

# Evolución clínica de una cohorte de pacientes con infección crónica por VIH: Incidencia de eventos clínicos graves, comorbilidad y polimedicación tras 4 años de seguimiento

M<sup>a</sup> Asunción García Gonzalo<sup>1</sup>, María Isabel Santamaria Mas<sup>2</sup>, Lidia Pascual Tome<sup>3</sup>, Maialen Iburguren Pinilla<sup>3</sup> y Francisco Rodríguez Arrondo<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Galdakao, Galdakao (España).

<sup>2</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Araba, Vitoria-Gasteiz (España).

<sup>3</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián-Donostia (España).

E-mail de correspondencia: [mariaasuncion.garciagonzalo@osakidetza.eus](mailto:mariaasuncion.garciagonzalo@osakidetza.eus)  
[franciscojavier.rodriguezarrondo@osakidetza.eus](mailto:franciscojavier.rodriguezarrondo@osakidetza.eus)

## RESUMEN

### Introducción

La efectividad del tratamiento antirretroviral ha alargado la supervivencia en los pacientes con infección por VIH. En 2014 demostramos la alta prevalencia de comorbilidad de estos pacientes en un estudio transversal. Nuestro objetivo es ver la evolución a 4 años de dichos pacientes, calculando la incidencia de eventos clínicos graves (eventos cardiovasculares, neoplasias, ingresos o muerte) y comparar su situación clínica, inmunoviroológica y polimedicación al inicio y final del seguimiento.

### Material y método

Estudio de cohortes multicéntrico en el que se incluyeron los pacientes del estudio transversal de 2014 con seguimiento hasta el 31 de octubre de 2018.

### Resultados

Se incluyeron 223 pacientes con un seguimiento medio de 4,4 años. El 74,4% eran varones, con una edad media de 48,9 años (20-68). Se produjeron 41 nuevos eventos en 36 pacientes (tasa de incidencia de 44/1000 pacientes año): 14 fallecimientos, 11 eventos cardiovasculares, 17 neoplasias y 7 ingresos no programados. En el análisis multivariante, los únicos factores asociados con el desarrollo de eventos graves fueron el sexo masculino (OR=5.1 (1.4-18.9)) y un menor nivel basal de CD4+ (OR=0.998 (0.997-1)). La prevalencia global de pacientes con alguna comorbilidad pasó de 73,2% al inicio a 77.1% al final.

### Conclusiones

Los pacientes con infección por VIH son cada vez mayores y con mayor comorbilidad lo que implica una elevada incidencia de eventos clínicos graves no relacionados con el VIH. Es necesaria una correcta identificación de los pacientes de mayor riesgo.

**Palabras clave:** VIH, comorbilidad, polimedicación, mortalidad.

# Clinical evolution of a cohort of patients with chronic HIV infection: Incidence of serious clinical events, comorbidity and polimedication after 4 years of follow-up

## ABSTRACT

### **Introduction**

*Due to antiretroviral therapy the survival of HIV infected patients has increased. In 2014 we carried out a randomized cross-sectional study and demonstrated the high prevalence of comorbidity of these patients. Our goal is to see the 4-year evolution of those patients, calculate the incidence rate of serious events (cardiovascular event, malignancy, unscheduled admission or death) and compare the clinical and virological situation as well as the polypharmacy of patients at the beginning and the end of follow-up.*

### **Methods**

*We conducted a multicenter observational cohort study in which the patients from the 2014 cross-sectional study were followed-up until October 31, 2018.*

### **Results**

*223 patients were included with a mean follow-up of 4.4 years. 74.4% were male, with a mean age of 48.9 years (20-68). There were 41 new events in 36 patients (incidence rate of 44/1000 patients year): 14 deaths, 11 cardiovascular events, 17 malignancies and 7 unscheduled admissions. In the multivariate analysis, factors associated with the development of serious events were male sex (OR = 5.1 (1.4-18.9)) and a lower baseline level of CD4 + (OR = 0.998 (0.997-1)). Prevalence of comorbidity was 73.2% at the beginning and 77.1% at the end.*

