con el VIH respecto a periodos anteriores de tratamiento. En el estudio conjunto europeo y norteamericano ART-CC las muertes por causas no relacionadas con sida llegaron a ser el 67% (Trickey 2016) y en la cohorte suiza el 84% (Weber 2013). Las neoplasias no sida son la causa de muerte más frecuente en los últimos años, con cifras que oscilan desde el 5,1% en Georgia (Nikoloz 2014) hasta el 25% en el estudio ART-CC. La segunda causa de muerte más destacada es la enfermedad hepática sin incluir el hepatocarcinoma, con porcentajes similares en los estudios analizados: 15,1% (Georgia), 15% (Swiss cohort), 13% (D:A:D), y 10% (ART-CC). La enfermedad cardiovascular fue otra causa frecuente de muerte que alcanzó un porcentaje en torno al 10% en las distintas cohortes.

La muerte por sida continúa presente, aunque en porcentajes variables dependiendo del estudio, desde el 54,8% en Georgia hasta el 16% en la cohorte suiza, lo que refleja diferencias en el momento epidemiológico de cada lugar, en los sistemas sanitarios y el acceso al tratamiento, entre otros motivos.

Algunas diferencias de nuestros resultados con respecto a los de cohortes hospitalarias, desaparecen cuando nos comparamos con una cohorte de población canadiense (Eyawo 2017), lo que indicaría que las cohortes hospitalarias podrían no tener representatividad poblacional al dejar fuera algunos pacientes que pueden tener comportamientos peculiares con respecto a la mortalidad.

Aunque se observó un exceso de mortalidad en todos los subgrupos analizados, fue más pronunciado en las mujeres, en los menores de 45 años y en las personas con

antecedentes de consumo de drogas inyectadas. En la población general, las mujeres tienen menor mortalidad que los hombres, lo que se explica en parte porque asumen menos riesgos y cuidan más su salud, lo que puede no ser cierto en mujeres infectadas por el VIH (Kowalska 2018). La infección por VIH en mujeres podría estar asociada con situaciones de desventaja con respecto a los hombres para el cuidado de su salud (Kowalska 2018). El mayor exceso de mortalidad en personas menores de 45 años infectados por el VIH puede explicarse por la baja mortalidad en la población general de estas edades y la alta frecuencia de conductas de riesgo en jóvenes infectados por el VIH. Además, las personas infectadas por el VIH mayores de 45 años pueden ser una selección de supervivientes con menor riesgo de muerte (Trickey 2016).

De los datos analizados, el diagnóstico temprano previo a la fase de sida, es fundamental para reducir la mortalidad en esta población. El estudio se realizó en una región con cobertura de atención médica universal y gratuita para toda la población residente, incluido el diagnóstico de VIH y el tratamiento antirretroviral. Este hecho descarta las razones económicas como un argumento para no recibir seguimiento médico y tratamiento antirretroviral. Sin embargo, en España, el 29% y el 48% de los diagnósticos de VIH tenían enfermedad avanzada y diagnóstico tardío, respectivamente (Oliva 2014) y se ha estimado que un 18% los pacientes infectados por el VIH que desconocen presentar dicha infección (Morán 2018). Este hecho muestra un importante potencial de mejora para alcanzar la estrategia de ONUSIDA para 2020, que consiste en que el 90% de las personas infectadas con VIH estén diagnosticadas, de éstas el 90% reciban antirretrovirales y el 90% de los que están en tratamiento logren la supresión viral (Unaid 2015).

Según datos del Centro Nacional de Epidemiología sobre vigilancia del VIH/sida en España en 2017, el 47,8% de los nuevos diagnósticos fueron diagnósticos tardíos, con un recuento de CD4 inferior a 350 células/mm³ en el momento del diagnóstico. Este retraso en el diagnóstico fue mayor en mujeres que en hombres, y a su vez fue mayor en las mujeres españolas que en las que tenían un país de procedencia diferente a España. Dicho organismo, ha estimado mediante modelos matemáticos la situación de España respecto a los objetivos marcados por ONUSIDA en relación a la enfermedad

(Vigilancia epidemiológica 2017). Se estima que en España unas 150.000 personas tienen la infección, de las que más de 25.000 (18%) podrían ser desconocedoras de la misma. Del 82% de personas infectadas que están diagnosticadas, un 80% se encuentra en TAR, y de ellas, el 80% tienen la carga viral suprimida. Estamos próximos a alcanzar el objetivo marcado por ONUSIDA, pero existe cierta incertidumbre acerca de si se logrará para el 2020. Para ello es necesario reducir el porcentaje de pacientes no diagnosticados y aumentar el número de personas en TAR y con carga viral suprimida.

Nuestros resultados refuerzan el objetivo del diagnóstico temprano de ONUSIDA como un punto clave para reducir la mortalidad en la población infectada por el VIH.

El presente trabajo tiene algunas limitaciones. Se ha llevado a cabo en una sola comunidad autónoma con unos 640.000 habitantes y el tamaño del estudio podría ser pequeño para algunos análisis, ya que la cohorte abarca una comunidad autónoma con unas 640.000 personas. Las posibles pérdidas de casos se controlan ya que estos pacientes son atendidos en muy pocos centros que tienen servicios especializados, y todas las determinaciones se concentran en dos laboratorios, lo que facilita la detección de casos, el seguimiento de la cohorte y la cobertura de la población. El análisis se limitó a la población con residencia estable y no se incluyeron los pacientes no residentes que pudieran ser atendidos ni a los pocos pacientes que realizaron su seguimiento en centros privados. Se ha descrito que las poblaciones con alta movilidad podrían tener un peor seguimiento de sus problemas de salud (Deblonde 2015), y podrían no estar representadas en nuestro estudio.

Las pérdidas de seguimiento son una fuente relevante de sesgo en los estudios de cohorte; sin embargo, el seguimiento se basó en una variedad de fuentes de información que virtualmente descarta las pérdidas de seguimiento. Sólo se consideró la causa principal de muerte, lo que simplifica los análisis al considerar una sola causa por fallecido, pero supone una pérdida de matices sobre aspectos que pudieron tener relevancia en el fallecimiento. Estos resultados están condicionados por la epidemiología del VIH en España, donde la mayoría de las infecciones por VIH se adquirieron en prácticas de riesgo relacionadas con el uso de drogas inyectables.

Desde este enfoque basado en la población, no fue posible incluir variables de referencia como la terapia antirretroviral, la carga viral y el recuento de células CD4, que son relevantes desde una perspectiva clínica. La variable recuento de CD4 se valoró de forma indirecta al incluir la coincidencia diagnóstica de VIH y sida.

Las infecciones por VIH no diagnosticadas y la mortalidad que podría ocurrir antes del diagnóstico no están representadas en este estudio.

Los avances en el tratamiento farmacológico y socio-sanitario de la infección por el VIH han mantenido el descenso en la mortalidad en la cohorte de personas infectadas residentes en Navarra en el periodo 2000-2017. A pesar de ello, la infección por el VIH sigue asociada a un importante exceso de mortalidad con respecto a la población general. El diagnóstico precoz de la infección VIH es clave para reducir la mortalidad relacionada con la infección por el VIH, y la promoción de hábitos saludables para la reducción de la mortalidad por otras causas. La mortalidad por estas causas no relacionadas directamente con el VIH ha pasado a ocupar el primer lugar y su tendencia es creciente debido al progresivo envejecimiento de la población infectada por el VIH.

7. CONCLUSIONES

1. En septiembre de 2016 el 41% de los pacientes en tratamiento antirretroviral en el Complejo Hospitalario de Navarra tenían 50 años o más, lo que para esta infección se considera edad avanzada.
2. A pesar de que un 38% de los pacientes de 50 años o más se encontraba en estadio C de la enfermedad, casi el 90% mantenía la carga viral suprimida y la mediana del recuento de CD4 era superior a 500 células/mm³.
3. La triple terapia fue el régimen de tratamiento más prescrito, con una carga farmacológica de 3 o más comprimidos en el 75% de los pacientes. Este hecho no impactó de forma negativa sobre la adherencia al tratamiento, que fue superior al 85% en el 85% de los pacientes.
4. Las comorbilidades estaban presentes en más de la mitad de los pacientes, siendo las más prevalentes la cirrosis, la enfermedad respiratoria crónica, la diabetes mellitus y la enfermedad cardiovascular.
5. Tres de cada cuatro pacientes presentaban factores de riesgo cardiovascular. La dislipemia fue el más frecuente, presente en más de la mitad de los pacientes, seguida por el tabaquismo y la hipertensión arterial.
6. Un 71% de los pacientes se encontraba en tratamiento con otros fármacos además del TAR. De estos pacientes, un 62% recibía 3 o más fármacos, en su mayoría para tratar las comorbilidades y factores de riesgo descritos.
7. Las interacciones farmacológicas analizadas en mayores de 60 años no tuvieron repercusión clínica. La mayor parte se clasificaron como interacciones débiles por la posibilidad de competencia en las vías metabólicas. Las potencialmente graves se monitorizaron adecuadamente y no produjeron ningún efecto indeseable.

8. A los efectos propios del envejecimiento de los pacientes VIH se sumó una aparición prematura de comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular, favorecida por el propio virus y por la iatrogenia terapéutica.
9. La mortalidad por causas relacionadas con el VIH se redujo de 19,7 a 7,5 por 1000 personas año, lo que puede atribuirse al inicio más temprano del tratamiento y a los nuevos fármacos antirretrovirales, más eficaces y con menos reacciones adversas, lo cual facilita la adherencia al mismo.
10. La mortalidad por causas diferentes al VIH se mantuvo estable, con un aumento del peso relativo del cáncer y enfermedades cardiovasculares, y disminución del peso de la sobredosis y abuso de drogas.
11. Las personas con infección por el VIH presentaban una mortalidad 19 veces superior a la de la población general en 2000-2005, diferencia que se redujo a la mitad en el sexenio 2012-2017. Este exceso de mortalidad se vio acentuado en el sexo femenino, en los menores de 45 años y en personas con antecedente de uso de drogas por vía parenteral.
12. El diagnóstico precoz es la clave para reducir la mortalidad relacionada con la infección por el VIH, y la promoción de hábitos saludables es fundamental para reducir la mortalidad por otras causas en las personas que viven con el VIH.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Abacavir. Ficha técnica.[Consultado el 20 de septiembre de 2018] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99112002/FT_99112002.html
2. Abacavir/lamivudina. Ficha técnica.[Consultado el 20 de septiembre de 2018] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80803/FT_80803.html
3. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;58:e1-34.
4. Aberg JA. Aging, inflammation, and HIV infection. *Topics Antiviral Med*. 2012; 20:101–105.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de emtricitabina/tenofovir alafenamida (Descovy®) en infección por VIH. 25/2017 publicado 26 de julio de 2017. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-emtricitabina-tenofovir-alafenamida-Descovy-VIH.pdf>
6. Alcamí J, Coiras M. Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29: 216-26
7. Aldaz P, Moreno-Iribas C, Egües N, Irisarri R, 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.
8. Alejos B, Hernando V, Iribarren J, Gonzalez-García J, Hernando A, Santos J, et al; CoRIS (Cohort of the Spanish Network on HIV/AIDS Research). Overall and cause-specific excess mortality in HIV-positive persons compared with the

- general population: Role of HCV coinfection. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(36): e4727.
9. Alerta AEMPS dolutegravir.[[Consultado el 24 de septiembre de 2018]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH_FV_08-Dolutegravir.htm
 10. 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.
 11. Approval of AZT. *AIDSinfo* 1987. [Consultado el 6 de septiembre de 2018] Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/news/274/approval-of-azt>
 12. Arazo P, Dalmau D, de la Fuente B, Fuster-Ruiz MJ, Galindo MJ, Iribarren JA et al. Pautas de actuación y seguimiento. Infección por el VIH. Diagnóstico precoz. 1ª ed. Madrid. 2018
 13. Arazo P, Valero E. Etravirina en primeras líneas de tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(Supl 2):12-20
 14. Armah KA, Chang CCH, Baker JV, Ramachandran FRENTE, Budoff MJ, Crane HM, et al. Prehypertension, Hypertension, and the Risk of Acute Myocardial Infarction in HIV-Infected and -Uninfected Veterans. *Clin Infect Dis*. 2013;58:121–9
 15. Arribas J, Horban A, Gerstoft J, et al. The MONET trial: darunavir/ritonavir monotherapy shows non-inferior efficacy to standard HAART, for patients with HIV RNA < 50 copies/ml at baseline. *AIDS*. 2010; 24(2): 223-30.

16. Arribas J, Pulido F, Delgado R, Lorenzo A, Miralles P, Arranz A et al. Lopinavir/Ritonavir as Single-Drug Therapy for Maintenance of HIV-1 Viral Suppression: 48-Week Results of a Randomized, Controlled, Open-Label, Proof-of-Concept Pilot Clinical Trial (OK Study). *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*: 2005; 40(3):280-287
17. Arribas JR, Girard PM, Landmann R, et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors for maintenance of HIV-1 viral suppression: 48 week results of the randomized, open label, non-inferiority OLE/RIS-EST13 trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 5 (7): 785-92
18. Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Apr;2(4):a007161
19. Asociación española para el estudio del hígado. Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C. Marzo 2017.[Consultado 7 enero 2019] Disponible en: <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2017/06/consenso.pdf>
20. Atazanavir. Ficha técnica. [Consultado el 21 de septiembre de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/03267006/FT_03267006.html
21. Atta MG, Gallant JE, Rahman MH, Nagajothi N, Racusen LC, Scheel PJ, et al. Antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21:2809–2813.
22. Aurensanz E, Samper P, Ayerza A, Moreno L, Bueno G. Estudio de composición corporal: absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA). *Bol Pediatr Arag Rioj Sor*. 2016; 46:5-9.

23. Bader MS, Kelly DV. Diagnosis and management of common chronic metabolic complications in HIV-infected patients. *Postgrad Med.* 2008; 120(4): 17-27.
24. Barbaro G. HIV infection, highly active antiretroviral therapy and the cardiovascular system. *Cardiovasc Res.* 2003;60(1):87-95.
25. Barré-Sinoussi, F. et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)' *Science.* 1983; 220(4599):868-871
26. Bartres C y Lens S. Elastografía hepática (Fibroscan®) en hepatología. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013; 105, 4: 235
27. Becker S. Pharmacokinetic enhancement strategies: Turbocharged protease inhibitors in the Lab and Clinic. [Consultado en 10 de enero de 2019] Disponible en: http://hiv.medscape.com/Medscape/CNO/2000/ICAAC/Story.cfm?story_id=1646.
28. Benard A, Bonnet F, Tessier JF, Fossoux H, Dupon M, Mercie P, et al. Tobacco addiction and HIV infection: toward the implementation of cessation programs. ANRS CO3 Aquitaine Cohort. *AIDS Patient Care STDS.* 2007;21:458–468.
29. Bernal V, Bosch J. Capítulo 60 Cirrosis hepática. Sección 6 Hígado. Libro de Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica. 2ª edición, 2012. Pag 867-892.
30. Bertisch B, Franceschi S, Lise M, Vernazza P, Keiser O, Schoni-Affolter F, et al. Risk factors for anal cancer in persons infected with HIV: a nested case-control study in the Swiss HIV Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2013;178:877–884.

