



Tesis Doctoral

Presentada por:

Manuel Roca Sanz, licenciado en Medicina

Dirigida por:

Bernardino Roca Villanueva, profesor asociado de
la Unidad Predepartamental de Medicina de la
Universitat Jaume I

Título:

**"Factores relacionados con el
insuficiente control de la infección por
el VIH en la Cohorte Española VACH"**

Castellón, febrero de 2017

Universitat Jaume I

Índice

| | |
|---|----|
| ÍNDICE | 2 |
| AGRADECIMIENTOS | 7 |
| Agradecimientos | 8 |
| RESUMEN | 9 |
| Justificación..... | 10 |
| Objetivo..... | 11 |
| Hipótesis..... | 11 |
| Método | 12 |
| Resultados | 12 |
| Conclusiones | 15 |
| INTRODUCCIÓN | 16 |
| Preámbulo | 17 |
| Características fundamentales de la infección por el VIH | 17 |
| VIH y sida | 17 |
| Reseña histórica..... | 18 |
| Epidemiología | 19 |
| Propiedades de los retrovirus | 20 |
| Ciclo vital del virus | 21 |
| Deterioro de la inmunidad producido por el virus | 22 |
| Vías de transmisión | 25 |
| Manifestaciones clínicas | 25 |
| Diagnostico..... | 28 |
| Tratamiento | 29 |
| Prevención | 30 |

| | |
|---|-----------|
| Recomendaciones generales sobre el control y el tratamiento de la infección por el VIH en la práctica clínica..... | 31 |
| Evaluación clínica de los pacientes con infección por el VIH | 31 |
| Principios generales del tratamiento antirretroviral | 32 |
| Recomendaciones básicas sobre el tratamiento antirretroviral en situaciones especiales..... | 36 |
| Insuficiente control de la infección por el VIH y sus determinantes | 37 |
| Definiciones y conceptos generales..... | 37 |
| Adherencia | 38 |
| Comorbilidades e interacciones medicamentosas y alimenticias | 40 |
| Resistencias..... | 41 |
| Otros posibles determinantes del insuficiente control de la infección por el VIH..... | 43 |
| | |
| OBJETIVOS, JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS..... | 44 |
| | |
| Objetivos..... | 45 |
| Principal | 45 |
| Secundario | 45 |
| | |
| Justificación..... | 46 |
| | |
| Hipótesis..... | 46 |
| Hipótesis nula | 46 |
| Hipótesis alternativa | 47 |
| | |
| MÉTODO..... | 48 |
| | |
| Diseño del estudio | 49 |
| | |
| Ámbito del estudio..... | 49 |
| La Cohorte Española VACH..... | 49 |
| Atención clínica de los pacientes con infección por el VIH en los centros de la Cohorte Española VACH | 52 |
| Actividades de la Cohorte Española VACH..... | 53 |
| | |
| Pacientes del estudio | 55 |
| Criterios de inclusión de los pacientes | 55 |
| Criterios de exclusión de los pacientes | 55 |
| Centro en el que se realiza el estudio | 56 |
| Investigadores | 58 |
| | |
| VARIABLES DEL ESTUDIO..... | 59 |
| A) Variables administrativas, demográficas y personales..... | 59 |

| | |
|--|------------|
| B) Variables clínicas | 60 |
| C) Variables analíticas | 61 |
| Selección de variables según su importancia en el estudio..... | 63 |
| Consideraciones éticas..... | 63 |
| Procesamiento y análisis de los datos..... | 64 |
| Depurado y deducción de variables..... | 64 |
| Programas informáticos utilizados | 65 |
| Estadística empleada | 66 |
| Tamaño de la muestra | 66 |
| Estadística descriptiva..... | 67 |
| Análisis comparativos bivariantes..... | 67 |
| Análisis multivariantes | 68 |
| Nivel de significación | 68 |
| Imputación de datos perdidos | 68 |
| RESULTADOS | 69 |
| Resultados de análisis descriptivos y bivariantes..... | 70 |
| Pacientes excluidos e incluidos en el estudio y depurado de variables | 70 |
| Características de los pacientes incluidos en el estudio | 72 |
| A) Resultados de las variables administrativas, demográficas y personales. | 73 |
| B) Resultados de las variables clínicas | 78 |
| C) Resultados de las variables analíticas | 91 |
| Resultados de los análisis multivariantes | 99 |
| Adaptación de las variables, según sus características, para los análisis multivariantes..... | 99 |
| Variables definitivamente empleadas en los análisis multivariantes | 101 |
| Primer análisis multivariante..... | 102 |
| Segundo análisis multivariante | 106 |
| DISCUSIÓN | 110 |
| Características del estudio y de los pacientes incluidos en el mismo..... | 111 |
| Impacto del estudio en el conocimiento actual sobre el control de la infección por el VIH..... | 111 |
| Características generales de los pacientes del estudio..... | 112 |
| Consideraciones sobre los resultados del estudio en el contexto de la literatura existente sobre el tema..... | 112 |
| A) Variables administrativas, demográficas y personales | 112 |

| | |
|---|------------|
| B) Variables clínicas | 113 |
| C) Variables analíticas | 115 |
| Primer análisis multivariable..... | 117 |
| Segundo análisis multivariable | 121 |
| Limitaciones del estudio..... | 125 |
| Perspectivas futuras..... | 126 |
| CONCLUSIONES..... | 128 |
| CONFLICTOS DE INTERESES Y FINANCIACIÓN | 130 |
| Conflictos de intereses | 131 |
| Financiación..... | 131 |
| BIBLIOGRAFÍA | 132 |

Agradecimientos

Agradecimientos

En primer lugar, gracias al Dr. Bernardino Roca por su dedicación y colaboración en muchos de mis proyectos, entre ellos la realización de esta tesis doctoral. En todo momento, y pese a las dificultades, me he sentido apoyado por él.

También quiero manifestar mi agradecimiento al resto de mi familia por apoyarme, en todos los sentidos, durante toda mi vida.

Finalmente, deseo expresar también mi gratitud a todos mis mentores del Servicio de Oftalmología del Hospital Provincial de Castellón. Con su profesionalidad y su dedicación ayudan a que mi formación como especialista mejore día tras día.

Resumen

Justificación

Con el tratamiento antirretroviral existente en la actualidad se ha conseguido reducir drásticamente la morbilidad y la mortalidad relacionadas con la infección por el VIH, especialmente en los países desarrollados. Sin embargo, el inadecuado control de la infección sigue siendo un problema frecuente, no solo en los países menos prósperos, sino también en los países con los sistemas sanitarios más avanzados del mundo. Las consecuencias de ese deficiente control son claramente negativas para los pacientes afectados.

En la práctica clínica el insuficiente control de la infección por el VIH se detecta generalmente mediante la comprobación de la persistencia o falta de supresión de la viremia.

Esa persistencia de la viremia puede deberse a numerosas causas, entre las que destacan la falta de adherencia a los tratamientos, los efectos secundarios de los fármacos antirretrovirales y la resistencia del virus a dichos fármacos. Sin embargo el problema es muy complejo, y otros factores también son determinantes en muchos casos; entre ellos figuran la carga viral y el recuento de linfocitos CD4 basales, las comorbilidades, la exposición previa a tratamientos subóptimos, la farmacocinética de los medicamentos, las interacciones medicamentosas y alimentarias, los errores de prescripción, etc. Obviamente en muchos casos son varios los factores implicados a la vez.

El conocimiento existente en ese campo es todavía incompleto, y por tanto son necesarios nuevos estudios que ayuden a comprender mejor el problema. Ello permitiría desarrollar programas dirigidos a optimizar el control de la infección por el VIH en los grupos de pacientes más afectados.

Objetivo

Con el estudio en el que se basa la presente tesis doctoral se pretende profundizar en el conocimiento de los determinantes de la persistencia o falta de supresión de la viremia del VIH, en base a los datos de la Cohorte Española VACH de pacientes con infección por el VIH.

El objetivo principal es determinar factores sociodemográficos, clínicos o analíticos relacionados con el insuficiente control de la infección por el VIH.

El objetivo secundario es analizar las características sociodemográficas y clínicas de la Cohorte.

Hipótesis

La hipótesis nula del estudio es la siguiente: en los pacientes con infección por el VIH, sus datos sociodemográficos, clínicos o analíticos no se asocian con el insuficiente control de la infección.

Y la hipótesis alternativa del estudio es la siguiente: en los pacientes con infección por el VIH, algunos de sus datos sociodemográficos, clínicos o analíticos se asocian con el insuficiente control de la infección.

Método

El presente es un estudio de diseño transversal, multicéntrico, basado en la Cohorte Española VACH, de servicios hospitalarios encargados del seguimiento de pacientes con infección por el VIH. Todos los centros de la Cohorte utilizan una misma aplicación informática para recoger los datos de los pacientes y enviarlos a una base de datos centralizada.

Se describen las características de la Cohorte, mediante un total de 53 variables, 13 de ellas pertenecen a datos administrativos, demográficos o personales, 19 a datos clínicos y 21 a datos analíticos.

Se realizan dos análisis multivariantes, de regresión logística. En el primero la variable dependiente es la falta de supresión viral, es decir, la carga viral del VIH igual o superior a 200 copias por mL, o no. Y en el segundo la variable dependiente es el fracaso virológico intenso, es decir, la carga viral del VIH igual o superior a 100.000 copias por mL, o no. Las variables independientes, para ambos análisis multivariantes, son inicialmente las 26 variables que se consideran más importantes para el estudio, excepto las dos que se usan como variables dependientes. Por motivos de coherencia estadística se excluyen cinco de esas variables independientes. Con ello finalmente se incluyen 19 variables independientes en ambos análisis multivariantes.

Resultados

Se incluye en el estudio a un total de 30.843 pacientes, pertenecientes a 23 centros hospitalarios, de la mayoría de comunidades autónomas de España. Del total de pacientes, 23.682 (76,78 %) son hombres y 7.161 (23,22 %) son

mujeres. La media y la desviación estándar de la edad de todos ellos es de $34,03 \pm 9,55$ años en su primera visita y de $43,68 \pm 10,52$ en su última visita registrada en la Cohorte. El contagio del VIH ha sido por vía sexual en 15.351 (49,77 %) pacientes, por vía parenteral en 12.714 (41,22 %) y por otras vías en 2.778 (9,01 %). Un total de 12.677 (41,10 %) son fumadores activos, 9.856 (31,96 %) son exfumadores y 8.310 (26,94 %) no han fumado nunca. Durante todo el periodo de seguimiento de la Cohorte han sido éxitus 3.679 pacientes (11,93 %). El anticuerpo del virus de la hepatitis C es positivo en 16.057 pacientes (52,06 %). Un total de 26.246 (85,09 %) está tomando tratamiento antirretroviral. Del global de pacientes del estudio, la mediana y el rango intercuartil del último recuento de linfocitos CD4 disponible es de 510 (299 - 745) células por μL , y la mediana y el rango intercuartil del \log_{10} de la última carga viral del VIH es de 1,38 (1,28 - 2,22) copias por mL. Un total de 7.358 pacientes (23,86 %) tiene la carga viral del VIH no suprimida, es decir igual o superior a 200 copias de ARN por mL; y un total de 1.775 (5,75 %) tiene una carga viral muy alta, es decir igual o superior a 100.000 copias de ARN por mL. En el primer análisis multivariable encontramos una asociación entre la carga viral del VIH no suprimida y las siguientes variables:

- Menor índice de masa corporal.
- Menor edad el día de la última visita registrada.
- Menor número de visitas realizadas durante todo el seguimiento.
- Menor último recuento de linfocitos CD4 disponible.
- Mayor edad del paciente al diagnosticársele la infección por el VIH.
- Mayor recuento de linfocitos CD4 más bajo de todos los disponibles.
- Mayor carga viral del VIH más alta de todas las disponibles.
- Periodo más antiguo de la primera visita por la infección por el VIH.
- Zona geográfica a la que pertenece el paciente diferente a Andalucía.
- Factor de riesgo de infección por el VIH diferente del sexual.
- Éxitus del paciente.

- No recibir tratamiento antirretroviral.
- Positividad del anticuerpo de la hepatitis C.
- Tabaquismo activo.
- Grupo A1 o A2, de la clasificación de los CDC.

En el segundo análisis multivariable encontramos una asociación entre la carga viral del VIH muy alta y las siguientes variables:

- Menor índice de masa corporal.
- Menor número de visitas realizadas durante todo el seguimiento.
- Menor último recuento de linfocitos CD4 disponible.
- Mayor recuento de linfocitos CD4 más bajo de todos los disponibles.
- Mayor carga viral del VIH más alta de todas las disponibles.
- Número de combinaciones de tratamiento antirretroviral recibido durante todo el seguimiento.
- Factor de riesgo de infección por el VIH diferente del sexual.
- Éxito del paciente.
- No recibir tratamiento antirretroviral.
- Positividad del anticuerpo de la hepatitis C.
- Tabaquismo activo.
- Grupo A1 o A2, de la clasificación de los CDC.

Conclusiones

Entre los rasgos que caracterizan a la Cohorte Española VACH de pacientes con infección por el VIH destacan el predominio de varones, la alta prevalencia del tabaquismo y la alta prevalencia de la coinfección por el virus de la hepatitis C.

La mayoría de pacientes de la Cohorte está tomando tratamiento antirretroviral y tiene su infección por el VIH bien controlada.

Entre los factores que se asocian con la falta de supresión de la carga viral destacan la menor edad, la infección avanzada por el virus, el factor de riesgo de infección diferente del sexual, la coinfección por el virus de la hepatitis C y el tabaquismo.

Los factores que se asocian con la carga viral muy alta son similares a los que se asocian con falta de supresión de la carga viral.

Introducción

Preámbulo

En los más de 35 años transcurridos desde la descripción de los primeros casos de sida hasta la actualidad, los progresos alcanzados en el conocimiento y el control de la infección por el VIH han sido impresionantes. Sin embargo esa enfermedad sigue planteando importantes retos, tanto sociales como sanitarios. Por ello es necesario seguir investigando sobre diversos aspectos relacionados con esa infección, como son su patogenia y su tratamiento [1-4].

En los apartados siguientes de esta introducción se resumen los conocimientos básicos actuales sobre la infección por el VIH y se describen las dificultades que plantea el adecuado control y el tratamiento de dicha infección, que es el tema sobre el que trata la presente tesis doctoral.

Características fundamentales de la infección por el VIH

VIH y sida

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida o sida (AIDS en inglés) es la forma más avanzada y grave de la infección provocada por el virus de la inmunodeficiencia humana o VIH (HIV en inglés). El sida se caracteriza por la

aparición de una o varias enfermedades determinadas, que se desarrollan porque el virus provoca la destrucción lenta, continua y progresiva de una parte fundamental del sistema inmunitario.

Desde que una persona se infecta con el VIH hasta que se manifiestan signos o síntomas de estar enfermo transcurre un tiempo que varía substancialmente de unas a otras personas, pero que puede llegar a ser de 10 e incluso más años.

Las enfermedades que caracterizan al sida son las llamadas infecciones oportunistas, como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, o algunas neoplasias, como el sarcoma de Kaposi. Estas enfermedades son graves en muchas ocasiones, y pueden producir la muerte.

Cualquier persona que contrae el VIH permanece infectada de por vida, y por ello debe evitar aquellas prácticas que puedan suponer la transmisión del VIH a otras personas; además, debe seguir los controles y tratamientos adecuados para evitar la progresión de la infección a sida [5].

Reseña histórica

Los primeros casos de sida se diagnosticaron en Estados Unidos en 1981, a raíz de la detección de casos graves de infecciones pulmonares poco frecuentes en aquella época, en varones homosexuales. Pronto se descubrió que estos pacientes tenían algo en común, que era una disminución de la cifra de linfocitos CD4, células que juegan un papel central en la inmunidad de las personas. Por ello se le llamó síndrome de inmunodeficiencia adquirida, para diferenciarlo de las inmunodeficiencias congénitas que se observan sobre todo en niños.

Hasta 1983 no se pudo determinar que el sida estaba causado por la infección por un virus nuevo y distinto de los hasta entonces conocidos como causantes

de enfermedades en personas. Entre 1983 y 1984, investigadores del Instituto Pasteur de París, y posteriormente del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos y de la Universidad de California, aislaron un retrovirus en pacientes con sida al que finalmente se denominó virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). Posteriormente se identificó un nuevo retrovirus humano, el VIH-2, propio de algunos países del África occidental y capaz de producir en el hombre un cuadro clínico similar al sida, pero de menor agresividad y de evolución más lenta que el que ocasiona el VIH-1.

La hipótesis más plausible indica que la infección por el VIH se originó en los años 30 del siglo pasado, mediante el paso de un virus del chimpancé al hombre, en África Central. Aunque probablemente hubo casos previos de infecciones en humanos, las condiciones sociales, demográficas y económicas que se dieron en esa época seguramente favorecieron su progresiva expansión hasta convertirse en una epidemia mundial en la década de 1980. El primer caso documentado de infección por el VIH data de 1959, detectado en una muestra de suero de un paciente procedente de la República Democrática del Congo [3].

Epidemiología

El programa del sida de las Naciones Unidas (UNAIDS) [4] estima que a finales de 2015, el número total de personas en el mundo viviendo con el VIH/sida era de unos 37 millones, de los cuales unos 25 millones (70 %) se encontraban en el África Subsahariana. Las mujeres representaban aproximadamente el 50 % de casos. Se estima que en 2015 se produjeron 2 millones de nuevas infecciones, de las que al menos el 10 % debieron ocurrir en niños menores de 15 años.

El número de pacientes en tratamiento antirretroviral ha alcanzado aproximadamente los 17 millones en 2016. En cualquier caso, el número de

muertes por sida sigue siendo muy importante y se calcula en 1 millón de casos en 2015.

En España, el número de pacientes infectados por el VIH probablemente se encuentre entre 130.000 y 150.000.

La infección por el VIH es en general más prevalente en los países menos desarrollados, donde la información sobre el virus es escasa. Millones de personas contraen la enfermedad por no saber que existe o cómo evitar el contagio. A eso se le unen los terribles casos de violaciones y la abundancia de supersticiones sobre la enfermedad y las prácticas sexuales.

En las últimas recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud se establece que todas las personas infectadas por el VIH deberían estar en tratamiento, independientemente de su situación clínica [4].

Propiedades de los retrovirus

La familia Retroviridae agrupa a los retrovirus, agentes virales caracterizados por poseer una enzima capaz de transformar el ARN en ADN, la transcriptasa inversa. Dicha familia incluye dos subfamilias: Orthoretrovirinae y Spumaretrovirinae y a siete géneros. Solo dos de esos géneros causan enfermedades en las personas:

- Los retrovirus BLV-HTLV.
- Los lentivirus, a los que pertenece el VIH.

Varios de los componentes del resto de géneros producen infecciones en animales.

Se han identificado dos tipos diferentes de lentivirus, el VIH-1 y el VIH-2. Ambos comparten muchas propiedades, pero desde el punto de vista serológico y de distribución geográfica son algo diferentes. Además, la

patogenicidad del VIH-2 es menor que la del VIH-1, como señalábamos previamente.

Ambos lentivirus poseen envoltura, doble cápside una en forma de cono truncado y otra en forma de icosaedro, genoma consistente en dos copias de ARN de cadena positiva, y varias enzimas entre ellas la transcriptasa inversa.

Una característica que distingue a los dos lentivirus de los otros retrovirus es la complejidad de su genoma. Poseen tres genes estructurales: env, gag y pol, y al menos seis genes más: vif, vpu, vpr, tat, rev y nef.

Ciclo vital del virus

Una vez que el VIH ha logrado entrar en el organismo, la glicoproteína gp 120 de la envoltura viral se une a la molécula CD4 de la membrana de los linfocitos T CD4, macrófagos, células dendríticas, monocitos y en general de cualquier célula que exprese en su superficie esa molécula. Seguidamente la envoltura viral se fusiona con la membrana celular, lo cual permite la entrada del virus a la célula.

Dentro de la célula el ARN viral se copia a una cadena de ADN por la acción de la ADN polimerasa dependiente de la transcriptasa inversa. El ARN es degradado por la ribonucleasa H, y se sintetiza la cadena complementaria de ADN para generar ADN de doble cadena, la cual se integra en el genoma celular mediante una serie compleja de reacciones que son catalizadas por la enzima integrasa [6].

El genoma del virus integrado en el genoma de la célula puede permanecer latente por tiempo indefinido o puede forzar a la maquinaria celular para producir ARN, el cual puede ser usado para la producción de proteínas virales, las que junto con el genoma del virus forman nuevos viriones. Eventualmente,

las células infectadas se lisan y finalmente los nuevos viriones se liberan (Figura 1).

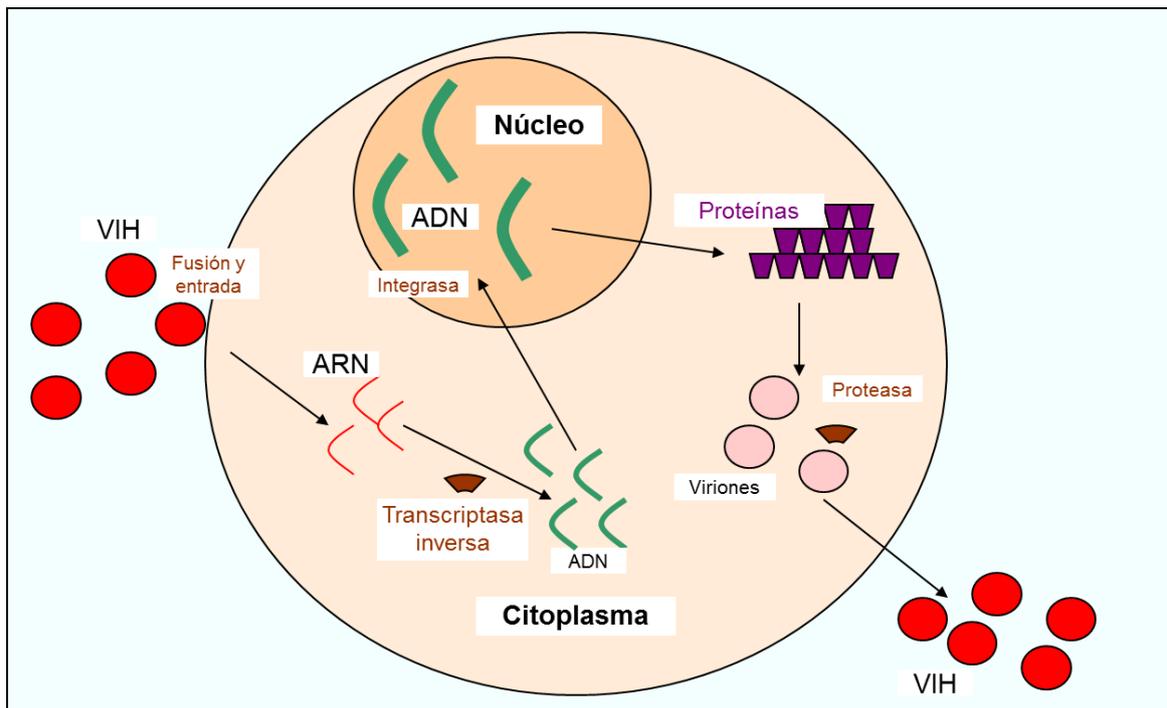


Figura 1. Ciclo vital del VIH.

Deterioro de la inmunidad producido por el virus

La infección por el VIH es un proceso crónico que implica una producción elevada y constante de nuevos viriones, acompañada de la consecuente

destrucción de linfocitos CD4. Esa destrucción celular es compensada por el organismo durante varios años, hasta que finalmente las reservas corporales se agotan, lo que desemboca en una depleción de esos linfocitos. Como esas células son las coordinadoras de la respuesta inmune, su pérdida tiene importantes consecuencias negativas para la inmunidad, de modo que se produce una inmunodeficiencia adquirida con resultados clínicos potencialmente muy negativos. Por tanto, el evento cardinal en la progresión a enfermedad es la replicación viral mientras que el evento determinante del desarrollo de la inmunodeficiencia es la destrucción de linfocitos CD4.

Los linfocitos CD4 infectados tienen una semivida de alrededor de 2 días, que es mucho menor que la de los linfocitos CD4 no infectados. La velocidad de destrucción de los linfocitos CD4 se correlaciona con las concentraciones plasmáticas de VIH.

Durante la infección inicial o primaria típica, los niveles de VIH son máximos, superiores a un millón de copias/mL, y el recuento de linfocitos CD4 desciende con rapidez. De modo espontáneo, y aunque el paciente no reciba tratamiento alguno, a lo largo de las semanas siguientes se produce una recuperación, de modo que los niveles de VIH descienden substancialmente y el recuento de linfocitos CD4 se recupera significativamente. De cualquier modo, el VIH no se elimina del organismo, y sigue replicándose y destruyendo linfocitos CD4 de un modo lento pero continuado, de modo que años más tarde los niveles de VIH vuelven a ser altos y el recuento de linfocitos CD4 vuelve a ser bajo, momento en el cual pueden aparecer las manifestaciones propias del sida (Figura 2).

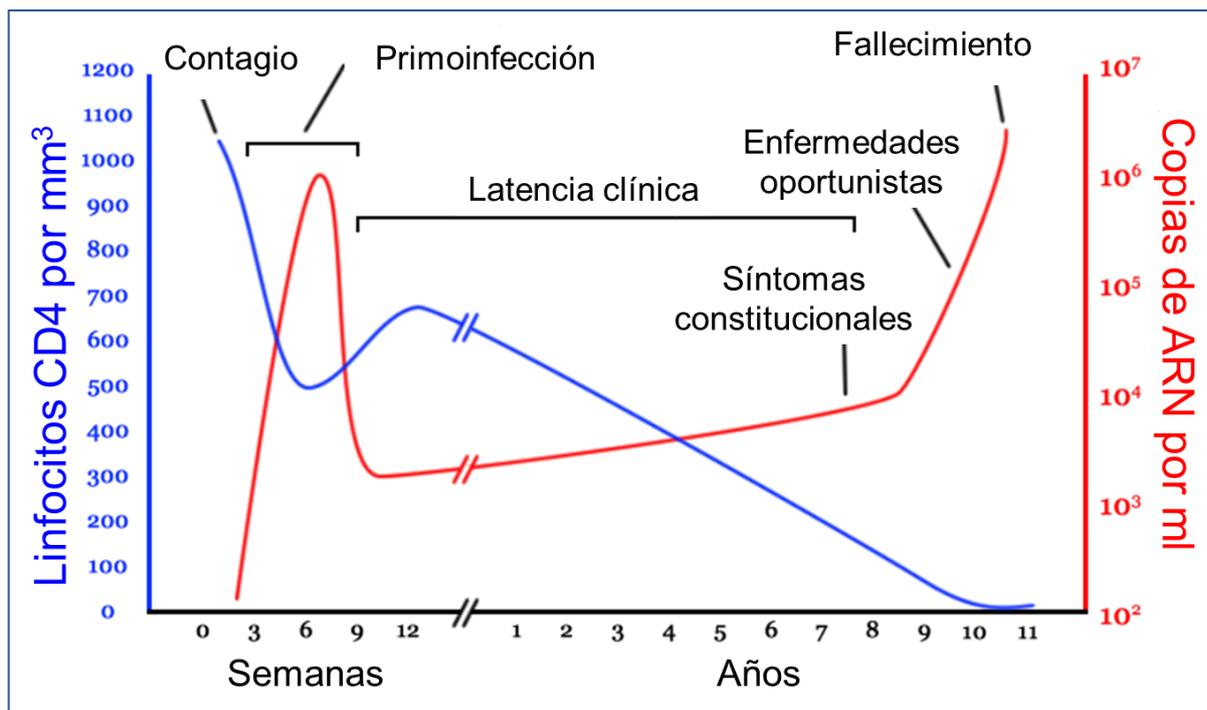


Figura 2. Historia natural de la infección por el VIH.

El recuento normal de linfocitos CD4 es de alrededor de 750/ μ L y la inmunidad se altera muy poco si el recuento es mayor de 350/ μ L. Cuando el recuento desciende por debajo de 200/ μ L, aproximadamente, es cuando una variedad de microorganismos patógenos oportunistas pueden producir enfermedad clínica, a menudo como consecuencia de la reactivación de infecciones latentes preexistentes.

