

Causas de mortalidad en la población infectada por el virus de la inmunodeficiencia humana en la Comunidad de Madrid (2007-2014)

Carlos Cevallos García¹, José Verdejo Ortés¹, María Teresa Ruano Martín¹, María Ordobás Gavín¹

Servicio de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.

E-mail de contacto: carlos.cevallos@salud.madrid.org

RESUMEN

Introducción

Desde la aparición de la infección por VIH y hasta la actualidad se han producido continuas variaciones en la epidemiología y morbimortalidad. Los avances terapéuticos están repercutiendo en las causas de muerte de los pacientes.

Objetivo

Como objetivo principal, conocer las causas de mortalidad en la población infectada por el VIH en la Comunidad de Madrid. Como objetivos secundarios conocer las causas en pacientes diagnosticados recientemente (período 2007-2014), y evaluar las causas de mortalidad precoz (MP) producida en los primeros cuatro años tras el diagnóstico y la cifra de linfocitos CD4+/ μ l en el momento del mismo, considerando dos subgrupos: meses 0 a 24 (MP₁₋₂₄) y meses 25 a 48 (MP₂₅₋₄₈). Todos los éxitus estudiados se han producido entre 2007 y 2014.

Métodos

Fuente de datos: Registro de sida e infección por VIH de la Comunidad de Madrid. Se han consultado las historias clínicas electrónicas de los hospitales y de Atención Primaria y la mortalidad declarada por los Servicios Funerarios. Análisis estadísticos univariados y bivariados utilizando Chi cuadrado.

Resultados

La mortalidad por eventos relacionados con el sida representó el 25,9% en el total de la muestra de pacientes. El porcentaje fue de 58% en pacientes con una evolución reciente de la infección (diagnosticados entre 2007 y 2014) ($p < 0.05$). En los porcentajes de eventos sida las diferencias no fueron significativas entre (MP₁₋₂₄) y (MP₂₅₋₄₈). Sin embargo, la Presentación con Enfermedad Avanzada fue mayor en (MP₁₋₂₄) ($p < 0.05$). Los eventos no sida (ENOS) más frecuentes fueron los tumores y las hepatopatías.

Conclusión

Los ENOS constituyen la principal causa de muerte en la población VIH positiva con independencia del año de infección, siendo los tumores y las hepatopatías las causas más frecuentes de éxitus. Sin embargo, en las infecciones recientes los eventos sida son más frecuentes, especialmente en la MP lo que podría estar relacionado con el recuento de linfocitos CD4+ al diagnóstico.

Palabras claves: VIH, mortalidad, retraso diagnóstico

Causes of mortality in human immunodeficiency virus -infected population in the Madrid Autonomous Region (2007-2014)

SUMMARY

Introduction

From the onset of the Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection until now, there have been continuous variations in the epidemiology and its morbimortality rate. The therapeutic advances are having a repercussion on the causes of the death of patients

Objective

Our main objective is to know the causes of death in the HIV-infected population in the Madrid Autonomous Region (MAR). As a secondary objective, we aim to find out the causes of the infection in patients who have had fewer years of evolution since diagnosis (diagnosed between 2007-2014), and also to assess the causes of early mortality (EM) occurring in the first 4 years after diagnosis and lymphocytes CD4⁺/μl count at diagnosis, subdividing them into 2 groups: months 0 to 24 (EM₁₋₂₄) and months 25 to 48 (EM₂₅₋₄₈). All the patients studied died within the 2007 and 2014 period

Method

Source: surveillance systems for HIV/AIDS diagnoses of the MAR. Hospital electronic clinical records, Primary Care attention application through HORUS and TANATOS (MAR Undertaker database) have been consulted. Statistical univariate and bivariate analyses using Chi-square

Results

Mortality in AIDS-related events was 25.9% in the overall patients sample. This percentage rose to 58% in patients with short-time evolution of the infection (2007-14) ($p < 0.05$). In AIDS-related events, the percentages were not significant between (EM₁₋₂₄) and (EM₂₅₋₄₈). However, the ADP (advanced disease presentation) was higher in (EM₁₋₂₄) ($p < 0.05$). The most frequent non-AIDS related diseases (NARD) were tumours and hepatopathies

Conclusions

NARD constituted the main cause of death in the HIV positive population regardless of the year of infection. Tumours and hepatopathies were the most frequent non-AIDS related diseases (NARD). However in recent infections AIDS-related events are more frequent, especially, in the EM which could be related with the number of CD4 + cells at diagnosis.