31. Blanco JR, Caro AM, Pérez-Cachafeiro S, Gutiérrez F, Iribarren JA, González-García J, Ferrando-Martínez S, Navarro G and Moreno S. HIV Infection and Aging. *AIDS Rev.* 2010;12(4):218-30.
32. Blanco JR, Jarrin I, Vallejo M, Berenguer J, Solera C, Rubio R, et al. Definition of advanced age in HIV infection: looking for an age cut-off. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012; 28(9): 1000-1006.
33. Boccara F. Cardiovascular complications and atherosclerotic manifestations in the HIV-infected population: type, incidence and associated risk factors. *AIDS.* 2008; 22 (3): S19-26. doi: 10.1097/01.aids.0000327512.76126.6e.
34. Boletín de Salud Pública. Infección por VIH y SIDA en Navarra, 2017. 2018, 100
35. Bonfanti P, Giannattasio C, Ricci E, Facchetti R, Rosella E, Franzetti M, et al. HIV and metabolic syndrome: a comparison with the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45:426–31
36. Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health.* 2008; 4(3): 311–320. doi: 10.2217/1745509X.4.3.311
37. Brown TT, Hoy J, Borderi M, et al. Recommendations for evaluation and management of bone disease in HIV. *Clin Infect Dis.* 2015; 60(8): 1242–1251. doi: 10.1093/cid/civ010.
38. Brown TT, Tassiopoulos K, Bosch RJ, Shikuma C, McComsey GA. Association Between Systemic Inflammation and Incident Diabetes in HIV-Infected Patients After Initiation of Antiretroviral Therapy. *Diabetes Care.* 2010;33:2244–9

39. Cahn P, Madero JS, Arribas J, et al. Non-inferior efficacy of dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) versus DTG plus tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) fixed-dose combination in antiretroviral treatment-naive adults with HIV-1 infection: 48-week results from the GEMINI studies. AIDS 2018: 22nd International AIDS Conference, Amsterdam, Netherlands, July 23-27, 2018. Abstract TUAB0106LB.
40. Cain LE, Logan R, Robins JM, et al. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Ann Intern Med.* 2011;154:509-15
41. Calvo-Rivera MP, Porrás A, Trigo-Rodríguez M, Martínez-Ortega JM, Gutiérrez-Rojas L. Psychosis management in patients with hiv: case report. *Actas Esp Psiquiatr.* 2017; 45(2): 71-78.
42. Campbell LJ, Hamzah L, Post F. Is tenofovir-related renal toxicity incompletely reversible? *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011 Mar 1;56(3):e95
43. Capeau J, Bouteloup V, Katlama do et al. Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. *AIDS.* 2012; 26: 303-314
44. Carmona A. Resistencias a los fármacos antirretrovirales. SEFH. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/2_AF_VIH_2002/7_resistencias.pdf
45. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance. *Lancet.* 1998; 351(9119):1881-3.
46. Carrión JA. Utilidad del Fibroscan para evaluar la fibrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol.* 2009;32(6):415-423

47. Casajus A, Marin R, Gallardo J, Nebot MJ, Zafra R, Gonzalez Y. Prevalence of the consumption of anticholinergic drugs in HIV patients. *Farm Hosp.* 2018; 42(1):1-4.
48. Case, K. Nomenclature: Human Immunodeficiency Virus. *Annals of Internal Medicine*;1986 105(1):133
49. Castilla J, Pollán M, López-Abente G. The AIDS epidemic among Spanish drug users: a birth cohort-associated phenomenon. *Am J Public Health.* 1997;87(5):770-4. (a)
50. Castilla J. Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Epidemiología de la infección por VIH/sida en España 1996. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. 1997. Capitulo 3, 35-38 (b)
51. Castilla J, Sobrino P, Lorenzo JM, Moreno C, Izquierdo A, Lezaun ME, et al. [Present situation and future perspectives of the epidemic of HIV and AIDS in Spain]. *An Sist Sanit Navar.* 2006 Jan-Apr;29(1):13-25.
52. Centers for Disease Control (CDC). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1981 Jul 3;30(25):305-8.
53. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Current Trends Recommendations for Assisting in the Prevention of Perinatal Transmission of Human T-Lymphotropic Virus Type III/Lymphadenopathy-Associated Virus and Acquired Immunodeficiency Syndrome. *MMWR Weekly.* 1985; 34(48):721-726,731-732
54. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations of the U.S. Public Health Service Task Force on the Use of Zidovudine to Reduce

- Perinatal Transmission of Human Immunodeficiency Virus. MMWR Recommendations and Reports. 1993; 43(11):1-20
55. Chetchotisakd P. The CASTLE study: atazanavir/r versus lopinavir/r in antiretroviral-naive patients. Expert Rev Anti Infect Ther. 2009 Sep;7(7):801-5. doi: 10.1586/eri.09.66
56. Cheung CC, Ding E, Sereda P, Yip B, Lourenco L, Barrios R, et al. Reductions in all-cause and cause-specific mortality among HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy in British Columbia, Canada: 2001-2012. HIV Med. 2016; 17(9): 694-701.
57. CIE-10-ES. Edición electrónica de la CIE-10-ES diagnósticos. 2ª edición-Enero 2018. Clasificación internacional de enfermedades 10.ª revisión, modificación clínica. Edición española© Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación.
58. Cohen M, Shaw Gm McMichael A, Haynes B. Acute HIV-1 infection. N Engl Med 2011 May 19; 364(20): 1943-1954 (a)
59. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. Lancet 2011 Jul 16;378(9787):229-37 (b)
60. Comité asesor de vacunas. Calendarios de vacunación en España. [Consultado el 5 de febrero 2019] Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-7>

61. Cosgrove CJ, Abu-Alfa AK, Perazella MA. Observations on HIV-associated renal disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Med Sci* 2002; 323:102–106.
62. Croxford S, Kitching A, Desai S, Kall M, Edelstein M, Skingsley A et al. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. *Lancet Public Health*. 2017; 2(1):e35-e46.
63. D:A:D Study Group, Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*. 2008;371:1417–26
64. Dalmau J et al. The CoRP Study Group. Highly pathogenic adapted HIV-1 strains limit host immunity and dictate rapid disease progression. *AIDS*. 2014; 28(9):1261-72. doi: 10.1097/QAD.0000000000000293
65. Darunavir. Ficha técnica. [Consultado el 5 de diciembre de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/106380007/FT_106380007.pdf
66. De Clerq E. The nucleoside reverse transcriptase inhibitors, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors, and protease inhibitors in the treatment of HIV infections (AIDS). *Adv Pharmacol*. 2013;67:317-58.
67. De Socio GV, Ricci E, Maggi P, Parruti G, Pucci G, Di Biagio A, et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control Rate of Hypertension in HIV-Infected Patients: The HIV-HY Study. *American Journal of Hypertension*. 2013;27:222–8.
68. Deblonde J, Sasse A, Del Amo J, Burns F, Delpech V, Cowan S, et al. Restricted access to antiretroviral treatment for undocumented migrants: a bottle neck to

- control the HIV epidemic in the EU/EEA. BMC Public Health. 2015; 15: 1228. doi: 10.1186/s12889-015-257
69. Deeks SG, Verdin E, McCune JM. Immunosenescence and HIV. Curr Opin Immunol. 2012; 24 :501–6.
70. Del Amo J, Brañas F, Serrano S, Morillo R, Marrugat J, Fernández E, et al. VIH en España 2017: Políticas para una nueva gestión de la cronicidad, más allá del control virológico. Ed. Fundación Gaspar Casal. Madrid. 2017.
71. Desai S, Landay A. Early immune senescence in HIV disease. Curr HIV/AIDS Rep. 2010; 7:4- 10.
72. Día JJ, Grant I, Atkinson JH, Brysk LT, McCutchan JA, Hesselink JR et al. Incidence of AIDS dementia in a two-year follow-up of AIDS and ARC patients on an initial phase II AZT placebo-controlled study: San Diego cohort. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1992;4(1):15-20
73. Documento de consenso de GESIDA sobre control y monitorización de la infección por el VIH 2018. Panel de expertos de GESIDA. Disponible en: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/01/gesida_DC_Control_y_Monitorizacion_b23_01_18.pdf
74. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2015). Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/RecomendacionesGesida_PNS26Enero2015.pdf

75. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2018). Disponible en: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/01/gesida_TAR_adultos_v3-1.pdf
76. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2013). Disponible en: <http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesidadcyr2013-TAR-adulto.pdf>
77. Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el vih en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto (Actualización enero 2018). Disponible en: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/05/gesida_VIH_embarazo.pdf
78. Documento de consenso sobre edad avanzada e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana .Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS), Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología (SEGG). (Noviembre 2015). Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docEdadAvanzadaVIH.pdf>
79. Dolutegravir. Ficha técnica.[Consultado el 24 de septiembre de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113892001/FT_113892001.html
80. Domingo P, Lozano F. Manejo de la toxicidad por fármacos antirretrovirales. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29(7):535–544

81. Dong BJ, Zheng Y, Hughes MD, Frymoyer A, Verotta D, Lizak P et al. Nevirapine (NVP) pharmacokinetics (PK) and risk of rash and hepatitis among HIV-infected Sub-Saharan African Women. *AIDS*. 2012; 26(7):833-41. doi: 10.1097/QAD.0b013e328351a521.
82. Drug interactions. In: Lexi-Comp Online TM, Lexi-Drugs Online TM. Hudson (OH): Lexi.Comp, Inc.; Acceso via UptoDate 2 enero 2018.
83. Efavirenz. *AIDS info*. (Consultado 22 de septiembre de 2018). Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/drugs/269/efavirenz/0/patient>
84. Efavirenz. Ficha técnica. [Consultado el 21 de septiembre de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/77828/FT_77828.html
85. El Khoury P, Ghislain M, Villard EF, Le Goff W, Lascoux-Combe C, Yeni P, et al. HDL Cholesterol Efflux Capacity in Newly Diagnosed HIV and Effects of Antiretroviral Therapy. *J Lipid Res*. 2015; 56 (3): 692-702.
86. Elvitegravir: FDA. 2018. [online][Consultado el 29 de noviembre de 2018] Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/203093s000lbl.pdf
87. Elvitegravir. Ficha técnica. [Consultado el 22 de septiembre de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151061001/FT_1151061001.pdf
88. Emtricitabina. Ficha técnica. [Consultado el 20 de septiembre de 2018]. Disponibl en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/03261001/FT_03261001.pdf

89. 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; 123: 187–194.
90. Etravirina: FDA. 2018. [online] [Consultado 28 Nov. 2018]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022187s002lbl.pdf
91. Etravirina. Ficha técnica. [Consultado el 21 de septiembre de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/08468002/FT_08468002.html
92. European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 9.0 Octubre 2017. Disponible en: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf
93. European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 9.1 Octubre 2018. Disponible: http://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf
94. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2018 – 2017 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2018. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/hiv-aids-surveillance-in-europe-2018.pdf>
95. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285:2486–524.
96. Eyawo O, Franco-Villalobos C, Hull MW, Nohpal A, Samji H, Sereda P, et al; Comparative Outcomes And Service Utilization Trends (COAST) study. Changes

- in mortality rates and causes of death in a population-based cohort of persons living with and without HIV from 1996 to 2012. *BMC Infect Dis.* 2017; 17(1): 174. doi:10.1186/s12879-017-2254-7.
97. Fabbiani M, Bracciale L, Doino et al. Lipid-lowering effect of tenofovir in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66(3):682-3. doi: 10.1093/jac/dkq464.
98. Falcó V, Rodríguez D, Ribera E, Martínez E, Miró JM, Domingo P, et al. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of 12 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2002;34:838–46.
99. Faria N, Rambaut A, Suchard MA, Baele G, Bedford T, Ward MJ et al. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science.* 2014 Oct 3;346(6205):56-61.
100. FDA approves AZT for pediatric AIDS patients under 13. *Oncology.* 1990; 4(2):96
101. Feinstein MJ, Nance RM, Drozd DR, Ning H, Delaney JA, Heckbert SR, et al. Assessing and refining myocardial infarction risk estimation among patients with human immunodeficiency virus: a study by the Centers for AIDS Research Network of Integrated Clinical Systems. *JAMA Cardiol.* 2017; 2:155-162.
102. Fernandez-Shawtoda C, Escobar I, Muñoz MJ, Herreros de Tejada A. Efavirenz en dosis única diaria: su influencia en la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp.* 2002, 26(2): 106-109
103. Finkelstein JL, Gala P, Rochford R, Glesby MJ, Mehta S. HIV/AIDS and lipodystrophy: implications for clinical management in resource-limited settings. *J Int AIDS Soc.* 2015; 18:19033

104. Ford N, Vitoria M, Doherty M, Gray A. Candidates for inclusion in a universal antiretroviral regimen: are lamivudine and emtricitabine interchangeable? *Curr Opin HIV AIDS*. 2017 Jul;12(4):334-338
105. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006 Mar;55(3): 403-408
106. FRAX Fracture Risk Assessment Tool. [Consultado 15 de enero de 2018] Disponible en: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>
107. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2001 Mar;Mar;56:M146–156
108. Friedman E. And Duffus W. Chronic health conditions in Medicare beneficiaries 65 years and older with HIV infection. *AIDS*. 2016; 30(16):2529-2536.
109. Friis- Møller N, Ryom L, Colette Smith, Weber R, Reiss P, Dabis F, et al on behalf of the D:A:D study group. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: The Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *European Journal of Preventive Cardiology* 2015; 0(00) 1-10
110. Friis-Møller 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(a); 349(21): 1993-2003.
111. Friis- Møller 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. *Aids*. 2003(b);17:1179–1193.
112. Fumaz CR, Muñoz-Moreno JA, Molt. J, Negredo E, Ferrer MJ, Sirera G, et al. Longtermneuropsychiatric disorders on efavirenz-based approaches: quality of life, psychologic issues, and adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;38:560-5.
113. Gagliardini R et al. Simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine versus maintaining atazanavir/ritonavir + 2 NRTIs in virologically suppressed HIV-infected patients: 96-week data of the ATLAS-M trial. HIV Glasgow, abstract 0121, 2016.
114. Galli L, Salpietro S, Pellicciotta G, Galliani A, Piatti P, Hasson H, et al. Risk of type 2 diabetes among HIV-infected and healthy subjects in Italy. *Eur J Epidemiol*. 2012;27:657–65.
115. Gaskill PJ, Calderon TM, Coley JS, Berman JW. Drug induced increases in CNS dopamine alter monocyte, macrophage and T cell functions: implications for HAND. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2013; 8(3): 621-642.
116. Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D, Miró JM, Mallolas J. *Guía práctica del sida. Clínica, diagnóstico y tratamiento*. Ed. Antares 2017.
117. Gesida/PNS. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2013).
118. Gnjjidic D. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community- dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2012; 65(9):989-95

119. Gonzalo-Gil E, Ikediobi U, Sutton RE. Mechanisms of Virologic Control and Clinical Characteristics of HIV+ Elite/Viremic Controllers. *Yale J Biol Med*. 2017 Jun 23;90(2):245-259.
120. Górriz JL, Gutiérrez F, Trullas JC, Arazo P, Arribas JR, Barril G et al. Documento de consenso sobre el manejo de la patología renal en pacientes con infección por VIH. 2014. [online] [Consultado 5 diciembre de 2018] Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/nefrologia/v34s2/documentos_01.pdf
121. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 1981; 305: 1425-31
122. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 59–67
123. Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C, et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. *AIDS*. 2009;23:1841–9
124. Grunfeld C. HIV protease inhibitors and glucose metabolism. *AIDS*. 2002; 16(6): 925-6
125. Grupo de Adherencia Terapéutica ADHEFAR de la SEFH. Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento. Estimación de la adherencia. 2017
126. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis*. 2011; 53(11): 1120-6.