La infección por el VIH también ocasiona una hiperplasia de linfocitos B, que se manifiesta en forma de adenopatías y aumento de la producción de anticuerpos contra antígenos a los que se había expuesto previamente el organismo. Pese a ello, la respuesta a nuevos antígenos, como por ejemplo a las vacunas, disminuye a medida que se reduce el recuento de linfocitos CD4.

El huésped participa activamente en la selección natural de variantes del VIH, a través de la expresión de diversos receptores y correceptores para el virus, y a través de la selección de variantes que escapan a la respuesta inmune. La respuesta inmune generada por el huésped es variada, pero se considera que la parte más importante es la citotóxica, mediada por linfocitos T CD8 o linfocitos T citotóxicos. La generación de una respuesta citotóxica adecuada depende de la presencia de linfocitos CD4, por lo que la disminución de estas células afecta también por este otro mecanismo a la capacidad del organismo de luchar contra el virus [7].

Vías de transmisión

El VIH se puede transmitir por tres vías:

- Sexual. Exposición directa a secreciones de personas infectadas como semen y secreciones vaginales [8].
- Sanguínea. Exposición a sangre o sus derivados, ya sea por transfusiones y trasplantes, o por vía parenteral debido al uso de agujas contaminadas.
- Perinatal o vertical. Transmisión de una madre infectada a su producto. La infección del producto se puede dar durante el embarazo, durante el parto o durante la lactancia.

Manifestaciones clínicas

Al cabo de unos días o unas pocas semanas después de producirse la infección por el VIH se puede presentar una enfermedad generalmente leve,

similar a la mononucleosis infecciosa, que se caracteriza por la presencia de fiebre, faringoamigdalitis, malestar general, erupción cutánea y linfadenopatías cervicales. Los síntomas persisten durante una o dos semanas. A ese proceso se le conoce con nombres como primoinfección por el VIH o síndrome retroviral agudo. Seguidamente, incluso sin tratamiento alguno, los síntomas desaparecen por completo y las personas infectadas permanecen asintomáticas durante años (5 a 12 años en la mayoría de casos). Posteriormente se presentan síntomas inespecíficos, como linfadenopatías, anorexia, fiebre y sudores nocturnos, y es frecuente la aparición de enfermedades oportunistas no muy graves, como el herpes zóster, la candidiasis orofaríngea o vulvovaginal, etc. Finalmente aparecen las manifestaciones clínicas más importantes, propias del sida, como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, toxoplasmosis cerebral, tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, infecciones por otras micobacterias, retinitis por citomegalovirus, neoplasias como el sarcoma de Kaposi o el linfoma de Burkitt, síndrome consuntivo y encefalopatía del VIH. La severidad de estas enfermedades generalmente se correlaciona con la disfunción del sistema inmune.

Los pacientes infectados se pueden clasificar en diferentes categorías clínicas en base a los niveles de linfocitos CD4 y las manifestaciones clínicas asociadas (Tabla 1). La categoría A incluye a individuos seropositivos asintomáticos, la categoría B incluye a individuos con enfermedades menores relacionadas con el VIH, y la categoría C incluye a los pacientes con las enfermedades más graves relacionadas con el VIH, que son las que permiten establecer el diagnóstico de sida (Tabla 2) [1,2].

Tabla 1. Categorías clínicas de la infección por el VIH, según las manifestaciones clínicas y según el recuento de linfocitos CD4.

| Clínica → CD4/mm ³ ↓ | A ausencia de síntomas, adenopatías | B sintomatología menor | C enfermedades indicativas de sida |
|------------------------------------|--|------------------------------|--|
| ≥500 | A1 | B1 | C1 |
| 200-499 | A2 | B2 | C2 |
| <200 | A3 | B3 | C3 |

Tabla 2. Principales enfermedades relacionadas con la infección por el VIH, clasificadas en categorías. Las enfermedades de la categoría C determinan el diagnóstico de sida.

| Categorías | Síntomas o enfermedades |
|------------|---|
| A | <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas de infección primaria aguda por el VIH • Adenopatías generalizadas persistentes |
| B | <ul style="list-style-type: none"> • Angiomatosis bacilar • Candidiasis bucofaríngea (muguet) • Candidiasis vulvovaginal persistente • Displasia, moderada o grave, o carcinoma in situ del cuello uterino • Síntomas generales, como fiebre o diarrea prolongada • Leucoplasia vellosa oral • Herpes zóster, que puede afectar a más dos dermatomas y que puede ser recidivante • Púrpura trombocitopénica autoinmune • Listeriosis • Enfermedad pélvica inflamatoria • Neuropatía periférica |

| | |
|---|---|
| C | <ul style="list-style-type: none">• Candidiasis del esófago, los bronquios, la tráquea o los pulmones• Cáncer de cuello uterino invasivo• Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar• Criptococosis extrapulmonar• Criptosporidiosis intestinal crónica• Infección por citomegalovirus, en sitios diferentes al bazo, el hígado o los ganglios linfáticos• Retinitis por citomegalovirus, con pérdida de la visión• Encefalopatía relacionada con el VIH• Herpes simple con úlceras crónicas, bronquitis, neumonitis o esofagitis• Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar• Isosporiasis intestinal crónica• Sarcoma de Kaposi• Linfoma de Burkitt• Linfoma inmunoblástico• Linfoma encefálico primario• Infección por el complejo <i>Mycobacterium avium</i> o por <i>M. kansasii</i> diseminada o extrapulmonar• Infección por <i>M. tuberculosis</i> en cualquier sitio, pulmonar o extrapulmonar• Infección por <i>Mycobacterium</i> de otra especie, o de una especie no identificada, diseminada o extrapulmonar• Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>• Neumonía recidivante• Leucoencefalopatía multifocal progresiva• Septicemia por <i>Salmonella</i> spp. recidivante• Toxoplasmosis encefálica• Síndrome de consunción secundario al VIH |
|---|---|

Diagnostico

El diagnóstico de la infección por el VIH se puede realizar mediante los siguientes tipos de análisis [9]:

- De cribado. Poseen una alta sensibilidad y una muy buena especificidad y se utilizan como un primer análisis en el diagnóstico de la infección. Entre ellos están los análisis inmunoenzimáticos, ELISA, en todas sus variantes, los de aglutinación, etc.. Todos estos análisis deben ser ratificados con los análisis confirmatorios.
- Confirmatorios. Poseen una buena sensibilidad y una excelente especificidad. El más usado es el análisis de inmunoelectrotransferencia o western blot, y otras alternativas son los análisis de inmunofluorescencia y de radioinmunoprecipitación.
- Suplementarios. Son los análisis habitualmente usados en la práctica clínica para evaluar la progresión de la infección por el VIH. Se trata del recuento de linfocitos CD4 y de la carga viral del VIH.

Tratamiento

Por ahora no existe ningún tratamiento capaz de erradicar la infección por el VIH del organismo, y el objetivo terapéutico es la supresión viral continuada. Ello es posible en la gran mayoría de pacientes con combinaciones de fármacos antirretrovirales.

En los pacientes con infección avanzada, además del tratamiento antirretroviral, está indicado el empleo de determinados agentes antiinfecciosos, para la prevención primaria o secundaria de infecciones oportunistas, como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* [10,11].

En apartados posteriores de esta introducción se comentan con detalle diversos aspectos relacionados con las dificultades que plantean el adecuado control y tratamiento de la infección por el VIH en parte de los pacientes.

Prevención

La información y la educación para la salud son las mejores herramientas con las que se cuenta para controlar y prevenir la propagación de la infección por el VIH. En ese sentido, diversas campañas informativas han recalcado la importancia de usar preservativos correctamente cada vez que se tenga relaciones sexuales por vía anal, vaginal u oral con personas de las cuales no se tiene la certeza absoluta de que no están infectadas por el VIH. También se ha insistido repetidamente sobre la conveniencia de no usar drogas inyectadas, o al menos usarlas solamente con equipos de inyección y agujas esterilizados y no compartidos.

La llamada profilaxis previa a la exposición puede ser una opción para prevenir la infección por el VIH en las personas que no están infectadas por el virus pero que corren riesgo de contraerlo. Consiste en tomar medicamentos antirretrovirales todos los días de modo continuado [12].

La profilaxis tras la exposición vertical, parenteral o sexual también está recomendada en los supuestos en los que realmente existe riesgo de contagio. Consiste en tomar medicamentos antirretrovirales generalmente durante un mes [13].

Finalmente, no existen por ahora vacunas para prevenir la infección por el VIH, pese a la intensa investigación que se ha llevado y se sigue llevando a cabo en esa materia [14].

Recomendaciones generales sobre el control y el tratamiento de la infección por el VIH en la práctica clínica

Evaluación clínica de los pacientes con infección por el VIH

En todos los pacientes con infección por el VIH, antes de iniciar el tratamiento antirretroviral se recomienda llevar a cabo una evaluación clínica completa del caso, que debe incluir todo lo siguiente [15,16]:

- Anamnesis detallada, con documentación de las comorbilidades y los tratamientos que recibe el paciente, así como exploración física completa.
- Análisis completos, los cuales deben incluir:
 - Hemograma.
 - Coagulación.
 - Bioquímica general con perfiles hepático, renal y metabólico.
 - Serología de toxoplasmosis, leishmaniasis, citomegalovirus, lúes y virus de las hepatitis A, B y C.
 - Prueba de Mantoux (PPD) o análisis de liberación de interferón gamma (IGRA).
 - Carga viral del VIH.
 - Recuento de linfocitos CD4.
 - Detección de mutaciones de resistencias primarias a los fármacos antirretrovirales.
 - Determinación del alelo HLA-B*5701.
 - Análisis elemental de orina y sedimento.
- Radiografías de tórax.
- Citología del cuello del útero, en el caso de las mujeres.

Una vez iniciado el tratamiento deben realizarse controles periódicos de cada paciente, al menos cada 3 a 6 meses, en los cuales generalmente se debe comprobar todo lo siguiente:

- Estado de salud del paciente, incluido el control de los factores de riesgo cardiovascular.
- Recuento de linfocitos CD4, como parámetro de monitorización de la respuesta inmunológica al tratamiento.
- Carga viral del VIH, como parámetro de monitorización de la respuesta viral al tratamiento, la cual debe estar suprimida si la respuesta es la adecuada.

Principios generales del tratamiento antirretroviral

A lo largo de los últimos 20 años se han comercializado más de 20 fármacos antirretrovirales. Todos ellos pertenecen a alguno de los seis grupos en los que se clasifican, en función del lugar del ciclo vital del VIH en el que actúan (Figura 3). En la Tabla 3 aparecen los fármacos más comúnmente usados en la actualidad y los grupos a los que pertenecen [1,2].

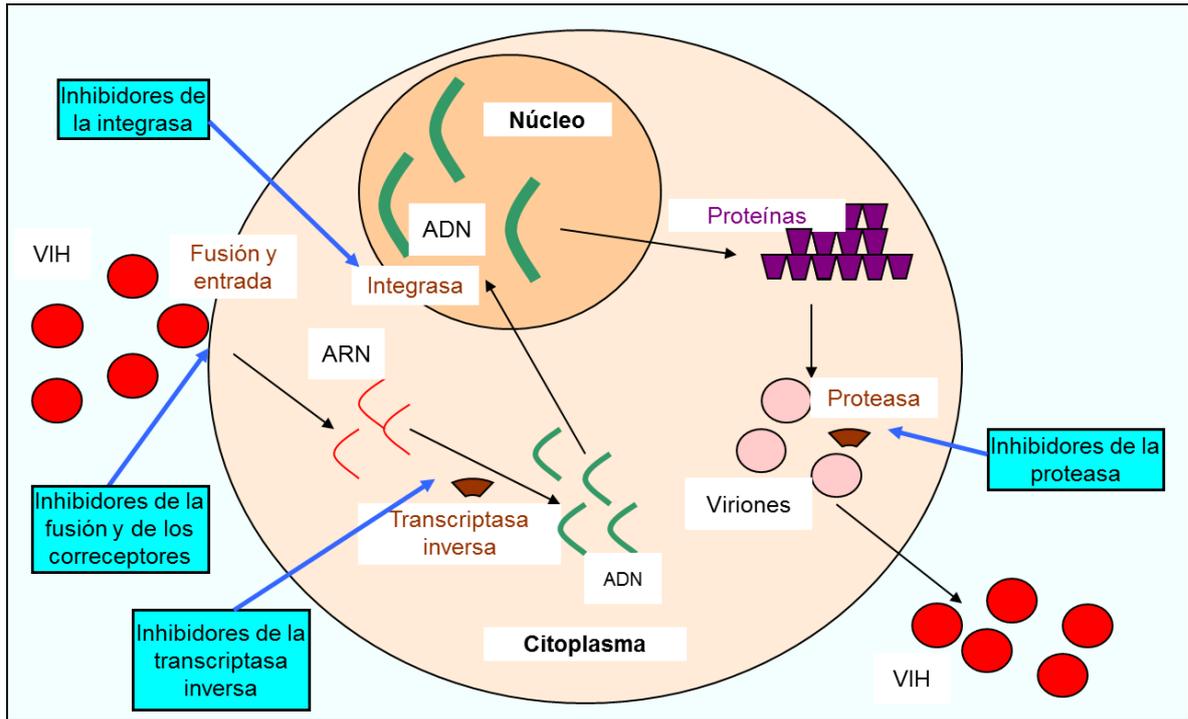


Figura 3. Lugar del ciclo vital del VIH en el que actúan los fármacos antirretrovirales.

Tabla 3. Antirretrovirales más frecuentemente usados y grupos a los que pertenecen.

| Grupos | Fármacos |
|---|--|
| Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleosidos y nucleotidos | Lamivudina Abacavir Emtricitabina Tenofovir |
| Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleosidos | Efavirenz Ralpivirina |
| Inhibidores de la proteasa | Atazanavir Darunavir |
| Inhibidores de la integrasa | Elvitegravir Dolutegravir |
| Antagonistas de los correceptores | -- |
| Inhibidores de la fusión | -- |

Los antirretrovirales se usan siempre en combinaciones, generalmente de tres fármacos. En algunos casos requieren potenciadores, como ritonavir o cobicistat, para que alcancen la efectividad necesaria.

Hay cuatro combinaciones de fármacos antirretrovirales, formuladas cada una de ellas en una sola pastilla, que constituyen un tratamiento diario completo.

Son las siguientes:

- Tenofovir + emtricitabina + efavirenz.

- Tenofovir + emtricitabina + rilpivirina.
- Tenofovir + emtricitabina + elvitegravir + cobicistat.
- Lamivudina + abacavir + dolutegravir.

Otras combinaciones de fármacos antirretrovirales frecuentemente utilizadas son las siguientes:

- Tenofovir + emtricitabina + dolutegravir.
- Tenofovir + emtricitabina + darunavir + (ritonavir o cobicistat).
- Tenofovir + emtricitabina + atazanavir + (ritonavir o cobicistat).

En la actualidad se recomienda administrar tratamiento antirretroviral a todos los pacientes con infección por el VIH [17]. Con ello se pretenden los siguientes objetivos:

- Evitar la progresión de la enfermedad.
- Limitar el efecto nocivo del virus sobre posibles morbilidades coexistentes.
- Disminuir la transmisión del virus a otras personas.

Al iniciar el tratamiento se debe proporcionar al paciente toda la información que precise sobre la infección por el VIH. Y los antirretrovirales que se le prescriban deben ser los que mejor se adapten a su estilo de vida y sus comorbilidades, si las tiene. Con ello se pretende conseguir una adecuada adherencia del paciente al tratamiento y evitar posibles interacciones medicamentosas contraproducentes.

Recomendaciones básicas sobre el tratamiento antirretroviral en situaciones especiales

- El tratamiento de los casos de primoinfección por el VIH es el mismo que el del resto de casos, con los mismos fármacos antirretrovirales prescritos de forma indefinida.
- El VIH-2 es intrínsecamente resistente a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleosidos, por tanto, los fármacos de ese grupo no deben usarse en pacientes infectados por ese virus [18].
- El tratamiento de las mujeres gestantes con infección por el VIH también es prácticamente el mismo que para el resto de pacientes. En estos casos es esencial que la carga viral esté indetectable al final del embarazo.
- En pacientes con infecciones oportunistas el tratamiento antirretroviral puede ocasionar el denominado síndrome de reconstitución inmune, que es un proceso inflamatorio ocasionalmente grave. Por ello, en determinados casos, como en la meningitis criptocócica o la meningitis tuberculosa, se recomienda esperar varias semanas para iniciar el tratamiento antirretroviral, una vez establecido el diagnóstico de la infección oportunista e iniciado su tratamiento.
- En los pacientes con insuficiencia renal avanzada varios de los antirretrovirales no pueden usarse y otros deben usarse con ajuste de la dosis.
- En pacientes con coinfección por el virus de la hepatitis C generalmente se recomienda controlar primero la infección por el VIH y seguidamente tratar la hepatitis C. Las interacciones entre los fármacos usados para tratar ambas infecciones son muy frecuentes [19].
- En pacientes con coinfección por el virus de la hepatitis B generalmente se recomienda administrar fármacos activos contra los dos virus, como tenofovir más emtricitabina.

- En determinados tipos de cáncer, como el sarcoma de Kaposi, el tratamiento antirretroviral es el tratamiento de elección. En el resto de cánceres también debe administrarse el tratamiento antirretroviral, ya que se ha podido comprobar que aumenta la supervivencia en la mayoría de casos [20].

En todas esas situaciones especiales es recomendable consultar las recomendaciones existentes al respecto para cada caso [1,15,16,21].

Insuficiente control de la infección por el VIH y sus determinantes

Definiciones y conceptos generales

Se conoce con el nombre de **fallo virológico** a la imposibilidad de lograr una supresión completa de la carga viral del VIH tras tomar tratamiento antirretroviral convencional durante varios meses, o bien a la reaparición de una carga viral del VIH repetidamente detectable tras haber sido previamente indetectable.

El límite de detección de la carga viral varía según el tipo de análisis usado. En casi todos los laboratorios se encuentra entre las 200 y las 20 copias de ARN del VIH por mL. De cualquier modo, una carga viral inferior a 200 copias de ARN del VIH por mL generalmente se considera como una supresión completa [1,2,15,16].

Se conoce con el nombre de **repunte virológico** o “blip” a un episodio de carga viral del VIH detectable, en un paciente en el que habitualmente dicha carga viral es indetectable.

Se conoce con el nombre de **fracaso inmunológico** a la imposibilidad de obtener un recuento adecuado de linfocitos CD4 a pesar de tener una carga viral del VIH sistemáticamente indetectable.

La correlación entre la respuesta al tratamiento antirretroviral y la carga viral del VIH es excelente. Sin embargo la correlación entre la respuesta al tratamiento antirretroviral y el recuento de linfocitos CD4 es mucho más aleatoria. Por ello, en la práctica clínica el fallo virológico resulta mucho más relevante que el fracaso inmunológico para tomar decisiones sobre el tratamiento antirretroviral [22].

Los principales determinantes del fallo virológico en los pacientes que reciben tratamiento para la infección por el VIH son los siguientes:

- Insuficiente adherencia al tratamiento.
- Comorbilidades e interacciones medicamentosas o alimenticias.
- Resistencia del VIH.

En los siguientes apartados se comenta la relevancia de cada uno de esos factores en la práctica clínica.

Adherencia

Se entiende por adherencia la capacidad del paciente para tomar correctamente el tratamiento. La adherencia incorrecta es la primera causa de insuficiente control en la infección por el VIH [23]. Los principales factores con los que se relaciona la falta de adherencia son:

- La inadecuada relación médico-paciente.
- El consumo de drogas.

- Las enfermedades mentales.
- El deterioro neurocognitivo.
- El bajo nivel educativo.
- La barrera idiomática
- La falta de apoyo social.
- La complejidad del tratamiento.
- La imposibilidad de costearse el tratamiento.
- La dificultad de cualquier tipo para la toma del tratamiento.
- Los efectos secundarios del tratamiento, que son frecuentes y variados [1].

Y por el contrario, algunos factores que se relacionan con la correcta adherencia son:

- El apoyo emocional.
- La inclusión de la medicación en las actividades de la vida diaria.
- La comprensión por parte del paciente de la importancia del cumplimiento terapéutico.

Antes de iniciar el tratamiento antirretroviral conviene preparar al paciente, en el sentido de identificar las situaciones que puedan dificultar la adherencia e intentar corregirlas.

Durante el control habitual de la infección por el VIH es fundamental evaluar la adherencia en cada visita. Se recomienda utilizar más de un método, entre los que figuran:

- La entrevista.
- Los cuestionarios estructurados.
- El recuento de medicación sobrante.
- El registro de dispensación por el Servicio de Farmacia.

Si se detecta falta de adherencia debe intervenir de forma activa para tratar de corregirla [24]. Entre las estrategias útiles en ese sentido figuran:

- El uso de regímenes completos en comprimido único.
- El soporte interpersonal estructurado, en el que personal sanitario entrenado emplea estrategias individualizadas.
- El tratamiento directamente observado.
- El empleo de alarmas u otros dispositivos que recuerden al paciente la necesidad de tomar el tratamiento.

Comorbilidades e interacciones medicamentosas y alimenticias

Las interacciones de los antirretrovirales entre ellos y con un gran número de otros medicamentos son muy frecuentes, y con cierta frecuencia son la causa del insuficiente control de la infección por el VIH [1].

Muchos pacientes con infección por el VIH padecen comorbilidades y reciben diversos medicamentos, además de los antirretrovirales. Por tanto el problema de las posibles interacciones debe tenerse muy presente al prescribir tratamiento para el VIH y muy especialmente al atender a pacientes mal controlados de su infección.

Ocasionalmente los antirretrovirales pueden presentar también interacciones con productos de herboristería, suplementos dietéticos, medicinas alternativas o drogas recreativas, lo cual también debe tenerse en consideración, como posible causa de fracaso terapéutico.

En varios sitios de Internet se puede consultar con rapidez y fiabilidad la posible existencia de interacciones entre los distintos fármacos, antirretrovirales

o no, que pueda necesitar un paciente [25-28]. En enfermos polimedcados es altamente recomendable consultar estos sitios.

Las interacciones más relevantes suelen ser las que afectan al metabolismo de los fármacos, ya que dan lugar a una modificación de las concentraciones de los mismos. Los antirretrovirales pueden comportarse como inductores o como inhibidores del metabolismo de otros fármacos.

El sistema metabólico más importante es el del citocromo P450 (CYP) y su principal isoenzima es la CYP3A4. Muchos antirretrovirales, especialmente los inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos, son inhibidores, inductores o sustratos de ese sistema enzimático. Y lo mismo sucede con muchos de los otros medicamentos que a menudo toman los pacientes con infección por el VIH.

Otras vías metabólicas importantes en las interacciones de los antirretrovirales son la de la glucuronidación y la de transportadores como la glicoproteína-P.

Finalmente señalar también que algunas comorbilidades, como puede ser la diarrea crónica y la malabsorción que puede ocasionar, son responsables de algunos casos de fracaso terapéutico.

Resistencias

La aparición de resistencias es otra importante causa de insuficiente control de la infección por el VIH. Las resistencias se deben a mutaciones o cambios en el genoma viral que se traducen en una disminución de la sensibilidad del VIH a uno o más fármacos. Dichas mutaciones se producen como consecuencia de una replicación viral persistente, por ejemplo en presencia de concentraciones subóptimas de los fármacos antirretrovirales [29].

El VIH tiene una vida media aproximada de 2 horas y una tasa de replicación del orden de 10^{10} partículas nuevas cada día, en un paciente que no toma tratamiento antirretroviral. El genoma del VIH posee unos 10^5 nucleótidos. Y la tasa de error por nucleótido y ronda de replicación es $1 / 10^{-4}$ o 10^{-5} . Ello, unido

a que la transcriptasa inversa no tiene capacidad correctora de errores, hace que el VIH presente mutaciones continuamente y que por tanto posea una elevada variabilidad genética.

Factores como la mala adherencia al tratamiento, la insuficiente absorción intestinal de los fármacos o las interacciones medicamentosas pueden conducir a niveles subterapéuticos de los antirretrovirales, y ello a la selección de resistencias por parte del virus.

El problema de las resistencias no es sólo la aparición de las mismas ante un determinado medicamento o ante un régimen terapéutico, sino que dichas resistencias pueden ser cruzadas con otros fármacos, lo cual puede limitar la ulterior respuesta a otros tratamientos. Por ello es muy conveniente realizar análisis de resistencias a los antirretrovirales en distintos escenarios clínicos, como por ejemplo antes de iniciar el primer tratamiento o cuando se produce fallo virológico al tratamiento [30].

Existen dos tipos de análisis de resistencias:

- Genotípicos: consisten en la detección de mutaciones concretas que se sabe que confieren resistencia al VIH; son los más ampliamente disponibles, y se usan sobre todo para detectar resistencias a los antirretrovirales inhibidores de la transcriptasa e inhibidores de la proteasa.
- Fenotípicos: consisten esencialmente en la multiplicación del VIH en tubos de ensayo a los que se agregan fármacos y se comprueba si éstos inhiben o no la multiplicación del virus; su uso es mucho más restringido, en parte debido a su elevado coste.

Otros posibles determinantes del insuficiente control de la infección por el VIH

Otros factores que pueden favorecer el insuficiente control de la infección por el VIH son:

- Una carga viral muy alta antes de iniciar el tratamiento.
- Un recuento de linfocitos CD4 muy bajo antes de iniciar el tratamiento.
- Tratamientos previos subóptimos.
- Errores de prescripción.

De cualquier forma, el problema del insuficiente control de la infección por el VIH es complejo, y muchas veces son varios los factores que influyen a la vez [31].

Objetivos, justificación e hipótesis

Objetivos

Principal

Determinar factores sociodemográficos, clínicos o analíticos relacionados con el insuficiente control de la infección por el VIH, medido en dos niveles:

- Falta de supresión viral, es decir, carga viral del VIH igual o superior a 200 copias de ARN por mL.
- Fracaso virológico intenso, es decir, carga viral del VIH igual o superior a 100.000 copias de ARN por mL.

Secundario

Analizar las características generales de la Cohorte Española VACH [32] de pacientes con infección por el VIH, con la finalidad de:

- Conocer la incidencia del insuficiente control de la infección por el VIH.
- Mejorar el conocimiento general de la epidemiología de la infección por el VIH en España.

Justificación

Con el tratamiento antirretroviral existente en la actualidad se ha conseguido reducir drásticamente la morbilidad y la mortalidad relacionadas con la infección por el VIH, especialmente en los países desarrollados [33]. No obstante, existe una parte de pacientes en los que no se consigue controlar adecuadamente la infección [34], incluso en las condiciones sociosanitarias más óptimas [35].

Ese inadecuado control de la infección por el VIH tiene evidentes e importantes consecuencias negativas. Sin embargo son pocos los estudios recientes en los que se evalúe tanto la prevalencia como los determinantes del mismo. Con el estudio en los que se basa la presente tesis doctoral se intenta precisamente profundizar en el conocimiento de ese tema. Para ello se usan los datos de la Cohorte Española VACH de pacientes con infección por el VIH, pertenecientes a hospitales de la mayoría de comunidades autónomas españolas [32].

Los resultados de este estudio pueden ser útiles para diseñar programas de apoyo para mejorar la atención y el control de la infección por el VIH, especialmente en los grupos de pacientes más afectados por el insuficiente control de la infección [31].

Hipótesis

Hipótesis nula

En los pacientes con infección por el VIH, sus datos sociodemográficos, clínicos o analíticos no se asocian con el insuficiente control de dicha infección.

Hipótesis alternativa

En los pacientes con infección por el VIH, algunos de sus datos sociodemográficos, clínicos o analíticos se asocian con el insuficiente control de dicha infección.

Método

Diseño del estudio

La presente tesis doctoral consiste en un estudio de diseño transversal, que tiene como objetivo la determinación de factores asociados con el insuficiente control de la infección por el VIH, medido en dos niveles distintos.

El estudio está basado en su totalidad en la Cohorte Española VACH de pacientes con infección por el VIH [32], cuyas características básicas se describen en el siguiente apartado de esta tesis.