Key words: HIV, Mortality, late diagnosis

Introducción

Los primeros casos de sida se describieron en los Estados Unidos de América en el año 1981¹. Hasta la aparición de una terapia antirretroviral (TAR) eficaz contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en 1996, la mortalidad de la enfermedad fue elevada y secundaria, generalmente, a eventos asociados con la propia inmunodeficiencia generada por el VIH. Con la aportación de la TAR se produjo un drástico descenso en la morbimortalidad secundaria a la infección por el VIH². El aumento de la supervivencia de los pacientes, así como factores asociados a la propia patogénesis de la infección por el VIH, están cambiando progresivamente las causas de fallecimiento de los pacientes. Así, los llamados eventos no sida (ENOS) están cobrando un mayor protagonismo en la morbimortalidad de los pacientes infectados por el VIH³⁻¹³. Recientemente, López C et al³ han publicado las causas de fallecimiento de pacientes infectados por el VIH entre 1998 y 2011 en el Hospital Universitario de Elche. En el período 1998-2004 el 45% de los éxitos fueron secundarios a ENOS frente al 68% en el período 2005-2011. Cowell A et al¹³ han comunicado que los ENOS han experimentado un incremento del 43% al 70,5% desde 1995 a 2011 en pacientes hospitalizados infectados por el VIH. El resto de trabajos referenciados⁴⁻¹² refuerzan la influencia del TAR en la disminución de la mortalidad, así como ponen de manifiesto el papel, cada vez más relevante, de los ENOS como causa de muerte.

A través del Registro VIH/sida de la Comunidad de Madrid (CM) se obtiene información epidemiológica acerca de los casos de sida, nuevos diagnósticos de infección por VIH y causas de mortalidad. La CM notifica al Centro Nacional de Epidemiología los nuevos diagnósticos formando parte del Sistema de Información de Nuevas Infecciones por VIH (SINIVIH) desde el año 2007.

El objetivo principal de este estudio fue conocer las causas de mortalidad en la población infectada

por el VIH en la CM fallecidos en el período 2007-2014. Como objetivo secundario se propuso conocer las causas de muerte en pacientes diagnosticados recientemente (período 2007-2014), así como evaluar las causas de mortalidad precoz (MP) producida en los primeros cuatro años tras el diagnóstico y la cifra de linfocitos CD4+/ μ l en el momento del mismo.

Metodología

Se ha realizado un estudio descriptivo transversal de las personas con infección por el VIH fallecidas en la CM durante el periodo 2007-2014. La fuente de información utilizada es el Registro de casos de sida e infección por VIH de la Comunidad de Madrid. Para estudiar el objetivo principal propuesto se han analizado las defunciones producidas entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2014. Se seleccionó el 1 de enero de 2007 como día de inicio del estudio dado que en esa fecha se puso en marcha la recogida de datos de las infecciones por VIH diagnosticadas en la CM que en nuestro caso incluye información sobre causas de mortalidad.

Para comparar las diferencias entre las causas de defunciones de pacientes con diagnósticos recientes (infección ≤ 8 años) y tardíos de infección por VIH (> 8 años) se ha estudiado la mortalidad de aquellos pacientes diagnosticados antes de 2007 frente a aquellos que se diagnosticaron entre 2007 y 2014.

Para valorar las causas de MP se han seleccionado todos los pacientes diagnosticados a partir de 2007 y fallecidos en los primeros cuatro años tras el diagnóstico. Se han subdividido en dos grupos: mortalidad en los dos primeros años (meses 1 a 24) (MP₁₋₂₄) y mortalidad en el tercer o cuarto año (MP₂₅₋₄₈). En estos casos fallecidos de forma precoz se han valorado los recuentos de linfocitos CD4+/ μ l al diagnóstico de la infección por el VIH para correlacionar las causas de mortalidad con el retraso diagnóstico.

Todos los casos de fallecimientos estudiados corresponden al período de ocho años comprendido

entre 2007 y 2014. Sin embargo, para el estudio se han establecido tres objetivos distintos: (1) Conocer las causas de todos los pacientes infectados por el VIH de forma global; (2) Conocer las causas y compararlas separando a los pacientes en dos grupos (diagnosticados antes y después de 2007); 3) Conocer la mortalidad precoz (≤ 4 años) en pacientes diagnosticados después de 2007.

A fin de conocer la causa de éxitus se han consultado las historias clínicas electrónicas de atención primaria y especializada de centros públicos a través del visor HORUS y TANATOS (registro de las funerarias que operan en la Comunidad de Madrid perteneciente a la Consejería de Sanidad). El estudio se llevó a cabo siguiendo las normas éticas internacionales para revisión de estudios epidemiológicos en seres humanos (Declaración de Helsinki de 1964, modificado por última vez en 2008) y las normas éticas que se aplican en la vigilancia epidemiológica en la Comunidad Autónoma de Madrid.