127. Gunter J, Callens S, De Wit S, Goffard JC, Moutschen M, Darcis G, et al. Prevalence of non-infectious comorbidities in the HIV-positive population in Belgium: a multicenter, retrospective study. *Acta Clin Belg.* 2018; 73(1):50-53. doi: 10.1080/17843286.2017.1339965.
128. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydstun 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):1559-85
129. Gutierrez M, Mateo G, Domingo P. Strategies in the treatment of HIV-1-associated adipose redistribution syndromes. *Expert Opinion Pharmacother.* 2007;12:1871–84.
130. Hadrup SR, Strindhall J, Køllgaard T, Johansson B, Pawelec G, Straten P, et al. Longitudinal Studies of Clonally Expanded CD8 T Cells Reveal a Repertoire Shrinkage Predicting Mortality and an Increased Number of Dysfunctional Cytomegalovirus Specific T Cells in the Very Elderly. *J Immunol* 2006; 176 :2645–2653.
131. Hansen BR, Petersen J, Haugaard SB, Madsbad S, Obel N, Suzuki Y, et al. The prevalence of metabolic syndrome in Danish patients with HIV infection: the effect of antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2009;10:378–87
132. Hardy WD, Gulick R, Mayer H, Fätkenheuer G, Nelson M, Heera J, et al. Safety of Maraviroc in Treatment-experienced Patients Infected with R5 HIV-1: 96-week Combined Analysis of the MOTIVATE 1 and 2 Studies. . Ninth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection November 9–13, 2008 Glasgow, UK.

133. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassini M, et al. Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis*. 2011; 53(11): 1130–9
134. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, Woods SP, Ake C, Vaida F, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology*. 2010; 75(23): 2087-2096.
135. Helleberg M, Afzal S, Kronborg G, et al. Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide population-based cohort study. *Clin Infect Dis*, online edition. DOI: 10.1093/cid/cis933, 2012.
136. Henn A, Flateau C, Gallien S. Primary HIV Infection: Clinical Presentation, Testing, and Treatment. *Curr Infect Dis Rep*. 2017 Sep 7;19(10):37. doi: 10.1007/s11908-017-0588-3.
137. Hernández M, Batlle M, Martínez B, San Cristobal R, Pérez-Díez S, Navas S, et al. Cambios alimentarios y de estilo de vida como estrategia en la prevención del síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2: hitos y perspectivas. *Anales Sis San Navarra*. 2016; 39(2).
138. 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; 13: 382.
139. Herr M, Robine JM, Pinot J, Arvieu JJ, Ankri J. Polypharmacy and frailty: prevalence, relationship, and impact on mortality in a French sample of 2350 old people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015; 24(6): 637–646.

140. HIV/AIDS surveillance in Europe 2018. [online] [Consultado 2 de diciembre 2018] Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/hiv-aids-surveillance-in-europe-2018.pdf>
141. Hogg RS, Heath K, Bangsberg D, Yip B, Press N, O'Shaughnessy MV, et al. Intermittent use of triple-combination therapy is predictive of mortality at baseline and after 1 year of follow-up. *AIDS*. 2002;16:1051-8.
142. Hollingsworth TD, Anderson RM, Fraser C. HIV-1 transmission, by stage of infection. *J Infect Dis*. 2008; 198: 687–93.
143. Holtzman C, Armon C, Tedaldi E, Chmiel JS, Buchacz K, Wood K, et al. Polypharmacy and Risk of Antiretroviral Drug Interactions Among the Aging HIV-Infected Population. *J Gen Intern Med*. 2013, 28(10):1302–10
144. Hsyu, PH, Lewis RH, Schultz MD et al. Pharmacokinetic interactions between nelfinavir and two HMG-CoA reductase inhibitors simvastatin and atorvastatin. Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Toronto, Ontario, Canada; September 17-20, 2000. Abst. 425.
145. HIV drugs interactions. University of Liverpool. Disponible en: <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>
146. Ibarra O. Farmacología de los antirretrovirales. [online] [Consultado 4 Dic. 2018] Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/2_AF_VIH_2002/2_farmacologia_antirretrovirales.pdf

147. Iudicello JE, Woods SP, Deutsch R, Grant I, Group HIVNRPH. Combined effects of aging and HIV infection on semantic verbal fluency: a view of the cortical hypothesis through the lens of clustering and switching. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 2012; 34(5):476-488.
148. James, J.S. Saquinavir (Invirase): first protease inhibitor approved - reimbursement, information hotline numbers. *AIDS Treatment News*.1995 22(237):1-2
149. Jansen KM, Bell JS, Hilmer SN, et al. Effects of Changes in Number of Medications and Drug Burden Index Exposure on Transitions Between Frailty States and Death: The Concord Health and Ageing in Men Project Cohort Study. *J Am Geriatr Soc*. 2016; 64(1): 89–95.
150. Kalayjian RC, Lau B, Mehekano RN, Crane HM, Rodriguez B, Salata RA, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a large cohort of HIV-1 infected individuals initiating antiretroviral therapy in routine care. *AIDS*. 2012; 26:1907–1915
151. Karras A, Lafaurie M, Furco A, Bourgarit A, Droz D, Sereni D, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1070–1073.
152. Katlama C, Valentin MA, Algarte-Genin M, et al. Efficacy of darunavir/ritonavir as single-drug maintenance therapy in patients with HIV-1 viral suppression: a randomized open-label non-inferiority trial, MONOI-ANRS 136. *AIDS*. 2010 Sep 24;24(15):2365-74.
153. Kim PS, Woods C, Georgoff P, et al. Hemoglobin A1c underestimates glycemia in HIV infection, *Diabetes Care*. 2009; 82: 1591-8

154. Kimmel PL, Mishkin GJ, Umana WO. Captopril and renal survival in patients with human immunodeficiency virus nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 1996, 28:202–208.
155. Kirchner JT. Clinical management considerations for dyslipidemia in HIV-infected individuals. *Postgrad Med.* 2012; 124(1): 31-40.
156. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC, et al; NA-ACCORD Investigators. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med.* 2009; 360(18): 1815-26.
157. Knobel H, Carmona A, Grau S, Pedro-Botet J, Díez A. Adherence and effectiveness of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med.* 1998; 158(17):1953.
158. Kooij KW, Wit FW, Schouten J, et al. HIV infection is independently associated with frailty in middle-aged HIV type 1-infected individuals compared with similar but uninfected controls. *Aids.* 2016 Jan;30(2):241–250.
159. Kowalska JD, Aebi-Popp K, Loutfy M, Post FA, Perez-Elias MJ, Johnson M, et al; Women Against Viruses in Europe (WAVE) Working Group. Promoting high standards of care for women living with HIV: position statement from the Women Against Viruses in Europe Working Group. *HIV Med.* 2018; 19(2):167-173. doi:10.1111/hiv.12565.
160. Lamivudina. Ficha técnica. [Consultado el 20 de septiembre de 2018] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/96015003/FT_96015003.html
161. Lane CH, Laughon B, Falloon J, Kovacs JA, Davey RT, Polis MA et al. Recent advances in the management of AIDS-related opportunistic infections. *Ann Intern Med.* 1994; 120: 945-55.

162. Lee GA, Rao MN, Grunfeld C. The effects of HIV protease inhibitors on carbohydrate and lipid metabolism. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2005; 2(1): 39-50
163. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang Y, Hendriksen S et al. Using Standardized Serum Creatinine Values in the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 2006;145(4):247-254
164. Levy ME, Greenberg AE, Hart R, Powers Happ L, Hadugan C and Castel A, for the DC Cohort Executive Committee. High burden of metabolic comorbidities in a citywide cohort of HIV outpatients: evolving health care needs of people aging with HIV in Washington, DC. *HIV Medicine.* 2017; 18(10):724-735. doi: 10.1111/hiv.12516.
165. Levy J. Overall features of hiv pathogenesis: prognosis for long-term survival in hiv and the pathogenesis of AIDS. ed. ASM press. Washington DC 2007, pp:317-361
166. Lewis W, Grupp IL, Grupp G, et al. Cardiac dysfunction in the HIV-1 transgenic mouse treated with zidovudine. *Lab Invest.* 2000; 80: 187-197.
167. Llibre JM, Hung CC, Brinson C, Castelli F, Girard PM, Kahl, LP et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet* 2018 Mar 3;391(10123):839-849
168. López RM, Gómez MR, Pou L, Ruiz I, Ribera E, Monterde J. Inhibidores de la proteasa del VIH: actualización y monitorización terapéutica de las concentraciones plasmáticas en el tratamiento antirretroviral. *Farmacia Hosp* 2001; 25(2):55-66

169. Lopinavir/ritonavir. Ficha técnica. Consultado el 21 de septiembre de 2018. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01172003/FT_01172003.html
170. Lorente RM, Azpeitia J, Arévalo N, et al. Absorciometría con rayos X de doble energía. Fundamentos, metodología y aplicaciones clínicas. Radiología. 2012; 54(5): 410-423.
171. Lozano De León, Naranjo F. Envejecimiento prematuro y comorbilidades relacionadas con la edad en los pacientes con infección por el VIH. Revista Multidisciplinar Del Sida. 2014;1(3):18–32.
172. Lucas GM, Eustace JA, Sozio S, Mentari EK, Appiah KA, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of HIV-1-associated nephropathy: a 12-year cohort study. AIDS. 2004 Feb 20;18(3):541-6.
173. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. N Engl J Med. 2015;373:795-807
174. Lutton JD, Mathew A, Levere RD, Abraham NG. Role of heme metabolism in AZT-induced bone marrow toxicity. Am J hematol. 1990; 35: 1- 5.
175. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. Expert Opin Drug Saf. 2014;13(1):57–65. doi: 10.1517/14740338.2013.827660.
176. Malet I et al. Biochemical Characterizations and drug sensitivity of the Effect of Mutations Selected in HIV-1 Integrase Gene Associated with Failure to Raltegravir (MK-0518). 16th Intl HIV Drug Resistance Workshop, June 12-16, 2007, Barbados.

177. Martin-Iguacel R, Negro E, Peck R, Friis-Møller N. Hypertension Is a Key Feature of the Metabolic Syndrome in Subjects Aging with HIV. *Curr Hypertens Rep.* 2016; 18(6):46. doi:10.1007/s11906-016-0656-3.
178. Martínez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P, et al. Threeyear follow-up of protease inhibitor-based regimen simplification in HIV-infected patients *AIDS.* 2007;21:367-9.
179. Marzolini C, Elzi L, Gibbos S, Weber R, Furrer H, Chave JP et al. Prevalence of comedications and effect of potential drug-drug interactions in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther.* 2012; 15(3):413-23.
180. Marz, JL. Strong new candidate for AIDS agente. *Science.* 1984; 224 (4648):475-477
181. Maserati R, Silvestri AD, Uglietti A et alii (ARCA Collaborative Group). Emerging mutations at virological failure of HAART combinations containing tenofovir and lamivudine or emtricitabine. *AIDS.* 2010; 24 (7): 1.013-1.018.
182. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* 2017; 17: 230.
183. Mateen FJ, Shinohara RT, Carone M, Miller EN, McArthur JC, Jacobson LP, et al. Neurologic disorders incidence in HIV+ frente HIV- men: Multicenter AIDS Cohort Study, 1996-2011. *Neurology.* 2012; 79(18):1873-1880.
184. McColl DJ et al. Resistance and Cross-Resistance to First Generation Integrase Inhibitors: Insights from a Phase 2 Study of Elvitegravir (GS-9137). 16th Intl HIV Drug Resistance Workshop, June 12-16, 2007, Barbados.

185. McComsey GA, Tebas P, Shane E, et al. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis.* 2010; 51:937–46
186. Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med.* 1997 Jun 15;126(12):946-54
187. Memoria 2016 Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. [Consultado 4 enero 2019] Disponible en: http://www.gobiernoabierto.navarra.es/sites/default/files/gobernanza/memoria_sns-o_ano_2016.pdf
188. Mills A., Crofoot G., McDonald C., Shalit P., Flamm JA., Gathe J. et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in the first protease inhibitor-based singletablet régime for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015; 69:439-445.
189. Milton JC, Hill-Smith I, Jackson SHD. Prescribing for older people. *BMJ.* 2008;336(7644):606–609. doi: 10.1136/bmj.39503.424653.80.
190. Mittelsteadt AL, Hileman CO, Harris SR, Payne KM, Gripshover BM, McComsey GA. Effects of HIV and antiretroviral therapy on resting energy expenditure in adult HIV-infected women—a matched, prospective, cross-sectional study. *J Acad Nutr Diet.* 2013; 113 (8): 1037-43.
191. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS.* 2010; 24:1667–1678.

192. 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.
193. Molina J-M, Cahn P, Grinsztejn B et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 238–246.
194. Monroe AK, Glesby MJ, Brown TT. Diagnosing and managing diabetes in HIV-infected patients: current concepts. *Clin Infect Dis*. 2015; 60(3): 453-62. doi: 10.1093/cid/ciu779.
195. Moore RD, Chaisson RE. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999 Oct 1;13(14):1933-42.
196. Morán M, Rivero A, Fernández E, Toni Poveda y Cayla JA. Magnitud de la infección por VIH, poblaciones vulnerables barreras de acceso a la atención sanitaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36(Supl 1):3-9
197. Munoz-Moreno JA, Fumaz CR, Prats A, Ferrer MJ, Negro E, Perez- Alvarez N, et al. Interruptions of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus infection: are they detrimental to neurocognitive functioning? *Journal of neurovirology* 2010; 16(3):208-218.
198. Murphy EL, Collier AC, Kalish LA et al. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med*. 2001; 135: 17-26.
199. National Osteoporosis Guideline Group. Osteoporosis: clinical guideline for prevention and treatment. 2013. Disponible en: www.shef.ac.uk/NOGG/

200. Nevirapina. Ficha técnica del medicamento. Agencia Española del medicamento. [Consultado 10 de noviembre] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.htm>
201. Nguyen KA, Peer N, Mills EJ, Kengn AP. A Meta-Analysis of the Metabolic Syndrome Prevalence in the Global HIV-Infected Population. *PLoS One*. 2016; 11(3): e0150970
202. Nikoloz Chkhartishvili, Lali Sharvadze, Otari Chokoshvili, Natalia Bolokadze, Nino Rukhadze, Russell R. Kempker, Amiran Gamkrelidze, Jack A. DeHovitz, Carlos Del Rio, Tengiz Tsertsvadze. Mortality and Causes of Death Among HIV-Infected Individuals in the Country of Georgia: 1989–2012. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2014; 30(6): 560–566.
203. Nilsson Schönnesson L, Williams ML, Ross MW, Bratt G, Keel B. Factors associated with suboptimal antiretroviral therapy adherence to dose, schedule, and dietary instructions. *AIDS Behav*. 2007; 11(2):175-183.
204. Nlooto M. Comorbidities of HIV infection and health care seeking behavior among HIV infected patients attending public sector healthcare facilities in KwaZulu-Natal: A cross sectional study. *Plos ONE*. 2017;12(2): e0170983
205. Oliva J, Díez M, Galindo S, Cevallos C, Izquierdo A, Cereijo J, et al. Predictors of advanced disease and late presentation in new HIV diagnosis reported to the surveillance system in Spain. *Gac Sanit*. 2014; 28(2): 116-22. doi: 10.1016/j.gaceta.2013.06.009.
206. Ortega E. Historia natural de la enfermedad hepática en pacientes coinfectados por VHC y VIH. *GH Continuada*. 2011;10 (1):5

207. Owe-Larsson B, Säll L, Salamon E, Allgulander C. HIV infection and psychiatric illness. *Afr J Psychiatry*. 2009;12:115-28
208. 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
209. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. [Consultado 5 de septiembre de 2018] Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
210. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Consultado el 2/12/2018. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>
211. Park LS, Hernández-Ramírez RU, Silverberg MJ, Crothers K, Dubrow R. Prevalence of non-HIV cancer risk factors in persons living with HIV/AIDS: a meta-analysis. *AIDS*. 2016; 30(2): 273-91.
212. Pasquau J, Hidalgo-Tenorio C, Montes ML, Romero-Palacios A, Vergas J, Sanjoaquín I, et al. High quality of life, treatment tolerability, safety and efficacy in HIV patients switching from triple therapy to lopinavir/ritonavir monotherapy: A randomized clinical trial. *PLoS One*. 2018; 13(4): e0195068.