### **Conclusions**

*Patients with HIV infection are getting older, have more comorbidities and have a high incidence of serious clinical events not related to HIV. Proper identification of the highest risk patients is necessary.*

**Key words:** *HIV, comorbidity, polypharmacy, mortalitye.*

## INTRODUCCIÓN

Desde la introducción del tratamiento antirretroviral (TAR), a mediados de los años 90, se ha producido un aumento en la supervivencia y una mejoría en la calidad de vida de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)(1). La altísima eficacia de los tratamientos actuales ha hecho que, en pacientes cumplidores, el buen control de la infección sea la norma y otros problemas relacionados con la edad, los factores de riesgo cardiovascular, los hábitos tóxicos y la toxicidad medicamentosa pasen a ser prioritarios y responsables de la morbi-mortalidad de estos pacientes<sup>(2-7)</sup>.

La comorbilidad aumenta la complejidad de estos pacientes y obliga al clínico a un enfoque mucho más global del paciente con una revisión exhaustiva de posibles interacciones medicamentosas, un control estricto de los factores de riesgo cardiovascular y una colaboración estrecha con el médico de Atención Primaria y otros médicos especialistas<sup>(8,9)</sup>.

En 2014 realizamos un estudio transversal en una muestra aleatoria de pacientes con infección crónica por VIH, procedentes de 3 hospitales de la red de Osakidetza, con el objetivo de estimar la prevalencia de comorbilidades, la toma de tratamientos concomitantes y valorar los efectos secundarios relacionados tanto con el TAR como con los tratamientos concomitantes<sup>(10)</sup>. Se incluyeron un total de 224 pacientes de los cuales el 73,2% presentaba alguna comorbilidad (95,5% si incluimos la co-infección por VHC como comorbilidad), 69,2% tomaba alguna medicación además del TAR y el 63% presentaba algún evento adverso relacionado con su tratamiento.

Siendo todas estas cifras elevadas respecto a las descritas en otras cohortes<sup>(11, 12)</sup>, nos planteamos realizar un estudio longitudinal, ya que es el único diseño que permite el cálculo de tasas de incidencia y permite ver la evolución individual de los sujetos. En concreto, nos planteamos seguir la evolución clínica du-

rante 4 años de los pacientes de la anterior muestra aleatorizada, con el objetivo principal de analizar la incidencia de eventos clínicos graves (fundamentalmente neoplasias y eventos cardiovasculares) y calcular la tasa de mortalidad analizando las causas de la misma. Como objetivos secundarios nos proponemos comparar la situación de los pacientes al inicio y final de seguimiento (situación inmunoviológica de la infección por VIH, cambios en el tratamiento antirretroviral, prevalencia de las diferentes comorbilidades y tratamientos concomitantes) así como caracterizar a aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos graves.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron pacientes procedentes de la consulta especializada en VIH de 3 hospitales de la Comunidad Autónoma del País Vasco: Hospital Universitario Donostia (Gipuzkoa), Hospital Galdakao (Bizkaia) y Hospital Universitario de Araba (Álava). Al inicio del estudio, dichos centros contaban con un total de 2.798 pacientes con infección por VIH en TAR. Para ser incluidos los pacientes tenían que cumplir los siguientes criterios de inclusión: infección documentada por VIH, edad mayor de 18 años, estar en TAR desde al menos 6 meses, sin cambios en la pauta de TAR las últimas 4 semanas y firma de consentimiento informado.

La selección se realizó durante 3 meses (mayo, junio y julio de 2014) y la aleatorización consistió en seleccionar los 2 primeros pacientes citados que acudían a la consulta cada día hasta llegar al tamaño muestral predefinido (75 pacientes en cada centro).

El presente estudio se diseñó como un estudio de cohortes en el que el seguimiento se iniciaba en el momento de inclusión en el primer estudio transversal y finalizaba en el momento en que el paciente fallecía, se perdía en el seguimiento o el 31/10/2018 si no ocurría nada de lo anterior.