Se han realizado análisis estadísticos descriptivos y bivariados utilizando el test Chi cuadrado para analizar las diferencias entre los subgrupos analizados (diagnósticos de VIH antes y después de 2007; mortalidad 0-24 meses y 25-48 meses). Para el tratamiento de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS Statistics v.21.

Resultados

Desde el inicio de la epidemia y hasta el 31 de diciembre de 2014 habían fallecido 17.025 pacientes con infección por el VIH en la CM.

Durante el período de estudio (2007-2014), la cifra de éxitus representó el 11,7% del total de casos fallecidos (1.999 pacientes). La media de edad de los fallecidos fue de 47,4 años (DE: 9,8). El 79,4% fueron hombres y el 20,6% mujeres. La distribución por sexo, grupos de edad, lugar de nacimiento y mecanismo de transmisión se exponen en la Tabla I.

TABLA I. CARACTERÍSTICAS DE LAS PERSONAS INFECTADAS CON VIH FALLECIDAS DURANTE EL PERIODO 2007-2014 EN LA COMUNIDAD DE MADRID.

		n	%
Sexo	Hombres	1589	79,5
	Mujeres	410	20,5
Edad al éxitus	< 13 años	3	0,2
	13-19	4	0,2
	20-29	33	1,7
	30-39	277	13,9
	40-49	1057	52,9
	> 49 años	625	31,3
Lugar de nacimiento	España	1796	89,8
	Otro país	203	10,2
Mecanismo de Transmisión	UDI	1315	65,8
	HTX	248	12,4
	HSH	241	12,1
Diagnóstico de VIH	Previo 2007	1729	86,5
	2007-2014	270	13,5
Total fallecidos		1999	100,0

* UDI: usuarios de drogas inyectadas; HTX: relaciones heterosexuales; HSH: hombres que tienen relaciones sexuales con hombres

Mortalidad de la totalidad de pacientes infectados en la CM durante el período 2007-2014

Tal y como puede verse en la Tabla II, considerando el total de fallecidos, con independencia de la fecha de diagnóstico de infección por el VIH, el 57,2% falleció por ENOS, el 25,9% por eventos sida y en el

16,9% de los casos se desconocía, no constaba la causa de fallecimiento o no se dispuso de acceso a la información (Tabla II).

Entre los eventos sida, incluyendo la neumonía bacteriana, las causas más frecuentes fueron, por orden: la neumonía bacteriana, los linfomas de alto gra-

TABLA II. CAUSAS DE ÉXITUS EN EL PERÍODO 2007-2014 EN PERSONAS INFECTADAS POR VIH EN LA CM

Causa de fallecimiento	N	%
Eventos sida	518	25,9
Neumonía bacteriana ¹	158	7,9
Linfoma no Hodgkin	86	4,3
Neumonía por <i>P. jirovecii</i>	74	3,7
LMP ²	50	2,5
Tuberculosis ³	42	2,1
Toxoplasmosis	32	1,6
Linfoma primario de cerebro	20	1,0
Enfermedad diseminada por CMV	16	0,8
Criptococosis extrapulmonar	16	0,8
Cáncer invasivo de cuello uterino	9	0,5
Otros eventos sida	15	0,7
Eventos NO sida	1143	57,2
Tumores no asociados con el VIH	336	16,8
Hepatopatías ⁴	324	16,2
Infecciones NO sida	176	8,8
Enfermedad vascular	74	3,7
Enfermedad respiratoria	73	3,7
No natural ⁵	56	2,8
Trastorno hematológico ⁶	27	1,4
Enfermedad cardiaca	16	0,8
Pancreatitis	11	0,5
Enfermedad renal	8	0,4
Otras	42	2,1
Desconocida / No consta	338	16,9

¹ Las neumonías bacterianas relacionadas con la categoría C del CDC se han considerado eventos sida. Aunque el diagnóstico de sida se realiza ante casos de neumonía recurrente, la exclusión de neumonías bacterianas claramente incluidas en la categoría B o C, y, por tanto, asociadas a la inmunodepresión provocada por el VIH podría generar una infravaloración de las patologías asociadas al VIH. No se han incluido como evento-sida las neumonías subagudas, cavitadas, con patrón destructivo, aspirativas, atípicas (*Legionella pneumophilla*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Coxiella burnetii*), nosocomiales y víricas. Igualmente no se han incluido los abscesos pulmonares ni las neumonías sugerentes de estar provocadas por anaerobios. ² LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva. ³ Tuberculosis pulmonar, extrapulmonar y diseminada. ⁴ Incluye hepatocarcinomas. ⁵ Violenta (17 casos), sobredosis (15), suicidio (4). ⁶ Incluido hemorragias.

do no Hodgkin (inmunoblásticos y de Burkitt), la neumonía por *P.jirovecii*, la leucoencefalopatía multifocal progresiva y la tuberculosis. La inclusión de la neumonía bacteriana entre los eventos sida se justifica a pie de la Tabla II y en la discusión.