213. Pathai S, Bajillan H, Landay A et High K Is HIV a Model of Accelerated or Accentuated Aging? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 Jul; 69(7): 833–842.
214. Pedro IE, Deig E, Ribell M, Vidal I, García P, Soler A. Uso de bupropión en la deshabituación tabáquica en pacientes infectados por el VIH en tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004; 24: 508-511.
215. Peeters M, D'arco M, Delaporte E. Origin and diversity of human retroviruses. *AIDS*. 2014; 16(1):23-34.
216. Pérez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, Pasquau J, Suárez-Lozano I, Riera M et al. Simplification to dual therapy (atazanavir/ritonavir + lamivudine) versus standard triple therapy [atazanavir/ritonavir + two nucleos(t)ides] in virologically stable patients on antiretroviral therapy: 96 week results from an open-label, non-inferiority, randomized clinical trial (SALT study). *J Antimicrob Chemother*. 2017 Jan;72(1):246-253.
217. Pettit AC, Giganti MJ, Ingle SM, May MT, Shepherd BE, Gill MJ et al. Increased non-AIDS mortality among persons with AIDS-defining events after antiretroviral therapy initiation. *J Int AIDS Soc*. 2018; 21(1).
218. Popovic M, Samgadhran MG, Read E, Gallo RC. Detection, isolation and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre- AIDS. *Science*. 1984; 224: 497-500.
219. Quin J. Diabetes and HIV. *Clin Med (Lond)*. 2014; 14(6):667-9. doi:10.7861/clinmedicine.14-6-667.
220. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342:921–9.

221. Raltegravir. Ficha técnica. [Consultado el 22 de septiembre de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/107436006/FT_107436006.html
222. Rappocciolo G, Jais M, Piazza P, Reinhart TA, Berendam SJ, Garcia-Exposito L, et al. Alterations in cholesterol metabolism restrict HIV-1 trans infection in nonprogressors. *MBio*. 2014 Apr 29;5(3):e01031-13
223. Recomendaciones de Gesida/Plan nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (enero 2008). Disponible en: <http://gesida-seimc.org/category/guias-clinicas/antirretroviral-historial/page/2/>
224. Recomendaciones GESida/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral (actualización: junio de 2008). Disponible en: <http://gesida-seimc.org/recomendaciones-de-gesidasefhpn-para-mejorar-la-adherencia-al-tratamiento-antirretroviral-junio-2008/>. Última consulta: agosto de 2017.
225. Reekie J, Kowalska JD, Karpov I, Rockstroh J, Karlsson A, Rakhmanova A et al. EuroSIDA in EuroCoord. Regional differences in AIDS and non-AIDS related mortality in HIV-positive individuals across Europe and Argentina: the EuroSIDA study. *PLoS One*. 2012;7(7):e41673.
226. Rees HC, Ianas V, McCracken P, et al. Measuring frailty in HIV-infected individuals. Identification of frail patients is the first step to amelioration and reversal of frailty. *Journal of visualized experiments : JoVE*. 2013;77 (a)
227. Rees K, Dyakova M, Wilson N, Ward K, Thorogood M, Brunner E. Dietary advice for reducing cardiovascular risk. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.: CD002128. DOI: 10.1002/14651858.CD002128.pub5 (b)

228. Rees K, Hartley L, Flowers N, Clarke A, Hooper L, Thorogood M. 'Mediterranean' dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Aug 12;(8):CD009825. doi: 10.1002/14651858.CD009825.pub2 (c)
229. Reina E, San Miguel R, Larrea N, García P, Napal V. Potential for simplification of HIV treatment with boosted protease inhibitor monotherapy. *Int J Clin Pharm.* 2012; 34(6): 911-6.
230. Riddler S, Haubrich R, DiRienzo G, Peeples L, Powderly W, Klingman K, et al. Class-Sparing Regimens for Initial Treatment of HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2008;358:2095-106.
231. Rilpivirina: FDA. (2018). [online] [Consultado 28 Nov. 2018] Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202022s000lbl.pdf
232. Rilpivirina. Ficha técnica. [Consultado el 21 de septiembre de 2018] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/11736001/FT_11736001.html
233. Ritonavir. Ficha técnica. [Consultado el 21 de septiembre de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/96016005/FT_96016005.html
234. Robbins HA, Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Epidemiologic contributions to recent cancer trends among HIV-infected people in the United States. *AIDS.* 2014; 28:881–90
235. Robustillo MLA, Morillo R, Barreiro EM, Pavón A, Monje P. Influence of hospital admission in the pharmacotherapy complexity of HIV+ patients (in Spanish). *Farm Hosp.* 2017; 41(4): 518-526.

236. Rodés B, Holguín A. Retrovirus humanos y subtipos del VIH. En Manual del SIDA 2007 (7ª edición). Capítulo 1, pp 1-19. Publicaciones Permanyer.
237. Ross MJ, Klotman PE. HIV-associated nephropathy. AIDS 2004; 18: 1089-1099.
238. Santos JR, Llibre JM, Bravo I, Garcia-Rosado D, Cañadas MP, Pérez-Alvarez N et al. Short Communication: Efficacy and Safety of Treatment Simplification to Lopinavir/Ritonavir or Darunavir/Ritonavir Monotherapy: A Randomized Clinical Trial. AIDS Res Hum Retroviruses. 2016;32(5):452-5.
239. Sahasrabudhe VV, Shiels MS, McGlynn KA, Engels EA. The risk of hepatocellular carcinoma among individuals with acquired immunodeficiency syndrome in the United States. Cancer. 2012;118:6226–6233
240. Scherzer R, Estrella M, Li Y, Choi AI, Deeks SG, Grunfeld C et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. AIDS. 2012; 26 (7):867-75.
241. Schonning K, Johansen K, Landt B, Benfield T, Westh H. Comparison of the Hologic Aptima HIV-1 Quant Dx Assay to the Roche COBAS Ampliprep/COBAS TaqMan HIV-1 Test v2.0 for the quantification of HIV-1 RNA in plasma samples. J Clin Virol. 2017; 92:14-19.
242. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, van der Valk M, Geerlings SE, et al, AGEHIV Cohort Study Group. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV Cohort Study. Clin Infect Dis 2014; 59:1787-97.
243. Sellers CJ, Wohl DA. Antiretroviral Therapy: When to start. Infect Dis Clin North Am. 2014; 28(3):403-420.

243. Sellers CJ, Wohl DA. Antiretroviral Therapy: When to start. *Infect Dis Clin North Am.* 2014; 28(3):403-420.
244. Serrano-Villar S, Sainz T, Lee S a., Hunt PW, Sinclair E, Shacklett BL, et al. HIV Infected Individuals with Low CD4/CD8 Ratio despite Effective Antiretroviral Therapy Exhibit Altered T Cell Subsets, Heightened CD8+ T Cell Activation, and Increased Risk of Non-AIDS Morbidity and Mortality. *PLoS Pathog* . 2014; 10:e1004078.
245. Shahmanesh M, Schultze A, Burns F, Kirk O, Lundgren J, Mussini C, et al. EuroSIDA in EuroCOORD. The cardiovascular risk management for people living with HIV in Europe: how well are we doing? *AIDS.* 2016; 30(16): 2505-2518.
246. Shaw GM, Hunter E. HIV transmission. *Cold Spring Harb Perspect Med* . 2012; 2(11): a006965. doi: 10.1101 / cshperspect.a006965
247. Shernoff M, Smith RA. HIV treatments: a history of scientific advance. *Body Posit.* 2001;14(7):16-21.
248. Shields MS, Althoff KN, Pfeiffer RM, Achenbach CJ, Abraham AG, Castillho J et al. HIV Infection, Immunosuppression, and Age at Diagnosis of Non-AIDS-Defining Cancers. *Clin Infect Dis.* 2017; 64(4): 468-475.
249. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009; 52: 611–622.
250. Shiels MS, Engels EA. Evolving epidemiology of HIV-associated malignancies. *Curr Opin HIV AIDS* 2017 Jan;12(1):6-11.

251. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103:753–62.
252. Sico JJ, Chang CC, So-Armah K, Justice AC, Hylek E, Skanderson M, et al; Veterans Aging Cohort Study. HIV status and the risk of ischemic stroke among men. *Neurology* 2015; 84:1933:1940.
253. Siefried KJ, Mao L, Cysique LA, Rule J, Giles ML, Smith DE et al. Concomitant medication polypharmacy, interactions and imperfect adherence are common in Australian adults on suppressive antiretroviral therapy. *AIDS.* 2018; 32(1): 35-48
254. Siegfried N, Uthman OA, Rutherford GW. Optimal time for initiation of antiretroviral therapy in asymptomatic, HIV-infected, treatment-naive adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 17;(3):CD008272. doi: 10.1002/14651858.CD008272.pub2.
255. Siliciano JD, Siliciano RF. Recent trends in HIV-1 drug resistance. *Curr Opin Virol* 2013;3:487-94.
256. Singer EJ, Valdes-Sueiras M, Commins D, Levine A. Neurologic presentations of AIDS. *Neurol Clin.* 2011;28:253-75.
257. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem Av, et al. ATHENA observational cohort. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2015; 15 (7): 810-8
258. Smith C, et al. Association between modifiable and non-modifiable risk factors and specific causes of death in the HAART era: The Data Collection of Adverse Events of Anti-HIV Drugs study (D:A:D). Paper presented at: 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2009; Montreal, CA.

259. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al, D:A:D Study Group. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*. 2014 Jul 19;384(9939):241-8.
260. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis*. 2010;51:963–72.
261. Sterne JA, May M, Costagliola D, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet*. 2009;373:1352-63.
262. Stone B, Dockrell D, Bowman C, McCloskey E. HIV and bone disease. *Arch Biochem Biophys*. 2010; 503 : 66-77
263. Sutinen J, Leppä S, Tarkkanen M. HIV infection and cáncer. *Duodecim* 2016;132(18):1647-52.
264. Szczech LA, Gupta SK, Habash R, et al. The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal diseases associated with HIV infection. *Kidney Int* ,2004, vol. 66(pg. 1145-52)
265. Tenofovir Disoproxil. Ficha Técnica. [Consultado el 20 de septiembre de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/04305001/FT_04305001.pdf
266. Tesoriero JM, Gieryic SM, Carrascal A, Lavigne HE. Smoking Among HIV Positive New Yorkers: Prevalence, Frequency, and Opportunities for Cessation. *AIDS Behav*. 2010;14(4):824-35. doi:10.1007/s10461-008-9449-2.

267. Toledo Pallarés FJ. ¿Puede la terapia antirretroviral combinada iniciada de forma temprana y prolongada en el tiempo conseguir la remisión del VIH a largo plazo? *Revista Multidisplinar del sida* 2014 (Marzo); 1(2)
268. Trickey A, May MT, Vehreschild J, Obel N, Gill MJ, Crane H, et al; Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Cause-Specific Mortality in HIV-Positive Patients Who Survived Ten Years after Starting Antiretroviral Therapy. *PLoS One*. 2016; 11(8): e0160460. doi: 10.1371/journal.pone.0160460.
269. Tuset M, Miró JM, Codina C et al. Interacciones entre los antirretrovirales y los fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis. *Enf Emerg*. 2000; 2: 28-44.
270. Tuset M. Interacciones clínicamente relevantes de los antirretrovirales, 2002. [Consultado 5 febrero 2019] Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/2_AF_VIH_2002/5_interacciones.pdf
271. UNAIDS. 2016-2021 Strategy. On the fast-track to the end AIDS. Geneva: UNAIDS, 2015. Disponible en: http://www.unaids.org/en/resources/documents/2015/UNAIDS_PCB37_15-18
272. UNAIDS. UNAIDS Fact sheet. Nov 2018. [online] [Consultado el 2 de diciembre 2018] Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf
273. Vance D, Mugavero M, Willig J, Raper JL, Saag MS. Aging with HIV: A cross-sectional study of comorbidity prevalence and clinical characteristics across decades of life. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2011 Jan-Feb;22(1):17-25. doi: 10.1016/j.jana.2010.04.002.

274. Vigilancia epidemiológica del VIH y sida en España 2016. Actualización 30 de junio de 2017. Sistema de información sobre nuevos diagnósticos de vih. Registro nacional de casos de sida. Disponible en: https://www.msrebs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH_SIDA_2017_NOV2017.pdf
275. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2017: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Madrid: Plan Nacional sobre el Sida. Instituto de Salud Carlos III, Noviembre 2018. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-sida/pdf_sida/Informe_VIH_SIDA_2018_21112018.pdf
276. Vigilancia epidemiológica del vih y sida en españa 2017. Actualización 30 de junio de 2018. Sistema de información sobre nuevos diagnósticos de vih. Registro nacional de casos de sida. Disponible en: https://www.msrebs.gob.es/en/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/InformeVIH_SIDA_2018_21112018.pdf
277. Vilaseca, J. et al. Sarcoma de Kaposi y absceso cerebral de *Toxoplasma gondii* en un homosexual español. *Lancet*. 1982; 1 (8271): 572
278. Viswanathan S, Justice AC, Alexander GC, Brown TT, Gandhi NR, McNicholl IR, et al. Adherence and HIV RNA suppression in the current era of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015; 69:493-8.
279. Vivithanaporn P, Nelles K, DeBlock L, Newman SC, Gill MJ, Power C. Hepatitis C virus co-infection increases neurocognitive impairment severity and risk of death in treated HIV/AIDS. *Journal of the neurological sciences* 2012; 312(1-2):45-51.

280. Walker et al. Elite control of HIV Infection: implications for vaccines and treatment. *Top HIV Med.* 2007 Aug-Sep;15(4):134-6.
281. Walker Harris V, Brown TT. Bone loss in the HIV-infected patient: evidence, clinical implications, and treatment strategies. *J Infect Dis.* 2012; 205:S391–8.
282. Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, Serwadda D, Li X, Laeyendecker O, et al. Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. *J Infect Dis.* 2005 1 de mayo; 191 (9): 1403-9.
283. Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, Spoerri A, Furrer H, Battegay M, et al. The Swiss HIV Cohort Study (SHCS). Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med.* 2013 Apr;14(4):195-207.
284. Wei A, Burns GC, Williams BA, Mohammed NB, Visintainer P, Sivak SL. Long-term renal survival in HIV-associated nephropathy with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Kidney Int.* 2003, 64:1462–1471.
285. Who collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Norwegian Institute of Public Health. [Consultado el 4 de agosto de 2018] Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
286. Wiegman CH, Michaeloudes C, Haji G, et al. Oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction drives inflammation and airway smooth muscle remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clinical Immunol.* 2015; 28
287. Willig AL, Overton ET et Saag MS. The Silent Epidemic – Frailty and Aging with HIV. *Total Patient Care HIV HCV.* 2016; 1(1): 6–17.