Se repitió el mismo análisis descriptivo general de todas las variables ya realizado en el estudio previo, pero al final del período de estudio. Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias y prevalencias, y las cuantitativas mediante medias y medianas.

Se comparó la situación inmunoviológica de todos los pacientes al inicio y final del seguimiento, analizando si había habido o no cambios en el tratamiento antirretroviral y el motivo de esos cambios. Se compararon así mismo las prevalencias de las principales comorbilidades y eventos adversos al inicio y al final así como la frecuencia de uso de medicaciones concomitantes al TAR mediante el Test de Mc Nemar. Por último, se calcularon las tasas de incidencia de las diferentes comorbilidades haciendo especial hincapié en las neoplasias, eventos cardiovasculares y fallecimientos. La estimación de las prevalencias e incidencias reales de la cohorte global se calculó mediante los macros !CIP y !COI de SPSS. Se realizó un análisis univariante y multivariante para comparar el grupo de pacientes que sufre algún evento grave durante el seguimiento (incluido fallecimiento) con el resto de pacientes, utilizando el test de Chi cuadrado para variables categóricas (o Test de Fisher cuando no se cumplían las condiciones para aplicar Chi cuadrado) y la prueba t para muestras independientes en el caso de variables cuantitativas. Incluimos en el análisis multivariante todas las variables asociadas a los eventos con un nivel p de significación estadística inferior a  $p=0,10$  en el análisis univariante. Los datos se extrajeron mediante revisión de historia clínica informatizada.

Se definió como evento grave el diagnóstico de neoplasia, cualquier evento cardiovascular mayor (accidente cerebrovascular, ángor o infarto agudo de miocardio, enfermedad arterial periférica), el ingreso no programado y el fallecimiento por cualquier motivo. Se definió como hepatopatía avanzada la presencia en fibroscan de fibrosis grado F3 ó F4 así como la presencia de criterios clínicos, ecográficos o analíticos de cirrosis hepática.

## RESULTADOS

### *Características generales*

Se incluyeron los mismos pacientes que en el estudio anterior, excluyendo uno que no tenía visitas posteriores de control, resultando en un tamaño muestral final de 223 pacientes. El 74,4% eran varones, con una edad media de 48,9 años (rango 20-68) al inicio del seguimiento. La mediana de seguimiento fue de 4,4 años (0,1-4,5), con un total de 932,7 pacientes año. El 92,4% de los pacientes finalizó el seguimiento en la fecha definida como fin del estudio, mientras que 17 abandonaron prematuramente el estudio: 14 de ellos por fallecimiento y 3 por pérdida en el seguimiento o traslado a otro centro.

### *Infección por VIH*

Respecto a su infección por VIH, la antigüedad media de la infección era de 18,6 años (rango 1-36) al inicio del seguimiento, siendo el mecanismo principal de transmisión el uso de drogas por vía parenteral (59,2%) seguido de las relaciones heterosexuales (21,5%) mientras que el 16,6 % eran hombres que tienen sexo con hombres (HSH).

Al inicio del seguimiento, el 93,2% de los pacientes tenía una carga viral plasmática (CVP) de VIH inferior a 50 copias/mL, todos ellos bajo tratamiento antirretroviral desde hacía al menos 6 meses, tal y como especificaban los criterios de inclusión. Al finalizar estudio, el 95,1% de los pacientes tenía una CVP inferior a 50 copias/mL, mientras que 7 pacientes presentaban una CVP entre 50 y 1000 copias/mL y otros 4 estaban en fracaso virológico franco con CVP >1000 copias/mL. La mediana de linfocitos CD4+ al inicio y final del seguimiento era respectivamente de 604 (15-4532) y 681 (21-2000).