Entre los ENOS (1143 casos), los tumores no asociados al VIH (324) casos y las hepatopatías (336 casos), incluyendo los hepatocarcinomas, representaron más del 50% de los casos. Los cánceres de pulmón, aparato digestivo y laringe fueron los más frecuentes siendo responsables de 38,6%, 23,4% y 6,4%, respectivamente.

Mortalidad de los pacientes pertenecientes al grupo diagnosticado antes de 2007 frente a los del grupo diagnosticado entre 2007 y 2014 en la CM durante el período 2007-2014

Separando los pacientes en dos grupos, diagnósticos previos a 2007 y 2007-14, se observa que en el primero, los eventos sida solo representaron el 19,3%

de las causas de muerte, frente al 58% encontrado en el segundo grupo ($p < 0.05$) (Tabla III). En ambos grupos los eventos sida más frecuentes fueron los mismos, aunque los porcentajes que representaron cada uno de ellos fueron distintos. En los pacientes diagnosticados antes de 2007, la neumonía bacteriana, los linfomas de alto grado no Hodgkin (inmunoblásticos y de Burkitt), la neumonía por *P.jirovecii*, la leucoencefalopatía multifocal progresiva y la tuberculosis fueron, por este orden, las causas más frecuentes. En los pacientes diagnosticados entre 2007 y 2014 los eventos sida, por orden de frecuencia, fueron los linfomas de alto grado no Hodgkin (inmunoblásticos y de Burkitt), la neumonía por *P.jirovecii*, la leucoencefalopatía multifocal progresiva, la tuberculosis y la neumonía bacteriana.

En lo referente a los ENOS, encontramos en ambos grupos que los tumores no asociados al VIH y las hepatopatías, incluyendo hepatocarcinomas, fueron

TABLA III. PERSONAS INFECTADAS CON VIH FALLECIDAS EN EL PERIODO 2007-2014. CM DISTRIBUCIÓN SEGÚN FECHA DE DIAGNÓSTICO DE VIH Y CAUSA DE FALLECIMIENTO

Diagnósticos de VIH previos a 2007 (n=1736)			Diagnósticos de VIH 2007-2014 (n=270)		
Causa de fallecimiento	n	%	Causa de fallecimiento	n	%
Eventos sida*	335	19,3	Eventos sida*	157	58,0
Neumonía bacteriana	149	8,6	Linfoma no Hodgkin	39	14,3
Linfoma no Hodgkin	38	2,2	Neumonía por <i>P. jirovecii</i>	34	12,5
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	33	1,9	Leucoencefalopatía multifocal progresiva	15	5,4
Neumonía por <i>P. jirovecii</i>	33	1,9	Tuberculosis pulmonar/diseminada	13	4,9
Tuberculosis pulmonar/diseminada	26	1,5	Neumonía bacteriana	12	4,5
Otros eventos sida	56	3,2	Otros eventos sida	44	16,4
Eventos NO sida*	1075	61,9	Eventos NO sida*	93	34,4
Hepatopatías, incluido hepatocarcinoma	328	18,9	Tumores no sida	31	11,6
Tumores no sida	311	17,9	Hepatopatías, incluido hepatocarcinoma	8	3,1
Enfermedad vascular	75	4,3	Enfermedad vascular	2	0,9
Otras	361	20,8	Otras	52	18,8
Desconocida / No consta*	326	18,8	Desconocida / No consta*	20	7,6

* $p < 0,05$

las causas más frecuentes. Los porcentajes fueron muy diferentes en el caso de las hepatopatías (18,9% frente al 3,1%) y menos en el de los tumores (17,9% frente al 11,6%) en los grupos previo 2007 y 2007-14, respectivamente.

La enfermedad vascular representó un 4,3% en los diagnósticos previos a 2007, pero solo el 0,9% en los diagnósticos entre 2007-14.

Causas de mortalidad temprana o precoz (MP) producida en los primeros cuatro años tras el diagnóstico y su correlación con la cifra de linfocitos CD4+/ μ l en el momento del mismo.