288. Wohl D, Oka S, Clumeck N, Clarke A, Brinson C, Stephens J et al. A Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide frente Tenofovir Disoproxil Fumarate, Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, for Initial HIV-1 Treatment: Week 96 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016; 72(1):58-64. doi: 10.1097/QAI.0000000000000940
289. World Health Organisation (WHO). HIV transmission trough breastfeeding: a review of available evidence. Disponible en: https://www.who.int/nutrition/publications/HIV_IF_Transmission.pdf
290. Worobey M, Watts TD, McKay RA, Suchard MA, Granade T, Teuwen DE et al. 1970s and “Patient 0” HIV-1 genomes illuminate early HIV/AIDS history in North America. *Nature* 2016 Nov 3; 539(7627):98-101.
291. Wright EJ, Grund B, Robertson K, Brew BJ, Roediger M, Bain MP, et al. Cardiovascular risk factors associated with lower baseline cognitive performance in HIV-positive persons. *Neurology*. 2010; 75(10): 864-873.
292. Wyatt CM, Winston JA, Malvestutto CD, et al. Chronic kidney disease in HIV infection: an urban epidemic. *AIDS*. 2007;21(15):2101–2103. doi: 10.1097/qad.0b013e3282ef1bb4
293. Wyatt CM, Klotman PE, D’Agati VD. HIV-associated nephropathy: clinical presentation, pathology, and epidemiology in the era of antiretroviral therapy, *Semin Nephrol*. 2008, 28: 513-522
294. Yombi JC, Pozniak A, Boffito M, Jones R, Khoo S, Levy J, et al. Antiretrovirals and the kidney in current clinical practice: renal pharmacokinetics, alterations of renal function and renal toxicity. *AIDS*. 2014; 28: 621-32.

295. Zidar DA, Juchnowski S, Ferrari B, et al. Oxidized LDL levels are increased in HIV infection and may drive monocyte activation. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015; 69(2): 154-60. doi: 10.1097/QAI.0000000000000566.

296. Zidovudina. Ficha técnica. [Consultado el 20 de septiembre de 2018] Dsponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/57486/FT_57486.htm

9. ANEXO I

TAR	Fármaco concomitante		Descripción de la interacción
	Grupo terapéutico	Principio activo /ATC	
Atazanavir /ritonavir	Ansiofítico	Bromazepam /N05BA08	<p>El bromazepam sufre una biotransformación oxidativa.</p> <p>Los estudios indican que el CYP3A4 desempeña un papel menor en el metabolismo del bromazepam, estando implicados los citocromos, CYP2D6 o el CYP1A2. El bromazepam no inhibe el CYP3A4.</p> <p>Atazanavir/ritonavir podría aumentar potencialmente las concentraciones de bromazepam aunque de forma moderada.</p> <p>A priori no se requiere un ajuste de dosis.</p>
Darunavir/ritonavir	Agentes β -bloqueantes	Nebivolol/ C07AB12	<p>La coadministración no ha sido estudiada.</p> <p>El metabolismo de nebivolol involucra al CYP2D6. La administración conjunta podría aumentar potencialmente las concentraciones de nebivolol aunque en una medida limitada.</p> <p>No se recomienda un ajuste de dosis a priori.</p>
	Agentes β -bloqueantes	Carvedilol/ C07AG02	<p>La coadministración no ha sido estudiada.</p> <p>El carvedilol experimenta glucuronidación a través de UGTs 1A1, 2B4 y 2B7, y además metabolismo a través de CYP2D6, en menor medida, de CYPs 2C9 y 1A2. Darunavir/ritonavir podría aumentar potencialmente las concentraciones de carvedilol a través de la inhibición de CYP2D6 o disminuir la concentración a través de la inducción de glucuronidación.</p> <p>El efecto neto sobre las concentraciones de carvedilol es difícil de predecir pero es probable que sea de magnitud moderada.</p> <p>No se requiere un ajuste de dosis a priori.</p>
	Agentes β -bloqueantes	Bisoprolol/ C07AB07	<p>La coadministración no ha sido estudiada.</p> <p>El bisoprolol se metaboliza parcialmente por el CYP3A4 y el CYP2D6 y se elimina parcialmente sin cambios en el riñón.</p> <p>Darunavir/ritonavir podría aumentar potencialmente la exposición al bisoprolol. No se requiere un ajuste de dosis a priori.</p>
	Antidepresivos	Citalopram/ N06AB04	<p>La coadministración no ha sido estudiada.</p> <p>El citalopram se metaboliza por los CYP 2C19 (38%), 2D6 (31%) y 3A4 (31%).</p> <p>Darunavir/ritonavir podría aumentar potencialmente las concentraciones de citalopram aunque en un grado moderado.</p> <p>No se recomienda un ajuste de dosis a priori.</p>

TAR	Fármaco concomitante		Descripción de la interacción
	Grupo terapéutico	Principio activo /ATC	
Darunavir/ ritonavir	Antidepresivos	Duloxetina/ N06AX21	La coadministración no ha sido estudiada. La duloxetina se metaboliza por CYP2D6 y CYP1A2. Los datos in vitro indican que ritonavir induce CYP1A2 pero inhibe CYP2D6. El efecto clínico neto de esta interacción es difícil de predecir, pero se espera que sea de intensidad débil. No se requiere un ajuste de dosis a priori.
	Hipoglucemiantes excluyendo insulinas	Pioglitazona/ A10BG03	La coadministración no ha sido estudiada. La pioglitazona se metaboliza principalmente por el CYP2C8 y, en menor medida, por los CYPs 3A4, 1A2 y 2C9. Ritonavir dosificado como un refuerzo farmacocinético es un inhibidor débil del CYP2C8. Darunavir/ritonavir podría aumentar la exposición a la pioglitazona potencialmente, aunque en una medida limitada. No se requiere un ajuste de dosis a priori.
	Diuréticos de techo alto	Torasemida/ C03CA04	La coadministración no ha sido estudiada. La torasemida se metaboliza principalmente por el CYP2C9. Los datos in vitro e in vivo indican que ritonavir es un modesto inductor de CYP2C9. Darunavir/ritonavir podría disminuir potencialmente la exposición a torasemida. No se recomienda un ajuste de dosis a priori.
	Opioides	Tramadol/ N02AX02	La coadministración no ha sido estudiada. El tramadol se metaboliza por los CYP 3A4, 2B6 y 2D6. El metabolismo por CYP2D6 da lugar a un metabolito más potente que el compuesto original. Darunavir/ritonavir puede aumentar la exposición al tramadol, pero también reduce la conversión al metabolito activo más potente. Es necesario monitorizar el efecto analgésico y el control de los efectos secundarios. Puede requerir un ajuste de dosis.
Ritonavir	Antidepresivos	Duloxetina/ N06AX21	La coadministración no ha sido estudiada. La duloxetina se metaboliza por CYP2D6 y CYP1A2. Los datos in vitro indican que ritonavir induce CYP1A2 pero inhibe CYP2D6. El efecto clínico neto de esta interacción es difícil de predecir, pero se espera que sea de intensidad débil. No se requiere un ajuste de dosis a priori.
Efavirenz	Agentes modificadores de lípidos	Atorvastatina/ C10AA05	La administración conjunta de atorvastatina (10 mg) y efavirenz (600 mg) una vez al día, redujo la atorvastatina C _{max} (14%), AUC (43%) y C _{min} (69%). No hubo cambios en la C _{max} , AUC o C _{min} de efavirenz. Es posible que se requieran ajustes de dosis de atorvastatina.

TAR	Fármaco concomitante		Descripción de la interacción
	Grupo terapéutico	Principio activo /ATC	
Efavirenz	Opioides	Tramadol /N02AX02	La coadministración no ha sido estudiada. Tramadol se metaboliza por N-desmetilación (CYP3A4 y CYP2B6) y por un metabolito activo que es más potente que el compuesto original por O-desmetilación (CYP2D6). Efavirenz podría reducir potencialmente la exposición al tramadol, pero podría no afectar la vía metabólica que conduce a un metabolito activo más potente. No se recomienda un ajuste de dosis a priori, pero el efecto analgésico debe controlarse.
Etravirina	Agentes B-bloqueantes	Bisoprolol /C07AB07	La coadministración no ha sido estudiada. El bisoprolol se metaboliza parcialmente por el CYP3A4 y el CYP2D6 y se elimina parcialmente sin cambios en la orina. La etravirina podría disminuir potencialmente la exposición al bisoprolol, aunque en un grado moderado. No se requiere un ajuste de dosis a priori.
	Antidepresivos	Mirtazapina /N06AX11	La coadministración no ha sido estudiada. La mirtazapina se metaboliza a 8-hidroximirtazapina por CYP2D6 y CYP1A2, y a N-desmetilmirtazapina principalmente por CYP3A4. La etravirina podría potencialmente disminuir las concentraciones de mirtazapina, aunque en un grado limitado. No se requiere un ajuste de dosis a priori.
	Agentes modificadores de los lípidos	Pravastatina /C10AA03	La coadministración no ha sido estudiada. Aunque no se espera interacción, puede ser necesario ajustar la dosis en función de la respuesta clínica.
Nevirapina	Agentes modificadores de los lípidos	Atorvastatina /C10AA05	La coadministración no ha sido estudiada. La atorvastatina se metaboliza principalmente por el CYP3A4. La nevirapina, inductor de CYP3A4, podría disminuir potencialmente las concentraciones de atorvastatina, aunque en una medida moderada. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de atorvastatina.
	Agentes B-bloqueantes	Bisoprolol /C07AB07	La coadministración no ha sido estudiada. El bisoprolol se metaboliza parcialmente por el CYP3A4 y el CYP2D6 y se elimina parcialmente sin cambios en la orina. La nevirapina podría disminuir potencialmente la exposición al bisoprolol, aunque en un grado moderado. No se requiere un ajuste de dosis a priori.

TAR	Fármaco concomitante		Descripción de la interacción
	Grupo terapéutico	Principio activo /ATC	
Nevirapina	Vasodilatadores usados en enfermedades cardiacas	Isosorbida /C01DA08	Esta interacción no ha sido estudiada. Los estudios in vitro sugieren que el CYP3A4 tiene un papel en la formación de óxido nítrico a partir de dinitrato de isosorbida. Los inductores de CYP3A4, como la nevirapina, pueden aumentar la producción del principio activo óxido nítrico. La relevancia clínica de esta interacción potencial es desconocida.
	Antidepresivos	Sertralina /N06AB06	La coadministración no ha sido estudiada. La sertralina se metaboliza principalmente por el CYP2B6 y, en menor medida, por los CYP 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. La nevirapina podría potencialmente disminuir las concentraciones de sertralina, aunque en un grado limitado. No se requiere un ajuste de dosis a priori.

10. ANEXO II

9.1. Artículo 1

Título:

Comorbidities and cardiovascular risk factors in an aged cohort of HIV-infected patients on antiretroviral treatment in a Spanish hospital in 2016.

Autores:

Carmen Fontela, Jesús Castilla, Regina Janbeltz, Iván Martínez-Baz, María Rivero, Aisling O'Leary, Natalia Larrea, Ramón San Miguel.

Nombre de la revista:

Postgraduate Medicine

Referencia:

Postgraduate Medicine. 2018; 130(3): 317-324.

Factor de impacto: 2.057 (2017)

Cuartil: Q2 (Medicine (miscellaneous))



Comorbidities and cardiovascular risk factors in an aged cohort of HIV-infected patients on antiretroviral treatment in a Spanish hospital in 2016

Carmen Fontela, Jesús Castilla, Regina Juanbeltz, Iván Martínez-Baz, María Rivero, Aisling O'Leary, Natalia Larrea & Ramón San Miguel

To cite this article: Carmen Fontela, Jesús Castilla, Regina Juanbeltz, Iván Martínez-Baz, María Rivero, Aisling O'Leary, Natalia Larrea & Ramón San Miguel (2018): Comorbidities and cardiovascular risk factors in an aged cohort of HIV-infected patients on antiretroviral treatment in a Spanish hospital in 2016, *Postgraduate Medicine*, DOI: [10.1080/00325481.2018.1446653](https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1446653)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1446653>



Accepted author version posted online: 28 Feb 2018.
Published online: 12 Mar 2018.



Submit your article to this journal [↗](#)



Article views: 9



View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)

Full Terms & Conditions of access and use can be found at
<http://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ipgm20>

Artículo eliminado por restricciones de derechos de autor

9.2. Artículo 2

Título:

Mortality trends in a population-based cohort of persons diagnosed with HIV infection, 2000-2017

Autores:

Carmen Fontela, Ramón San Miguel, Aitziber Aguinaga, Jesús Repáraz, María Rivero, María Gracia, Conchi Moreno-Iribas, Yugo Floristán, Jesús Castilla.