En lo que al tratamiento se refiere, la pauta de TAR al inicio del estudio estaba basada en inhibidores de la proteasa (IP) en un 45,7% de los pacientes, en un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de

nucleósidos (ITINN) en un 48,4% y en un inhibidor de la integrasa (INI) en un 15,2%. El 87,9% de las pautas contenía un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleó(t)sidos (ITIAN). A lo largo de más de 4 años de seguimiento, el 50,7% de los pacientes mantiene la misma pauta de TAR siendo la primera causa de cambio la simplificación en 49 pacientes (22,0% del total), seguido de la toxicidad (6,3%) y el fracaso virológico (4,5%) siendo el resto de los cambios (15,7%) por otros motivos (interacciones, decisión del paciente, etc.). De los 10 pacientes que cambian su tratamiento por fracaso virológico, 9 de ellos consiguen con el cambio una CVP indetectable mientras que uno de ellos persiste en situación de fracaso virológico al final del estudio. Por otra parte, de los 14 pacientes a los que se modificó el TAR por toxicidad o eventos adversos, 5 de ellos refirieron también eventos adversos en relación a la nueva pauta, ninguno grave, pero supuso un nuevo cambio de TAR en 4 pacientes.

### **Evolución clínica**

Durante este período de 4 años, se producen 41 nuevos eventos en 36 pacientes: 14 fallecimientos, 11 eventos cardiovasculares mayores (8 episodios de cardiopatía isquémica aguda y 3 patologías agudas del sistema arterial), 17 neoplasias y 7 ingresos no programados por otros motivos. Calculamos con ello una prevalencia de eventos adversos en nuestra cohorte de 18,4% con una tasa de incidencia de 44/1000

pacientes año. Las tasas de incidencia de los eventos clínicos graves se detallan en la Tabla 1.

La tasa de mortalidad calculada es de 15/1000 pacientes año. La principal causa de mortalidad son las neoplasias hasta en un 57% de los casos (8/14 pacientes). De entre los 6 pacientes restantes, 2 fallecen por enfermedades definitorias de SIDA, 2 por autolisis, 1 por muerte súbita en contexto de cardiopatía isquémica y otro por otros motivos. Como hemos destacado previamente, 4 pacientes al final del seguimiento se encontraban en situación de fracaso virológico con CVP > 1000 copias/mL, entre ellos se encontraban los 2 pacientes que acaban falleciendo por SIDA. En ambos casos el fracaso virológico estaba en relación a un mal cumplimiento terapéutico y un irregular seguimiento en consultas externas.

En nuestra cohorte, 116 pacientes (51,3%) estaban coinfectados por el virus de la hepatitis C. De ellos, al final del seguimiento, sólo 6 tenía una carga viral de VHC detectable en plasma; los 110 restantes tenían una carga viral de VHC indetectable, bien por aclaramiento espontáneo de la infección, bien por respuesta viral sostenida tras tratamiento. Respecto al grado de fibrosis/hepatopatía, el 25% de los pacientes de nuestra cohorte (56/224) presentaban hepatopatía avanzada al inicio del estudio y sólo 1 paciente la desarrolla durante el seguimiento.

Analizamos las características de los pacientes con y sin eventos durante el seguimiento (Tabla 2).

TABLA 1. TASAS DE INCIDENCIA DE LOS EVENTOS ADVERSOS GRAVES.

EVENTO	TASA DE INCIDENCIA POR 1000 PACIENTES-AÑO (IC 95%)
Mortalidad	15 (8.2-25.2)
Evento cardiovascular	11.8 (5.9-21.1)
Neoplasia	18.2 (10.6-29.2)
Ingreso no programado por otro motivo	7.5 (3-15.5)
<b>Global</b>	<b>44 (31.5-59.6)</b>

Los pacientes que desarrollan algún evento grave durante el seguimiento son con mayor frecuencia varones (91,7% versus 71,1%,  $p<0,05$ ), con una edad media mayor (51.2 versus 48,5 años,  $p<0,05$ ), unos CD4+ basales menores (493 versus 684 CD4/microL,  $p<0,05$ ); estos pacientes tenían al inicio del seguimiento una mayor prevalencia de tabaquismo (83,3% versus 64,7%,  $p<0,05$ ) y de hipertensión arterial (38,9% versus 19,8%,  $p<0,05$ ). Además, los pacientes que sufren algún evento grave con mayor frecuencia estaban en tratamiento sustitutivo con metadona (13,9% versus 3,7 %,  $p<0,05$ ) y tomaban algún tipo

de tratamiento concomitante además del TAR (88,9% versus 65,8%). En el análisis multivariante, los únicos factores asociados de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de eventos adversos graves durante el seguimiento fueron el sexo masculino (OR=5.1 (1.4-18.9)) y un menor nivel basal de CD4+ (OR=0.998 (0.997-1)).