Los datos relativos a la MP se exponen en la Tabla IV. De los 250 fallecidos en los cuatro primeros años, el 88,8% de las muertes se produjeron en los dos primeros años (MP₁₋₂₄). En ambos períodos (MP₁₋₂₄ y MP₂₅₋₄₈) los eventos sida fueron los más frecuentes con porcentajes, respectivamente de 62% y 55,6% ($p=0.67$). Se observaron diferencias según los dos períodos considerados de MP. En el primero, la neumonía por *P.jirovecii* y los linfomas fueron las causas más frecuentes, mientras que en el segundo se redu-

jeron notablemente las muertes por *P.jirovecii* y los linfomas llegaron a alcanzar la causa, aproximadamente, de un cuarto de los éxitus. En relación a los ENOS, representaron el 30,4% y el 40,7% de las causas, respectivamente, en los dos períodos de MP ($p=0.39$). Los tumores no-sida representaron una causa más frecuente que las hepatopatías, especialmente en el segundo período (MP₂₅₋₄₈).

El 84,2% de los fallecidos en los primeros dos años (MP₁₋₂₄) presentaban enfermedad avanzada (PEA) definida como un recuento menor de 200 linfocitos CD4+/ μ l en el momento del diagnóstico de la infección por VIH. Este porcentaje fue del 57,1% en los fallecidos en el segundo período (MP₂₅₋₄₈) ($p<0.05$).

Discusión

Los ENOS constituyen la principal causa de mortalidad en pacientes infectados por el VIH en la CM representando el 57,2% de los casos frente al 25,9% de eventos sida. Al estudiar la causa de mortalidad dividiendo a los pacientes en dos grupos (diagnosticados antes de 2007 y diagnosticados entre 2007 y

TABLA IV. PERSONAS DIAGNOSTICADAS DE VIH (2007-2014) Y FALLECIDAS EN LOS CUATRO PRIMEROS AÑOS. CM DISTRIBUCIÓN SEGÚN TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL DIAGNÓSTICO DE VIH Y CAUSA DE ÉXITUS.

	0-24 meses	25-48 meses	
	222 (88,8%)	28 (11,2%)	
Causa de éxitus			
	138 (62,0%)	16 (55,6%)	$p= 0,75$
Eventos sida	- Neumonía <i>P. jirovecii</i> : 33 (14,7%)	- Linfoma no Hodgkin: 7 (25,9%)	
	- Linfoma no Hodgkin: 30 (13,6%)	- Toxoplasmosis: 2 (7,4%)	
	- LMP1: 13 (6,0%)	- Neumonía bacteriana: 2 (7,4%)	
	- Tuberculosis: 13 (6,0%)		
	67 (30,4%)	11 (40,7%)	$p=0,44$
Eventos no sida	- Tumores no sida: 18 (8,2%)	- Tumores no sida: 5 (18,5%)	
	- Hepatopatías + HepatoCa: 5 (2,2%)	- Hepatopatías + HepatoCa: 1 (3,7%)	
Desconocida/NC	17 (7,6%)	1 (3,7%)	$p=0,68$

¹ LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva.

2014), los porcentajes se invierten a 58% por causas sida y 19,3% por ENOS en los pacientes diagnosticados entre 2007 y 2014. El análisis de la MP en los diagnosticados entre 2007 y 2014 muestra un 62% de éxitus por sida en los casos producidos en los dos primeros años y un 55,6% en los producidos en el tercer y cuarto años, observándose una correlación con la PEA (linfocitos CD4+/ μ l < 200 en el momento del diagnóstico).

Los resultados evidencian que en la mortalidad global, sin considerar el año de diagnóstico de infección por el VIH, los ENOS juegan un papel más importante que los eventos relacionados con el sida. Al considerar la totalidad de pacientes infectados, con independencia del año en que fueron diagnosticados, se incluyen pacientes con prolongada evolución, bien como respuesta al tratamiento antirretroviral o bien por tratarse de progresores lentos. Sabemos que en la CM, a 31 de diciembre de 2013, la tasa de prevalencia de infectados por VIH era de 331/100.000 habitantes con un 71% de pacientes con evolución prolongada de su infección (≥ 4 años)¹⁴. El aumento de supervivencia con la aparición del TAR ha puesto de manifiesto que los pacientes infectados por el VIH desarrollan comorbilidades no-sida, algunas con espectacular protagonismo en la morbimortalidad, como tumores no asociados al VIH, hepatopatías y eventos cardiovasculares, con una frecuencia mayor que la población general. Los tumores y las hepatopatías han representado las causas de muerte más frecuentes entre ENOS. Resultados similares se han comunicado en España por López C et al³ en un estudio que evaluó las causas de muerte durante el período 1998-2011. El 54% de los éxitus se produjeron por ENOS frente al 57,2% de nuestro estudio, y el 35% por eventos sida frente al 25,9%. Al comparar los ENOS observamos diferencias entre nuestros datos y los de López C. et al³. Los ENOS observados con más frecuencia en la serie de estos autores fueron, por orden, muerte no natural (sobredosis, suicidio,

muerte violenta) 31,4% de los casos, hepatopatías 18,6%, infecciones 18,6%, tumores no sida 16,4% y enfermedad cardiovascular 9,3%. La interpretación de estas diferencias responden, probablemente al tamaño muestral y al período considerado 1998-2011 sin incluir pacientes diagnosticados con anterioridad al año 1998.