Nombre de la revista:

PLoS One

Referencia: en proceso de revisión

Factor de impacto: 2.766 (2017)

Cuartil: Q1 (Multidisciplinary Sciences)

PLOS ONE

Mortality trends in a population-based cohort of persons diagnosed with HIV infection, 2000-2017

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Research Article
Full Title:	Mortality trends in a population-based cohort of persons diagnosed with HIV infection, 2000-2017
Short Title:	Mortality in population diagnosed with HIV infection
Corresponding Author:	Jesús Castilla Instituto de Salud Publica y Laboral de Navarra Pamplona, SPAIN
Keywords:	AIDS; HIV-infection; AIDS mortality; late diagnosis; all-cause mortality; liver disease; drug addition mortality; non-AIDS cancer; Spain
Abstract:	<p>Background</p> <p>To evaluate the mortality trend, the causes of death and the factors associated in a population-based cohort of HIV-infected persons.</p> <p>Methods</p> <p>Mortality by causes was analyzed in people diagnosed with HIV infection residing in Navarra, Spain, between 2000 and 2017, and was compared with mortality in the general population of the same sex and age.</p> <p>Results</p> <p>From the 2000-2005 to the 2012-2017 period, the number of subjects with HIV infection in follow-up increased from 899 to 1107, their median age from 37 to 47 years, and their annual mortality rate decreased from 30.5 to 19.7 per 1000. HIV-related mortality declined from 19.9 to 7.5 per 1000 ($P<0.0001$), while non-HIV-related mortality was 10.6 and 12.3, respectively. The proportion of deaths which were related to HIV infection declined from 65.2% to 37.8%. HIV-related mortality was associated to simultaneous diagnosis of HIV and AIDS (adjusted rate ratio=3.87), and was lower in men who had sex with men and immigrants. Non-HIV-related mortality was 3 times higher in people older than 55 years. In the 2012-2017 period mortality was 9.7 times higher among people diagnosed with HIV infection than in the general population, and after excluding HIV-related deaths, remained 5.9 times higher.</p> <p>Conclusions</p> <p>Despite of the availability of antiretroviral therapies, HIV infection is associated to important excess mortality. In the 2012-2017 period non-HIV-related causes were responsible for two thirds of the deaths and were favoured by the ageing of this cohort. Early diagnosis of HIV infection would reduce related mortality.</p>
Order of Authors:	Carmen Fontela Ramón San Miguel Aitziber Aguinaga Jesús Repáraz María Rivero María Gracia Conchi Moreno-Iribas Yugo Floristán

	Carmen Ezpeleta
	Jesús Castilla
Opposed Reviewers:	
Additional Information:	
Question	Response
<p>Financial Disclosure</p> <p>Enter a financial disclosure statement that describes the sources of funding for the work included in this submission. Review the submission guidelines for detailed requirements. View published research articles from PLOS ONE for specific examples.</p> <p>This statement is required for submission and will appear in the published article if the submission is accepted. Please make sure it is accurate.</p> <p>Unfunded studies Enter: <i>The author(s) received no specific funding for this work.</i></p> <p>Funded studies Enter a statement with the following details:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Initials of the authors who received each award • Grant numbers awarded to each author • The full name of each funder • URL of each funder website • Did the sponsors or funders play any role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript? • NO - Include this sentence at the end of your statement: <i>The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.</i> • YES - Specify the role(s) played. <p>* typeset</p>	<p>This work has been funded in part by the EIPT-VHC project, which was supported by the Spanish Ministry of Health in the context of the and by the Carlos III Institute of Health with the European Regional Development Fund (INT17/00066). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.</p>
<p>Competing Interests</p> <p>Use the instructions below to enter a competing interest statement for this submission. On behalf of all authors, disclose any competing interests that could be perceived to bias this</p>	<p>The authors have declared that no competing interests exist.</p>

<p>work—acknowledging all financial support and any other relevant financial or non-financial competing interests.</p> <p>This statement will appear in the published article if the submission is accepted. Please make sure it is accurate. View published research articles from PLOS ONE for specific examples.</p> <p>NO authors have competing interests</p> <p>Enter: <i>The authors have declared that no competing interests exist.</i></p> <p>Authors with competing interests</p> <p>Enter competing interest details beginning with this statement:</p> <p><i>I have read the journal's policy and the authors of this manuscript have the following competing interests: [insert competing interests here]</i></p> <p>* typeset</p>	
<p>Ethics Statement</p> <p>Enter an ethics statement for this submission. This statement is required if the study involved:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Human participants • Human specimens or tissue • Vertebrate animals or cephalopods • Vertebrate embryos or tissues • Field research <p>Write "N/A" if the submission does not require an ethics statement.</p> <p>General guidance is provided below. Consult the submission guidelines for detailed instructions. Make sure that all information entered here is included in the Methods section of the manuscript.</p>	<p>This study presents the results of the enhanced epidemiological surveillance of HIV, AIDS and mortality in Navarra, for which the ethical clearance was not required.</p>

Format for specific study types

Human Subject Research (involving human participants and/or tissue)

- Give the name of the institutional review board or ethics committee that approved the study
- Include the approval number and/or a statement indicating approval of this research
- Indicate the form of consent obtained (written/oral) or the reason that consent was not obtained (e.g. the data were analyzed anonymously)

Animal Research (involving vertebrate animals, embryos or tissues)

- Provide the name of the Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) or other relevant ethics board that reviewed the study protocol, and indicate whether they approved this research or granted a formal waiver of ethical approval
- Include an approval number if one was obtained
- If the study involved *non-human primates*, add *additional details* about animal welfare and steps taken to ameliorate suffering
- If anesthesia, euthanasia, or any kind of animal sacrifice is part of the study, include briefly which substances and/or methods were applied

Field Research

Include the following details if this study involves the collection of plant, animal, or other materials from a natural setting:

- Field permit number
- Name of the institution or relevant body that granted permission

Data Availability

Authors are required to make all data underlying the findings described fully available, without restriction, and from the time of publication. PLOS allows rare exceptions to address legal and ethical concerns. See the [PLOS Data Policy](#) and [FAQ](#) for detailed information.

No - some restrictions will apply

<p>A Data Availability Statement describing where the data can be found is required at submission. Your answers to this question constitute the Data Availability Statement and will be published in the article, if accepted.</p> <p>Important: Stating 'data available on request from the author' is not sufficient. If your data are only available upon request, select 'No' for the first question and explain your exceptional situation in the text box.</p> <p>Do the authors confirm that all data underlying the findings described in their manuscript are fully available without restriction?</p>	
<p>Describe where the data may be found in full sentences. If you are copying our sample text, replace any instances of XXX with the appropriate details.</p> <ul style="list-style-type: none"> • If the data are held or will be held in a public repository, include URLs, accession numbers or DOIs. If this information will only be available after acceptance, indicate this by ticking the box below. For example: <i>All XXX files are available from the XXX database (accession number(s) XXX, XXX).</i> • If the data are all contained within the manuscript and/or Supporting Information files, enter the following: <i>All relevant data are within the manuscript and its Supporting Information files.</i> • If neither of these applies but you are able to provide details of access elsewhere, with or without limitations, please do so. For example: <p><i>Data cannot be shared publicly because of [XXX]. Data are available from the XXX Institutional Data Access / Ethics Committee (contact via XXX) for researchers who meet the criteria for access to confidential data.</i></p> <p><i>The data underlying the results presented in the study are available from (include the name of the third party</i></p>	<p>The database of this Study is part of the enhanced epidemiological surveillance of HIV infection in Navarra. These datasets are owned by the Navarra Public Health Department. To protect patient confidentiality/privacy, the supplementary information will not be available on the web. Researchers interested in obtaining the specific dataset may contact the Navarra Health Department (ispepidem@cfnavarra.es) or the corresponding author for further details regarding data access.</p>

<p><i>and contact information or URL).</i></p> <ul style="list-style-type: none">• This text is appropriate if the data are owned by a third party and authors do not have permission to share the data. <p>* typeset</p>	
Additional data availability information:	

Dear Editor,

The manuscript entitled "**Mortality trends in a population-based cohort of persons diagnosed with HIV infection, 2000-2017**" is hereby submitted for consideration by the Editorial Board of Plos One as a Research Article.

In a population-based cohort of persons diagnosed with HIV infection we found a 49% reduction in mortality, 68% in HIV-related causes and 22% in all other causes. Nevertheless, HIV infection is still associated to important excess mortality as compared to general population. Early diagnosis of HIV infection is fundamental to reduce HIV-related mortality.

Neither the paper per se nor any part thereof has been published previously or is being submitted to any other journal.

All authors have contributed substantially to the work. The final manuscript has been approved by all authors, and they have taken due care to ensure the integrity of the work.

The authors have no conflicts of interest.

As academic Editors we would like to suggest Sten H Vermund, Kathryn Shnippel, Scarlett L. Bellamy.

Corresponding author: Jesús Castilla. Instituto de Salud Pública de Navarra, Pamplona, Spain. Email: jcastilc@navarra.es

Thank you for your attention in this matter.

Yours faithfully,

Carmen Fontela
Ramón San Miguel
Aitziber Aguinaga
Jesús Repáraz
María Rivero
María Gracia
Conchi Moreno-Iribas
Yugo Floristán
Carmen Ezpeleta
Jesús Castilla

1 **Mortality trends in a population-based cohort of persons**
2 **diagnosed with HIV infection, 2000-2017**

3

4

5 Carmen Fontela¹, Ramón San Miguel^{1,2}, Aitziber Aguinaga^{2,3}, Jesús Repáraz^{2,4}, María
6 Rivero^{2,4}, María Gracia^{2,4}, Conchi Moreno-Iribas^{5,6}, Yugo Floristán^{5,7}, Carmen Ezpeleta^{2,3},
7 Jesús Castilla^{5,7}

8

9

10 ¹ Department of Pharmacy, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain

11 ² Navarra Institute for Health Research (IdiSNA), Pamplona, Spain

12 ³ Department of Clinical Microbiology, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain

13 ⁴ Infectious Diseases Unit, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain

14 ⁵ Instituto de Salud Pública de Navarra, Pamplona, Spain

15 ⁶ Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Spain.

16 ⁷ CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Spain

17

18 ***Corresponding author:** Email jcastile@navarra.es (JC)

19

20 **Abstract**

21 **Background**

22 To evaluate the mortality trend, the causes of death and the factors associated in a population-
23 based cohort of HIV-infected persons.

24 **Methods**

25 Mortality by causes was analyzed in people diagnosed with HIV infection residing in Navarra,
26 Spain, between 2000 and 2017, and was compared with mortality in the general population of
27 the same sex and age.

28 **Results**

29 From the 2000-2005 to the 2012-2017 period, the number of subjects with HIV infection in
30 follow-up increased from 899 to 1107, their median age from 37 to 47 years, and their annual
31 mortality rate decreased from 30.5 to 19.7 per 1000. HIV-related mortality declined from 19.9
32 to 7.5 per 1000 ($P<0.0001$), while non-HIV-related mortality was 10.6 and 12.3, respectively.
33 The proportion of deaths which were related to HIV infection declined from 65.2% to 37.8%.
34 HIV-related mortality was associated to simultaneous diagnosis of HIV and AIDS (adjusted
35 rate ratio=3.87), and was lower in men who had sex with men and immigrants. Non-HIV-
36 related mortality was 3 times higher in people older than 55 years. In the 2012-2017 period
37 mortality was 9.7 times higher among people diagnosed with HIV infection than in the general
38 population, and after excluding HIV-related deaths, remained 5.9 times higher.

39 **Conclusions**

40 Despite of the availability of antiretroviral therapies, HIV infection is associated to important
41 excess mortality. In the 2012-2017 period non-HIV-related causes were responsible for two

42 thirds of the deaths and were favoured by the ageing of this cohort. Early diagnosis of HIV
43 infection would reduce related mortality.

44

45 **Key words**

46 AIDS, HIV-infection, AIDS mortality, late diagnosis, all-cause mortality, liver disease, drug
47 addition mortality, non-AIDS cancer, Spain

48 **Introduction**

49 Since the introduction of highly active antiretroviral therapies in the second half of the 90s,
50 morbidity and mortality of HIV-positive people has decreased steeply [1,2], and health related
51 quality of life has improved [3-6].

52 HIV-infected persons may die by HIV-related and non-HIV-related causes. The first ones mark
53 the difference with the general population, but may be averted by the early and successful
54 antiretroviral treatment [3]. Clinical cohort studies of people living with HIV infection have
55 described important reduction in all-cause mortality and specifically in HIV-related mortality,
56 and have linked mortality with the length of infection, the age at seroconversion, late diagnosis
57 and pharmacological treatment success [1-2]. Therapeutic outcomes may be affected by
58 comorbidities as hepatitis B or C, incomplete adherence to the antiretroviral treatments, and
59 use of suboptimal regimes [7-10].

60 Risk behaviours related to the HIV transmission mode, as illicit drug use and sexually or
61 intravenous transmitted infections, could be cause of increased non-AIDS mortality [11-14].

62 Clinical cohorts of HIV-infected patients may not represent the overall HIV-infected
63 population mortality because certain kind of individuals could be under-represented. This is the
64 case of patients deceased before the start of clinical follow-up, those who refuse treatments or
65 do not contact the healthcare system. The non-inclusion of these individuals may underestimate
66 the mortality in persons diagnosed with HIV infection.

67 Despite the availability of effective antiretroviral therapy, a considerable excess in mortality
68 was reported in a population-based cohort of persons diagnosed with HIV infection in Navarra,
69 Spain, until 2004 [15]. Since then, relevant changes have befallen related to HIV infection:
70 initiation of treatment turned from a threshold based on CD4 figures to as soon as possible
71 after diagnosis [7,16,17]; safer antiretroviral combinations have been progressively introduced

72 [18]; and direct acting antivirals for hepatitis C virus (HCV) infection have been widely used in
73 our setting, what could entail a reduction of co-infected patients [19].

74 In a population-based cohort of persons diagnosed with HIV infection we aimed to describe the
75 recent changes in mortality and causes of death and to evaluate factors associated to this
76 mortality.

77

78 **Material and methods**

79 **Study population and design**

80 This study analysed a population-based cohort of persons diagnosed with HIV infection
81 residing in the region of Navarra (640.000 inhabitants), Spain. The entire population of the
82 region had easy and free access to medical care and to the HIV test. Combined antiretroviral
83 treatments have been available free of cost for the patient during the study period.

84

85 **Information sources and variables**

86 The study has analysed the information from the enhanced HIV epidemiological surveillance
87 that includes all HIV-infection cases confirmed by the laboratories of the region since the
88 beginning of the epidemic and is completed by an automatically reporting of all new
89 laboratory-confirmed cases and active search of patients attended in clinical centres. AIDS
90 diagnoses were completed by reviewing the AIDS case register and the hospital discharge
91 database, and vital status was completed by reviewing the regional mortality records [20].

92 The study started on 2000 for prevalent infections or the year when HIV infection was
93 diagnosed, and ceased at the year of death, the last year with evidence of residence in Navarra
94 or by 31 December 2017 for those patients who survived to this year.

95 The reference population consisted of persons residing in Navarra according to the census data
96 at the beginning of each study year. From the regional mortality registry we obtained the
97 deaths in the cohort population and in the reference population with the primary cause of death
98 according to the International Classification of Diseases 10th edition. The causes of death were
99 grouped into two main categories, HIV-related deaths (codes B20-B24 and R75) and non-HIV
100 deaths (all other codes). Among the non-HIV-related deaths we considered separately: non-

101 AIDS defining cancers (codes C00-D48), cardiovascular diseases (codes I00-I99), drug
102 addiction or overdose (codes F11, F16, F18, F19, X41, X42, X44, X45), suicide (codes X60-
103 X84), other external causes (codes V01-Y89, when they were not included in the previous
104 sections), and all other causes. Deaths due to acute pulmonary edema or other nonspecific
105 causes in injecting drug users were reviewed taking into account the forensic report.

106

107 **Statistical analysis**

108 The analysis covered the period from 2000 to 2017, grouped into three six-year periods. The
109 number of persons by years was taken as the denominator for the calculation of averaged
110 annual mortality rates. χ^2 test was considered for comparison of percentages, and the Kruskal
111 Wallis test for the comparison of medians. The last two periods (2006-2011 and 2012-2017)
112 were included in an analysis to evaluate the association of sex, age, category of transmission,
113 country of origin and simultaneous diagnosis of HIV-infection and AIDS with mortality rates.
114 Poisson regression models were applied to evaluate the effect of each variable on mortality in
115 terms of adjusted rate ratios (RRs) with their 95% confidence intervals (CIs).
116 The number of observed deaths in the cohort of persons diagnosed with HIV infection was
117 compared with expected mortality of the Navarra general population of the same sex and 10-
118 year group of age. Standardized mortality ratios were calculated for such comparison with their
119 95% CI obtained by the exact Mid-P method.

120

121 **Ethical considerations**

122 This study presents the results of the enhanced epidemiological surveillance of HIV, AIDS and
123 mortality in Navarra, for which the ethical clearance was not required.

124 **Results**

125 **Trends in mortality**

126 From 2000-2005 to 2012-2017 period the number of persons diagnosed with HIV infection
127 increased from 899 to 1107. The proportion of women remained around one third. HIV
128 infections related to intravenous drug use decreased from 66.2% to 42.3%, and increased from
129 7.3% to 20.9% in men who had sex with men. The median age increased from 37 to 47 years
130 and the time since the diagnosis of HIV, from 9 to 15 years. The proportion of people who had
131 been diagnosed with AIDS and with antibodies positive for the HCV decreased, while the
132 proportion of immigrants increased from 6.0% to 20.2% (Table 1).