#### **Comorbilidades-tratamientos concomitantes**

Las prevalencias reales de comorbilidades en nuestra muestra (al inicio y final del seguimiento) así como las estimadas en nuestra población aparecen reflejadas en la Tabla 3.

TABLA 2. ANÁLISIS UNI Y MULTIVARIANTE SOBRE LOS FACTORES BASALES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE EVENTOS CLÍNICOS GRAVES DURANTE EL SEGUIMIENTO.

VARIABLE	PACIENTES SIN EVENTOS (N=187)	PACIENTES CON EVENTOS (N=36)	UNIVARIANTE	KRUSKAL WALLIS
Sexo masculino	71,1%	91,7%	0,010	0.015
OR=5.1 (1.4-18.9)	Sí No	12 38	44(13,75) 41,5(17,75)	0,426
Edad (años)	48,5	51,2	0,017	0.227
Ex - UDVP	57,8%	66,7%	0,319	
Cd4/ $\mu$ L	684	493	0,012	0,027
OR=0,998 (0,997-1)	Sí No	11 40	22(14) 45(10,75)	<0,0001
CVP <50 cop/mL	94,7%	85,7%	0,053	0,312
Serología VHC +	51,9%	52,8%	0,921	
Tabaquismo	64,7%	83,3%	0,029	0,069
Metadona	3,7%	13,9%	0,013	0,180
HTA	19,8%	38,9%	0,012	0,106
Diabetes mellitus	5,9%	8,3%	0,579	
IMC>30	9,1%	5,6%	0,745	
Dislipemia	37,4%	38,9%	0,869	
Patolog.cardiovascular	10,7%	11,1%	1	
Hepatopatía	24,6%	27,8%	0,687	
Tratamiento concomitante	65,8%	88,9%	0,006	0,066

TABLA 3. PREVALENCIA DE LAS DIFERENTES COMORBILIDADES AL INICIO Y AL FINAL DEL SEGUIMIENTO.

COMORBILIDAD	PREVALENCIA INICIO % (IC95%)	PREVALENCIA FINAL % (IC95%)	P
Diabetes mellitus	6,3 (3,8-10,2)	9,9 (6,1-13,6)	p=0,008
Glucemia basal alterada	15,6 (11,5-21,0)	11,7% (7,7-15,7)	p=0,061
Insuf. renal crónica	3,6 (1,8-6,9)	3,1% (1-5,3)	p=1
Patolog. cardiovascular	10,7 (7,3-15,4)	14,8% (10,4-19,2)	p=0,004
Patología ósea	9,8 (6,6-14,4)	13,5% (0,9-1,8)	p=0,096
Dislipemia	37,9 (31,8-44,4)	46,6% (40,4-52,9)	p<0,001
HTA	21,9 (17,0-27,7)	35,9% (29,9-41,9)	p<0,001
Cualquier comorbilidad	73,2 (67,1-78,6)	77,1% (71,9-82,4)	p=0,328

La proporción de pacientes con diabetes mellitus es mayor al final del estudio (9,9 versus 6,3%,  $p<0,05$ ), a expensas de una disminución de los pacientes con criterios de glucosa alterada en ayunas (11,7% versus 15,6%), siendo la prevalencia global (diabetes o glucemia alterada en ayunas) casi idéntica al inicio (21,9%) y al final (21,6%). Los pacientes con insuficiencia renal crónica disminuyen levemente (3,1% versus 3,6%) en relación a mejoría de la función renal tras cambio de TAR mientras que aumenta la prevalencia del resto de comorbilidades valoradas: hipertensión arterial (35,9% al final del seguimiento versus 21,9% al inicio,  $p<0,05$ ), dislipemia (46,6% versus 37,9%,  $p<0,05$ ), patología cardiovascular (14,8% versus 10,7%,  $p<0,05$ ) y osteoarticular (13,5% versus 9,8%,  $p=0,1$ ). La prevalencia global de pacientes con alguna comorbilidad pasa de 73,2% al inicio a 77,1% al final del estudio (diferencia no significativa).