Ámbito del estudio

La Cohorte Española VACH

La Cohorte Española VACH se constituyó en febrero del año 2000, con la finalidad de crear una amplia base de datos de pacientes con infección por el VIH, que permitiera realizar estudios epidemiológicos y clínicos de investigación sobre esa infección. Con la Cohorte se pretendía entonces, y se sigue pretendiendo en la actualidad, aprovechar todo lo posible la actividad clínica convencional, para realizar dichos estudios, tal y como se recomienda en la legislación española [36].

Se trata de la Cohorte numéricamente más importante de todas las que existen en España, en relación con la infección por el VIH. En la misma están integrados un total de 23 hospitales, pertenecientes a la mayoría de

comunidades autónomas españolas (Tabla 4 y Figura 4). Dichos centros prestan asistencia especializada a alrededor del 15 % del total de la población española.

Tabla 4. Hospitales pertenecientes a la Cohorte Española VACH de pacientes con infección por el VIH.

| Hospital | Comunidad autónoma |
|--|---------------------------|
| Clínico de Valencia | Valenciana |
| Infanta Cristina de Badajoz | Extremadura |
| Del Servicio Andaluz de Salud de Jerez | Andalucía |
| Arnau de Vilanova de Lleida | Cataluña |
| Clínico de Puerto Real, Cádiz | Andalucía |
| Clínico San Carlos de Madrid | Madrid |
| Carlos Haya de Málaga | Andalucía |
| Vall d'Hebron de Barcelona | Cataluña |
| Sant Pau de Barcelona | Cataluña |
| General Universitario de Castellón | Valenciana |
| Virgen de la Luz de Cuenca | Castilla la Mancha |
| La Fe de Valencia | Valenciana |
| General de Granollers | Cataluña |
| Santa Lucía de Cartagena | Murcia |
| Virgen del Rocío de Sevilla | Andalucía |
| Nuestra Señora de Valme de Sevilla | Andalucía |
| Complejo Hospitalario de Huelva | Andalucía |
| De Cabueñes de Gijón | Asturias |
| De Basurto de Bilbao | País Vasco |
| Joan XXIII de Tarragona | Cataluña |
| Sierrallana de Torrelavega, Cantabria | Cantabria |
| Universitario de Albacete | Castilla la Mancha |
| Gregorio Marañón de Madrid | Madrid |

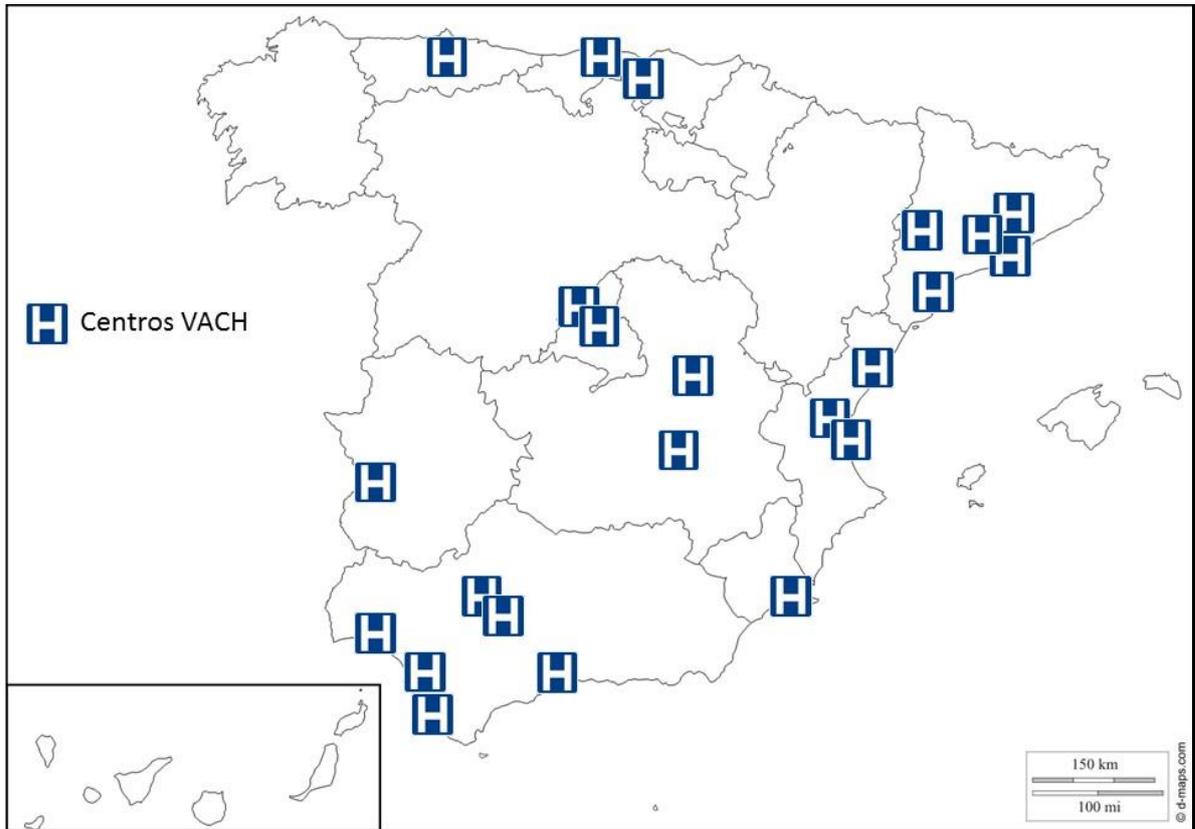


Figura 4. Localización de los hospitales pertenecientes a la Cohorte Española VACH de pacientes con infección por el VIH.

Atención clínica de los pacientes con infección por el VIH en los centros de la Cohorte Española VACH

En cada uno de los centros participantes en la Cohorte Española VACH se atiende a los pacientes con infección por el VIH de acuerdo con las recomendaciones internacionales y nacionales existentes al respecto [1,2,15].

Cada paciente es controlado habitualmente cada cuatro a seis meses. En cada visita el facultativo especialista encargado evalúa su estado de salud mediante

la anamnesis, la exploración física y la comprobación de los resultados de los análisis que el paciente se ha realizado unas dos semanas antes de acudir a la visita. Dichos análisis incluyen el recuento de linfocitos CD4, la carga viral del VIH, y determinaciones generales adecuadas para poder diagnosticar las enfermedades oportunistas, otras complicaciones relacionadas con el VIH y algunos efectos secundarios del tratamiento.

Generalmente los pacientes reciben tratamiento antirretroviral, y cuando están indicadas reciben también diversas modalidades de profilaxis primaria o secundaria para prevenir infecciones oportunistas [10].

Actividades de la Cohorte Española VACH

La participación de los centros en la Cohorte es una tarea suplementaria a la propiamente clínica, y de carácter voluntario.

Todos los hospitales participantes en la Cohorte utilizan el programa informático AdvanCed HIV ©, desarrollado por Betek 43 S. L. específicamente para el seguimiento de los pacientes con infección por el VIH (Figura 5). Cada hospital recoge los datos de sus pacientes en el programa. Y periódicamente cada centro envía sus datos a la base de datos central de la Cohorte, mediante un cuaderno de recogida de datos electrónico creado automáticamente por el mismo programa.



Figura 5. Programa informático AdvanCed HIV ©, utilizado por los centros participantes en la Cohorte Española VACH para el seguimiento de los pacientes con infección por el VIH.

En la base de datos central se realiza el control de calidad de los datos, que incluye la detección de duplicados y la identificación de datos erróneos, como valores fuera de rango o fechas incongruentes. Dicho control se realiza mediante algoritmos informáticos implementados sobre los datos globales de la base central.

La Cohorte viene colaborado en numerosos proyectos nacionales e internacionales, y es miembro de las siguientes agrupaciones internacionales de cohortes:

- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration, europea y norteamericana [37].
- COHERE: Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research [38], dentro de la red EuroCoord, europea [39].

La Cohorte Española VACH, para facilitar la consecución de sus objetivos, se ha constituido como una asociación sin ánimo de lucro de ámbito nacional, con capacidad para desarrollar proyectos fuera de España. Está inscrita como Asociación Médica VACH de Estudios Multicéntricos (AM-VACH) en el Registro de la Delegación Provincial de Huelva de la Consejería de Empleo y Desarrollo Tecnológico de la Junta de Andalucía (número 10/01) y en el Censo de Entidades Jurídicas del Ministerio de Economía y Hacienda (CIF G21313283).

Pacientes del estudio

Criterios de inclusión de los pacientes

En la Cohorte Española VACH se incluye a todos los pacientes adultos con infección por el VIH confirmada, atendidos a partir del 1 de enero de 1996 en cada uno de los 23 hospitales participantes. Los pacientes son incluidos tras ser informados sobre las características de la Cohorte y dar su consentimiento para participar en la misma.

Para el presente estudio se incluye inicialmente a la totalidad de los pacientes existentes en la Cohorte el 19 de enero de 2016.

Criterios de exclusión de los pacientes

En la Cohorte Española VACH se excluye únicamente a los pacientes que no dan su consentimiento para participar en la misma. Dichos pacientes reciben la misma atención médica que los pacientes incluidos en la Cohorte.

También se excluye inicialmente de la Cohorte a los pacientes que se encuentran en edad pediátrica, aunque eventualmente estos pacientes pueden ser también incluidos una vez alcanzan la edad adulta.

Para el presente estudio se excluye a los pacientes de la Cohorte en los que no está disponible alguno de los datos de las variables consideradas principales en el estudio, véase más adelante en Método - Variables del estudio - Selección de variables según su importancia en el estudio.

Centro en el que se realiza el estudio

El estudio en el que se basa la presente tesis doctoral se realiza en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario de Castellón (Figura 6), que es uno de los hospitales pertenecientes a la Cohorte Española VACH.

El centro pertenece a la Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana, y por tanto al Servicio Nacional de Salud. Está situado en el distrito 12004 de la ciudad de Castellón de la Plana (Figura 7), es el encargado de atender a la población del Departamento de Salud de Castellón, número 2 de la Comunidad Valenciana, y es el centro de referencia de toda la provincia de Castellón para determinadas especialidades [40].



Figura 6. Hospital General Universitario de Castellón.

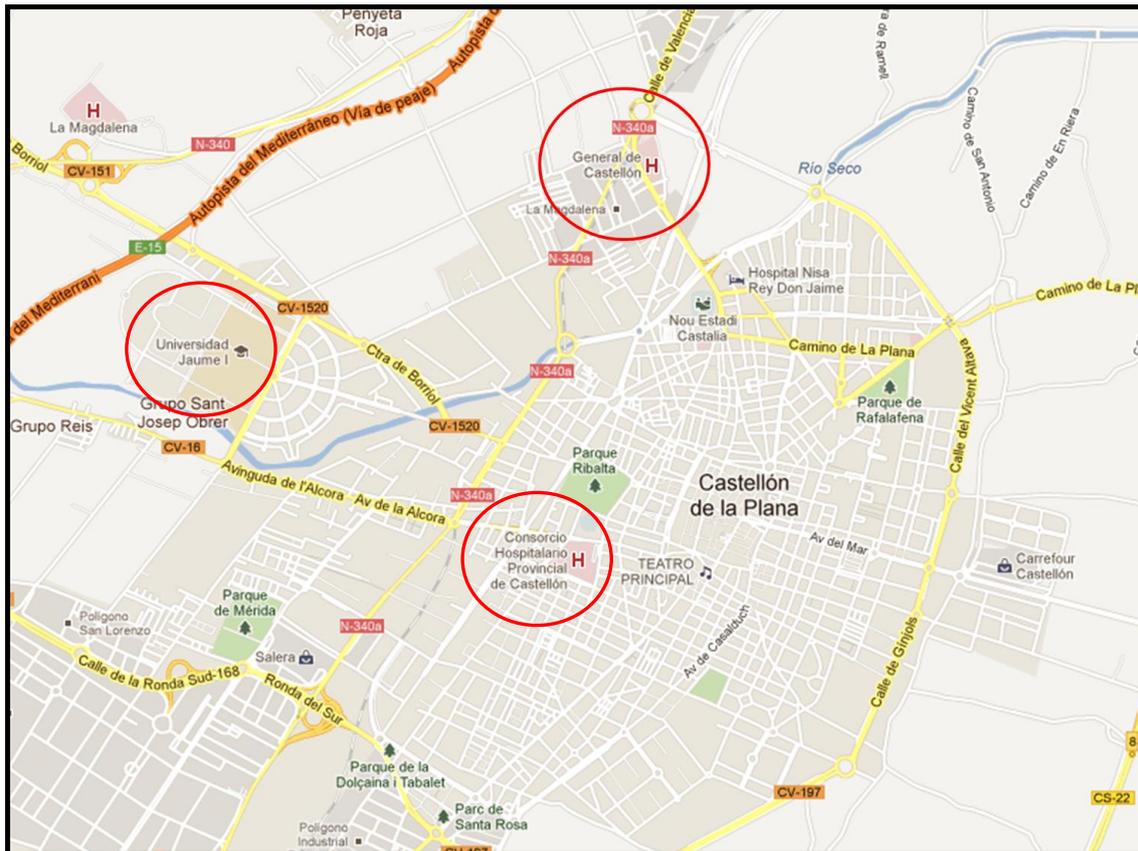


Figura 7. Situación del Hospital General Universitario, Universidad Jaume I y Hospital Provincial, en la ciudad de Castellón de la Plana.

Investigadores

El director de esta tesis doctoral es el responsable principal de la Cohorte Española VACH en el Hospital General Universitario de Castellón, es facultativo especialista de Medicina Interna del mismo centro y profesor asociado de Medicina de la Universitat Jaume I de Castellón (Figura 7).

El autor de esta tesis doctoral es médico residente de Oftalmología del Hospital Provincial de Castellón (Figura 7) y médico colaborador de la Cohorte Española VACH.

Variables del estudio

En el programa informático AdvanCed HIV ©, que utiliza la Cohorte Española VACH para el seguimiento los pacientes con infección por el VIH, se recogen múltiples variables, entre las que figuran datos administrativos, sociodemográficos y clínicos. Entre dichas variables, destacan por su número las de seguimiento de la evolución de los pacientes, a lo largo del tiempo.

En base a los objetivos y el diseño del presente estudio, de todas esas variables disponibles se seleccionan las siguientes:

A) Variables administrativas, demográficas y personales

- Periodo de tiempo en el que tuvo lugar la primera visita por la infección por el VIH, 1986 a 1995, 1996 a 2000, 2001 a 2007 y 2008 a 2016. * (las variables señaladas con un asterisco, *, son las considerables variables principales en el estudio, según se explica más adelante, en el subapartado Selección de variables según su importancia en el estudio, de este apartado Variables del estudio).
- Zona geográfica a la que pertenece el paciente, según el centro en el que ha sido atendido, Andalucía, Valencia-Murcia, Cataluña, o Madrid y otras.*
- País de origen, España u otro.
- Edad del paciente en la primera visita, en años.*

- Peso, en kg.*
- Talla, en cm.*
- Índice de masa corporal, en kg/m al cuadrado [41].*
- Género, hombre o mujer.*
- Condición de transexual, sí o no.
- Tabaquismo, fumador actual, exfumador o nunca fumador.*
- Consumo actual de alcohol al día, según estimación del propio paciente, en gramos = volumen en mL x graduación dividido por 100 x 0,8 [42].
- Raza, blanca, negra u otra.
- Etnia, gitana o no gitana.

B) Variables clínicas

- Disponibilidad de serología del VIH negativa previa a la positiva, sí o no.*
- Edad del paciente al diagnosticársele la infección por el VIH, en años.*
- Tiempo transcurrido entre la última serología del VIH negativa y el diagnóstico de la infección por el VIH, en meses.
- Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la infección por el VIH y la primera visita, en meses.*
- Factor de riesgo de infección por el VIH, sexual, parenteral u otro [43].*
- Tiempo transcurrido entre el inicio de la exposición al VIH y el diagnóstico de la infección por el VIH, en años.
- Grupo de la clasificación de los CDC más avanzado al que llega el paciente, A1 (el menos avanzado) a C3 (el más avanzado) [44].*
- Índice de Karnofsky en la primera visita, 0 a 100 [45].
- Éxito, sí o no.*

- Edad del paciente al ocurrir el éxitus, en años.
- Causa del éxitus, infección definitiva de sida, infección no definitiva de sida, neoplasia definitiva de sida, neoplasia no definitiva de sida, enfermedad cardiovascular, cirrosis hepática, otras enfermedades definitivas de sida, otras enfermedades no definitivas de sida o causa desconocida.
- Edad del paciente el día de la última visita registrada, en años.*
- Tratamiento que toma el paciente al realizarse el último análisis de carga viral del VIH, dos análogos de los nucleósidos o nucleótidos más un no análogo de los nucleósidos, dos análogos de los nucleósidos o nucleótidos más un inhibidor de la proteasa, dos análogos de los nucleósidos o nucleótidos más un inhibidor de la integrasa, otros tipos de tratamiento, o ningún tratamiento.*
- Número de visitas realizadas durante todo el seguimiento.*
- Número de combinaciones de tratamiento antirretroviral recibido durante todo el seguimiento.*
- Última determinación disponible de presión arterial sistólica, en mm Hg.
- Última determinación disponible de presión arterial diastólica, en mm Hg.
- Resultado de la última elastografía de transición disponible, en kPa.
- Antecedentes de diabetes, sí o no.*

C) Variables analíticas

- Determinación del alelo HL-A B5701, positivo o negativo [46].
- Último recuento de linfocitos CD4 disponible, células por μL .*
- Última carga viral del VIH disponible, copias de ARN por mL.*

- Última carga viral del VIH disponible, muy alta (igual o mayor de 100.000 copias de ARN por mL), o no tan alta.*
- Última carga viral del VIH disponible, no suprimida (igual o mayor de 200 copias de ARN por mL), o suprimida (menor de dicha cifra).*
- Recuento de linfocitos CD4 más bajo de todos los disponibles, células por μL .*
- Carga viral del VIH más alta de todas las disponibles, copias de ARN por mL.*
- Anticuerpo de la hepatitis C, positivo o negativo.*
- Genotipo de la hepatitis C, 1 a 6.
- En los pacientes con genotipo de la hepatitis C 1, subtipo a o b.
- Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, HBsAg, positivo o negativo.
- Último resultado disponible de creatinina sérica, mg/dL.
- Último resultado disponible del cociente normalizado internacional del tiempo de protrombina.
- Último resultado disponible de hemoglobina sérica, g/dL.
- Último resultado disponible de aspartato aminotransferasa sérica, UI/dL.
- Último resultado disponible de alanina aminotransferasa sérica, UI/dL.
- Último resultado disponible de bilirrubina total sérica, mg/dL.
- Último resultado disponible de albúmina sérica, g/dL.
- Último resultado disponible de alfa-fetoproteína sérica, UI/mL.
- Último resultado disponible de hormona estimulante de la tiroides o tirotrópina sérica, $\mu\text{UI/mL}$.
- Último resultado disponible de tiroxina libre sérica, $\mu\text{g/dL}$.

Selección de variables según su importancia en el estudio

En función de: a) los objetivos del estudio y b) de la disponibilidad de datos, se clasifica a las variables del estudio en dos grupos:

- Variables **principales**. Son aquellas que juegan un papel esencial en los objetivos del estudio. Deben estar disponibles en todos los pacientes del estudio. Con ellas se planea realizar análisis estadísticos multivariados. Se señalan con un asterisco, *, en los tres apartados anteriores de este texto.
- Variables **secundarias**. Son aquellas que no juegan un papel esencial en los objetivos del estudio. No es necesario que estén disponibles en todos los pacientes del estudio. Con ellas no se planea realizar análisis estadísticos multivariados.

Los pacientes en los que no están disponibles los datos de alguna de las variables principales son excluidos del estudio.

Consideraciones éticas

Al constituirse la Cohorte Española VACH, las comisiones de investigación de los centros participantes revisaron y aprobaron el protocolo de funcionamiento de la Cohorte.

Los pacientes, antes de ser incluidos en la Cohorte y tras ser informados acerca de la misma, otorgan voluntariamente su consentimiento, para que la Cohorte registre sus datos sociodemográficos y clínicos, realice estudios de investigación con tales datos y difunda los resultados obtenidos en foros

científicos. Los pacientes que no otorgan su consentimiento son atendidos con normalidad en cada uno de los centros participantes, pero no son incluidos en la Cohorte.

La Cohorte Española VACH funciona mediante procedimientos normalizados de trabajo, establecidos de acuerdo con las regulaciones nacionales e internacionales en lo referente al diseño y la realización de proyectos de investigación en la práctica clínica. La mayoría de los procedimientos de control de calidad y seguridad de los datos están incorporados en el programa informático AdvanCed HIV ©, que utilizan todos los miembros de la Cohorte.

Como parte de dichos procedimientos el programa informático AdvanCed HIV ©, encripta los datos de filiación de cada paciente, mediante un algoritmo informático. De ese modo al exportar los datos de cada hospital a la base de datos central, no se utiliza dato identificativo alguno de cada uno de los pacientes.

Asimismo, el estudio en el que se basa la presente tesis doctoral se realiza siguiendo las recomendaciones y los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki de 1964, y actualizaciones posteriores, en relación con la investigación médica que se lleva a cabo con la participación de personas [47].

Procesamiento y análisis de los datos

Depurado y deducción de variables

Mediante procedimientos informáticos automatizados y mediante análisis estadísticos descriptivos, se comprueba la coherencia de los datos de todas las variables. Cuando se encuentran datos incoherentes, se corrigen,

generalmente a partir de los datos de otras variables, si ello resulta factible; cuando no se pueden corregir dichos datos incoherentes, se eliminan.

La mayoría de variables del estudio se utilizan sin modificación alguna respecto a cómo se han recibido desde la base de datos central de la Cohorte Española VACH. Sin embargo algunas variables del estudio, como la mayoría de las de perfil temporal, son calculadas, deducidas o recodificadas a partir de otras variables del estudio.

Programas informáticos utilizados

- Para la recogida inicial de datos de cada paciente en cada centro y para el envío de datos de cada centro a la base de datos central se utiliza en todos los casos el programa informático AdvanCed HIV ©, versiones 1 a 4 (Betek 43 S.L., Huelva, España).
- Para la recepción de los datos enviados desde la base central de datos, para realizar el presente estudio, se utiliza el programa Access 2003 para Windows (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA).
- Para el almacenamiento de datos, para la mayor parte del depurado de datos y para la mayor parte del recalculado de variables se utiliza el programa Excel 2003 para Windows (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA).
- Para completar el depurado de datos, para completar el recalculado de variables y para el análisis estadístico de los datos se utiliza el programa SPSS Statistics, version 22, para Windows (IBM Corp., Chicago, Illinois, USA).

Estadística empleada

Tamaño de la muestra

La mayoría de estudios de diseño similar al presente, consistente en la búsqueda de factores relacionados con una variable dependiente determinada, no incluyen un cálculo del tamaño de la muestra. Y no existe por ahora un consenso claro sobre cómo calcular el tamaño de la muestra en los análisis de regresión logística [48,49], que son los principales análisis estadísticos utilizados en este proyecto.

Por otra parte, no existe en la literatura, por ahora, ningún estudio sobre factores relacionados con el insuficiente control de la infección por el VIH, con un diseño similar al del presente estudio, en el que pueda basarse un cálculo del tamaño de la muestra.

Además, las características del presente estudio, basado en la práctica clínica convencional en su práctica totalidad, hacen menos necesario de lo habitual el cálculo del tamaño de la muestra. A los pacientes incluidos en el estudio se les atendería de un modo similar si no participaran en el estudio, e incrementar el número de pacientes incluidos en el estudio no supone inconveniente alguno. De hecho, la estrategia al reclutar pacientes consiste en incluir los máximos posibles, ya que el coste económico del estudio no se incrementa significativamente al incrementar el número de pacientes.

En cualquier caso, dado que antes de comenzar el presente estudio se sabía que en la Cohorte Española VACH había más de 30.000 pacientes reclutados, es evidente que con una muestra de ese tamaño no se viola la conocida como regla de 10, según la cual diversos autores recomiendan que en análisis multivariantes por cada variable independiente haya al menos 10 pacientes incluidos [50,51].

Estadística descriptiva

Para resumir las variables discretas se utilizan los valores absolutos y las frecuencias. Y para resumir las variables continuas se utilizan la media aritmética y la desviación estándar, si poseen una distribución normal, o la mediana y el rango intercuartil, si poseen una distribución que no es normal.

Para evaluar la normalidad de las distintas variables se usa el test de Kolmogorov-Smirnov, así como histogramas y gráficos Q-Q de normalidad.

A las variables con distribución de sus valores sesgada hacia la derecha se les aplica una transformación logarítmica, cuando ello resulta adecuado para realizar los cálculos necesarios.

Análisis comparativos bivariantes

Para comparar variables discretas se utiliza la prueba ji al cuadrado (χ^2).

Para comparar variables continuas se utilizan la prueba t de Student para muestras independientes o pareadas, cuando se trata de variables con distribución normal, o la prueba U de Mann-Whitney, la prueba de Wilcoxon de rangos asignados o la prueba de Kruskal-Wallis H cuando se trata de variables con distribución que no es normal.

Para determinar la asociación entre variables continuas se utiliza el test de correlación de Pearson.

Para determinar la asociación entre variables ordinales o entre una variable continua y una ordinal se utiliza el test de correlación de Spearman.

Análisis multivariables

Para tratar de encontrar factores relacionados con el insuficiente control de la infección por el VIH se llevan a cabo dos análisis de regresión logística: la variable dependiente en cada uno de ellos es:

- Falta de supresión viral, cuando la carga viral del VIH es igual o superior a 200 copias por mL en el último control disponible.
- Fracaso virológico intenso, cuando la carga viral del VIH es igual o superior a 100.000 copias por mL en el último control disponible.

Las variables independientes son el resto de variables principales del estudio, las mismas para ambos análisis.

Nivel de significación

En todas las pruebas estadísticas realizadas en el estudio se utiliza un nivel de significación de $P < 0,05$, de una cola o de dos colas, dependiendo de las características de cada análisis.

Imputación de datos perdidos

Si se considera necesario en el estudio, los datos de las distintas variables que no están disponibles por cualquier motivo se pueden imputar mediante el modelo automático de imputación múltiple de datos, disponible en el programa IBM SPSS Statistics, version 22.

Resultados

Resultados de análisis descriptivos y bivariables

Pacientes excluidos e incluidos en el estudio y depurado de variables

Desde la base de datos central de la Cohorte Española VACH se reciben los datos de un total de 33.729 pacientes.

Se excluyen del estudio un total de 2.886 pacientes (8,56 %), por los motivos que se especifican en la Tabla 5.

Tabla 5. Pacientes de la Cohorte Española VACH excluidos para el presente estudio: motivo de exclusión, número de pacientes y porcentaje del total de pacientes recibidos desde la base de datos central de la Cohorte, N = 33.729.

| Motivos de exclusión | Número de pacientes (%) |
|--|--------------------------------|
| Última carga viral del VIH o su fecha no disponible | 1.353 (4,01) |
| Talla, peso o ambos no disponibles | 820 (2,43) |
| Edad menor de 14 años en la última visita disponible | 6 (0,02) |
| Fecha de nacimiento no disponible | 55 (0,16) |
| Fecha de la última visita disponible anterior a 1996 * | 652 (1,93) |
| Total | 2.886 (8,56) |

* Antes de esa fecha no se disponía del resultado de la carga viral del VIH en la mayoría de centros [52].