Es probable que en nuestra serie muchos pacientes diagnosticados en los ochenta y noventa hayan fallecido por hepatopatías y tumores no sida al estar expuestos por un período más prolongado a cofactores, como coinfección VHC o exposición al tabaco o a infecciones por virus del papiloma humano, favorecedores del desarrollo de comorbilidades, así como al papel jugado por el propio VIH manteniendo un constante estado proinflamatorio¹⁵⁻¹⁶. Previamente, Marin B et al¹⁷ presentaron en 2009 causas de mortalidad de la cohorte CASCADE. Al igual que en nuestra experiencia y en el trabajo de López C et al³, los ENOS representaron el 55,7% de las causas de muerte y los eventos sida el 26,5%.

En lo relativo a las causas más frecuentes de ENOS las infecciones representaron el 8,8% del cómputo total de muertes, las hepatopatías el 7,7% y los tumores no asociados a sida el 7,7%. Al igual que en el trabajo anterior, y en relación con nuestros datos, la captación de pacientes a partir de 1996 en la cohorte CASCADE puede justificar que las hepatopatías y los tumores no asociados a sida no constituyan la causa más frecuente de ENOS (el seguimiento más prolongado en nuestra serie explicaría la exposición a cofactores y al propio VIH). En cualquier caso, nuestros datos ponen de manifiesto, al igual que los trabajos citados de López C. et al³, realizado en España, y de Marin B et al¹⁷, presentando datos de la cohorte CASCADE (incluye datos de 23 cohortes de Europa, Canadá y Australia), la importancia actual de las hepatopatías y de los tumores no sida como ENOS en la mortalidad de los pacientes infectados por el VIH. La importancia de los ENOS como causa de mortalidad

ha sido puesta de manifiesto en numerosas publicaciones citadas en la introducción⁴⁻¹³.

Cuando se analizan las causas de muerte comparando los pacientes diagnosticados antes de 2007 y los diagnosticados a partir 2007 y hasta 2014; período de ocho años, el porcentaje se invierte en el segundo grupo y así, el 58% de las muertes, se produjeron por eventos sida. Es decir, que cuando evaluamos mortalidad global, los ENOS son los protagonistas en la mortalidad, pero cuando evaluamos las causas de éxitus en pacientes con reciente diagnóstico de infección por VIH, los eventos sida son los que asumen el protagonismo. Este dato pone de manifiesto que para el desarrollo de ENOS se precisan períodos prolongados de tiempo. Por tanto, en pacientes con ≤ 8 años de infección (período del estudio), la mortalidad por eventos sida es del 58% en nuestra Comunidad Autónoma. Este dato coincide con el reportado por la CoRIS (Cohorte de la Red de Investigación de Sida). La CoRIS inició la captación de pacientes en 2004; los pacientes incluidos habían sido diagnosticados de infección por VIH una mediana de tiempo previo al ingreso de seis semanas¹⁸.

Hernando V et al¹⁹ comunicaron las causas de muerte de los pacientes incluidos en la CoRIS entre 2004 y 2008, es decir una serie de pacientes 'parcialmente' similar a los diagnosticados en nuestro estudio con posterioridad a 2007, definidos como pacientes con reciente diagnóstico. En este estudio más del 50% de los pacientes fallecidos lo fue por eventos sida usan diferentes algoritmos para establecer la causa de éxitus. Es decir, que al igual que en la CM, los eventos sida son más relevantes que los ENOS como causa de muerte en pacientes con diagnósticos recientes.

La mortalidad precoz o temprana (MP), definida como aquella que se produce en los primeros cuatro años tras el diagnóstico, ha sido la más importante y frecuente ocurrida en los diagnosticados de VIH después de 2007. Del total de pacientes diagnosticados

en este período se produjeron 270 fallecimientos. La mayoría de ellos, un total de 250 (92,6%), se produjeron en los primeros cuatro años tras el diagnóstico. De los 250 éxitus, el 88,8% ocurrió en los primeros 24 meses (MP₁₋₂₄) (222 de 250 casos) y el resto en los años tercero y cuarto (MP₂₅₋₄₈). Los eventos sida fueron las causas más frecuentes, especialmente, en los primeros 24 meses representando el 62%.