133

134 **Table 1. Characteristics of the cohort of people diagnosed with HIV infection by study**
 135 **period.**

	2000-2005	2006-2011	2012-2017
HIV-infected persons in follow-up, n	899	973	1107
Sex, n (%)			
Men	600 (66.7)	634 (65.2)	740 (66.8)
Women	299 (33.3)	339 (34.8)	367 (33.2)
Transmission category, n (%)			
Injection drug use	595 (66.2)	525 (54.0)	468 (42.3)
Men who have sex with men	66 (7.3)	115 (11.8)	231 (20.9)
Heterosexual transmission	200 (22.3)	282 (29.0)	351 (31.7)
Others	38 (4.2)	51 (5.2)	57 (5.1)
Age, years, median (interquartil range) ^a	37 (32-41)	43 (38-47)	47 (39-52)
Time since HIV diagnosis, median in years (interquartil range) ^a	9 (5-13)	13 (5-18)	15 (4-22)
Year of HIV diagnosis, median (interquartil range)	1993 (1989-1997)	1995 (1990-2003)	1999 (1992-2010)
AIDS diagnosis, n (%)	273 (30.4)	288 (29.6)	274 (24.8)
Anti-HCV positive, n (%)	328 (36.5)	325 (33.4)	307 (27.7)
Immigrants, n (%)	54 (6.0)	132 (13.6)	224 (20.2)
Person-year of follow-up	4420	4880	5600
Deaths, n (%)	135 (15.0)	118 (12.1)	111 (10.0)
Annual average mortality per 1000 person	30.5	24.1	19.7

136
 137 ^a Data referred to the middle of the period.

138 HCV: hepatitis C virus.

139 Annual average all-cause crude mortality dropped 35% from 30.5 in 2000-2005 to 19.7 per
140 1000 persons in 2012-2017, and the adjusted mortality declined 49% (adjusted rate ratio [RR]
141 0.51; 95% CI 0.37-0.68; $P < 0.0001$). HIV-related crude mortality decreased from 19.9 to 7.5
142 per 1000, and the adjusted rate decreased 68% (RR=0.32; 95% CI 0.21-0.49; $P < 0.0001$). Crude
143 mortality from other causes increased slightly, from 10.6 to 12.3 per 1000, but after adjusting
144 for cohort ageing a non-statistically significant decrease of 22% was observed (RR=0.78; 95%
145 CI 0.50-1.23; $P = 0.2840$). Although mortality due to drugs overdose or addiction decreased and
146 mortality from cancer and other causes increased, none of the changes in specific non-HIV-
147 related causes of death were statistically significant. HIV-related mortality was responsible for
148 65.2% of all deaths in the cohort in 2000-2005, and this percentage decreased to 37.8% in
149 2012-2017 (Table 2).

150

151 **Table 2. Number and percentage of deaths, annual average crude mortality rate per 1000 persons, and adjusted rate ratio in 2012-2017**152 **versus 2000-2005 period in the population-based cohort of people diagnosed with HIV infection.**

153

Cause of death	2000-2005		2006-2011		2012-2017		2012-2017 vs 2000-2005 ^a					
	N	Rate	%	N	Rate	%	N	Rate	%	RR	95% CI	P-value
HIV-related mortality	88	19.9	65.2	64	13.1	54.2	42	7.5	37.8	0.32	0.21-0.49	<0.0001
Non-HIV-related mortality	47	10.6	34.8	54	11.0	45.8	69	12.3	62.2	0.78	0.50-1.23	0.2840
Cancer (non-AIDS)	11	2.5	8.1	23	4.7	19.5	25	4.5	22.5	1.02	0.45-2.32	0.9549
Cardiovascular disease	8	1.8	5.9	6	1.3	5.1	11	2.0	9.9	0.47	0.19-1.67	0.3054
Drug overdoses or addiction	14	3.2	10.4	6	1.3	5.1	3	0.6	2.7	0.32	0.07-1.49	0.1453
Suicide	6	1.4	4.4	2	0.4	1.7	6	1.1	5.4	0.80	0.19-3.47	0.7676
Other external causes	3	0.7	2.2	3	0.6	2.5	4	0.7	3.6	1.07	0.14-8.09	0.9501
All other causes	5	1.1	3.7	14	2.9	11.9	20	3.6	18.0	2.02	0.67-6.09	0.2130
Total	135	30.5	100	118	24.1	100	111	19.7	100	0.51	0.37-0.68	<0.0001

154

155 ^a Comparison of mortality rates in the 2012-2017 versus 2000-2005 period adjusted for sex, age, immigrant status and injecting drug use.

156 RR, adjusted rate ratio; CI, confidence interval.

157 **Predictive factors of HIV and non-HIV-related mortality**

158 In the period 2006-2017 there were 229 deaths in the cohort of people diagnosed with HIV
159 infection (21.8 per 1000). On average, more than half of deaths (54.6%) were due to non-HIV-
160 related causes, and this percentage was higher in patients older than 45 years, in men who have
161 sex with men, and in the last study period (2012-2017). Mortality rate was higher in men than
162 in women and increase progressively with age. Besides, mortality was higher in native
163 population, in those with a history of intravenous drugs use, in people with simultaneous
164 diagnosis of HIV and AIDS or with less than 10 years since HIV diagnosis, and in those who
165 had coinfection with the HCV (Table 3).

166

167
168
169

Table 3. Mortality in people diagnosed with HIV infection according different characteristics, 2006-2017

	Person year	All cause deaths		HIV-related deaths		Non-HIV-related deaths		
		N	Rate ^a	N	Rate ^a	N	Rate ^a	% ^b
Sex								
Men	6768	163	24.1	71	10.5	92	13.6	56.4
Women	3712	66	17.8	33	8.9	33	8.9	50.0
Age								
< 35 years	1351	18	13.3	13	9.6	5	3.7	27.8
35-44 years	3401	58	17.0	32	9.4	26	7.6	44.8
45-54 years	4579	108	23.6	45	9.8	63	13.8	58.3
≥ 55 years	1148	45	39.2	14	12.2	31	27.0	68.9
Transmission category								
Injection drug use	5390	145	26.9	68	12.6	77	14.3	53.1
Men who have sex with men	1462	18	12.3	7	4.8	11	7.5	61.1
Heterosexual	3074	56	18.2	24	7.8	32	10.4	57.1
Others	554	10	18.1	5	9.0	5	9.0	50.0
Origin country								
Spain	8871	216	24.3	98	11.0	118	13.3	54.6
Immigrants	1609	13	8.1	6	3.7	7	4.4	53.8
HIV diagnosis								
Previous to AIDS diagnosis	9590	189	19.7	82	8.6	107	11.2	56.6
Simultaneous to AIDS	890	40	44.9	22	24.7	18	20.2	45.0
Time since HIV diagnosis								
<10 years	9134	207	22.7	94	10.3	113	12.4	54.6
≥10 years	1346	22	16.3	10	7.4	12	8.9	54.5
Anti-HCV positive								
No	7098	132	18.6	60	8.5	72	10.1	54.5
Yes	3382	97	26.7	44	13.0	53	15.7	54.6
Period								
2006-2011	4880	118	24.2	63	12.9	55	11.3	46.6
2012-2017	5600	111	19.8	41	7.3	70	12.5	63.1
Total	10480	229	21.8	104	9.9	125	11.9	54.6

170
171
172
173

^aAnnual average rate per 1000 persons.
^bPercentage with respect all-cause deaths.
HCV: hepatitis C virus.

174 In the multivariate analysis of the cohort of people diagnosed with HIV infection during the
175 period 2006-2017, an age over 55 years (RR=2.20; p=0.0005), simultaneous diagnosis of HIV
176 and AIDS (RR=2.43; p<0.0001), and coinfection with the HCV (RR=1.40; p=0.0272) were
177 independently associated to higher all-cause mortality. On the other hand, men who have sex
178 with men and immigrants had lower risk of death (Table 4).
179 HIV-related mortality was mainly associated with simultaneous diagnosis of HIV and AIDS
180 (RR=3.87; p<0.0001), and mortality from non-HIV-related causes increased with an age older
181 than 55 years (RR=3.25; p<0.0001) (Table 4).

182 **Table 4. Predictive factors of all-cause mortality, HIV-related and non-HIV-related deaths in patients diagnosed with HIV infection, 2006-**
 183 **2017.**

	All-cause deaths		All-cause deaths		HIV-related deaths		Non-HIV-related deaths				
	Crude analysis	Adjusted analysis ^a	Crude analysis	Adjusted analysis ^a	Crude analysis	Adjusted analysis ^a	Crude analysis	Adjusted analysis ^a			
	RR	95% CI	RR	95% CI	P	RR	95% CI	P			
Sex											
Men	1		1			1		1			
Women	0.74	0.55 – 0.98	0.82	0.61 – 1.11	0.2051	0.85	0.55 – 1.31	0.4566	0.79	0.52 – 1.20	0.2684
Age											
< 35 years	0.78	0.46 – 1.33	1.22	0.70 – 2.14	0.4790	1.81	0.90 – 3.64	0.0947	0.67	0.25 – 1.81	0.4346
35-44 years	1		1			1			1		
45-54 years	1.38	1.01 – 1.90	1.26	1.90 – 1.77	0.1760	1.01	0.63 – 1.63	0.9603	1.57	0.97 – 2.55	0.0689
≥ 55 years	2.30	1.56 – 3.39	2.20	1.41 – 3.42	0.0005	1.31	0.65 – 2.61	0.4517	3.25	1.80 – 5.87	<0.0001
Transmission category											
Injecting drug use	1		1			1			1		
Men who have sex with men	0.46	0.28 – 0.75	0.43	0.25 – 0.74	0.0023	0.32	0.14 – 0.74	0.0081	0.57	0.28 – 1.15	0.1164
Heterosexual	0.68	0.50 – 0.92	0.75	0.52 – 1.10	0.1387	0.67	0.39 – 1.15	0.1476	0.85	0.51 – 1.42	0.5405
Others	0.67	0.35 – 1.27	0.80	0.40 – 1.58	0.5139	0.69	0.26 – 1.85	0.4653	0.88	0.34 – 2.26	0.7841
Origin country											
Spain	1		1			1			1		
Immigrants	0.33	0.19 – 0.58	0.48	0.26 – 0.88	0.0179	0.39	0.16 – 0.97	0.0421	0.57	0.25 – 1.29	0.1763
HIV diagnosis											
Previous to AIDS diagnosis	1		1			1			1		
Simultaneous to AIDS	2.28	1.62 – 3.21	2.43	1.67 – 3.54	<0.0001	3.87	2.32 – 6.46	<0.0001	1.55	0.89 – 2.71	0.1231
Anti-HCV positive											
No	1		1			1			1		
Yes	1.54	1.19 – 2.00	1.40	1.04 – 1.89	0.0272	1.38	2.89 – 2.14	0.1450	1.43	0.94 – 2.16	0.0924
Period											
2006-2011	1		1			1			1		
2012-2017	0.82	0.63 – 1.06	0.82	0.62 – 1.08	0.1555	0.65	0.43 – 0.99	0.0467	0.99	0.68 – 1.44	0.9486

184
 185 ^aResults of Poisson regression models adjusted for the variables presented in the table.
 186 HCV: hepatitis C virus; RR: adjusted rate ratio; CI, confidence interval.
 187
 188

189 **Comparison with mortality in the general population**

190 In 2000-2005 mortality in people diagnosed with HIV infection was 18.8 (95% CI: 15.8-22.1)
191 times higher than in the general population of the same age and sex, and in 2012-2017 it was
192 still 9.5 (95% CI: 7.8-11.4) times higher. After excluding HIV-related deaths, mortality in
193 people with HIV infection remained between 6.5 and 5.9 times higher than that of the general
194 population during the study period (Table 5). The excess mortality in HIV-infected patients as
195 compared with the general population was higher in women than men and in people younger
196 than 45 years than in the older age group. After excluding injection drug users, HIV infection
197 was still associated with 6 times higher mortality than that observed in the general population
198 in the period 2012-2017 (Table 5).

199

200 **Table 5. Standardized mortality ratio of HIV-infected subjects compared with the**
 201 **general population of the same sex and age group, 2000-2017.**

Population group and period	Observed deaths	Expected deaths	Standardized mortality ratio	95% confidence interval*
All-cause deaths				
2000-2005	135	7.2	18.8	15.8-22.1
2006-2011	118	11.0	10.7	8.9-12.8
2012-2017	111	11.7	9.5	7.8-11.4
Non-HIV-related deaths				
2000-2005	47	7.2	6.5	4.9-8.6
2006-2011	54	11.0	4.9	3.7-6.4
2012-2017	69	11.7	5.9	4.6-7.4
Male				
2000-2005	100	6.3	15.9	13.0-19.3
2006-2011	90	9.5	9.4	7.6-11.5
2012-2017	73	10.0	7.2	5.8-9.1
Female				
2000-2005	35	0.9	38.1	26.9-52.3
2006-2011	28	1.5	19.0	12.8-27.0
2012-2017	38	1.6	23.2	16.6-31.5
Aged <45 years				
2000-2005	108	3.8	28.3	23.4-34.1
2006-2011	49	2.2	21.8	16.3-28.5
2012-2017	19	0.7	25.9	16.0-39.7
Aged ≥45 years				
2000-2005	27	3.4	8.0	5.4-11.5
2006-2011	69	8.8	7.9	6.2-9.9
2012-2017	92	11.0	8.4	6.8-10.2
Non- injecting drug use				
2000-2005	35	3.5	9.9	7.0-13.6
2006-2011	39	6.1	6.4	4.6-8.7
2012-2017	45	7.5	6.0	4.4-8.0
Injecting drug use				
2000-2005	100	3.6	27.5	22.5-33.3
2006-2011	79	4.9	16.0	12.8-19.9
2012-2017	66	4.2	15.7	12.2-19.8

202 *Mid-P exact test.

203 **Discussion**

204 In the first 17 years of the 21st century, the mortality rate in the studied cohort of people with a
205 diagnosis of HIV infection has continued to fall, following the trend that had begun with the
206 introduction of highly active antiretroviral treatments [13]. A 35% reduction in crude mortality
207 was observed, which reached 49% when adjusted for the aging of the cohort. The decrease has
208 been much more pronounced (68%) in causes related to HIV infection, which can be explained
209 by the increasing availability of safer therapeutic regimens that favour adherence. Mortality
210 from other causes increased slightly, but when adjusting for the aging of the cohort, a slight
211 decrease of 22% was observed. It has been described that antiretroviral treatment could
212 displace part of the mortality to non-HIV-related deaths [21].

213 In the studied cohort, people who had acquired the infection due to injected drug use
214 predominated, although there was a progressive increase in the proportion of people infected
215 by sexual transmission, coinciding with the epidemiological change observed in Spain [22].

216 The median age and time since the diagnosis of HIV have increased as an image of the aging
217 of the cohort. The percentage of patients who had been diagnosed with AIDS and those who
218 had HCV antibodies decreased throughout the study, probably due to the lower incorporation
219 of new cases and the higher mortality associated with both situations.