Por tanto, se incluye en el estudio a un total de 30.843 pacientes. En algunas de las variables de esos pacientes incluidos existen datos incoherentes, los cuales se modifican, en cada caso, de la forma que se especifica a continuación:

- En 5 pacientes (0,02 %) la fecha de la primera visita es anterior a octubre de 1981. Dado que el primer caso de sida descrito en España data de octubre de 1981 [53], dicha fecha se cambia a la de 1 de octubre de 1981 en los 5 pacientes.
- En 209 pacientes (0,68 %) la fecha de diagnóstico de la infección por el VIH es anterior a 1985. Dado que la prueba de diagnóstico de la infección por el VIH está disponible desde 1985 [54], dicha fecha se cambia a la de 1 de julio de 1985 en los 209 pacientes.
- En 221 pacientes (0,72 %) no está disponible el código CDC [44]. Dicho código se determina y añade, en los 221 pacientes, en base al recuento de linfocitos CD4 más bajo y a las enfermedades registradas en los datos disponibles.
- En 85 pacientes (0,28 %) no está disponible el recuento de linfocitos CD4 de la última visita. En su lugar, en los 85 pacientes, se añade el último de dichos recuentos que figura en los datos disponibles.
- En 345 pacientes (1,12 %) no está disponible el recuento de linfocitos CD4 más bajo. En su lugar, en los 345 pacientes, se añade el recuento más bajo de todos los que figura en los datos disponibles.
- En 253 pacientes (0,82 %) no está disponible la serología de la hepatitis C. Dada la alta asociación entre la infección por el virus de la hepatitis C y el factor de riesgo de infección por el VIH parenteral [55], a los 253 pacientes con este factor de riesgo se les considera en el presente estudio infectados por el virus de la hepatitis C, y a los pacientes sin ese

factor de riesgo parenteral se les considera no infectados por el virus de la hepatitis C.

- Un total de 42 pacientes (0,14 %) tiene genotipos de la hepatitis C mixtos, compuestos de varios números. En todos esos casos, para el presente estudio, se considera que se trata de un genotipo de un solo número. Para ello, de todos los números que figuran en el genotipo recibido desde la base de datos central se elige el primero de los de la siguientes relación: 1,3,4,6,5,2.
- Una vez aplicada la regla del párrafo anterior, un total de 193 pacientes (0,63 %) tiene genotipo 1 con más de una letra o subtipo, u otros genotipos con una o más letras o subtipos. En todos esos casos, para el presente estudio, se suprimen todas las letras, de modo que el genotipo que se toma en consideración es únicamente numérico.

Características de los pacientes incluidos en el estudio

Como se ha señalado anteriormente, se incluye finalmente en el estudio a un total de 30.843 pacientes. De todos ellos están disponibles todos los datos de todas las variables consideradas principales para el presente estudio. Por ello, no resulta necesario imputar dato alguno.

En los apartados siguientes se resumen los resultados de todas las variables del estudio. En cada variable de las distintas tablas o figuras se indica el número de pacientes de los que se dispone del resultado correspondiente y su porcentaje. En el caso de las variables principales el número de pacientes es siempre el total de los incluidos en el estudio, es decir 30.843, y el porcentaje es el 100,00 %. Y en el caso de las variables secundarias el número de pacientes y el porcentaje son, respectivamente, inferiores a dichas cifras.

A) Resultados de las variables administrativas, demográficas y personales

En las Tablas 6 y 7 y en las Figuras 8 a 11 se resumen los resultados de todas las variables de este grupo A.

La variable consumo de alcohol es la única del grupo A que no aparece en las tablas o figuras. El resultado de la misma está disponible en 14.328 pacientes (46,45 %). De esos pacientes, 7.927 (55,33 %) no beben nada de alcohol, 1.660 (11,59 %) beben más de 50 g al día, 545 (3,80 %) beben más 100 g al día y 66 (0,46 %) beben más de 200 g al día.

Tabla 6. Características de los pacientes del estudio: resultados de las variables administrativas, demográficas y personales (variables discretas).

| Variable | Pacientes (%) |
|---|----------------------|
| Periodo de la primera visita, N = 30.843 (100,00 %) | |
| Años 1986 a 1995 | 6.825 (22,13) |
| Años 1996 a 2000 | 8.447 (27,39) |
| Años 2001 a 2007 | 7.980 (25,87) |
| Años 2008 a 2016 | 7.591 (24,61) |
| Zona geográfica del paciente, N = 30.843 (100,00 %) | |
| Andalucía | 12.634 (40,96) |
| Cataluña | 7.165 (23,23) |
| Valencia y Murcia | 5.727 (18,57) |
| Madrid y otras | 6.317 (17,24) |
| País de origen, N = 25.013 (81,10 %) | |
| España | 20.758 (82,99) |
| Otro | 4.255 (17,01) |
| Género, N = 30.843 (100,00 %) | |

| | | |
|--|-----------------------|----------------|
| | Hombre | 23.682 (76,78) |
| | Mujer | 7.161 (23,22) |
| Condición de transexual, N = 30.843 (100,00 %) | | |
| | No | 30.754 (99,71) |
| | Si | 89 (0,29) |
| Tabaquismo, N = 30.843 (100,00 %) | | |
| | Fumador actual | 12.677 (41,10) |
| | Exfumador | 9.856 (31,96) |
| | Nunca ha sido fumador | 8.310 (26,94) |
| Raza, N = 22.655 (73,45 %) | | |
| | Blanca | 21.483 (94,83) |
| | Negra | 1.023 (4,52) |
| | Otra | 149 (0,66) |
| Etnia, N = 22.485 (72,90 %) | | |
| | No gitana | 21.871 (97,27) |
| | Gitana | 614 (2,73) |

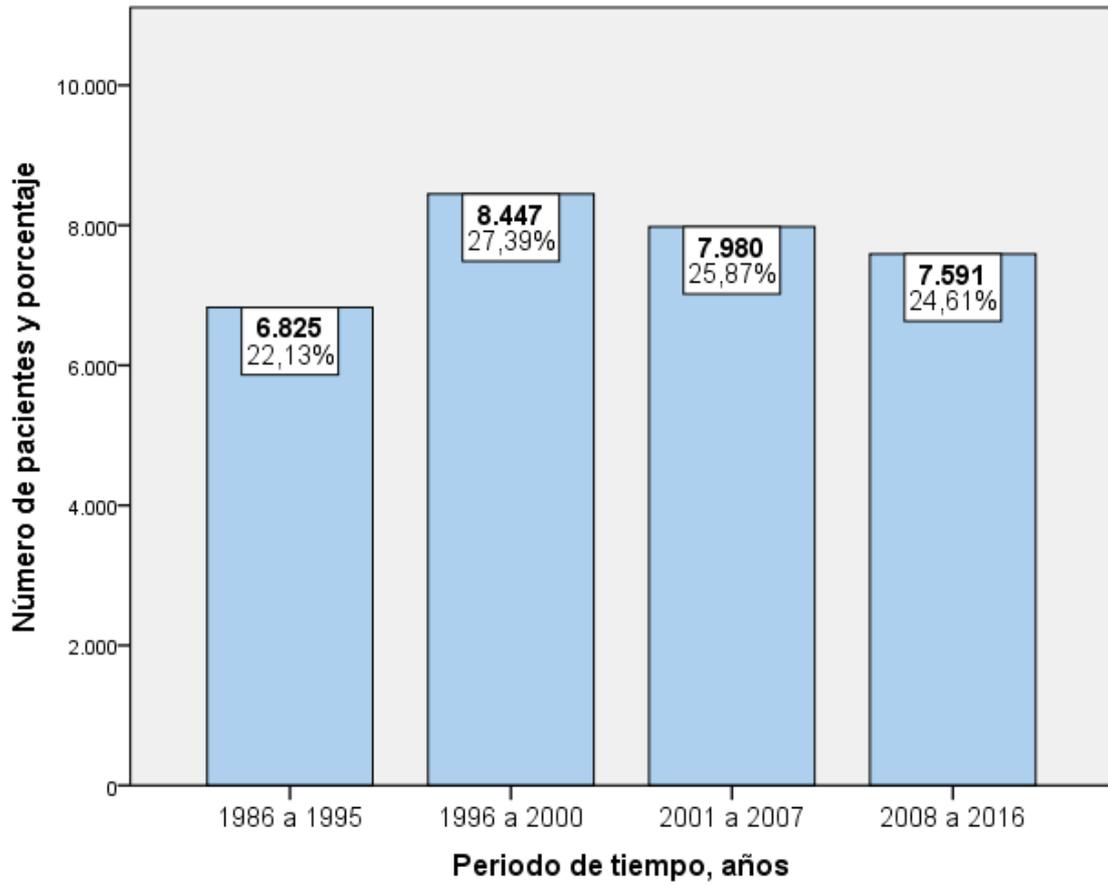


Figura 8. Periodo de tiempo en el que tiene lugar la primera visita por la infección por el VIH en los pacientes del estudio. N = 30.843 (100,00 %).

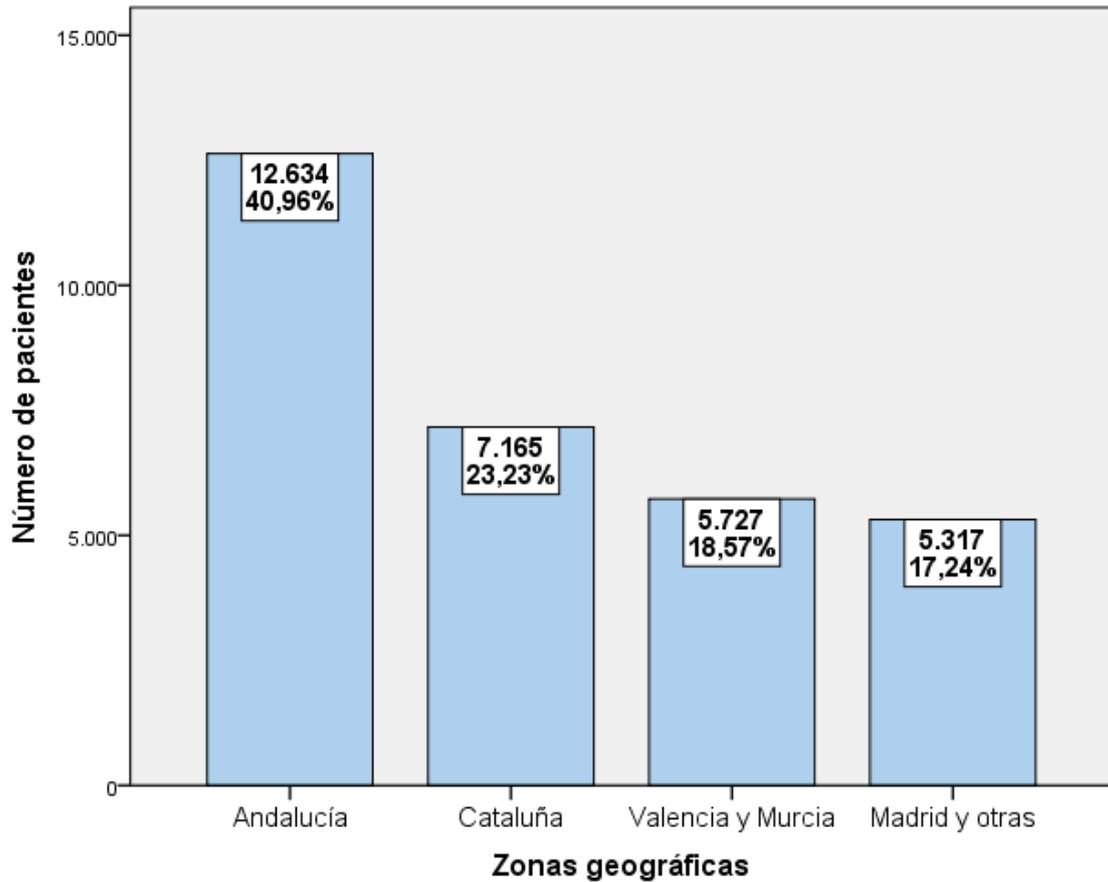


Figura 9. Zonas geográficas a las que pertenecen los pacientes del estudio. N = 30.843 (100,00 %).

Tabla 7. Características de los pacientes del estudio: resultados de las variables administrativas, demográficas y personales (variables continuas).

| Variable, N = 30.843 (100,00 %) en todas las variables | Media ± desviación estándar |
|---|------------------------------------|
| Edad en la primera visita, años | 34,03 ± 9,55 |
| Peso, kg | 70,27 ± 12,85 |
| Talla, cm | 170,32 ± 7,65 |
| Índice de masa corporal, kg/m ² | 24,19 ± 3,97 |

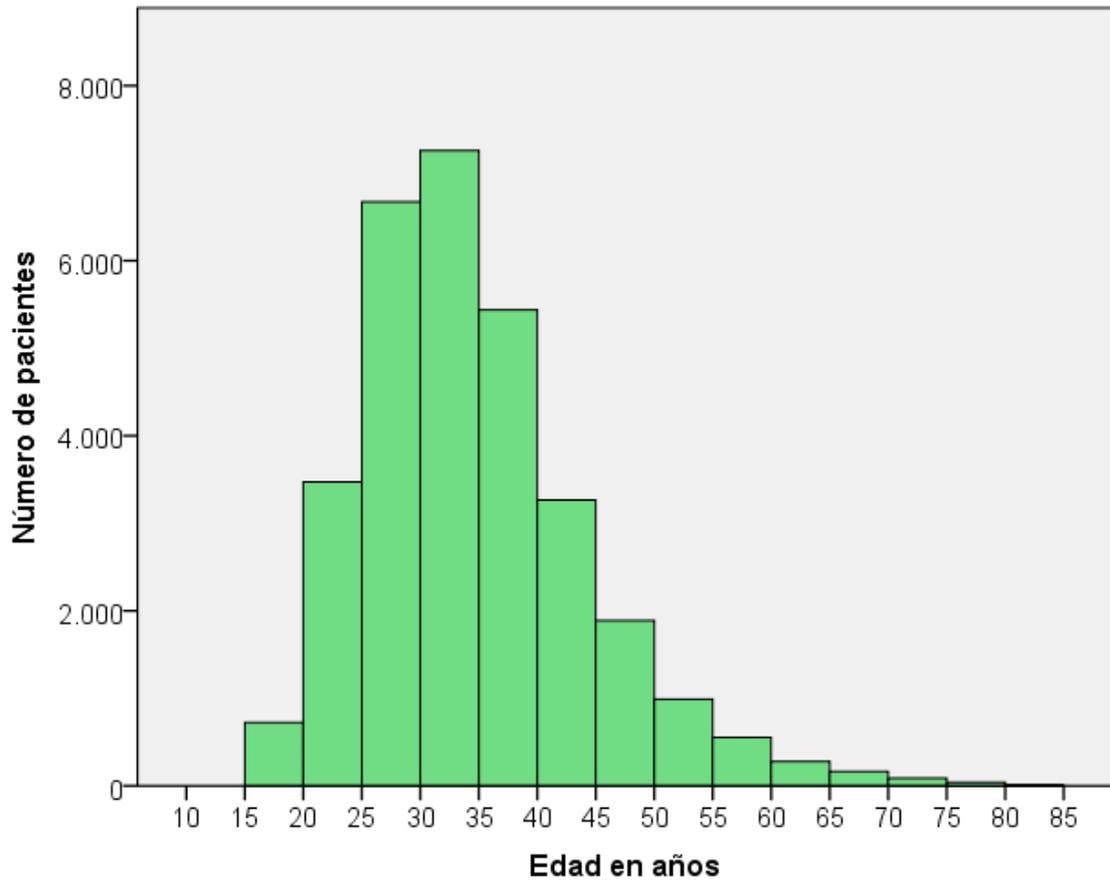


Figura 10. Edad de los pacientes del estudio en la primera visita. N = 30.843 (100,00 %).

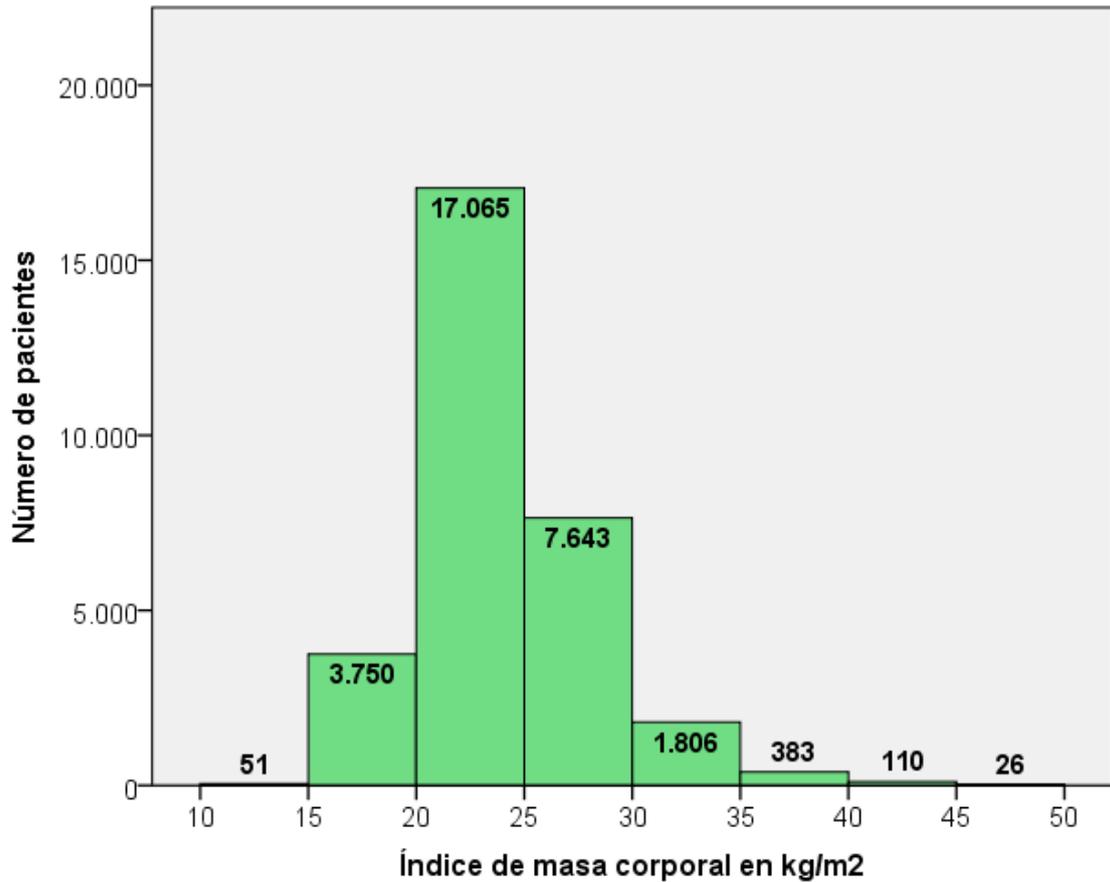


Figura 11. Índice de masa corporal de los pacientes del estudio en la primera visita. N = 30.843 (100,00 %).

B) Resultados de las variables clínicas

En las Tablas 8 a 10 y en las Figuras 12 a 20 se resumen los resultados de todas las variables de este grupo B.

De los 19.514 pacientes de los grupos A1 o A2 de los CDC, 3.283 (16,82 %) no reciben tratamiento antirretroviral, mientras que de los 11.329 pacientes del resto de grupos de los CDC, 1.314 (11,60 %) no reciben tratamiento antirretroviral ($P < 0,001$).

Durante todo el periodo de seguimiento de la Cohorte se registran un total de 3.679 éxitos (11,93 % de total de pacientes incluidos). En 1.018 de esos pacientes fallecidos (27,67 %) la causa no está bien definida. En la Tabla 8 y en la figura 14 aparecen las causas de éxitos de los otros 2.661 pacientes (72,33 %) en los que la causa de fallecimiento sí que está bien definida.

Como puede comprobarse en la Tabla 9, en los pacientes que son éxitos, la edad de fallecimiento ($44,52 \pm 10,51$) es ligeramente mayor que la edad en la última visita registrada ($43,65 \pm 10,61$) ($P < 0,001$); sin embargo, la edad el día de la última visita registrada es igual en los pacientes que son éxitos ($43,65 \pm 10,61$) que en los que no son éxitos ($43,68 \pm 10,51$) ($P = 0,872$).

Por otra parte, como puede comprobarse también en la Tabla 8, 26.246 pacientes (85,09 %) están tomando tratamiento antirretroviral.

Tabla 8. Características de los pacientes del estudio: resultados de las variables clínicas (variables discretas).

| Variable | Pacientes (%) |
|--|---------------------------|
| Disponibilidad de serología del VIH negativa previa a la positiva, N = 30.843 (100,00 %) | No 27.183 (88,13) |
| | Si 3.660 (11,87) |
| Antecedente de diabetes, N = 30.843 (100,00 %) | No 27.322 (88,58) |
| | Si 3.521 (11,42) |
| Factor de riesgo de infección por el VIH, N = 30.843 (100,00 %) | Sexual 15.351 (49,77) |
| | Parenteral 12.714 (41,22) |
| | Otro 2.778 (9,01) |

| | |
|---|----------------|
| Grupo de los CDC, N = 30.843 (100,00 %) [44] | |
| A1 | 9.937 (32,22) |
| A2 | 9.577 (31,05) |
| A3 | 5.033 (16,32) |
| B1 | 406 (1,32) |
| B2 | 474 (1,54) |
| B3 | 710 (2,30) |
| C1 | 851 (2,76) |
| C2 | 1.018 (3,30) |
| C3 | 2.837 (9,20) |
| Grupo de motivo de éxitus en los casos en los que la causa está definida, N = 2.661 pacientes (72,33 % de los éxitus) | |
| Cirrosis | 492 (18,49) |
| Infección definitiva de sida | 458 (17,21) |
| Cáncer no definitivo de sida | 419 (15,75) |
| Infección no definitiva de sida | 381 (14,32) |
| Otras enfermedades no definitivas de sida | 379 (14,24) |
| Enfermedades cardiovasculares | 210 (7,89) |
| Cáncer definitivo de sida | 196 (7,37) |
| Otras enfermedades definitivas de sida | 126 (4,74) |
| Tipo de tratamiento al realizarse el último análisis de carga viral del VIH, N = 30.843 (100,00 %). | |
| 2 AN + 1 no análogo de los nucleósidos | 10.296 (33,38) |
| 2 AN + 1 inhibidor de la proteasa | 6.990 (22,66) |
| Otro tipo de tratamiento | 5.536 (17,95) |
| Ningún tratamiento | 4.597 (14,90) |
| 2 AN + 1 inhibidor de la integrasa | 3.424 (11,10) |

AN, análogos de los nucleósidos o de los nucleótidos.

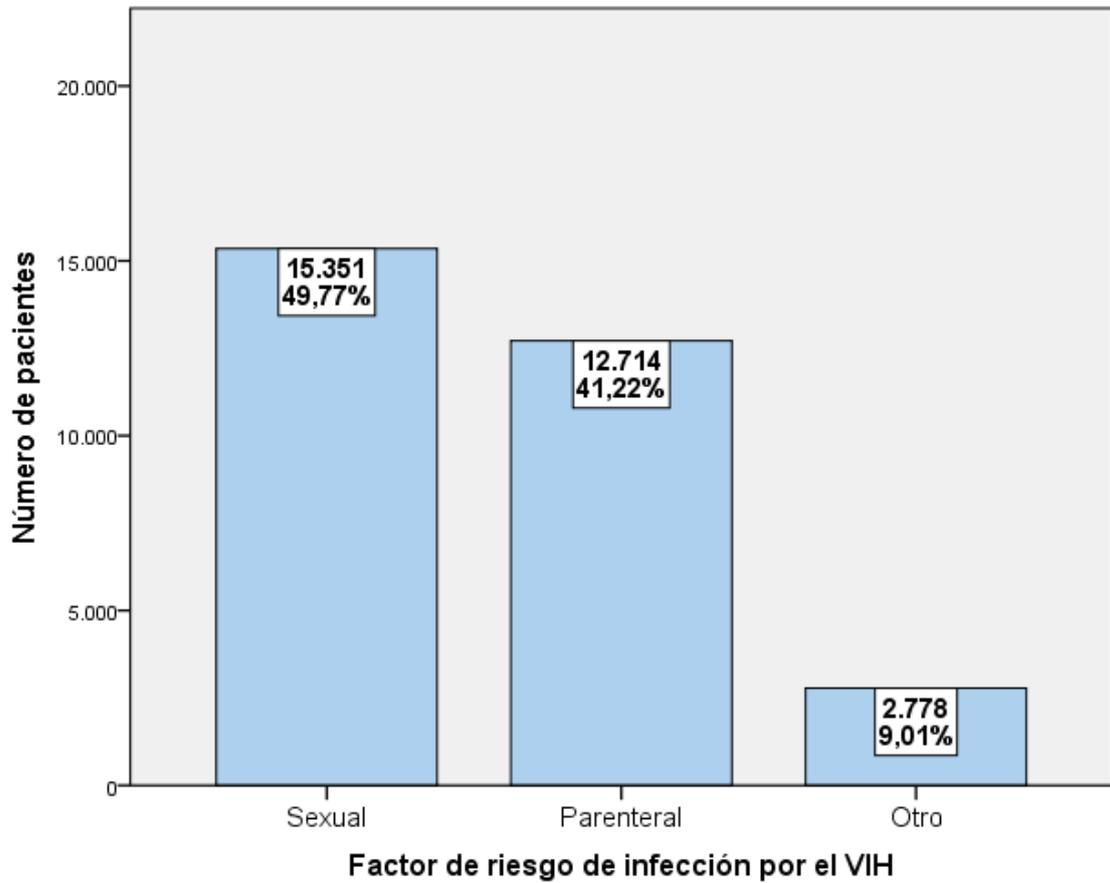


Figura 12. Número de pacientes con cada uno de los factores de riesgo de infección por el VIH. N = 30.843 (100,00 %).

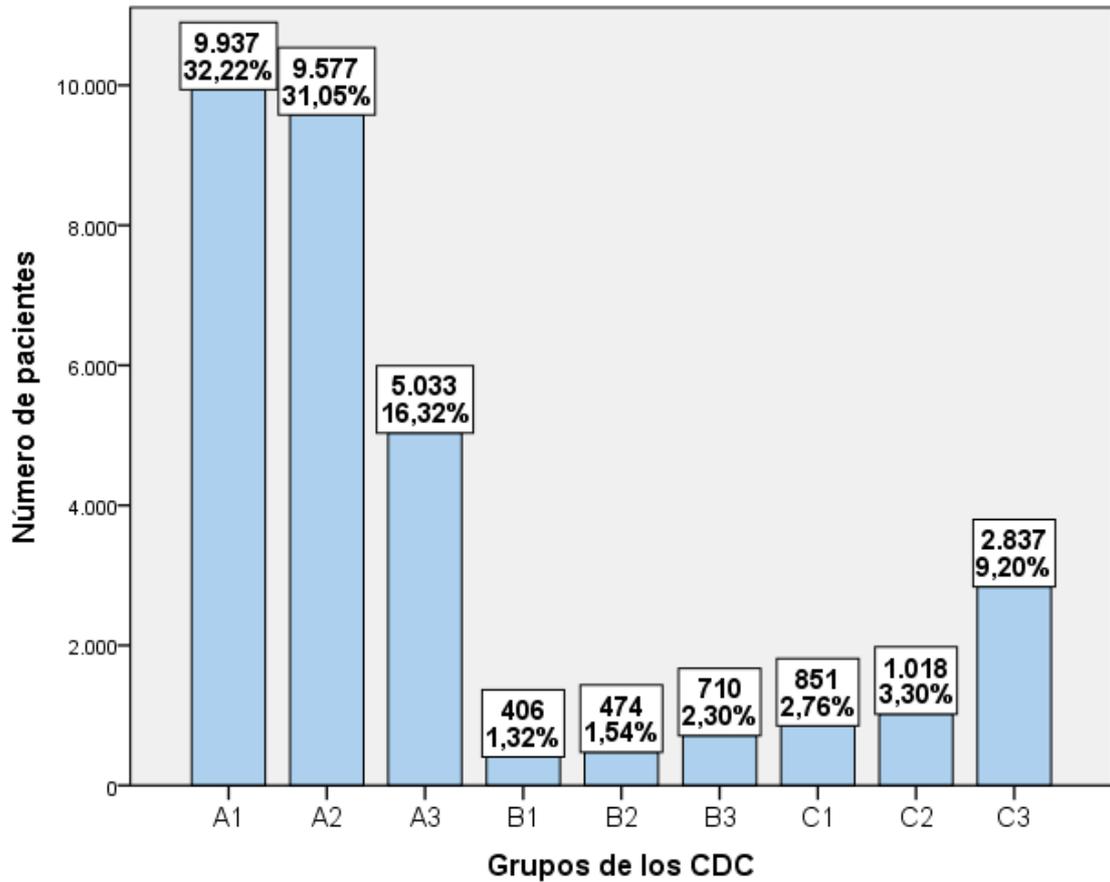


Figura 13. Grupo de la clasificación de los CDC más avanzado al que llega cada paciente, A1 (el menos avanzado) a C3 (el más avanzado). N = 30.843 (100,00 %) [44].