Respecto al tabaquismo, la prevalencia de fumadores activos al inicio del seguimiento era de 54,9% (y 12,5% de exfumadores). A lo largo del seguimiento 13 pacientes (10,6% del total de fumadores activos) dejaron de fumar.

Por último, analizamos la toma de tratamiento concomitante al TAR tanto al inicio como al final del seguimiento, tal y como muestra la Tabla 4. El porcentaje de pacientes polimedcados al principio y al final del estudio es, respectivamente, de 69,2% y de 71,3% (diferencia no significativa). Por grupos farmacológicos, aumenta el uso de hipolipemiantes (27,4% versus 17%,  $p<0,05$ ), antidiabéticos (9,4% versus 5,4%,  $p<0,05$ ), antihipertensivos (30,9% versus 19,6%,  $p<0,05$ ), protectores gástricos (22% versus 19,1%,  $p=0,6$ ) y antidepresivos (26,5% versus 16,5%,  $p<0,05$ ), mientras que el uso de ansiolíticos disminuye (14,8% versus 21,4%,  $p<0,05$ ).

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Un estudio transversal publicado con anterioridad por nuestro grupo ya revelaba la altísima prevalencia de comorbilidades y de polimedcación en nuestra cohorte de pacientes con infección crónica por VIH<sup>(10)</sup>, más elevada aún que la descrita en otras series<sup>(11, 12)</sup>.

El objetivo principal del estudio actual era seguir la evolución durante 4 años de los pacientes previamente incluidos en el estudio transversal, para anali-

TABLA 4. PROPORCIÓN DE USO DE TRATAMIENTOS CONCOMITANTES POR GRUPOS FARMACOLÓGICOS.

	PREVALENCIA INICIO % (IC95%)	PREVALENCIA FINAL % (IC95%)	P
Hipolipemiantes	17% (12,6-22,4)	27,4% (21,8-32,9)	p<0,001
Antidiabéticos orales	5,4% (3,1-9,1)	9,4% (5,8-13,1)	p=0,008
Antihipertensivos	19,6%(15-25,3)	30,9% (25,2-36,7)	p<0,001
Antidepresivos	16,5%(12,2-21,9)	26,5% (21-32)	p<0,001
Ansiolíticos	21,4%(16,6-27,3)	14,8% (10,4-19,2)	p=0,036
Protectores gástricos	19,1%(15,4-25,8)	22% (16,8-27,1)	p=0,597
Metadona	5,4%(3,1-9,1)	8,9% (5,4-12,5)	p=0,021
<b>Alguna Medicación</b>	<b>69,2% (62,7-74,9)</b>	<b>71,3% (65,7-76,9)</b>	<b>p=0,636</b>

zar la incidencia de eventos adversos graves y de mortalidad. La tasa de mortalidad en nuestra cohorte es de 15/1000 pacientes año siendo las neoplasias la causa más frecuente de fallecimiento. Teniendo en cuenta la altísima prevalencia de tabaquismo (62,4%), dislipemia (37,9%) e hipertensión arterial (21,9%) al inicio del seguimiento, la incidencia de eventos cardiovasculares (11.8/1000 pacientes-año) durante el seguimiento no es tan elevada como cabría esperar, aunque sigue siendo mayor que la descrita en otras cohortes<sup>(13, 14)</sup>.