220 According to the results of other studies, the variables associated with higher mortality were
221 the simultaneous diagnosis of HIV and AIDS, the age over 55 years and, to a lesser extent, the
222 positive serology for HCV [23-25]. The diagnosis of HIV coinciding with that of AIDS was
223 the main determinant of deaths from HIV-related causes, which shows that early diagnosis of
224 infection can be a very effective measure to reduce mortality. Regardless of this, men who had
225 sex with men and people from countries other than Spain had lower HIV-related mortality,
226 probably due to the lower presence of comorbidities and risk factors and the less time of
227 infection at HIV diagnoses. However, age hardly influenced HIV-related mortality.

228 Age was the main determinant of mortality due to non-HIV-related causes, as it occurs in
229 general population. Mortality progressively increased with age, especially after 55 years, which
230 is especially significant in a cohort of people in continuous aging.

231 Although the excess mortality in the HIV infected cohort as compared to the general
232 population of the same age and sex decreased by half during the study period, it was still 9
233 times higher. Constraining the comparison to non-HIV-related deaths the mortality of the
234 cohort was almost 6 times higher and this distance remained during the study period. This
235 could be explained by the higher frequency of tobacco, alcohol and recreational drug
236 consumption, the faster aging described in people infected with HIV and by premature
237 comorbidities [26].

238 This excess mortality is greater than that found in clinical cohorts of patients infected with HIV
239 [7,8,25], which could be explained by selection bias of patients in this kind of cohorts.
240 However, our results are closer to those of a Canadian population cohort [27].

241 Although excess mortality was observed in all analyzed subgroups, it was more pronounced in
242 women, in those under 45 years of age, and in people with a history of injected drug use. In
243 general population, women have lower mortality than men, which is partly explained because
244 they assume less risk and take greater care for their health, which may not be true in HIV-
245 infected women [28]. HIV infection in women could be associated with situations of
246 disadvantage with respect to men for the care of their health [28]. The greater excess of
247 mortality in people under 45 years of age infected with HIV can be explained by the low
248 mortality in the general population of these ages and the higher frequency of risk behaviors in
249 HIV-infected young people. In addition, HIV infected people older than 45 may be a selection
250 of survivors with decreased risk of death [29].

251 The study was conducted in a region with universal and free of charge health-care coverage for
252 the entire resident population, including HIV diagnosis and antiretroviral treatment. This fact

253 discards economic reasons as an argument for not receiving medical follow-up and
254 antiretroviral treatment. In Spain, 29% and 48% of HIV diagnoses had advanced disease and
255 late diagnosis, respectively [30], which shows a potential for improvement to achieve the 2020
256 UNAIDS strategy, with the goal of 90% of HIV-infected people diagnosed, 90% of them
257 receiving antiretrovirals, and 90% of those in treatment achieving viral suppression [31]. Our
258 results reinforce the UNAIDS objective of early diagnosis as a key point to reduce the
259 mortality in the HIV infected population.

260 The present work has some limitations. It has been carried out in a single region and the study
261 size could be small for some analysis; however, this has facilitated the population coverage and
262 the follow-up. The analysis was limited to the population with stable residence, and non-
263 resident patients who received some benefits were not included. It has been described that
264 populations with high mobility could have worse follow-up of their health problems [32].
265 Losses of follow-up are a relevant source of bias in cohort studies; however, the follow-up was
266 based on a variety of information sources that virtually rules out losses of follow-up. Only the
267 main cause of death was considered, but no other relevant causes that could also contribute.
268 These results are conditioned by the HIV epidemiology in Spain, where most of the HIV
269 infections were acquired in risk practices related with injecting drug use. From this population-
270 based approach it was not possible to include baseline variables such as antiretroviral therapy,
271 viral load and CD4 cell count which are relevant from a clinical perspective. Undiagnosed HIV
272 infections and mortality that could occur before diagnosis are not represented in this study.

273

274 **Conclusions**

275 Advances in the treatment of HIV infection have maintained the decline in HIV-related
276 mortality in a population-based cohort of HIV-infected persons. Despite the availability of
277 antiretroviral therapies, HIV infection is associated to important excess mortality. Early

278 diagnosis of HIV infection is fundamental to reduce HIV-related mortality, and promoting
279 healthy live habits to reduce non-HIV-related deaths. Non-HIV-related causes of death have
280 surpassed HIV-related causes, and it is expected that this trend will continue to increase due to
281 the progressive aging of the HIV infected population.

282

283 **References**

- 284 1. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, et al.
285 Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet*
286 2003, 362:22-9. PMID: 12853195
- 287 2. CASCADE Collaboration. Determinants of survival following HIV-1 seroconversion after
288 the introduction of HAART. *Lancet* 2003;362:1267-74.
- 289 3. May MT, Gompels M, Delpech V, Porter K, Orkin C, Kegg S, et al. Impact on life
290 expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to
291 antiretroviral therapy. *AIDS* 2014;28(8):1193-202.
292 <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000243>. PMID: 24556869
- 293 4. Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, et al. Closing the gap:
294 increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and
295 Canada. *PLoS One* 2013;8(12):e81355. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081355>. PMID:
296 24367482.
- 297 5. Belvedere LM, Miller CL, Hogg RS. Shifting sands: changing regional and gender-specific
298 patterns of HIV/AIDS mortality in Canada, 1987 to 2008. *Can J Public Health* 2012;
299 103(3):202–6.
- 300 6. Protopopescu C1, Marcellin F, Spire B, Préau M, Verdon R, Peyramond D, et al. Health-
301 related quality of life in HIV-1-infected patients on HAART: a five-years longitudinal analysis
302 accounting for dropout in the APROCO-COPILOTE cohort (ANRS CO-8). *Qual Life Res*
303 2007;16(4):577-91. PMID: 17268929.
- 304 7. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC, et al. Effect of
305 early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009;
306 360(18):1815-26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807252>. PMID: 19339714.

- 307 8. Robustillo Cortés MLA, Morillo Verdugo R, Barreiro Fernández EM, Pavón Plata A, Monje
308 Agudo P. Influence of hospital admission in the pharmacotherapy complexity of HIV+ patients
309 (in Spanish). *Farm Hosp* 2017;41(4):518-26. <https://doi.org/10.7399/fh.2017.41.4.10751>.
310 PMID: 28683703.
- 311 9. Haro Márquez C, Cantudo Cuenca MR, Almeida González CV, Morillo Verdugo R.
312 Patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions in HIV
313 patients (in Spanish). *Farm Hosp* 2015;39(1):23-8. <https://doi.org/10.7399/fh.2015.39.1.8127>.
314 PMID: 25680432.
- 315 10. Backus LI, Boothroyd D, Deyton LR. HIV, hepatitis C and HIV/hepatitis C virus co-
316 infection in vulnerable populations. *AIDS*. 2005;19 Suppl 3:S13-9. PMID: 16251809.
- 317 11. Helleberg M, Afzal S, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen G, Pedersen C, et al. Mortality
318 attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide, population-based
319 cohort study. *Clin Infect Dis* 2013;56(5):727-34. <https://doi.org/10.1093/cid/cis933>. PMID:
320 23254417.
- 321 12. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying
322 causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration.
323 *Lancet* 2014;384(9939):241-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60604-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60604-8). PMID:
324 25042234.
- 325 13. Aldaz P, Castilla J, Moreno-Iribas C, Irisarri F, Floristán Y, Sola-Boneta J, et al. Trends in
326 mortality and causes of death among persons with HIV infection, 1985-2004 (in Spanish).
327 *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25(1):5-10. PMID: 17261240.
- 328 14. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in
329 EuroCoord, Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, Sabin C, Mocroft A, Wasmuth JC, et al. All-
330 cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 \geq 500/mm³ compared with the general

331 population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol*
332 2012;41(2):433-45, <https://doi.org/10.1093/ije/dyr164>. PMID: 22493325.

333 15. Aldaz P, Moreno-Iribas C, Egüés N, Irisarri F, Floristan Y, Sola-Boneta J, et al. Mortality
334 by causes in HIV-infected adults: comparison with the general population. *BMC Public Health*
335 2011;11:300. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-300>. PMID: 21569323.

336 16. Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner JS, Schooley RT, Jacobsen DM, et al.
337 Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society--
338 USA panel. *Top HIV Med* 2006;14(3):827-43. PubMed PMID: 17016878.

339 17. Jain V, Deeks SG. When to start antiretroviral therapy. *Curr HIV/AIDS Rep* 2010;7(2):60-
340 8. <https://doi.org/10.1007/s11904-010-0044-6>. PMID: 20425559.

341 18. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. GESIDA/National AIDS
342 Plan: Consensus document on antiretroviral therapy in adults infected by the human
343 immunodeficiency virus (Updated January 2015) (in Spanish). *Enferm Infecc Microbiol Clin*
344 2015;33(8):543.e1-43. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.03.016>. PMID: 25959461.

345 19. Juanbeltz R, Pérez-García A, Aguinaga A, Martínez-Baz I, Casado I, Burgui C, et al.
346 Progress in the elimination of hepatitis C virus infection: A population-based cohort study in
347 Spain. *PLoS One* 2018;13(12):e0208554. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208554>.
348 PMID: 30513107.

349 20. Caro-Murillo A, Moreno-Iribas C, Irisarri F, Aldaz P, Napal V, Varela Santos C, et al.
350 Evaluation of the surveillance system for human immunodeficiency virus infections of
351 Navarra, Spain, 1985-2003 (in Spanish). *Rev Esp Salud Publica* 2007;81:387-9. PMID:
352 18041541.

353 21. Pettit AC, Giganti MJ, Ingle SM, May MT, Shepherd BE, Gill MJ, et al. Increased non-
354 AIDS mortality among persons with AIDS-defining events after antiretroviral therapy
355 initiation. *J Int AIDS Soc.* 2018;21(1). <https://doi.org/10.1002/jia2.25031>. PMID: 29334197.

- 356 22. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2017: Sistema de Información sobre
357 Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Madrid: Plan Nacional
358 sobre el Sida – Instituto de Salud Carlos III, Noviembre 2018.
359 [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-
360 alertas/fd-enfermedades/fd-sida/pdf_sida/Informe_VIH_SIDA_2018_21112018.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-
360 alertas/fd-enfermedades/fd-sida/pdf_sida/Informe_VIH_SIDA_2018_21112018.pdf)
- 361 23. Cheung CC, Ding E, Sereda P, Yip B, Lourenco L, Barrios R, et al. Reductions in all-cause
362 and cause-specific mortality among HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy in
363 British Columbia, Canada: 2001-2012. *HIV Med* 2016;17(9):694-701.
364 <https://doi.org/10.1111/hiv.12379>. PMID: 27279453.
- 365 24. Alejos B, Hernando V, Iribarren J, Gonzalez-García J, Hernando A, Santos J, et al. Overall
366 and cause-specific excess mortality in HIV-positive persons compared with the general
367 population: Role of HCV coinfection. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(36):e4727.
368 <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004727>. PMID: 27603368.
- 369 25. Croxford S, Kitching A, Desai S, Kall M, Edelstein M, Skingsley A, et al. Mortality and
370 causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy
371 compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. *Lancet
372 Public Health* 2017;2(1):e35-e46. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(16\)30020-2](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(16)30020-2). PMID:
373 29249478.
- 374 26. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-
375 related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin
376 Infect Dis* 2011;53(11):1120-6. <https://doi.org/10.1093/cid/cir627>. PMID: 21998278.
- 377 27. Eyawo O, Franco-Villalobos C, Hull MW, Nohpal A, Samji H, Sereda P, et al. Changes in
378 mortality rates and causes of death in a population-based cohort of persons living with and
379 without HIV from 1996 to 2012. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):174.
380 <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2254-7>. PMID: 28241797.

- 381 28. Kowalska JD, Aebi-Popp K, Loutfy M, Post FA, Perez-Elias MJ, Johnson M, et al.
382 Promoting high standards of care for women living with HIV: position statement from the
383 Women Against Viruses in Europe Working Group. *HIV Med* 2018;19(2):167-173.
384 <https://doi.org/10.1111/hiv.12565>. PMID: 29159861.
- 385 29. Trickey A, May MT, Vehreschild J, Obel N, Gill MJ, Crane H, et al. Cause-specific
386 mortality in HIV-positive patients who survived ten years after starting antiretroviral therapy.
387 *PLoS One* 2016;11(8):e0160460. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160460>. PMID:
388 27525413.
- 389 30. Oliva J, Díez M, Galindo S, Cevallos C, Izquierdo A, Cereijo J, et al. Predictors of
390 advanced disease and late presentation in new HIV diagnosis reported to the surveillance
391 system in Spain. *Gac Sanit* 2014;28(2):116-22. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2013.06.009>.
392 PMID: 24365520.
- 393 31. UNAIDS. 2016-2021 Strategy. On the fast-track to the end AIDS. Geneva: UNAIDS,
394 2015. http://www.unaids.org/en/resources/documents/2015/UNAIDS_PCB37_15-18
- 395 32. Deblonde J, Sasse A, Del Amo J, Burns F, Delpech V, Cowan S, et al. Restricted access to
396 antiretroviral treatment for undocumented migrants: a bottle neck to control the HIV epidemic
397 in the EU/EEA. *BMC Public Health* 2015;15:1228. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-2571->
398 y. PMID: 26654427.

11. ANEXO III

Comunicaciones y pósters presentados a congresos

Fontela Bulnes C. Comorbilidades en el paciente VIH.

Jornada 2016 de Actualización en Atención Farmacéutica al Paciente con Patologías Víricas, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Fecha : 21 de abril de 2016.

Lugar de celebración : Madrid, España.

Tipo de presentación : ponencia perteneciente a la mesa redonda sobre “VIH y edad”.

Fontela C, Juanbeltz R, Larrea N, Rivero M, Sarobe M, San Miguel R. Comorbilidades en el paciente de edad avanzada en tratamiento antirretroviral.

Jornada 2017 de Actualización en Atención Farmacéutica al Paciente con Patologías Víricas, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Fecha : 11 y 12 de mayo 2017.

Lugar de celebración : Madrid, España.

Tipo de presentación: comunicación oral. Premio-reconocimiento mejor comunicación.

Fontela C, Juanbeltz R, Larrea N, Rivero M, Martínez I, Sarobe M, San Miguel R. Dyslipemia in Aging HIV patient.

Congreso: 2nd European Workshop on Healthy living with HIV.

Fecha: 15 y 16 de septiembre de 2017.

Lugar de celebración: Barcelona, España.

Tipo de presentación: póster.

Fontela C, Castilla J, Martinez-Baz Iván, Sarobe M, Larrea N, Rivero M, San Miguel R. Analysis of interactions between antiretroviral and concomitant treatment in advanced aged patients living with HIV infection.

Congreso: HIV Clinic Forum: Integrase Inhibitors.

Fecha: 8 y 9 de junio de 2018.

Lugar de celebración: Madrid, España.

Tipo de presentación: póster.

Fontela C, Castilla J, Martínez-Baz I, Sarobe M, Larrea N, Rivero M, Gracia M, Repáraz J, San Miguel R. Enfermedad cardiovascular, factores de riesgo e interacciones farmacológicas en el paciente VIH mayor de 60 años en tratamiento antirretroviral.

Congreso: X Congreso Nacional GeSIDA.

Fecha: 6-9 de noviembre de 2018.

Lugar de celebración: Madrid, España.

Tipo de presentación: póster.

upna

Universidad Pública de Navarra
Nafarroako Unibertsitate Publikoa