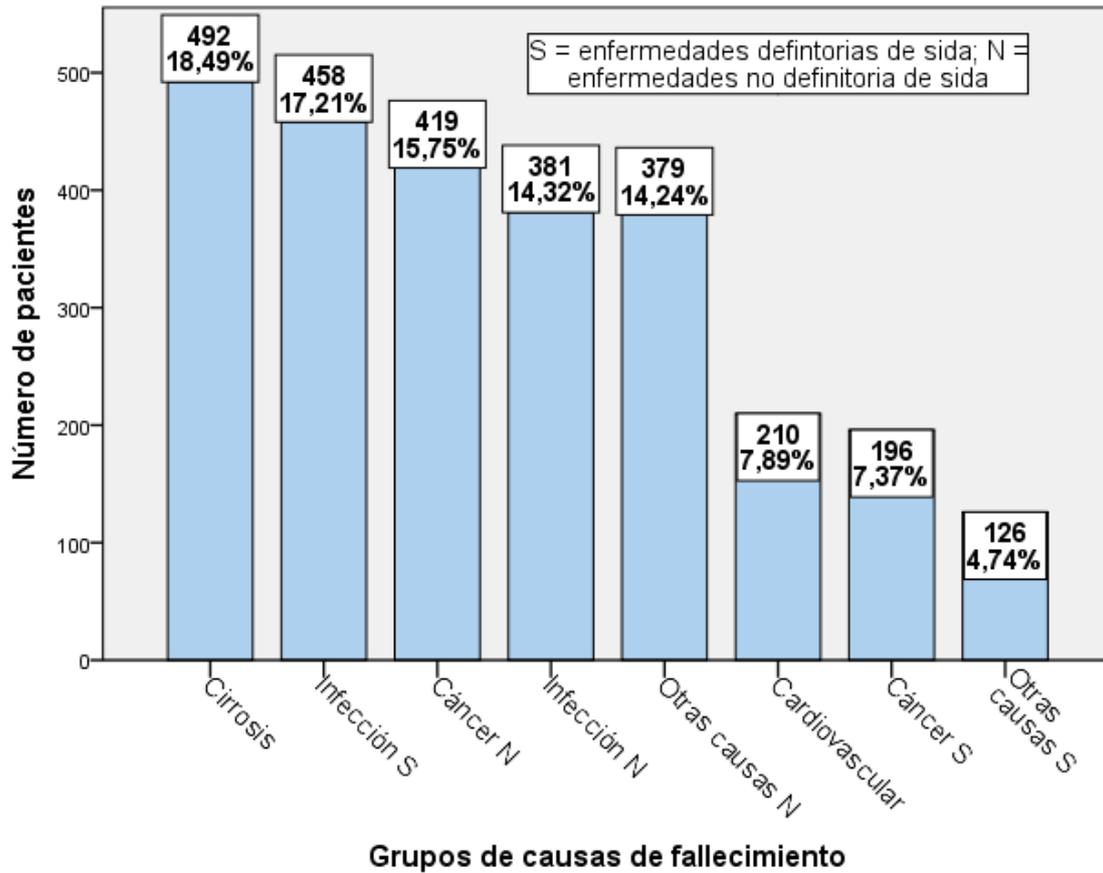


Figura 14. Grupos de causas de éxitus de los pacientes del estudio en los que la causa está bien definida. N = 2.661 pacientes (72,33 % de los éxitus).

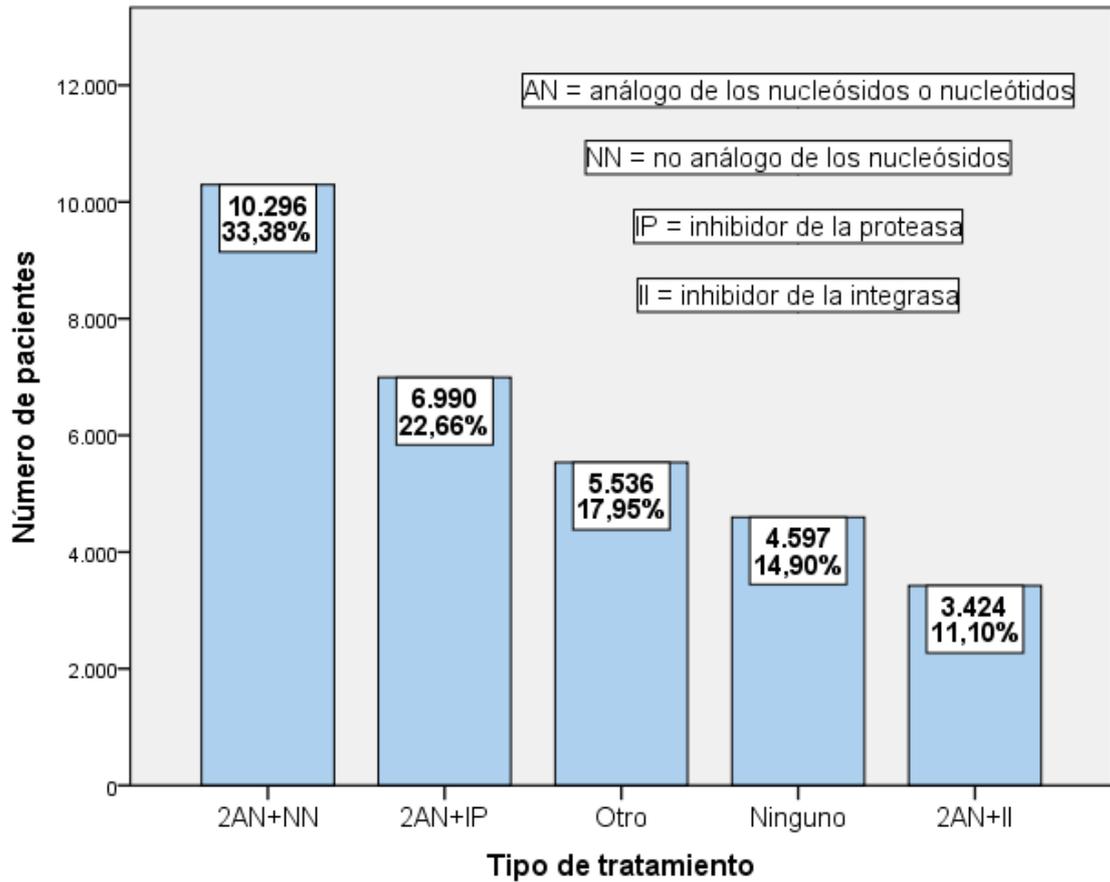


Figura 15. Tipo de tratamiento que toman los pacientes al realizarse el último análisis de carga viral del VIH. N = 30.843 (100,00 %).

Tabla 9. Características de los pacientes del estudio: resultados de las variables clínicas (variables continuas con distribución normal).

| Variable | Media \pm desviación estándar |
|---|---|
| Edad al realizarse el diagnóstico de la infección por el VIH, años, N = 30.843 (100,00 %) | 31,73 \pm 10,02. |
| Edad de fallecimiento de los pacientes que son éxitus, años, N = 3.679 (11,93 %) | 44,52 \pm 10,51 |
| Edad el día de la última visita registrada, años, N = 30.843 (100,00 %) | 43,68 \pm 10,52 |
| Última determinación disponible de presión arterial sistólica, mm Hg, N = 19.641 (63,68 %) | 124,04 \pm 17,38 |
| Última determinación disponible de presión arterial diastólica, mm Hg, N = 19.641 (63,68 %) | 76,47 \pm 11,42 |

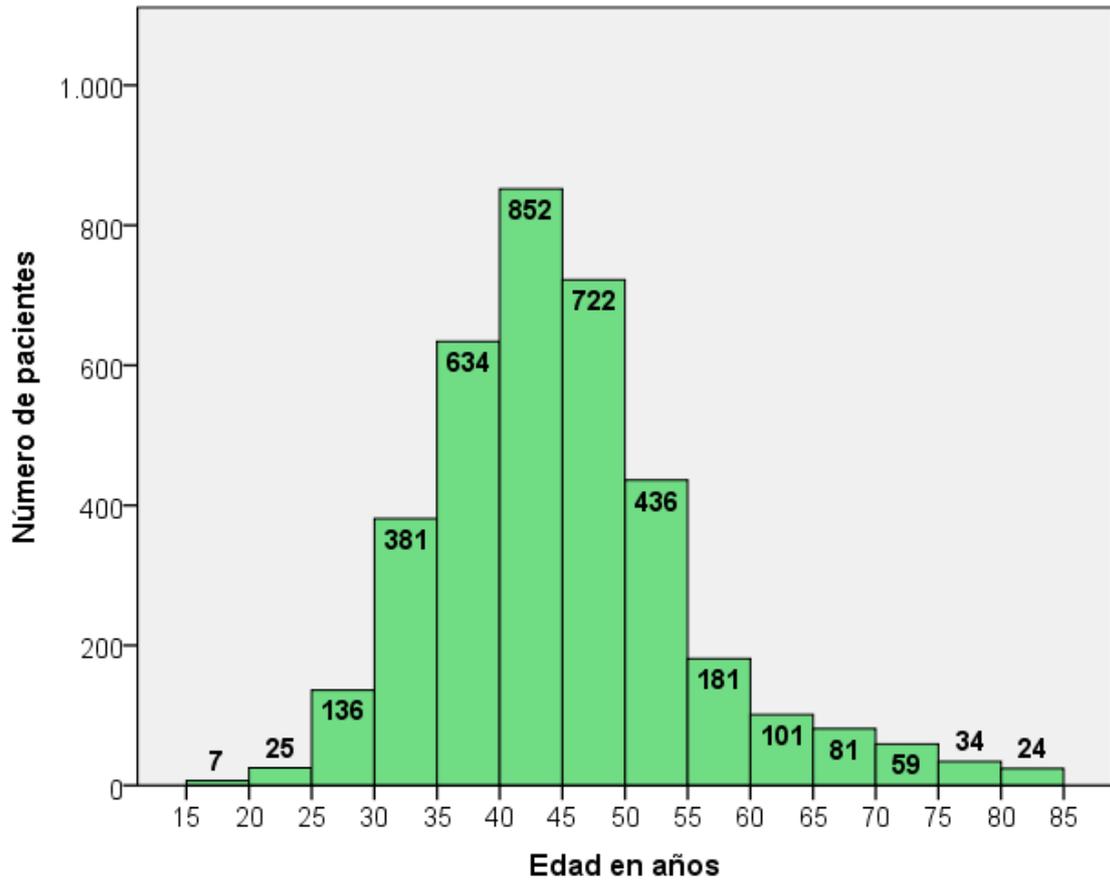


Figura 16. Distribución de la edad de fallecimiento de los pacientes que son éxitus durante todo el tiempo de seguimiento de la Cohorte. N = 3.679 (11,93 %).

Tabla 10. Características de los pacientes del estudio: resultados de las variables clínicas (variables continuas con distribución no normal).

| Variable | Mediana (rango intercuartil) |
|---|-------------------------------------|
| Tiempo entre última serología del VIH negativa y el diagnóstico de infección por el VIH, meses, N = 3.660 (11,87 %) | 20 (9 - 41) |
| Tiempo transcurrido entre al diagnóstico de la infección por el VIH y la primera visita, meses, N = 30.843 (100,00 %) | 1 (0 - 35) |
| Tiempo transcurrido entre el inicio de la exposición al VIH y el diagnóstico de la infección por el VIH, años, N = 3.533 (11,45 %). | 6 (3 - 10) |
| Índice de Karnofsky [45] en la primera visita, N = 22.213 (72,02 %). | 100 (90 - 100) |
| Visitas realizadas durante todo el seguimiento, N = 30.843 (100,00 %) | 15 (5 - 31) |
| Combinaciones de tratamiento diferentes recibidas, N = 30.843 (100,00 %) | 1 (0 - 3) |
| Resultado de la última elastografía de transición disponible, kPa, N = 4.450 (14,43 %) ¶ | 7,8 (5,6 - 13,8) |

¶ 4.446 (99,91 %) con infección por el virus de la hepatitis C.

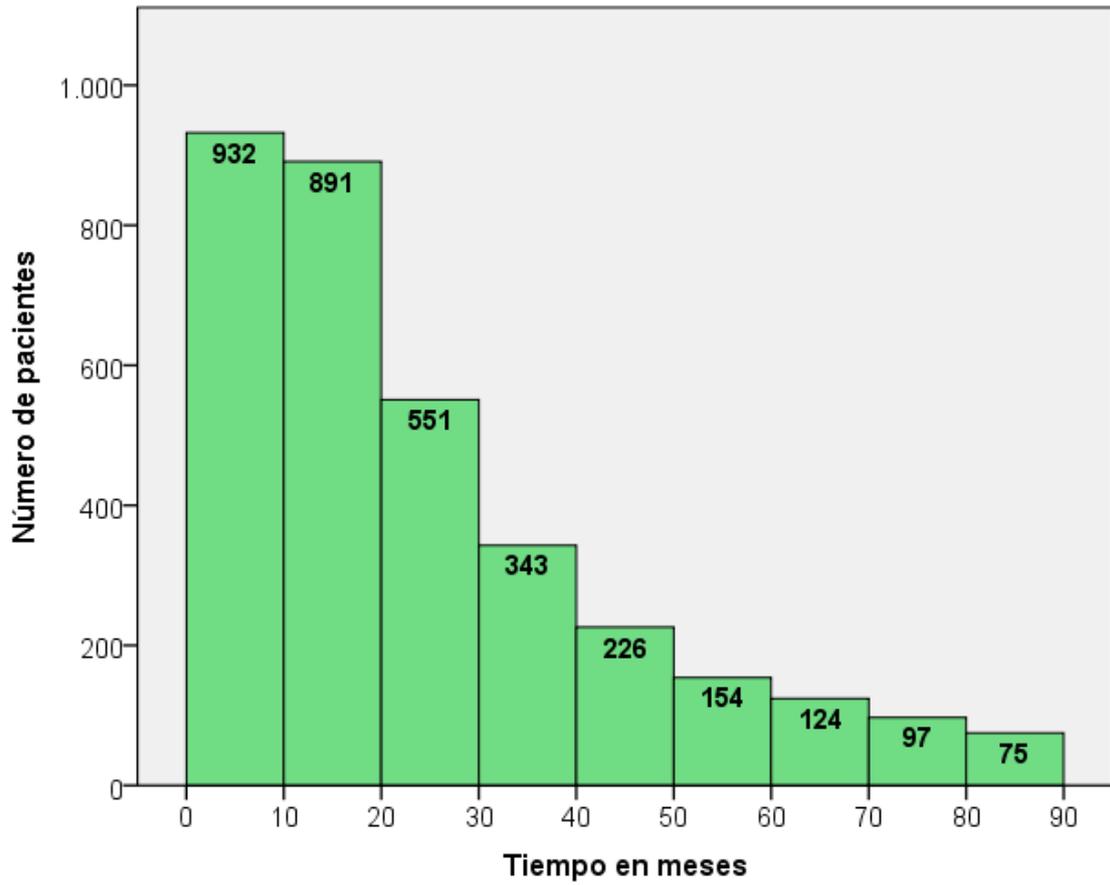


Figura 17. Tiempo transcurrido entre la última serología del VIH negativa y el diagnóstico de la infección por el VIH, en meses. N = 3.660 (11,87 %).

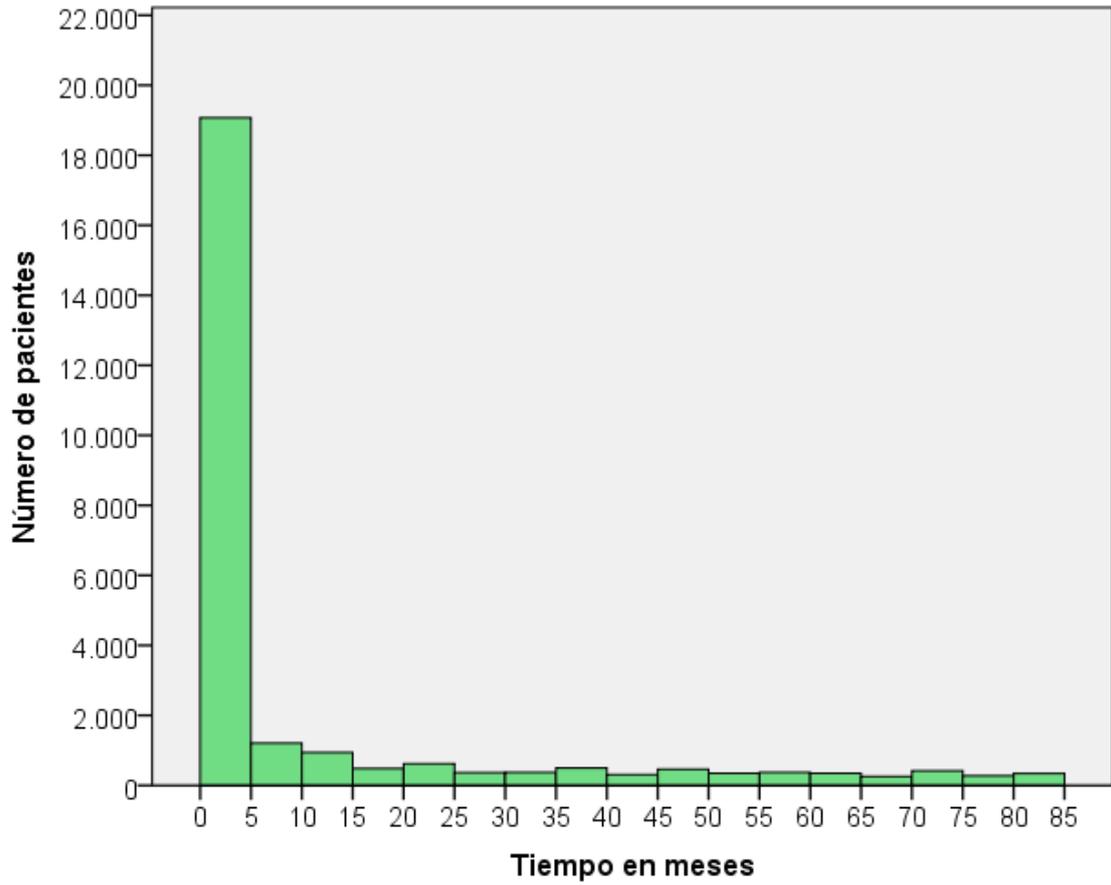


Figura 18. Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la infección por el VIH y la primera visita, en meses. N = 30.843 (100,00 %).

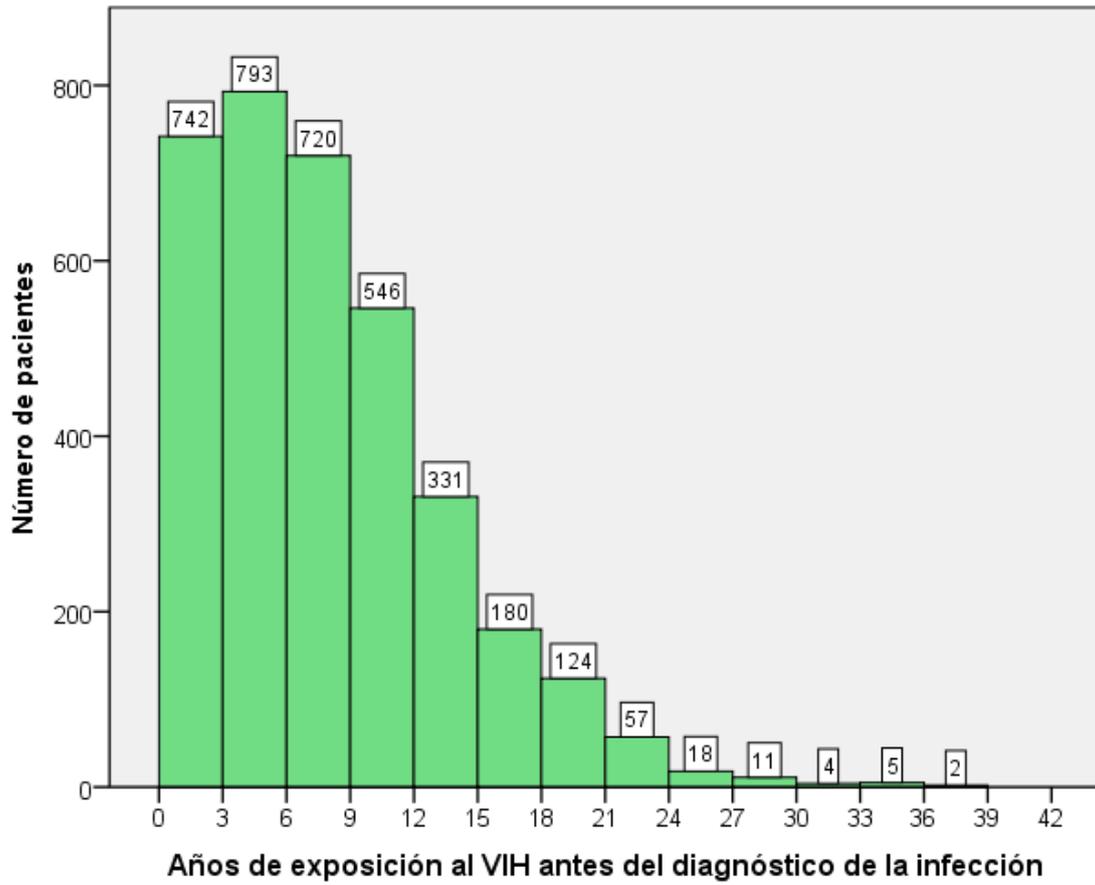


Figura 19. Tiempo transcurrido entre el inicio de la exposición al VIH y el diagnóstico de la infección por el VIH, en años. N = 3.533 (11,45 %)

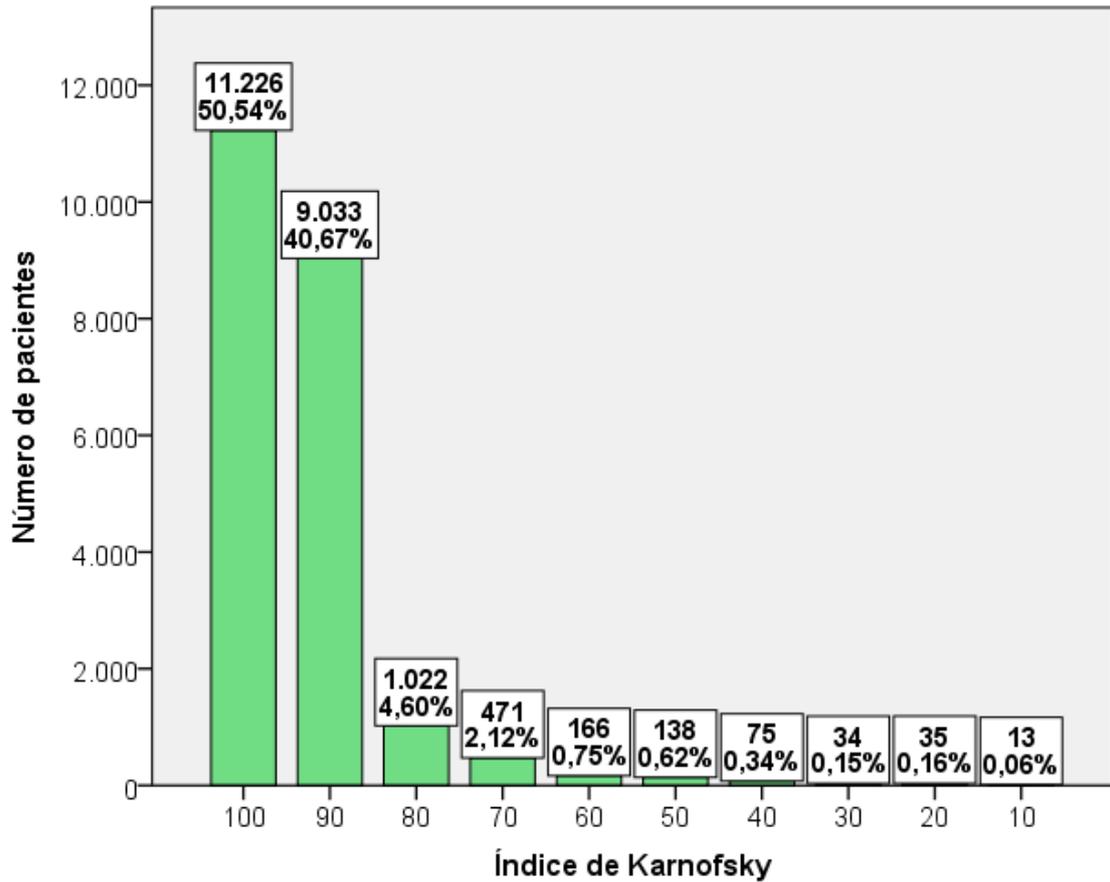


Figura 20. Índice de Karnofsky [45] en la primera visita. N = 22.213 (72,02 %).

C) Resultados de las variables analíticas

En las Tablas 11 a 13 y en las Figuras 21 a 25 se resumen los resultados de todas las variables de este grupo C.

Tabla 11. Resultados analíticos de los pacientes del estudio (variables discretas).

| Variable | Pacientes (%) |
|---|-----------------|
| Alelo HL-A B5701, N = 9.570 (31,03 %) | |
| Negativo | 8.939 (93,41) |
| Positivo | 631 (6,59) |
| Última carga viral del VIH, N = 30.843 (100,00 %) | |
| Muy alta (≥ 100.000 copias de ARN por mL) | 1.775 (5,75) |
| No tan alta (< 100.000 copias de ARN por mL) | 29.068 (94,25) |
| Última carga viral del VIH, N = 30.843 (100,00 %) | |
| No suprimida (≥ 200 copias de ARN por mL) | 7.358 (23,86) |
| Suprimida (< 200 copias de ARN por mL) | 23.485 (76,14) |
| Anticuerpo de la hepatitis C, N = 30.843 (100,00 %) | |
| Positivo | 16.057 (52,06) |
| Negativo | 14.786 (47,94) |
| Genotipo de la hepatitis C determinado, N = 6.867 (22,26 %) | |
| 1 | 3.807 (55,44) ¶ |
| 3 | 1.563 (22,76) |
| 4 | 1.399 (20,37) |
| Otros | 98 (1,43) |
| Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, N= 15.573 (50,49 %) | |
| Positivo | 717 (4,60) |
| Negativo | 14.856 (95,40) |

¶ En 2.938 de los pacientes con genotipo 1 (77,17 %) se determina el subtipo; de ellos 1.928 (65,62 %) son del subtipo a y 1.010 (34,38 %) del subtipo b.