Estas cifras, junto con los resultados del estudio de la CoRIS donde predominaron los eventos sida como principal causa de muerte, nos permite correlacionar el número de linfocitos CD4+/ μ l al diagnóstico con la MP y la causa de la misma. En nuestros datos el 84,2% de los pacientes que fallecieron en los primeros dos años debutaron con enfermedad avanzada (cifra de linfocitos CD4+ al diagnóstico $< 200/\mu$ l), así como el 57,1% de los fallecidos en el tercer y cuarto año. Recientemente Sobrino-Vegas P et al²⁰ han puesto de manifiesto que el retraso diagnóstico (RD) es un factor determinante en la mortalidad a corto, medio y largo plazo. Los autores analizaron la mortalidad en pacientes diagnosticados con RD (criterios de sida o recuento de linfocitos CD4+ $< 350/\mu$ l) incluidos en la cohorte CoRIS. Durante el período de estudio 2004-2013 se incluyeron 7.165 pacientes de los que el 46,9% presentaban retraso diagnóstico (RD). Se produjeron 240 muertes. La mortalidad global en el primer año de diagnóstico fue 10 veces superior en los pacientes con RD frente al resto y el 73% se produjeron por eventos sida. En los años dos, tres y cuatro tras el diagnóstico la mortalidad fue dos veces superior. Estos datos de Sobrino-Vegas et al permiten definir el corto, medio y largo plazo como ≤ 1 año, 1-4 años, y > 4 años.

Como limitaciones del estudio debemos considerar las fuentes usadas para obtener la información que han impedido aplicar algoritmos conocidos y previamente publicados^{5,19}. El acceso a la historia clínica informatizada de los hospitales y a la aplicación de AP (a través de HORUS) no aporta información su-

ficiente en la totalidad de los casos. Por otra parte, la información de TANATOS sólo incluye el diagnóstico 'literal' del certificado de defunción de los pacientes fallecidos en Madrid. Estas limitaciones podrían justificar que del total de éxitos ocurridos en el período estudiado no se dispusiera de información en el 16,9% de los casos.

Puede considerarse un punto debatible la inclusión de las neumonías bacterianas como evento-sida. Las neumonías bacterianas, preferentemente provocada por *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*, se correlacionan con la enfermedad VIH/sida, y de hecho dos episodios recurrentes en un año se considera criterio de sida. Por este motivo las neumonías de estas características se han incluido entre los eventos-sida como causa de muerte. En un sentido estrictamente teórico deberían incluirse los episodios de neumonía ocurridos con antecedentes de otro episodio en los doce meses previos; sin embargo, usar este criterio habría implicado excluir muchas neumonías, especialmente neumocócicas, cuando es bien conocida su relación con el VIH. En 1993, el CDC estableció la neumonía recurrente como evento sida, y la posibilidad de incluir a un episodio en la categoría B²¹, y existe multitud de información que avala su relación con el recuento de linfocitos CD4²². Por otra parte algunas neumonías podrían ser recurrentes (otro episodio en los 12 meses anteriores) (información no disponible) y su exclusión también podría afectar a los resultados. Se han excluido todas las neumonías que pudieran inducir a debate. No se han incluido como evento-sida las neumonías: subagudas, cavitadas, con patrón destructivo, aspirativas, atípicas, nosocomiales y víricas. Igualmente no se han incluido los abscesos pulmonares ni las neumonías sugerentes de estar provocadas por anaerobios. Los pacientes con bronquiectasias e infiltrados tampoco han sido incluidos. Por otra parte Cowell A et al¹³, consideran que un primer episodio de neumonía no sería un evento sida, pero episodios recurrentes

después de 12 meses del primer cuadro neumónico podrían interpretarse como evento sida dado que la diferenciación entre evento sida y ENOS no se realiza con claridad en el manuscrito. Otros autores^{5,6,9} no hacen alusión a la definición de neumonías bacterianas recurrentes o hablan de enfermedades pulmonares sin especificación alguna.

En cualquier caso la inclusión de las neumonías con ENOS no habría cambiado los resultados de forma importante, ni los mensajes obtenidos. Un nuevo cálculo, incluyendo a las neumonías como ENOS, habría arrojado las siguientes variaciones porcentuales. Las ENOS se habrían incrementado de este modo: (i) Mortalidad global: cambio de 57,2% a 59,2%; (ii) Mortalidad en diagnosticados antes de 2007: de 61,9% a 70,5%; (iii) Mortalidad en diagnosticados entre 2007-14: cambio de 34,9% a 39%.