Knobel y col. han publicado recientemente datos relativos a comorbilidades en una amplia cohorte española de pacientes VIH (n=10.897) muy similar a la nuestra, con un largo tiempo de evolución de su infección (media de 15.8 años). Analizan la prevalencia de factores de riesgo y comorbilidades a finales del año 2014 y 4 años más tarde. Llama la atención respecto a nuestra cohorte una menor prevalencia de patología cardiovascular (4,7%) pese a una mayor prevalencia de los principales factores de riesgo, así como una menor prevalencia de patología ósea (2,8%). Esto posiblemente se deba a que en nuestra cohorte el porcentaje de ex-usuarios de drogas por vía parenteral

(UDVP) es considerablemente mayor (36,7% versus 59,2% en la nuestra) y que en dicha cohorte han sido más restrictivos en su definición de comorbilidad (sólo incluyen fracturas dentro de la patología ósea, no incluyen enfermedad arterial periférica dentro de patología cardiovascular...)<sup>(12)</sup>.

Los factores que en nuestra cohorte se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollar eventos (principalmente neoplasias, eventos cardiovasculares, ingresos no programados y exitus), son el sexo masculino, la edad, el tabaquismo (activo o pasado), el participar en un programa de deshabituación con metadona, la toma de tratamientos farmacológicos añadidos al TAR, un menor nivel de CD4+ y una CVP de VIH detectable, siendo la edad y el nivel basal de CD4+ los únicos factores que demuestran tener una relación estadísticamente significativa con el desarrollo de eventos en el análisis multivariante. Dichos factores son los clásicamente descritos como asociados al desarrollo de eventos no SIDA en pacientes con infección por VIH<sup>(15, 16)</sup>. No encontramos en nuestro trabajo sin embargo asociación entre la hepatopatía por VHC y el desarrollo de eventos como se ha demostrado en otras cohortes<sup>(15,17)</sup>, probablemente por

la elevadísima proporción de pacientes con negativización de carga viral de VHC. Tampoco encontramos asociación entre los factores de riesgo clásicos como diabetes, obesidad o dislipemia, pudiendo ser debido a un tamaño muestral insuficiente así como a una mayor influencia en nuestros pacientes del tabaquismo como factor de riesgo cardiovascular. La influencia del TAR en el desarrollo de eventos no se ha analizado en nuestro trabajo.

Si ya la toma de medicación concomitante al TAR era muy frecuente al inicio del estudio (hasta en el 69,2% de los pacientes), como cabía esperar, ésta aumenta a lo largo del seguimiento: la toma de antihipertensivos, antidiabéticos, hipolipemiantes y antidepressivos aumenta a lo largo de los 4 años. Sin embargo, la prevalencia de pacientes polimedicados se mantiene casi invariable (69,2% al inicio y 71% al final), de lo que se deduce que son los mismos pacientes, ya polimedicados al inicio del estudio, los que aumentan el número de tratamientos concomitantes durante el seguimiento. Lo mismo pasa con la prevalencia de las diferentes comorbilidades al inicio y al final del seguimiento; la mayoría de ellas aumentan (principalmente la hipertensión arterial y la dislipemia) sin que la prevalencia global de pacientes con comorbilidades aumente de forma significativa (pasa de un 73,2 a un 77,1%); es decir que son los mismos pacientes, ya complejos al inicio, los que van añadiendo comorbilidades.

La principal limitación de nuestro estudio es su carácter observacional. Además, a pesar de ser multicéntrico y de que la selección de pacientes haya sido aleatoria, dicha selección solo se llevó a cabo en algunas de las consultas de VIH de cada centro y no en todas. Como consecuencia, la población seleccionada tiene una infección por VIH ya de muchos años de evolución, en la que más de la mitad de los pacientes han adquirido la infección a través del uso de drogas por vía parenteral lo que resulta en una alta prevalencia de coinfección por VHC, de tabaquismo y

de consumo de fármacos psicótrópos así como de abuso de tóxicos, variable que no está recogida. Esto probablemente derive en una mayor prevalencia de comorbilidad y mayor incidencia de eventos graves respecto a cohortes de pacientes VIH de diagnóstico más reciente y con vía de adquisición mayoritaria a través de relaciones sexuales entre hombres. Otra de las limitaciones es que no hemos tenido en cuenta la influencia del tipo de tratamiento antirretroviral en el desarrollo de eventos clínicos graves, ya que el diseño del estudio no permitía tener en cuenta las pautas de tratamiento recibidas antes de la inclusión de los pacientes en el estudio.