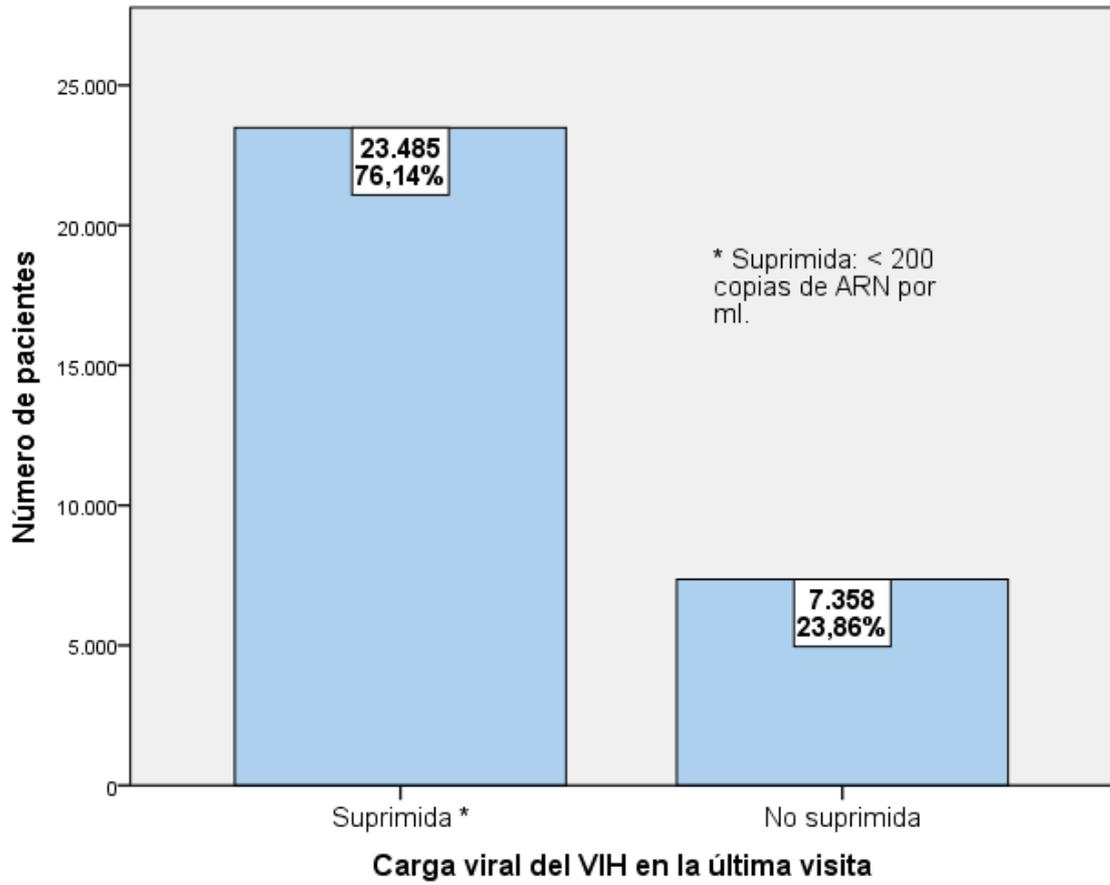


Figura 21. Pacientes del estudio con carga viral del VIH suprimida o no suprimida. N = 30.843 (100,00 %).

Tabla 12. Resultados de los últimos análisis de sangre disponibles de los pacientes del estudio (variables continuas con distribución normal).

| Variable | Media \pm desviación estándar |
|---|---------------------------------|
| Creatinina, mg/dL, N = 20.951 (67,93 %) | 0,90 \pm 0,29 |
| Cociente normalizado internacional del tiempo de protrombina, N = 5.224 (16,94 %) | 1,03 \pm 0,20 |
| Hemoglobina, g/dL, N = 17.295 (56,07 %) | 14,22 \pm 1,99 |
| Albúmina sérica, g/dL, N = 11.811 (38,29 %) | 4,21 \pm 0,66 |

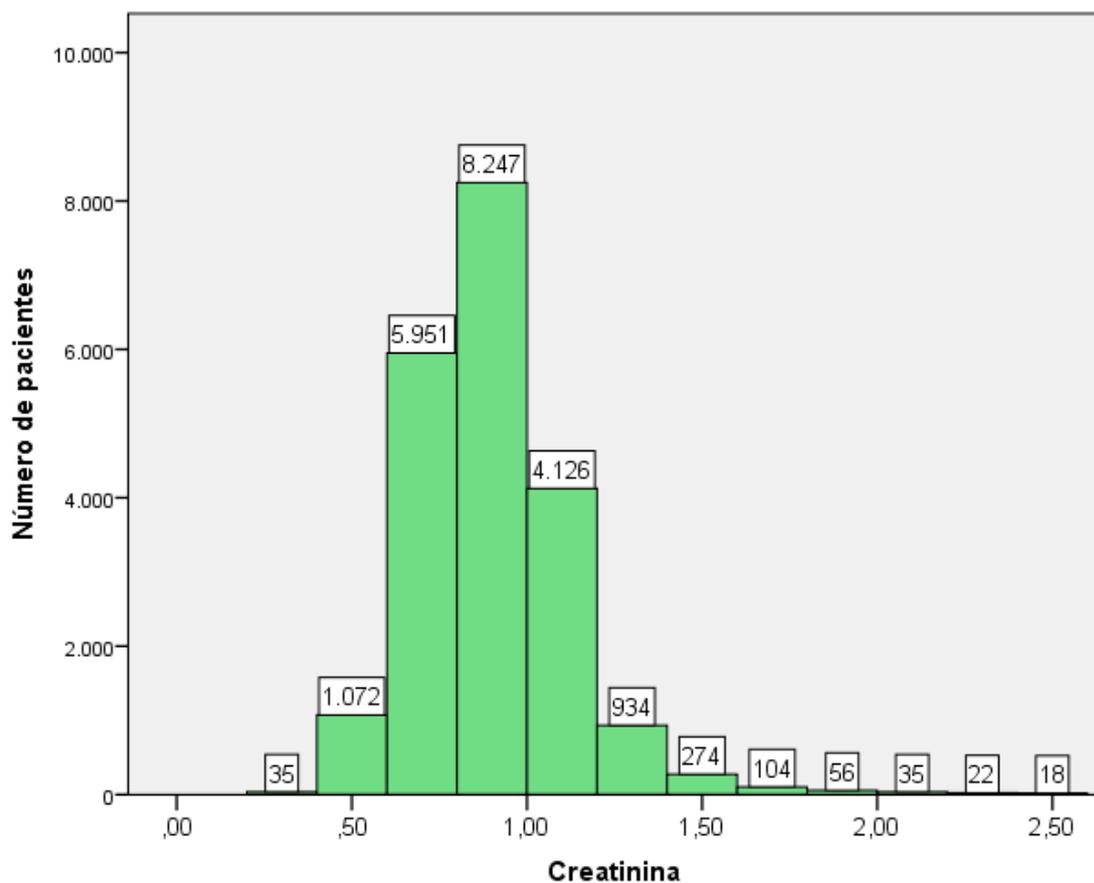


Figura 22. Creatinina sérica, en mg/dL, de los pacientes del estudio. N = 20.951 (67,93 %).

Tabla 13. Resultados de los últimos análisis de sangre de los pacientes del estudio (variables continuas con distribución no normal).

| Variable | Mediana (rango intercuartil) |
|---|-------------------------------------|
| Último recuento de linfocitos CD4 disponible, células por μL , N = 30.843 (100,00 %) | 510 (299 - 745) |
| Última carga viral del VIH, copias de ARN por mL, N = 30.843 (100,00 %) | 24 (19 - 168) |
| Log_{10} de la última carga viral del VIH, N = 30.843 (100,00 %) | 1,38 (1,28 - 2,22) |
| Recuento de linfocitos CD4 más bajo, células por μL , N = 30.843 (100,00 %) | 198 (79 - 337) |
| Carga viral del VIH más alta, copias de ARN por mL, N = 30.843 (100,00 %) | 81.395 (17.800 - 300.469) |
| Log_{10} de la carga viral del VIH más alta, N = 30.843 (100,00 %) | 4,91 (4,25 - 5,48) |
| Aspartato aminotransferasa, UI/dL, N = 21.723 (70,43 %) | 28 (21 - 44) |
| Alanina aminotransferasa, UI/dL, N = 21.901 (71,01%) | 29 (20 - 49) |
| Bilirrubina total, mg/dL, N = 20.662 (66,99 %) | 0,50 (0,35 - 0,79) |
| Alfa-fetoproteína, UI/mL, N = 1.612 (5,23 %) | 3,00 (2,00 - 5,00) |
| Tirotropina, $\mu\text{UI/mL}$, N = 1.415 (4,59 %) | 2,00 (1,32 - 2,90) |
| Tiroxina libre, $\mu\text{g/dL}$, N = 1.084 (3,51 %) | 1,04 (0,94 - 1,20) |

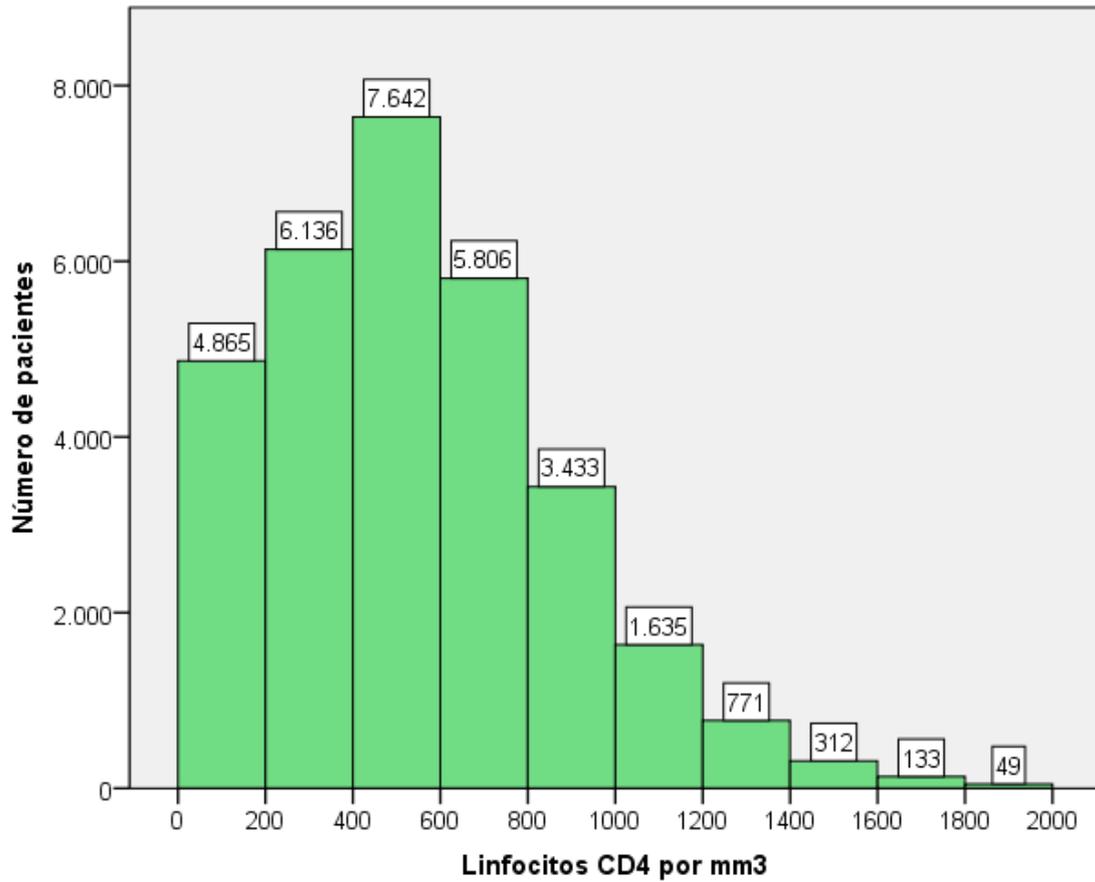


Figura 23. Último recuento de linfocitos CD4 de los pacientes del estudio. N = 30.843 (100,00 %).

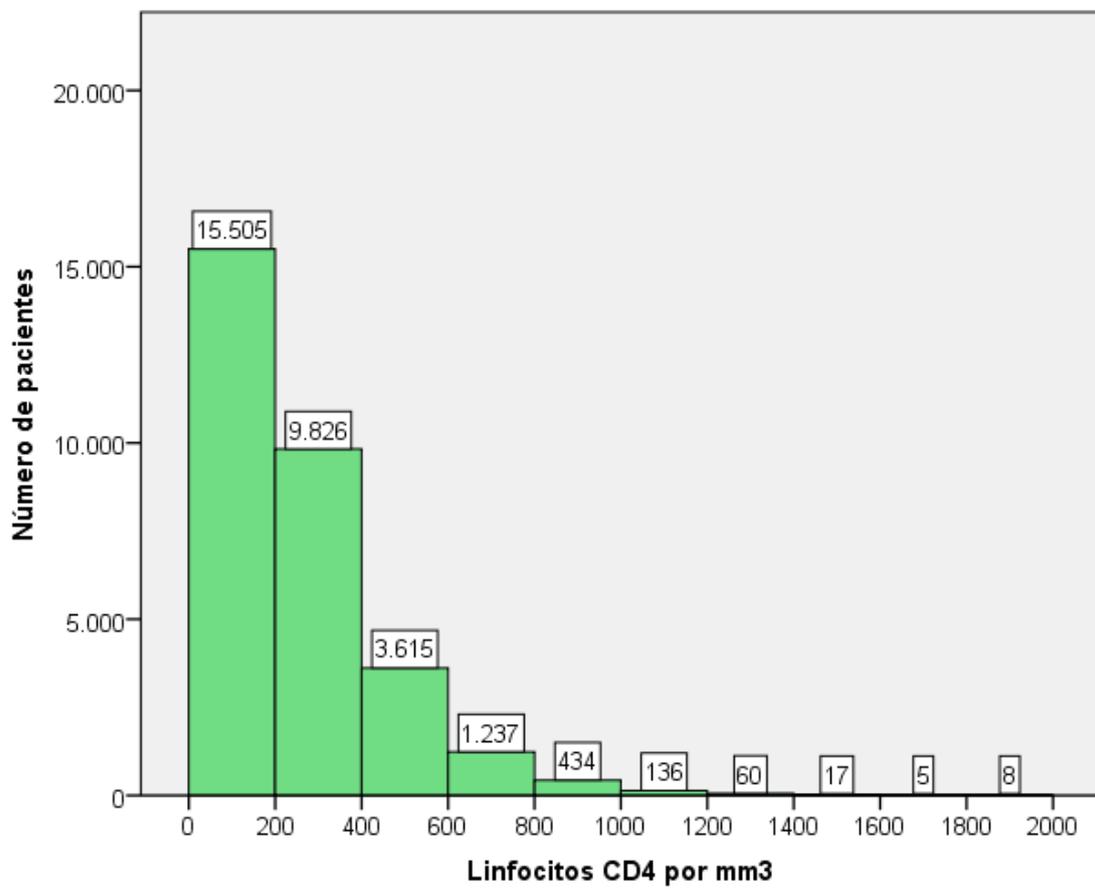


Figura 24. Recuento de linfocitos CD4 más bajo de los pacientes del estudio. N = 30.843 (100,00 %).

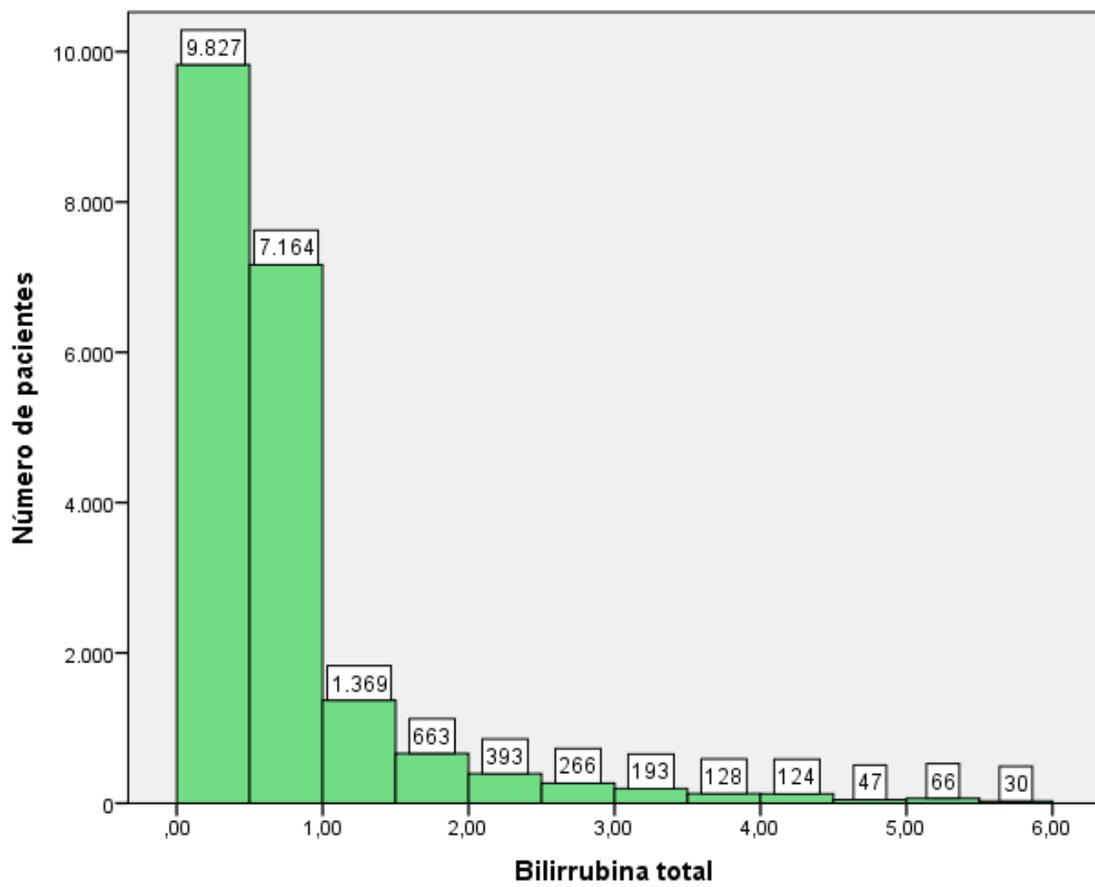


Figura 25. Bilirrubina total sérica, en mg/dL, de los pacientes del estudio. N = 20.662 (66,99 %).

Resultados de los análisis multivariables

Adaptación de las variables, según sus características, para los análisis multivariables

Para realizar los dos análisis multivariables planeados para el presente estudio se seleccionan las consideradas como variables principales, tal como se especifica en Método – Variables del estudio.

Para simplificar dichos análisis multivariables, las variables discretas con más de dos niveles se transforman en discretas binarias, en los casos en que dicha transformación se considera que tiene sentido, lo cual se realiza en las siguientes variables:

- Periodo de tiempo en el que tiene lugar la primera visita por la infección por el VIH. Los cuatro periodos existentes en la variable original se transforman en dos: 1986 a 2000 y 2001 a 2016.
- Zona geográfica a la que pertenece el paciente, según el centro en el que ha sido atendido. Las cuatro zonas geográficas existentes en la variable original se transforman en dos: Andalucía y resto de zonas.
- Tabaquismo. Las tres opciones existentes en la variable original se transforman en dos: fumador actual y no fumador actual.
- Factor de riesgo de infección por el VIH. Las tres opciones existentes en la variable original se transforman en dos: sexual y otros factores de riesgo.
- Grupo de la clasificación de los CDC más avanzado al que llega el paciente. Los nueve grupos existentes en la variable original se transforman en dos: A1 o A2 por una parte y resto de grupos (A3, todos los B y todos los C) por otra parte.

Para facilitar los análisis multivariados, a las variables continuas con sesgo positivo se les realiza una transformación logarítmica, lo cual se lleva a cabo en las siguientes variables:

- Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la infección por el VIH y la primera visita.
- Número de visitas realizadas durante todo el seguimiento.
- Carga viral del VIH más alta de todas las disponibles.

Del mismo modo, para evitar problemas de multicolinealidad en los análisis multivariados, de las variables consideradas principales en este estudio que presentan una correlación mayor de 0,70 con otras variables, se seleccionan las que se consideran de mayor interés y se eliminan de las que se consideran de menor interés. Como consecuencia de ello, en los análisis multivariados no se usan las siguientes variables:

- Edad del paciente en la primera visita.
- Peso.
- Talla.
- Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la infección por el VIH y la primera visita.

Finalmente para que los análisis multivariados sean coherentes no se incluye entre las variables independientes a la última carga viral del VIH disponible, ya que las variables dependientes de ambos análisis multivariados son en realidad esa misma variable transformada en variable discreta binaria.

VARIABLES DEFINITIVAMENTE EMPLEADAS EN LOS ANÁLISIS MULTIVARIABLES

Como variable dependiente, para los dos análisis multivariantes de los que consta el estudio, se utiliza la última carga viral del VIH disponible pero transformada en variable discreta binaria, de las dos formas siguientes:

- Para el primer análisis multivariante se usa la última carga viral del VIH disponible, no suprimida (igual o mayor de 200 copias de ARN por mL), o suprimida (inferior a 200 copias de ARN por mL).
- Para el segundo análisis multivariante se usa la última carga viral del VIH disponible, muy alta e indicativa de fracaso virológico intenso (igual o mayor de 100.000 copias de ARN por mL), o no tan alta.

Como variables independientes, para los dos análisis multivariantes de los que consta el estudio, se utilizan las siguientes:

- Periodo de tiempo en el que tuvo lugar la primera visita por la infección por el VIH.
- Zona geográfica a la que pertenece el paciente, según el centro en el que ha sido atendido.
- Tabaquismo.
- Género.
- Índice de masa corporal.
- Disponibilidad de serología del VIH negativa previa a la positiva.
- Antecedentes de diabetes.
- Factor de riesgo de infección por el VIH.
- Grupo de la clasificación de los CDC más avanzado al que llega el paciente.
- Éxito.

- Tipo de tratamiento que toma el paciente al realizarse el último análisis de carga viral del VIH. Es la única variable discreta del estudio que se mantiene como no binaria para los análisis multivariantes.
- Edad del paciente al diagnosticársele la infección por el VIH.
- Edad del paciente el día de la última visita registrada.
- Número de visitas realizadas durante todo el seguimiento.
- Número de combinaciones de tratamiento antirretroviral recibido durante todo el seguimiento.
- Anticuerpo de la hepatitis C.
- Último recuento de linfocitos CD4 disponible.
- Recuento de linfocitos CD4 más bajo de todos los disponibles.
- Carga viral del VIH más alta de todas las disponibles.

Primer análisis multivariable

Se realiza una regresión logística directa con el método “enter”. Para ello se usan las 19 variables independientes especificadas en el apartado anterior y la variable dependiente Última carga viral del VIH no suprimida o suprimida, también especificada en el apartado anterior.

Todos los datos de todos los 30.843 pacientes del estudio están disponibles para el análisis.

El análisis del modelo completo frente al modelo de la constante sola es estadísticamente fiable: χ^2 10.050,001; $P < 0,001$. Ello indica que las variables independientes son útiles para predecir de forma fiable a la variable dependiente.

La variación en la variable dependiente explicada por las variables independientes es ligera a moderada con un coeficiente de Cox & Snell $R^2 = 0,278$ y un coeficiente de Nagelkerke $R^2 = 0,417$.

La predicción de la no supresión de la carga viral es correcta en el 49 % de los casos, mientras que la predicción de la supresión es correcta en el 93 % de los casos. Globalmente la predicción es correcta en el 83 % de los casos.

La Tabla 14 muestra los coeficientes de regresión, los niveles de significación estadística y el resto de datos correspondientes a cada una de las variables de la regresión. Como puede comprobarse en dicha tabla, un total de 15 de las 19 variables independientes muestran una asociación con la alternativa “carga viral no suprimida”, de la variable dependiente.

La asociación es negativa entre “carga viral no suprimida” y las siguientes variables independientes continuas:

- Índice de masa corporal.
- Edad del paciente el día de la última visita registrada.
- Número de visitas realizadas durante todo el seguimiento.
- Último recuento de linfocitos CD4 disponible.

La asociación es positiva entre “carga viral no suprimida”, y las siguientes variables independientes continuas:

- Edad del paciente al diagnosticársele la infección por el VIH.
- Recuento de linfocitos CD4 más bajo de todos los disponibles.
- Carga viral del VIH más alta de todas las disponibles.

La asociación es negativa entre “carga viral no suprimida”, y las siguientes alternativas de las variables discretas:

- “Periodo más reciente”, de la variable Periodo de tiempo en el que tuvo lugar la primera visita por la infección por el VIH.
- “Andalucía”, de la variable Zona geográfica a la que pertenece el paciente, según el centro en el que ha sido atendido.
- “Sexual”, de la variable Factor de riesgo de infección por el VIH.
- “No éxitus”, de la variable Éxitus.

- “Negativo“, de la variable Anticuerpo de la hepatitis C.

La asociación es positiva entre “carga viral no suprimida“, y las siguientes alternativas de las variables discretas:

- “Fuma actualmente“, de la variable Tabaquismo.
- “Grupo A1 o A2“, de la variable Grupo de la clasificación de los CDC más avanzado al que llega el paciente.
- “Ningún tratamiento“, de la variable Tipo de tratamiento que toma el paciente al realizarse el último análisis de carga viral del VIH.

No existe asociación entre “carga viral no suprimida“, y las siguientes variables independientes:

- Género.
- Disponibilidad de serología del VIH negativa previa a la positiva.
- Antecedentes de diabetes.
- Número de combinaciones de tratamiento antirretroviral recibido durante todo el seguimiento.

Tabla 14. Primer análisis multivariable. Coeficiente de regresión, niveles de significación estadística y resto de datos correspondientes a cada una de las variables de la regresión.

| -- | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) |
|-------------------------|-------|------|--------|----|------|--------|
| Periodos de 1ª visita | -,343 | ,042 | 65,476 | 1 | ,000 | ,710 |
| Zona geográfica | -,124 | ,034 | 13,360 | 1 | ,000 | ,883 |
| Tabaquismo actual | ,223 | ,037 | 36,162 | 1 | ,000 | 1,249 |
| Género | -,051 | ,040 | 1,655 | 1 | ,198 | ,950 |
| Índice de masa corporal | -,030 | ,005 | 44,763 | 1 | ,000 | ,970 |

| | | | | | | |
|------------------------------------|-------|------|----------|---|------|-------|
| VIH - disponible | -,038 | ,055 | ,468 | 1 | ,494 | ,963 |
| Diabetes | -,100 | ,058 | 2,989 | 1 | ,084 | ,905 |
| Factor de riesgo | -,243 | ,042 | 33,242 | 1 | ,000 | ,784 |
| Grupo de los CDC | ,175 | ,039 | 19,996 | 1 | ,000 | 1,191 |
| Éxito | -,236 | ,047 | 25,282 | 1 | ,000 | ,790 |
| Tipo de tratamiento | | | 1142,400 | 4 | ,000 | |
| Comparativa (a) | -,649 | ,071 | 83,186 | 1 | ,000 | ,523 |
| Comparativa (b) | -,051 | ,049 | 1,061 | 1 | ,303 | ,950 |
| Comparativa (c) | -,674 | ,052 | 165,996 | 1 | ,000 | ,510 |
| Comparativa (d) | 1,034 | ,058 | 316,059 | 1 | ,000 | 2,811 |
| Edad al diagnóstico de VIH | ,015 | ,003 | 22,792 | 1 | ,000 | 1,015 |
| Edad la última visita | -,048 | ,003 | 214,174 | 1 | ,000 | ,953 |
| Log ₁₀ de visitas | -,452 | ,060 | 57,397 | 1 | ,000 | ,637 |
| Log ₁₀ de tratamientos | -,143 | ,091 | 2,493 | 1 | ,114 | ,867 |
| Anticuerpo de hepatitis C | -,374 | ,040 | 87,620 | 1 | ,000 | ,688 |
| Último CD4 | -,005 | ,000 | 1952,474 | 1 | ,000 | ,995 |
| CD4 más bajo | ,004 | ,000 | 952,275 | 1 | ,000 | 1,004 |
| Log ₁₀ del ARN más alto | ,355 | ,021 | 278,729 | 1 | ,000 | 1,426 |
| Constante | 1,669 | ,208 | 64,387 | 1 | ,000 | 5,308 |

B = coeficiente de regresión; S.E. = error estándar; df = grados de libertad; Sig. = significación estadística o P; Exp(B) = odds ratio; comparativas: (a) dos análogos de los nucleósidos o nucleótidos (AN) más un inhibidor de la integrasa comparado con los otros tres tipos de tratamiento y ningún tratamiento agrupados; (b) dos AN más un inhibidor de la proteasa comparado con los otros tres tipos de tratamiento y ningún tratamiento agrupados; (c) dos AN más un no análogo de los nucleósidos comparado con los otros tres tipos de tratamiento y ningún tratamiento agrupados; y (d) ningún tratamiento comparado con todos los otros tipos de tratamiento agrupados.

Segundo análisis multivariable

Se realiza una nueva regresión logística directa con el método “enter”. Para ello se usan de nuevo las 19 variables independientes especificadas en los apartados anteriores y la variable dependiente Última carga viral del VIH igual o mayor de 100.000 copias de ARN por mL o no tan alta, igualmente especificada en el apartado Variables empleadas en los análisis multivariables.