En conclusión, los ENOS constituyen actualmente la principal causa de mortalidad, especialmente las hepatopatías y los tumores no asociados al sida. En el caso de diagnósticos recientes, y especialmente en los casos de mortalidad precoz, los eventos sida continúan siendo las principales causas de muerte. La mortalidad precoz se relaciona con el recuento de linfocitos CD4+ en el momento del diagnóstico de la infección por el VIH.

Bibliografía

- Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis pneumonia. Los Angeles. MMWR. 1981 ; 30: 250-2.
- Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med. 1998 ; 338(13): 853-60.
- López C, Masiá M, Padilla S, Aquilino A, Bas C, Gutiérrez F. Muertes por enfermedades no asociadas directamente con el sida en pacientes con infección por el VIH: un estudio de 14 años (1998-2011) Enferm Infecc Microbiol Clin. 2016; 34: 222-7.
- Marin B, Thébaut R, Bucher HC, Rondeau V, Costagliola D, Dorrucchi M, et al. Non-AIDS-defining deaths and im-

- munodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2009; 23: 1743-53.
5. Kowalska JD, Friis-Moler N, Kirk O, Bannister W, Mocroft A, Sabin C, et al. The Coding Causes of Death in HIV (CoDe) Project. Initial results and evaluation of methodology. *Epidemiology*. 2011; 22: 516-22.
 6. Lewden C, May T, Rosenthal E, Bonnet F, Costagliola D, Jouglu E, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: the "Mortalite 2000 and 2005" Surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48: 590-8.
 7. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med*. 2006;166: 1632-41.
 8. Monforte A, Abrams D, Pradier C, Weber R, Reiss P, Bonner F, et al. Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study Group. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS*. 2008; 22: 2143-53.
 9. Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 43: 27-34.
 10. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis*. 2010; 50: 1387-96.
 11. Mocroft A, Brettle R, Kirk O, Blaxhult A, Parkin JM, Antunes F, et al. EuroSIDA study group. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *AIDS*. 2002; 16: 1663-71.
 12. Krentz HB, Kliwer G, Gill MJ. Changing mortality rates and causes of death for HIV-infected individuals living in Southern Alberta, Canada from 1984 to 2003. *HIV Med*. 2005; 6: 99-106.
 13. Coweel A, Sheno SV, Kyriakides TC, Friedland G, Barakat LA. Trends in Hospital Deaths Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients During the Antiretroviral Therapy Era, 1995 to 2011. *Journal of Hospital Medicine* 2015; 10: 608-614
 14. Verdejo Ortes J, Cevallos García C, Izarra Pérez C, Ruano Martín MT, Martínez Rodríguez S. Prevalencia y perfil epidemiológico de las personas con VIH de la Comunidad de Madrid. *Gac Sanit* 2015; 29(Espec Congr): 432
 15. Serrano-Villar S, Estrada V, Gómez-Garre D, Ávila M, Fuentes-Ferrer M Sánchez-Parra C et al. Clinical factors and biomarkers associated with subclinical atherosclerosis in the human immunodeficiency virus infection. *Med Clin (Barc)* 2012; 139: 231-237
 16. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med* 2011; 62: 141-155
 17. Marin B, Thébaut R, Bucher CH, Rondeau V, Costagliola D, Dorrucchi M et al. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2009; 23: 1743-1753
 18. Caro-Murillo AN, Castilla J, Pérez-Hoyos S, Miró JM, Podzamczar D, Rubio R. et al. Cohorte RIS de pacientes con infección por VIH sin tratamiento antirretroviral previo (CoRIS): metodología y primeros resultados. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25(1): 23-31
 19. Hernando V, Sobrino-Vegas P, Burriel MC, Berenguer J, Navarro G, Santos I. et al. Differences in the causes of death of HIV-positive patients in a Cohort Study by data sources and coding algorithms. *AIDS* 2012; 26: 1829-1834
 20. Sobrino-Vegas P, Moreno S, Rubio R, Viciano P, Bernardino JI, Blanco JR et al. Impact of late presentation of HIV infection on short-, mid- and long-term mortality and causes of death in a multicenter national cohort: 2004-2013. *Journal of Infection* 2016; 72: 587-596
 21. CDC 1993. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992; 41(No. RR-17)
 22. Kohli R, Lo Y, Homel P, Flanigan TP, Gardner LI, Howard AA et al. HER Study Group. Bacterial pneumonia, HIV therapy, and disease progression among HIV-infected women in the HIV epidemiologic research (HER) study. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 90-98