Todos los datos de todos los 30.843 pacientes del estudio están disponibles para el análisis.

El análisis del modelo completo frente al modelo de la constante sola es estadísticamente fiable: χ^2 5.773,491; $P < 0,001$. Ello indica que las variables independientes son útiles para predecir de forma fiable a la variable dependiente.

La variación en la variable dependiente explicada por las variables independientes es ligera a moderada con un coeficiente de Cox & Snell $R^2 = 0,171$ y un coeficiente de Nagelkerke $R^2 = 0,479$.

La predicción de la existencia de una carga viral igual o superior a 100.000 copias de ARN por mL es correcta en el 26 % de los casos, mientras que la predicción de la existencia de una carga viral inferior a 100.000 copias de ARN por mL es correcta en el 98 % de los casos. Globalmente la predicción es correcta en el 94 % de los casos.

La Tabla 15 muestra los coeficientes de regresión, los niveles de significación estadística y el resto de datos correspondientes a cada una de las variables de la regresión. Como puede comprobarse en dicha tabla, un total de 13 de las 19 variables independientes muestran una asociación con la alternativa “carga viral igual o superior a 100.000 copias de ARN por ml”, de la variable dependiente.

La asociación es negativa entre “carga viral igual o superior a 100.000 copias de ARN por ml”, y las siguientes variables independientes continuas:

- Índice de masa corporal.
- Número de visitas realizadas durante todo el seguimiento.

- Último recuento de linfocitos CD4 disponible.

La asociación es positiva entre “carga viral igual o superior a 100.000 copias de ARN por ml”, y las siguientes variables independientes continuas:

- Recuento de linfocitos CD4 más bajo de todos los disponibles.
- Carga viral del VIH más alta de todas las disponibles.
- Número de combinaciones de tratamiento antirretroviral recibido durante todo el seguimiento.

La asociación es negativa entre “carga viral igual o superior a 100.000 copias de ARN por ml”, y las siguientes alternativas de las variables discretas:

- “Sexual”, de la variable Factor de riesgo de infección por el VIH.
- “No éxitus”, de la variable Éxitus.
- “Negativo”, de la variable Anticuerpo de la hepatitis C.

La asociación es positiva entre “carga viral igual o superior a 100.000 copias de ARN por ml”, y las siguientes alternativas de las variables discretas:

- “Fuma actualmente”, de la variable Tabaquismo.
- “Grupo A1 o A2”, de la variable Grupo de la clasificación de los CDC más avanzado al que llega el paciente.
- “Ningún tratamiento”, de la variable Tipo de tratamiento que toma el paciente al realizarse el último análisis de carga viral del VIH.

No existe asociación entre “carga viral igual o superior a 100.000 copias de ARN por ml”, y las siguientes variables independientes:

- Periodo de tiempo en el que tuvo lugar la primera visita por la infección por el VIH.
- Zona geográfica a la que pertenece el paciente, según el centro en el que ha sido atendido.
- Género.
- Disponibilidad de serología del VIH negativa previa a la positiva.

- Antecedentes de diabetes.
- Edad del paciente al diagnosticársele la infección por el VIH.
- Edad del paciente el día de la última visita registrada.

Tabla 15. Segundo análisis multivariable. Coeficiente de regresión, niveles de significación estadística y resto de datos correspondientes a cada una de las variables de la regresión.

| -- | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) |
|------------------------------|--------|------|---------|----|------|--------|
| Periodos de 1ª visita | -,113 | ,077 | 2,157 | 1 | ,142 | ,893 |
| Zona geográfica | -,067 | ,064 | 1,095 | 1 | ,295 | ,935 |
| Tabaquismo actual | ,242 | ,071 | 11,435 | 1 | ,001 | 1,273 |
| Género | ,072 | ,076 | ,896 | 1 | ,344 | 1,074 |
| Índice de masa corporal | -,040 | ,009 | 18,978 | 1 | ,000 | ,961 |
| VIH - disponible | -,046 | ,107 | ,184 | 1 | ,668 | ,955 |
| Diabetes | -,129 | ,109 | 1,387 | 1 | ,239 | ,879 |
| Factor de riesgo | -,289 | ,077 | 14,157 | 1 | ,000 | ,749 |
| Grupo de los CDC | ,381 | ,072 | 28,244 | 1 | ,000 | 1,464 |
| Éxitus | -,300 | ,071 | 17,629 | 1 | ,000 | ,741 |
| Tipo de tratamiento | | | 115,078 | 4 | ,000 | |
| Comparativa (a) | -,443 | ,147 | 9,086 | 1 | ,003 | ,642 |
| Comparativa (b) | -,006 | ,095 | ,005 | 1 | ,946 | ,994 |
| Comparativa (c) | -,215 | ,106 | 4,079 | 1 | ,043 | ,807 |
| Comparativa (d) | ,652 | ,099 | 43,109 | 1 | ,000 | 1,919 |
| Edad al diagnóstico de VIH | ,001 | ,006 | ,024 | 1 | ,877 | 1,001 |
| Edad la última visita | -,009 | ,006 | 2,062 | 1 | ,151 | ,991 |
| Log ₁₀ de visitas | -1,676 | ,118 | 201,484 | 1 | ,000 | ,187 |

| | | | | | | |
|------------------------------------|--------|------|----------|---|------|-------|
| Log ₁₀ de tratamientos | ,577 | ,165 | 12,239 | 1 | ,000 | 1,782 |
| Anticuerpo de hepatitis C | -,316 | ,072 | 19,584 | 1 | ,000 | ,729 |
| Último CD4 | -,009 | ,000 | 811,321 | 1 | ,000 | ,991 |
| CD4 más bajo | ,008 | ,000 | 546,865 | 1 | ,000 | 1,008 |
| Log ₁₀ del ARN más alto | 2,013 | ,055 | 1333,815 | 1 | ,000 | 7,487 |
| Constante | -9,175 | ,439 | 436,130 | 1 | ,000 | ,000 |

B = coeficiente de regresión; S.E. = error estándar; df = grados de libertad; Sig. = significación estadística o P; Exp(B) = odds ratio; comparativas: (a) dos análogos de los nucleósidos o nucleótidos (AN) más un inhibidor de la integrasa comparado con los otros tres tipos de tratamiento y ningún tratamiento agrupados; (b) dos AN más un inhibidor de la proteasa comparado con los otros tres tipos de tratamiento y ningún tratamiento agrupados; (c) dos AN más un no análogo de los nucleósidos comparado con los otros tres tipos de tratamiento y ningún tratamiento agrupados; y (d) ningún tratamiento comparado con todos los otros tipos de tratamiento agrupados.

Discusión

Características del estudio y de los pacientes incluidos en el mismo

Impacto del estudio en el conocimiento actual sobre el control de la infección por el VIH

Como se señala en apartados anteriores, la presente tesis doctoral consiste en un amplio estudio basado en datos pertenecientes a la Cohorte Española VACH de pacientes con infección por el VIH. En dicha Cohorte participan 23 hospitales españoles, los cuales atienden a aproximadamente el 15 % de la población española [32].

Nuestro proyecto es uno de los más amplios existentes en la literatura sobre el control clínico de la infección por el VIH. Por una parte el estudio proporciona una amplia variedad de datos descriptivos epidemiológicos y clínicos, de utilidad para comprender la realidad de la infección por el VIH en España. Y por otra parte, y como resultado del objetivo fundamental del proyecto, el estudio profundiza en el conocimiento de los factores relacionados con el inadecuado control de la infección por el VIH. Todo ello puede ser de utilidad para diseñar estrategias dirigidas a modificar dichos factores y mejorar el control de la infección.

Si se tiene en cuenta que los pacientes con infección por el VIH siguen teniendo una morbilidad y una mortalidad claramente mayor que las de la población general, resulta razonable realizar estudios como el presente, máxime si se tiene en cuenta que el insuficiente control de la infección juega un papel relevante como determinante de ese exceso de patología [56,57].

Características generales de los pacientes del estudio

El perfil general de los pacientes incluidos en este estudio es el propio de la población de personas con infección por el VIH, similar en las distintas zonas geográficas de España, y también en los otros países de nuestro entorno [58]. Se trata en la mayoría de casos de pacientes de mediana edad, entre los que predominan los hombres, el contagio del VIH por vía parenteral o sexual, y la alta prevalencia de coinfección por el virus de la hepatitis C [55]. La mayoría de pacientes está tomando tratamiento antirretroviral, con el que generalmente la infección por el VIH está bien controlada.

Destaca en este estudio el importante número de pacientes incluidos, así como la disponibilidad de la gran mayoría de datos de un considerable número de variables. Sin duda la enorme cantidad de datos disponible permite alcanzar una gran potencia en los análisis estadísticos, y ello a su vez obtener resultados y conclusiones altamente fiables y valiosos.

Consideraciones sobre los resultados del estudio en el contexto de la literatura existente sobre el tema

A) Variables administrativas, demográficas y personales

Los resultados de este grupo de variables muestran que, a la vista de los datos de los últimos años, sigue siendo considerable el número de nuevas primeras visitas por la infección por el VIH, en los centros participantes en la Cohorte Española VACH. No obstante, dicho número es claramente inferior al de finales

de los años 90 del pasado siglo, en que la epidemia de la infección por el VIH estaba en plena eclosión. Andalucía es la zona geográfica que aporta más pacientes a la Cohorte, aunque la mayoría de las zonas geográficas más pobladas del país proporcionan casos.

El porcentaje de pacientes extranjeros atendidos en la Cohorte es claramente superior al porcentaje de residentes extranjeros en España, que es de alrededor del 10 % de la población, según datos del Instituto Nacional de Estadística [59].

Llama la atención en los pacientes de la Cohorte la alta prevalencia del tabaquismo, cercana al doble de la existente en la población general española adulta [60]. Esos datos claramente indican la necesidad de implementar programas específicos dirigidos a reducir la prevalencia del tabaquismo en los pacientes con infección por el VIH de nuestro país. Ello resulta especialmente importante si tenemos en cuenta la alta prevalencia de patología cardiovascular que presenta este grupo de pacientes [61].

Igualmente llama la atención en los pacientes de la Cohorte una considerable prevalencia de alcoholismo, y de sobrepeso y obesidad.

B) Variables clínicas

Los resultados de este estudio ponen de manifiesto una mortalidad registrada en la Cohorte cercana al 12 % del total de pacientes incluidos en la misma. La cirrosis hepática, las infecciones defensorias de sida y las neoplasias no defensorias de sida son los principales grupos de causas de óxitus [62]. Un análisis más detallado de esos mismos datos y de su evolución a lo largo del tiempo, llevado a cabo por nuestro grupo y presentado en otro foro, pone de manifiesto que en los pacientes con infección por el VIH la mortalidad sigue siendo considerable en la actualidad, y que como causa de muerte, las enfermedades directamente relacionadas con el propio virus, como las infecciones oportunistas, han sido sustituidas en buena medida por otras

enfermedades no directamente relacionadas con el virus, como distintos tipos de cáncer, la cirrosis hepática o las enfermedades cardiovasculares [63].

Por otra parte los resultados de nuestro estudio indican que solo en una minoría de pacientes de la Cohorte está disponible la serología del VIH negativa previa a la positiva, que la prevalencia de diabetes mellitus es más alta que la de la población general de edad similar, encontrada en varios estudios realizados en el país [64,65], y que el factor de riesgo de infección por el VIH sexual es algo más prevalente que el parenteral.

La mayoría de pacientes del estudio se encuentra en fases poco avanzadas de la infección por el VIH, según la clasificación de los CDC de 1993 [44], y la gran mayoría de ellos toma modalidades de tratamiento antirretroviral, tal y como se recomienda en las guías internacionales y nacionales existentes al respecto [1,2,15].

Un análisis más detallado de esos mismos datos sobre las modalidades de tratamiento y de su evolución a lo largo del tiempo, llevado a cabo por nuestro grupo y presentado en otro foro, pone de manifiesto que tales modalidades de tratamiento han variado substancialmente a lo largo de los años, que la inmensa mayoría de pacientes recibe tratamiento en la actualidad y que la modalidad de tratamiento más utilizada ahora consiste en dos análogos de los nucleósidos o nucleótidos más un inhibidor de la integrasa potenciado con cobicistat o no potenciado [66].

El perfil de edad de los pacientes del estudio muestra que, en su mayoría, se trata de personas relativamente jóvenes en la primera visita y de personas de mediana edad en la última visita registrada [67]. El simple paso del tiempo explica suficientemente esa diferencia de edad.

Según nuestros resultados, en los pacientes que son éxitos, la diferencia entre la edad al fallecimiento y la edad en la última visita se debe a que fallecen, de media, cerca de un año después de acudir a la última visita. Por otra parte la edad el día de la última visita es igual en los pacientes que fallecen que en los que no fallecen.

La presión arterial registrada, tanto sistólica como diastólica, es normal en la gran mayoría de pacientes del estudio [68].

El tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la infección por el VIH y la primera visita para controlarse dicha infección es breve en la inmensa mayoría de casos, lo cual sugiere una adecuada disponibilidad de los servicios encargados del control de la infección, pertenecientes a la Cohorte, para atender a los pacientes. Por otra parte, el tiempo transcurrido entre el inicio de la exposición al VIH y el diagnóstico de la infección por el VIH solo está disponible en una minoría de pacientes, y muestra una gran variabilidad, como en otras cohortes [69].

El alto índice de Karnofsky de los pacientes del estudio es claro reflejo del buen estado de salud habitual de la mayoría de personas con infección por el VIH [70]. Por otra parte nuestros datos reflejan también el alto número de visitas de seguimiento que los pacientes realizan para el control de su infección. El número de tratamientos diferentes recibidos por nuestros pacientes es limitado, lo cual se corresponde bien con una de las recomendaciones básicas de las guías existentes, que indica que, en general, no deben modificarse los tratamientos de los pacientes que están bien controlados de su infección [1,2,15].

El resultado de la última elastografía de transición solo está disponible en una minoría de pacientes, prácticamente todos ellos con coinfección por el virus de la hepatitis C. El resultado de esa prueba es indicativo de fibrosis avanzada en la mayoría de ellos [71].

C) Variables analíticas

En nuestro estudio el resultado del alelo HL-A B5701 está disponible en aproximadamente la tercera parte de pacientes, en los que la prevalencia de su positividad es similar a la detectada por otros autores en España y en otras poblaciones caucásicas [72].

La carga viral del VIH está suprimida, es decir, es inferior a 200 copias de ARN por mL, en la última visita disponible, en más de tres cuartas partes de los pacientes, lo cual indica que en general están bien controlados de la infección por el VIH [1,2,15]. No obstante existe un pequeño porcentaje de pacientes con una carga viral del VIH igual o superior a 100.000 copias de ARN por mL, indicativa de una falta prácticamente absoluta de control de la infección, sobre los que es urgente intervenir para corregir tal estado de descontrol, presumiblemente relacionado en la mayor parte de los casos con una falta de adherencia al tratamiento antirretroviral [73].

Más de la mitad de nuestros pacientes está coinfectada por el virus de la hepatitis C, y entre esos pacientes el genotipo predominante es el 1, como ha comunicado previamente nuestro grupo en otros foros [55,74].

En cuando al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B está presente en alrededor del 5 % de pacientes de la Cohorte, como ha comunicado también nuestro grupo en otros foros [75]. Según los resultados de otros estudios, la prevalencia de coinfección por el virus de la hepatitis B varía substancialmente de unas cohortes a otras [76].

Los resultados de los análisis generales, entre los que figuran indicadores de la función hepática y renal, la coagulación, el hemograma y las hormonas tiroideas, son normales en la gran mayoría de pacientes del estudio. Ello es reflejo, una vez más, del buen estado de salud habitual de la mayoría de personas con infección por el VIH [70].

En cuanto al recuento de linfocitos CD4 nuestros resultados indican una inmunodeficiencia importante en el recuento más bajo disponible del global de pacientes, y una clara recuperación de la inmunidad en el último recuento disponible del global de pacientes. Entre ambos controles se produce una recuperación de la mediana de dicho recuento de más de 300 células por μL , que implica pasar de una situación de claro riesgo de contraer infecciones y otras enfermedades definatorias de sida a una situación en la que contraer dichos procesos es muy poco frecuente [1,2,15].

Algo similar puede decirse del control de la carga viral del VIH, en cuya mediana se produce una disminución de más dos logaritmos entre el resultado más alto y el último disponible, de modo que la mayoría de pacientes tiene dicha carga viral suprimida en ese último control. Ello es asimismo indicativo de un buen pronóstico a medio y largo plazo, en lo referente a la infección por el VIH y sus posibles complicaciones [1,2,15].

Primer análisis multivariable

El resultado de este primer análisis multivariable resulta especialmente relevante porque en el mismo se encuentra una asociación de la falta de supresión de la carga viral del VIH con un total de 15 variables independientes, es decir con la mayoría de las 19 variables finalmente incluidas en el análisis. Ello es explicable en parte por el gran número de pacientes del estudio, lo cual tiende a favorecer el hallazgo de asociaciones estadísticamente significativas [77]. Si bien es justamente ese gran número de paciente la gran fortaleza del estudio, que posibilita la realización de análisis con alto poder estadístico y permite alcanzar conclusiones válidas y fiables.

En este análisis multivariable encontramos una asociación negativa entre la falta de supresión de la carga viral del VIH y las siguientes variables independientes continuas:

- Índice de masa corporal.
- Edad del paciente el día de la última visita registrada.
- Número de visitas realizadas durante todo el seguimiento.
- Último recuento de linfocitos CD4 disponible.

Por tanto, los pacientes con falta de supresión de la carga viral del VIH tienen menos índice de masa corporal, son más jóvenes, han realizado menos visitas de seguimiento de la infección por el VIH y tienen un recuento de linfocitos CD4 más bajo, en comparación con los pacientes con carga viral del VIH suprimida.

Por otra parte encontramos una asociación positiva entre la falta de supresión de la carga viral del VIH y las siguientes variables independientes continuas:

- Edad del paciente al diagnosticársele la infección por el VIH.
- Recuento de linfocitos CD4 más bajo de todos los disponibles.
- Carga viral del VIH más alta de todas las disponibles.

Por tanto, los pacientes con falta de supresión de la carga viral del VIH han sido diagnosticados de la infección por el VIH a una edad más avanzada, tienen un recuento de linfocitos CD4 “nadir” o mínimo más alto y tienen una carga viral máxima más alta, en comparación con los pacientes con carga viral del VIH suprimida.

Los resultados anteriores, relacionados con las variables independientes continuas, indican que la falta de control de la infección por el VIH es más frecuente en los pacientes más jóvenes; sin embargo esa falta de control de la infección por el VIH es más frecuente en los pacientes diagnosticados de la infección en una edad más avanzada. Dichos resultados, además, ponen de manifiesto que el control de la infección por el VIH es más difícil en los pacientes con infección más avanzada, o más específicamente, en los pacientes más inmunodeprimidos y con cargas virales mayores. El resultado recuento de linfocitos CD4 “nadir” o mínimo más alto no concuerda con el resto de resultados, si bien su coeficiente de regresión es mínimo.

Los estudios existentes en la literatura han hallado resultados divergentes en lo referente a la influencia del peso o el índice de la masa corporal [78,79] y la edad [80-82] en la respuesta al tratamiento de la infección por el VIH. Sin embargo los resultados de los distintos estudios son mucho más uniformes en lo referente a la mayor dificultad del control de la infección por el VIH cuando dicha infección está avanzada [1,83], tal como se concluye de nuestros datos. Por otra parte, no hemos encontrado estudios en la literatura que evalúen la relación entre el número de visitas realizadas durante todo el seguimiento de la infección por el VIH y la supresión de la carga viral.

Encontramos una asociación negativa entre la falta de supresión de la carga viral del VIH y las siguientes alternativas de las variables independientes discretas:

- Periodo de tiempo en el que tuvo lugar la primera visita por la infección por el VIH, el más reciente.
- Zona geográfica a la que pertenece el paciente, según el centro en el que ha sido atendido, Andalucía.
- Factor de riesgo de infección por el VIH, sexual.
- Éxitus, no producido.
- Anticuerpo de la hepatitis C, negativo.

Por tanto, y expresadas dichas asociaciones en sentido positivo, podemos decir que la falta de supresión de la infección por el VIH es más frecuente en los pacientes cuya primera visita por la infección por el VIH tuvo lugar en un periodo más antiguo, en pacientes con factor de riesgo de infección por el VIH no sexual, en los casos de éxitus y en los que tienen coinfección por el virus de la hepatitis C. Todos esos resultados son razonables y coherentes con los conceptos generales existentes sobre la infección por el VIH y su control. Además encontramos, como dato adicional, que la falta de supresión de la infección por el VIH es más frecuente en zonas geográficas distintas de Andalucía.

Es lógico que con los tratamientos antirretrovirales más recientes, mucho más fáciles de tomar, más eficaces y con menos efectos secundarios [84], los pacientes se controlen de su infección por el VIH mejor, comparado con cómo se controlaban años atrás, tal y como ponen de manifiesto nuestros resultados.

También es bien conocido que los pacientes con factor de riesgo de infección por el VIH parenteral, que son la inmensa mayoría de los pacientes del estudio con factor de riesgo no sexual, tienden a tener una peor adherencia al tratamiento y a las visitas, y por tanto se controlan peor de su infección que los pacientes con factor de riesgo sexual [85], tal y como ponen de nuevo de manifiesto nuestros resultados. El mismo razonamiento es aplicable a los

pacientes con coinfección por el virus de la hepatitis C, ya que la mayoría de ellos se han contagiado de ambos virus por vía parenteral [86], y por tanto es lógico que en tales pacientes la falta de supresión del VIH sea más frecuente que en los pacientes no coinfectados, tal como ocurre en nuestro estudio.

Igualmente es totalmente esperable que en los pacientes que fallecen la falta de supresión de la carga viral del VIH debe ser más frecuente que en los pacientes que no fallecen [1], tal como sucede en nuestro estudio.

Nuestros resultados también ponen de manifiesto que la tasa de supresión de la carga viral del VIH varía de unas regiones a otras, lo cual ha sido ampliamente comprobado por otros autores [87].

Y finalmente encontramos una asociación positiva entre la falta de supresión de la carga viral del VIH y las siguientes alternativas de las variables independientes discretas:

- Tabaquismo actual.
- Grupo A1 o A2 de la clasificación de los CDC.
- No tomar tratamiento antirretroviral.

El primero de estos últimos resultados también es coherentes con los conocimientos generales existentes sobre la infección por el VIH y su control; otros autores han encontrado el mismo tipo de asociación entre tabaquismo y mal control del VIH [88]. El segundo resultado probablemente se explica porque el porcentaje de pacientes de nuestro estudio que no recibe tratamiento antirretroviral es significativamente superior en los grupos A1 y A2 de los CDC que en el resto de grupos de los CDC. Respecto al tercer resultado, es obvia la relación entre la falta de supresión de la carga viral del VIH y el hecho de no tomar tratamiento antirretroviral.

Por otra parte no encontramos asociación entre la falta de supresión de la carga viral del VIH y las siguientes variables independientes:

- Género.
- Disponibilidad de serología del VIH negativa previa a la positiva.

- Antecedentes de diabetes.
- Número de combinaciones de tratamiento antirretroviral recibido durante todo el seguimiento.

Las tres variables con mayor coeficiente de regresión, y por tanto con mayor asociación con la falta de supresión de la carga viral del VIH son:

- No tomar tratamiento antirretroviral.
- Menor número de visitas de control realizadas.
- Coinfección con el virus de la hepatitis C.

Segundo análisis multivariable

El resultado de este segundo análisis multivariable resulta también relevante porque en el mismo se encuentra una asociación del fracaso virológico intenso o carga viral del VIH muy alta, igual o superior a 100.000 copias por mL, con un total de 12 variables independientes, es decir con la mayoría de las 19 variables incluidas en el análisis.

En este análisis multivariable encontramos una asociación negativa entre carga viral igual o superior a 100.000 copias de ARN por mL y las siguientes variables independientes continuas:

- Índice de masa corporal.
- Número de visitas realizadas durante todo el seguimiento.
- Último recuento de linfocitos CD4 disponible.

Por tanto, los pacientes con carga viral del VIH muy alta tienen menos índice de masa corporal, han realizado menos visitas de seguimiento de la infección por el VIH y tienen un recuento de linfocitos CD4 más bajo, en comparación con los pacientes con carga viral del VIH suprimida.

Por otra parte encontramos una asociación positiva entre carga viral igual o superior a 100.000 copias de ARN por mL y las siguientes variables independientes continuas:

- Recuento de linfocitos CD4 más bajo de todos los disponibles.
- Carga viral del VIH más alta de todas las disponibles.
- Número de combinaciones de tratamiento antirretroviral recibido durante todo el seguimiento.

Por tanto, los pacientes con carga viral del VIH muy alta tienen un recuento de linfocitos CD4 “nadir” o mínimo más alto, tienen una carga viral máxima más alta y han recibido más combinaciones de tratamiento antirretroviral, en comparación con los pacientes con carga viral del VIH no tan alta.

Los resultados anteriores, relacionados con las variables independientes continuas, indican que el fracaso virológico intenso o carga viral del VIH muy alta, igual o superior a 100.000 copias por mL, es más frecuente en los pacientes con infección más avanzada, o más específicamente, en los pacientes más inmunodeprimidos y con cargas virales mayores. El resultado recuento de linfocitos CD4 “nadir” o mínimo más alto no concuerda con el resto de resultados, si bien su coeficiente de regresión es mínimo.

Los estudios existentes en la literatura han hallado resultados divergentes en lo referente a la influencia del peso o el índice de la masa corporal [78,79] en la respuesta al tratamiento de la infección por el VIH. Sin embargo los resultados de los distintos estudios publicados son mucho más uniformes en lo referente al deficiente control de la infección por el VIH cuando dicha infección está avanzada [1,83], tal como se concluye de nuestros datos.

La asociación entre el deficiente control de la infección por el VIH y el número de tratamientos diferentes recibido por los pacientes, que aparece en nuestros resultados, se debe con toda probabilidad a las resistencias del virus, tal concluyen otros autores [89,90]. Por otra parte, no hemos encontrado estudios en la literatura que evalúen la relación entre el número de visitas realizadas

durante todo el seguimiento de la infección por el VIH y la supresión de la carga viral.

Encontramos una asociación negativa entre carga viral igual o superior a 100.000 copias de ARN por mL y las siguientes alternativas de las variables independientes discretas:

- Factor de riesgo de infección por el VIH, sexual.
- Éxito, no producido.
- Anticuerpo de la hepatitis C, negativo.

Por tanto, y expresadas dichas asociaciones en sentido positivo, podemos decir que el fracaso virológico intenso o carga viral del VIH muy alta, igual o superior a 100.000 copias por mL, es más frecuente en paciente con factor de riesgo de infección por el VIH no sexual, en los casos de éxito y en los pacientes que tienen coinfección por el virus de la hepatitis C. Todos esos resultados son razonables y coherentes con los conceptos generales existentes sobre la infección por el VIH y su control.

Es bien conocido que los pacientes con factor de riesgo de infección por el VIH parenteral, que son la inmensa mayoría de los pacientes del estudio con factor de riesgo no sexual, tienden a tener una peor adherencia al tratamiento y a las visitas, y por tanto se controlan peor de su infección que los pacientes con factor de riesgo sexual [85], tal y como ponen de nuevo de manifiesto nuestros resultados. El mismo razonamiento es aplicable a los pacientes con coinfección por el virus de la hepatitis C, ya que la mayoría de ellos se han contagiado de ambos virus por vía parenteral [86], y por tanto es lógico que en tales pacientes el deficiente control de la infección por el VIH sea más frecuente que en los pacientes no coinfectados, tal como ocurre en nuestro estudio.

También es totalmente esperable que en los pacientes que fallecen el deficiente control de la infección por el VIH sea más frecuente que en los pacientes que no fallecen [1], tal como sucede en nuestro estudio.

Y finalmente encontramos una asociación positiva entre carga viral igual o superior a 100.000 copias de ARN por mL y las siguientes alternativas de las variables independientes discretas:

- Tabaquismo actual.
- Grupo A1 o A2 de la clasificación de los CDC.
- No tomar tratamiento antirretroviral.

El primero de estos últimos resultados también es coherentes con los conocimientos generales existentes sobre la infección por el VIH y su control; otros autores han encontrado el mismo tipo de asociación entre tabaquismo y deficiente control del VIH [88]. El segundo resultado probablemente se explica porque el porcentaje de pacientes de nuestro estudio que no recibe tratamiento antirretroviral es significativamente superior en los grupos A1 y A2 de los CDC que en el resto de grupos de los CDC. Respecto al tercer resultado, es obvia la relación entre la existencia de una carga viral muy alta, igual o superior a 100.000 copias de ARN por mL, y el hecho de no tomar tratamiento antirretroviral.

Por otra parte no encontramos asociación entre la falta de supresión de la carga viral del VIH y las siguientes variables independientes:

- Periodo de tiempo en el que tuvo lugar la primera visita por la infección por el VIH.
- Zona geográfica a la que pertenece el paciente, según el centro en el que ha sido atendido.
- Género
- Disponibilidad de serología del VIH negativa previa a la positiva.
- Antecedentes de diabetes.
- Edad del paciente al diagnosticársele la infección por el VIH.
- Edad del paciente el día de la última visita registrada.

Las tres variables independientes con mayor coeficiente de regresión, y por tanto con mayor asociación con la existencia de una carga viral del VIH superior a 100.000 copias de ARN por mL son:

- No tomar tratamiento antirretroviral.
- Menor número de visitas de control realizadas.
- Mayor número de combinaciones de tratamiento antirretroviral recibido.

Limitaciones del estudio

La principal limitación del presente estudio radica en el diseño transversal de la mayor parte del mismo. Si bien ese es el diseño habitual para tratar de determinar factores relacionados con cualquier circunstancia o entidad clínica, cuando los estudios aleatorizados no son adecuados [91,92].

Otra limitación es la falta de uniformidad en la recogida de determinados datos entre los distintos centros participantes en la Cohorte Española VACH, en la que se basa el presente estudio, lo cual ha impedido incluir algunas variables en los análisis multivariados. No obstante, la utilización de una aplicación informática común en todos los centros de la Cohorte ha permitido realmente incluir en el estudio prácticamente todas las variables de mayor interés.

Pese a esos inconvenientes, el gran número de pacientes incluidos en nuestro estudio le proporciona un considerable poder para encontrar asociaciones entre la carga viral del VIH y una amplia gama de variables, y una notable fiabilidad en los resultados obtenidos. Sin duda esos resultados suponen un impulso considerable en el conocimiento de los factores relacionados con el inadecuado control de la infección por el VIH, que debe ser de utilidad para diseñar nuevas

estrategias para mejorar el control de la infección en los grupos de pacientes que así lo precisan.

Perspectivas futuras

Las recomendaciones sobre el tratamiento de la infección por el VIH y los propios tratamientos de la infección han evolucionado muy rápidamente a lo largo de las dos últimas décadas, de modo que cada vez se ha ido recomendando tratar a más pacientes y cada vez se ha dispuesto de tratamientos más óptimos. En la actualidad la mayor parte de expertos recomiendan tratar a todos los pacientes, independientemente de su grado de inmunodeficiencia, y se dispone de tratamientos altamente eficaces, fáciles de tomar y seguros.

Sin embargo porcentajes importantes de pacientes con infección por el VIH, incluso en los países con los sistemas sanitarios más avanzados, siguen estando deficientemente controlados de su infección. Por eso siguen siendo necesarios estudios, como el que describimos en la presente tesis doctoral, que permitan profundizar en el conocimiento y en los determinantes del insuficiente control de esa infección.

Numerosos estudios, incluido el nuestro, ponen de manifiesto que son múltiples los factores que pueden influir en ese deficiente control de la infección por el VIH. Por tanto, se trata de un problema complejo, que además lleva implícito un considerable riesgo para la salud de las personas afectadas.

A la vista de todo lo anterior, los sistemas sanitarios deben seguir asumiendo el insuficiente control de la infección por el VIH como un asunto prioritario al que

dedicar esfuerzos, tanto en la asistencia clínica como en la actividad investigadora.

Conclusiones

Entre los rasgos que caracterizan a la Cohorte Española VACH de pacientes con infección por el VIH destacan el predominio de varones, la alta prevalencia del tabaquismo y la alta prevalencia de la coinfección por el virus de la hepatitis C.

La mayoría de pacientes de la Cohorte está tomando tratamiento antirretroviral y tiene su infección por el VIH bien controlada.

Entre los factores que se asocian con la falta de supresión de la carga viral destacan la menor edad, la infección avanzada por el virus, el factor de riesgo de infección diferente del sexual, la coinfección por el virus de la hepatitis C y el tabaquismo.

Los factores que se asocian con la carga viral muy alta son similares a los que se asocian con falta de supresión de la carga viral.

Conflictos de intereses y financiación

Conflictos de intereses

El autor y el director de esta tesis doctoral declaran que no tienen ningún conflicto de interés en relación con el estudio en el que se basa la misma.

Financiación

Para la realización del estudio en el que se basa la presente tesis doctoral y para la elaboración del presente texto se emplean diversos medios pertenecientes a la Asociación Valenciana de Estudios Clínicos y Epidemiológicos, entidad sin ánimo lucro número 593 de Valencia, que no recibe financiación en la actualidad, pero que ha recibido en el pasado financiación de:

- La Asociación Médica VACH de hospitales españoles.
- La Red del sida del ISCIII, RETIC RD06/006.

Bibliografía

[1] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents.

Department of Health and Human Services.

<http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accedido el 6 de agosto de 2016.

[2] Günthard HF, Saag MS, Benson CA, del Rio C, Eron JJ, Gallant JE, Hoy JF, Mugavero MJ, Sax PE, Thompson MA, Gandhi RT, Landovitz RJ, Smith DM, Jacobsen DM, Volberding PA. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA 2016; 316: 191-210.

[3] Clotet B, Gatell JM, Romeu J, García F. Información general sobre el SIDA. Educasida. <http://educasida.es/>. Accedida el 30 de julio de 2016.

[4] UNAIDS. AIDS by numbers - 2016. AIDS BY THE NUMBERS - 2016. <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2016/AIDS-by-the-numbers>. Accedida el 30 de julio de 2016.

[5] Roy M, Czaicki N, Holmes C, Chavan S, Tsitsi A, Odeny T, Sikazwe I, Padian N, Geng E. Understanding Sustained Retention in HIV/AIDS Care and Treatment: a Synthetic Review. Curr HIV/AIDS Rep 2016; 13: 177-185.

[6] Lesbats P, Engelman AN, Cherepanov P. Retroviral DNA Integration. Chem Rev 2016; 116: 12730-12757.

[7] Tomalka J, Ghneim K, Bhattacharyya S, Aid M, Barouch DH, Sekaly RP, Ribeiro SP. The sooner the better: innate immunity as a path toward the HIV cure. Curr Opin Virol 2016; 19: 85-91.

[8] Evans MG, Cloete A, Zungu N, Simbayi LC. HIV Risk Among Men Who Have Sex With Men, Women Who Have Sex With Women, Lesbian, Gay, Bisexual and Transgender Populations in South Africa: A Mini-Review. Open AIDS J 2016; 10: 49-64.

[9] Rayment M, Curtis H, Carne C, McClean H, Bell G, Estcourt C, Roberts J, Wilkins E, Estreich S, Morris G, Phatthey J, Sullivan AK; members of the British Society for Sexual Health and HIV National Audit Group, and the British HIV Association Audit and Standards Subcommittee. An effective strategy to diagnose HIV infection: findings from a national audit of HIV partner notification outcomes in sexual health and infectious disease clinics in the UK. *Sex Transm Infect* 2016; pii: sextrans-2015-052532. doi: 10.1136/sextrans-2015-052532.

[10] Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accedido el 6 de agosto de 2016.

[11] Iribarren JA, Rubio R, Aguirrebengoa K, Arribas JR, Baraia-Etxaburu J, Gutiérrez F, López Bernaldo de Quirós JC, Losa JE, Miró JM, Moreno S, Pérez Molina J, Podzamczar D, Pulido F, Riera M, Rivero A, Sanz Moreno J, Amador C, Antela A, Arazo P, Arrizabalaga J, Bachiller P, Barros C, Berenguer J, Caylá J, Domingo P, Estrada V, Knobel H, Locutura J, López Aldeguer J, Llibre JM, Lozano F, Mallolas J, Malmierca E, Miralles C, Miralles P, Muñoz A, Ocampo A, Olalla J, Pérez I, Pérez Elías MJ, Pérez Arellano JL, Portilla J, Ribera E, Rodríguez F, Santín M, Sanz Sanz J, Téllez MJ, Torralba M, Valencia E, Von Wichmann MA; GESIDA/SEIMC Writing Committee. Prevención y tratamiento de infecciones oportunistas y otras coinfecciones en pacientes infectados por el VIH: mayo de 2015. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016; 34: 517-523.

[12] Strauss BB, Greene GJ, Phillips G 2nd, Bhatia R, Madkins K, Parsons JT, Mustanski B. Exploring Patterns of Awareness and Use of HIV Pre-Exposure Prophylaxis Among Young Men Who Have Sex with Men. *AIDS Behav* 2016; doi: 10.1007/s10461-016-1480-0.

[13] Kalapila AG, Marrazzo J. Antiretroviral Therapy for Prevention of Human Immunodeficiency Virus Infection. *Med Clin North Am* 2016; 100: 927-950.

[14] Lelièvre JD, Lévy Y. HIV-1 prophylactic vaccines: state of the art. *J Virus Erad* 2016; 2: 5-11.

[15] Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. 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 2016). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016; 34: 439-451.

[16] European AIDS Clinical Society. European Guidelines for treatment of HIV-positive adults in Europe. Version 8. <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>. Accedido el 10 de agosto de 2016.

[17] INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, Avihingsanon A, Cooper DA, Fätkenheuer G, Llibre JM, Molina JM, Munderi P, Schechter M, Wood R, Klingman KL, Collins S, Lane HC, Phillips AN, Neaton JD. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 795-807.

[18] Descamps D, Peytavin G, Visseaux B, Tubiana R, Damond F, Campa P, Charpentier C, Khuong-Josses MA, Duvivier C, Karmochkine M, Lukiana T, Matheron S. Dolutegravir in HIV-2-Infected Patients With Resistant Virus to First-line Integrase Inhibitors From the French Named Patient Program. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1521-1527.

[19] El-Sherif O, Back D. Drug interactions of hepatitis C direct-acting antivirals in the HIV-infected person. *Current HIV/AIDS reports* 2015; 12: 336-343.

[20] Bower M, Palfreeman A, Alfa-Wali M, Bunker C, Burns F, Churchill D, Collins S, Cwynarski K, Edwards S, Fields P, Fife K, Gallop-Evans E, Kassam S, Kulasegaram R, Lacey C, Marcus R, Montoto S, Nelson M, Newsom-Davis T, Orkin C, Shaw K, Tenant-Flowers M, Webb A, Westwell S, Williams M;

British HIV Association. British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014. HIV Med 2014; 15 Suppl 2: 1-92.

[21] Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA; Infectious Diseases Society of America. 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.

[22] Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC), Vandenhende MA, Ingle S, May M, Chene G, Zangerle R, Van Sighem A, Gill MJ, Schwarze-Zander C, Hernandez-Novoa B, Obel N, Kirk O, Abgrall S, Guest J, Samji H, D'Arminio Monforte A, Llibre JM, Smith C, Cavassini M, Burkholder GA, Shepherd B, Crane HM, Sterne J, Morlat P. Impact of low-level viremia on clinical and virological outcomes in treated HIV-1-infected patients. AIDS 2015; 29: 373-383.

[23] Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, Gross R, Dowdy DW, Sax PE, Gallant JE, Mugavero MJ, Mills EJ, Giordano TP. Lower pill burden and once daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Infect Dis 2014; 58: 1297-1307.

[24] Viswanathan S, Justice AC, Alexander GC, Brown TT, Gandhi NR, McNicholl IR, Rimland D, Rodriguez-Barradas MC, Jacobson LP. Adherence and HIV RNA Suppression in the Current Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2015; 69:493-498.

[25] Drug Interactions Checker. <https://www.drugs.com/>. Accedido el 8 de agosto de 2016.

[26] HIV Drug Interaction Checker. <http://www.hiv-druginteractions.org/>. Accedido el 8 de agosto de 2016.

[27] Medscape Drug Interaction Checker. <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>. Accedido el 8 de agosto de 2016.

- [28] Guía de interacciones farmacológicas en VIH.
<http://www.interaccionesvih.com>. Accedido el 8 de agosto de 2016.
- [29] Avila-Rios S, Sued O, Rhee SY, Shafer RW, Reyes-Teran G, Ravasi G. Surveillance of HIV Transmitted Drug Resistance in Latin America and the Caribbean: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One 2016; 11(6): e0158560.
- [30] Pham QD, Wilson DP, Law MG, Kelleher AD, Zhang L. Global burden of transmitted HIV drug resistance and HIV-exposure categories: a systematic review and meta-analysis. AIDS 2014; 28: 2751-2762.
- [31] Saracino A, Lorenzini P, Lo Caputo S, Girardi E, Castelli F, Bonfanti P et al; ICONA Foundation Study Group. Increased risk of virologic failure to the first antiretroviral regimen in HIV-infected migrants compared to natives: data from the ICONA cohort. Clin Microbiol Infect 2016; 22: 288.e1-8.
- [32] Cohorte Española VACH. <http://www.vach.es/>. Accedido el 12 de agosto de 2016.
- [33] Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, Spoerri A, Furrer H, Battegay M et al. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. HIV Med 2013; 14: 195-207.
- [34] Brooks K, Diero L, DeLong A, Balamane M, Reitsma M, Kemboi E et al. Treatment failure and drug resistance in HIV-positive patients on tenofovir-based first-line antiretroviral therapy in western Kenya. J Int AIDS Soc 2016; 19: 20798.
- [35] Castel AD, Kalmin MM, Hart RL, Young HA, Hays H, Benator D et al. Disparities in achieving and sustaining viral suppression among a large cohort of HIV-infected persons in care - Washington, DC. AIDS Care 2016; 13:1-10.
- [36] Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Artículo 83 - Fomento de la actividad investigadora del Sistema Nacional de Salud. Boletín

Oficial del Estado número 159 de 4 de julio de 2007. Revisión vigente desde el 2 de diciembre de 2011.

[37] Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. <http://www.bristol.ac.uk/art-cc/>.
Accedido el 12 de agosto de 2016.

[38] COHERE: Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe. http://www.eurocoord.net/partners/founding_networks/cohere/.
Accedido el 12 de agosto de 2016.

[39] EuroCoord: European Network of HIV/AIDS Cohort Studies.
<http://www.eurocoord.net/>. Accedido el 12 de agosto de 2016.

[40] Página web del Departamento de Salud de Castellón.
<http://castellon.san.gva.es/>. Accedido el 16 de agosto de 2016.

[41] Maple Tech. BMI Calculator. <http://www.calculator.net/bmi-calculator.html>.
Accedido el 22 de agosto de 2016.

[42] World Health Organization. Dept. of Mental Health and Substance Dependence. Geneva: World Health Organization, 2000.

[43] Mojola SA, Everett B. STD and HIV risk factors among U.S. young adults: variations by gender, race, ethnicity and sexual orientation. *Perspect Sex Reprod Health* 2012; 44: 125-133.

[44] Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992; 41 (RR-17): 1-19.

[45] Medscape. Karnofsky Performance Status Scale.
<http://emedicine.medscape.com/article/2172510-overview>. Accedido el 18 de agosto de 2016.

[46] Haas DW, Tarr PE. Perspectives on pharmacogenomics of antiretroviral medications and HIV-associated comorbidities. *Curr Opin HIV AIDS* 2015; 10: 116-122.

- [47] Holt GR. Declaration of Helsinki-the world's document of conscience and responsibility. *South Med J* 2014; 107: 407.
- [48] Demidenko E. Sample size and optimal design for logistic regression with binary interaction. *Stat Med* 2008; 27: 36-46.
- [49] Grieve AP, Sarker SJ. Simulation-based sample-sizing and power calculations in logistic regression with partial prior information. *Pharm Stat* 2016; 15: 507-516.
- [50] Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 710-718.
- [51] Ratio of cases to IVs. Chapter 5 Multiple Regression. En: Tabachnick BG, Fidell LS. *Using multivariate statistics*. 6th edition. Boston: Pearson, 2013. Páginas 123-124.
- [52] Erbeding EJ, Quinn TC. The clinical utility of viral load monitoring in HIV infection: strengths and limitations. *Genitourin Med* 1996; 72: 393-395.
- [53] Vilaseca J, Arnau JM, Bacardi R, Mieras C, Serrano A, Navarro C. Kaposi's sarcoma and toxoplasma gondii brain abscess in a Spanish homosexual. *Lancet* 1982; 1: 572.
- [54] CDC. Current Trends Human T-Lymphotropic Virus Type III/ Lymphadenopathy-Associated Virus Antibody Testing at Alternate Sites. *MMWR* 1986; 35: 284-287.
- [55] Roca B, Suarez I, Gonzalez J, Garrido M, de la Fuente B, Teira R, Geijo P, Cosin J, Perez-Cortes S, Galindo MJ, Lozano F, Domingo P, Viciano P, Ribera E, Vergara A, Sánchez T. Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfection in Spain. *J Infect* 2003; 47: 117-124.
- [56] Alejos B, Hernando V, Iribarren J, Gonzalez-García J, Hernando A, Santos J, Asensi V, Gomez-Berrocal A, Del Amo J, Jarrin I; 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: e4727.

[57] Coelho L, Grinsztejn B, Castilho JL, De Boni R, Quintana MS, Campos DP, Ribeiro SR, Pacheco AG, Veloso VG, Luz PM. Mortality in HIV-infected women, heterosexual men, and men who have sex with men in Rio de Janeiro, Brazil: an observational cohort study. *Lancet HIV* 2016; 3(10): e490-8.

[58] Late presenters working group in COHERE in EuroCoord, Mocroft A, Lundgren J, Antinori A, Monforte Ad, Brännström J, Bonnet F, Brockmeyer N, Casabona J, Castagna A, Costagliola D, De Wit S, Fätkenheuer G, Furrer H, Jadand C, Johnson A, Lazanas M, Leport C, Moreno S, Mussini C, Obel N, Post F, Reiss P, Sabin C, Skaletz-Rorowski A, Suarez-Loano I, Torti C, Warszawski J, Wittkop L, Zangerle R, Chene G, Raben D, Kirk O. Late presentation for HIV care across Europe: update from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study, 2010 to 2013. *Euro Surveill* 2015; 20(47). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.47.30070.

[59] Demografía y población. Instituto Nacional de Estadística. <http://www.ine.es/welcome.shtml>. Accedido el 25 de septiembre de 2016.

[60] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe a las Cortes Generales de evaluación del impacto sobre la salud pública de la Ley 42/2010. http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/tabaco/docs/Informe_impacto_Salud_Ley_Tabaco.pdf. Accedido el 25 de septiembre de 2016.

[61] Eckard AR, Meissner EG, Singh I, McComsey GA. Cardiovascular Disease, Statins, and HIV. *J Infect Dis* 2016; 214 Suppl 2: S83-92.

[62] Down C, Mehta N, Marks K. The Risk of Cardiovascular Disease, Diabetes, Liver-Related Outcomes, and Death Over 10 Years in HIV/HCV-Coinfected Patients With and Without Steatosis. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2016; 32: 868-871.

[63] Roca B en representación del Grupo de Trabajo Cohorte Española VACH. Análisis de la mortalidad de los pacientes con infección por el VIH de la Cohorte española VACH. XXXVII CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA. Zaragoza, noviembre de 2016.

[64] Hernández-Mijares A, Solá-Izquierdo E, Ballester-Mechó F, Marí-Herrero MT, Gilabert-Molés JV, Gimeno-Clemente N, Morales-Suárez-Varela M. Obesity and overweight prevalences in rural and urban populations in East Spain and its association with undiagnosed hypertension and Diabetes Mellitus: a cross-sectional population-based survey. BMC Res Notes 2009; 2: 151.

[65] Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. Rev Esp Cardiol 2002; 55: 657-670.

[66] Roca B on behalf of the Spanish VACH Cohort. Antiretroviral treatment received by patients in the Spanish VACH Cohort: change over time. HIV DRUG THERAPY GLASGOW 2016. Glasgow, October 2016.

[67] McGowan JA, Sherr L, Rodger AJ, Fisher M, Miners A, Anderson J, Johnson MA, Elford J, Collins S, Hart G, Phillips AN, Speakman A, Lampe FC; Antiretrovirals, Sexual Transmission Risk and Attitudes (ASTRA) Study Group. Age, time living with diagnosed HIV infection, and self-rated health. HIV Med 2017; 18: 89-103.

[68] Izzo JL Jr, Tobe SW. Should age determine hypertension management? Recommendations from current guidelines. J Am Soc Hypertens 2016; 10: 7-9.

[69] Pe R, Chim B, Thai S, Lynen L, van Griensven J. Advanced HIV Disease at Enrolment in HIV Care: Trends and Associated Factors over a Ten Year Period in Cambodia. PLoS One 2015; 10: e0143320. doi: 10.1371/journal.pone.0143320.

[70] Teeraananchai S, Kerr SJ, Amin J, Ruxrungtham K, Law MG. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. HIV Med 2016. doi: 10.1111/hiv.12421.

[71] Roca B, Resino E, Torres V, Herrero E, Penades M. Interobserver discrepancy in liver fibrosis using transient elastography. *J Viral Hepat* 2012; 19: 711-715.

[72] Llenas-García J, Rubio R, Hernando A, Fiorante S, Maseda D, Matarranz M, Costa JR, Alonso B, Pulido F. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes inmigrantes con infección por el VIH: estudio de 371 casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30: 441-451.

[73] Judd A, Lodwick R, Noguera-Julian A, Gibb DM, Butler K, Costagliola D, Sabin C, van Sighem A, Ledergerber B, Torti C, Mocroft A, Podzamczar D, Dorrucchi M, De Wit S, Obel N, Dabis F, Cozzi-Lepri A, García F, Brockmeyer NH, Warszawski J, Gonzalez-Tome MI, Mussini C, Touloumi G, Zangerle R, Ghosn J, Castagna A, Fätkenheuer G, Stephan C, Meyer L, Campbell MA, Chene G, Phillips A; Pursuing Later Treatment Options II (PLATO II) Project Team for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord. Higher rates of triple-class virological failure in perinatally HIV-infected teenagers compared with heterosexually infected young adults in Europe. *HIV Med* 2016. doi: 10.1111/hiv.12411.

[74] Roca B, Pardo F, Tirado M, Moreno R. Hepatitis C virus genotypes in Castellon, Spain. 42ND INTERSCIENCE CONFERENCE ON ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY. San Diego, California (USA), September 2002.

[75] Teira R; VACH Study Group. Hepatitis-B virus infection predicts mortality of HIV and hepatitis C virus coinfecting patients. *AIDS* 2013; 27: 845-848.

[76] Klein MB, Althoff KN, Jing Y, Lau B, Kitahata M, Lo Re V 3rd, Kirk GD, Hull M, Kim HN, Sebastiani G, Moodie EE, Silverberg MJ, Sterling TR, Thorne JE, Cescon A, Napravnik S, Eron J, Gill MJ, Justice A, Peters MG, Goedert JJ, Mayor A, Thio CL, Cachay ER, Moore R; North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design of IeDEA; North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of IeDEA. Risk of End-

Stage Liver Disease in HIV-Viral Hepatitis Coinfected Persons in North America From the Early to Modern Antiretroviral Therapy Eras. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 1160-1167.

[77] Gunnarsson R. Level of Significance. Science Network, 2016.

<http://science-network.tv/level-of-significance/>. Accedido el 5 de noviembre de 2016.

[78] Teshome Yimer Y, Yalew AW. Magnitude and Predictors of Anti-Retroviral Treatment (ART) Failure in Private Health Facilities in Addis Ababa, Ethiopia. *PLoS One* 2015; 10: e0126026.

[79] Marzolini C, Sabin C, Raffi F, Siccardi M, Mussini C, Launay O, Burger D, Roca B, Fehr J, Bonora S, Mocroft A, Obel N, Dauchy FA, Zangerle R, Gogos C, Gianotti N, Ammassari A, Torti C, Ghosn J, Chêne G, Grarup J, Battegay M; Efavirenz, Obesity Project Team on behalf of Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord. Impact of body weight on virological and immunological responses to efavirenz-containing regimens in HIV-infected, treatment-naive adults. *AIDS* 2015; 29: 193-200.

[80] Mujugira A, Celum C, Tappero JW, Ronald A, Mugo N, Baeten JM. Younger Age Predicts Failure to Achieve Viral Suppression and Virologic Rebound Among HIV-1-Infected Persons in Serodiscordant Partnerships. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2016; 32: 148-154.

[81] Blanco JR, Jarrin I, Pérez-Elías MJ, Gutiérrez F, Hernández-Quero J, Portilla J, Dalmau D, Moreno S, Hernando V; CoRIS. Combined effect of sex and age in response to antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2016. doi: 10.3851/IMP3071.

[82] Rohr JK, Ive P, Horsburgh CR, Berhanu R, Shearer K, Maskew M, Long L, Sanne I, Bassett J, Ebrahim O, Fox MP. Developing a predictive risk model for first-line antiretroviral therapy failure in South Africa. *J Int AIDS Soc* 2016; 19: 20987.

[83] Delaugerre C, Ghosn J, Lacombe JM, Pialoux G, Cuzin L, Launay O, Menard A, de Truchis P, Costagliola D; FHDH-ANRS CO4. Significant reduction in HIV virologic failure during a 15-year period in a setting with free healthcare access. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 463-472.

[84] Kanters S, Vitoria M, Doherty M, Socias ME, Ford N, Forrest JI, Popoff E, Bansback N, Nsanzimana S, Thorlund K, Mills EJ. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV* 2016; 3: e510-e520.

[85] Leierer G, Grabmeier-Pfistershammer K, Steuer A, Geit M, Sarcletti M, Haas B, Kanatschnig M, Rappold M, Zangerle R, Ledergerber B, Taylor N; Austrian HIV Cohort Study Group. Factors Associated with Low-Level Viraemia and Virological Failure: Results from the Austrian HIV Cohort Study. *PLoS One* 2015; 10: e0142923.

[86] Kovari H, Ledergerber B, Cavassini M, Ambrosioni J, Bregenzer A, Stöckle M, Bernasconi E, Kouyos R, Weber R, Rauch A; Swiss HIV Cohort Study. High hepatic and extrahepatic mortality and low treatment uptake in HCV-coinfected persons in the Swiss HIV cohort study between 2001 and 2013. *J Hepatol* 2015; 63: 573-580.

[87] Cancer Project Working Group for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study in EuroCoord. Changing Incidence and Risk Factors for Kaposi Sarcoma by Time Since Starting Antiretroviral Therapy: Collaborative Analysis of 21 European Cohort Studies. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 1373-1379.

[88] Hile SJ, Feldman MB, Alexy ER, Irvine MK. Recent Tobacco Smoking is Associated with Poor HIV Medical Outcomes Among HIV-Infected Individuals in New York. *AIDS Behav* 2016; 20: 1722-1729.

[89] Thao VP, Quang VM, Day JN, Chinh NT, Shikuma CM, Farrar J, Van Vinh Chau N, Thwaites GE, Dunstan SJ, Le T. High prevalence of PI resistance in

patients failing second-line ART in Vietnam. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 762-774.

[90] Ngarina M, Kilewo C, Karlsson K, Aboud S, Karlsson A, Marrone G, Leyna G, Ekström AM, Biberfeld G. Virologic and immunologic failure, drug resistance and mortality during the first 24 months postpartum among HIV-infected women initiated on antiretroviral therapy for life in the Mitra plus Study, Dar es Salaam, Tanzania. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 175.

[91] Mitchell ED, Pickwell-Smith B, Macleod U. Risk factors for emergency presentation with lung and colorectal cancers: a systematic review. *BMJ Open* 2015; 5: e006965.

[92] Chern A, Greenberg SE, Thakore RV, Sathiyakumar V, Obrebskey WT, Sethi MK. Factors driving readmissions in tibia and femur fractures. *Adv Orthop* 2015; 2015: 974543.