Aún asumiendo sus limitaciones, nuestros datos no hacen más que resaltar la creciente complejidad de los pacientes con infección por VIH que vemos habitualmente en la consulta; esto, unido a la existencia de pautas antirretrovirales cada vez menos tóxicas y con índices de eficacia superiores al 95% hace necesario un cambio en la estrategia de seguimiento de estos pacientes. Una correcta identificación de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos debe ser una de las prioridades en nuestras unidades de VIH, con el fin de dedicarles un tiempo mayor en consulta y trabajar de forma coordinada multidisciplinar, médicos, enfermeras, farmacéuticos y otras especialidades. El objetivo, (en todos los pacientes pero más aún es los de mayor riesgo), debe ser un correcto control de los factores de riesgo cardiovascular, una buena adherencia al tratamiento (tanto al TAR como a otros tratamientos concomitantes) y una detección precoz de comorbilidades, principalmente neoplasias, todo ello sin descuidar, evidentemente, el buen control de la infección por VIH.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Merck Sharp & Dohme de España S.A. su colaboración para la elaboración de este manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008;372(9635):293-9.
2. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassini M, et al. Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis*. 2011;53(11):1130-9.
3. Patel R, Moore T, Cooper V, McArdle C, Perry N, Cheek E, et al. An observational study of comorbidity and healthcare utilisation among HIV-positive patients aged 50 years and over. *Int J STD AIDS*. 2016; 27(8):628-37.
4. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis*. 2011;53(11):1120-6.
5. Guaraldi G, Prakash M, Moecklinghoff C, Stellbrink HJ. Morbidity in older HIV-infected patients: impact of long-term antiretroviral use. *AIDS Rev*. 2014;16(2):75-89.
6. Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, Olshen RA, Olkin I, Sundaram V, et al. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8(3):e59551.
7. Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, Fux CA, Reiss P, Moranne O, et al. Data Collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. Cumulative and current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and development of chronic kidney disease in HIV-positive individuals with a normal baseline estimated glomerular filtration rate: a prospective international cohort study. *Lancet HIV*. 2016;3(1):e23-32.
8. Molas E, Luque S, Retamero A, Echeverría-Esnal D, Guelar A, Montero M, et al. Frequency and severity of potential drug interactions in a cohort of HIV-infected patients Identified through a multidisciplinary team. *HIV Clin Trials*. 2018;19(1):1-7.
9. Demessine L, Peyro-Saint-Paul L, Gardner EM, Ghosn J, Parienti JJ. Risk and cost associated with drug-drug interactions among aging HIV patients receiving combined antiretroviral therapy in France. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(3): ofz051.
10. García Gonzalo MA, Santamaría Mas MI, Pascual Tomé L, Iburguren Pinilla M, Rodríguez-Arrondo F. Cross sectional study of comorbidities and concomitant medications in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *Aten Primaria*. 2017;49(5):286-93.
11. Kendall CE, Wong J, Taljaard M, Glazier RH, Hogg W, Younger J, et al. A cross-sectional, population-based study measuring comorbidity among people living with HIV in Ontario. *BMC Public Health*. 2014;14:161.
12. Knobel H, Domingo P, Suarez-Lozano I, Gutierrez F, Estrada V, Palacios R, et al. VACH Cohort. Rate of cardiovascular, renal and bone disease and their major risks factors in HIV-infected individuals on antiretroviral therapy in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37(6): 373-9.
13. Boyd MA, Mocroft A, Ryom L, Monforte AD, Sabin C, El-Sadr WM, et al. Cardiovascular disease (CVD) and chronic kidney disease (CKD) event rates in HIV-positive persons at high predicted CVD and CKD risk: a prospective analysis of the D:A:D observational study. *PLoS Med*. 2017;14(11): e1002424.
14. Bijker R, Kumarasamy N, Kiertiburanakul S, Pujari S, Lam W, Chaiwarith R, et al. TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD) of IeDEA Asia-Pacific. Cardiovascular disease incidence projections in the TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD). *Antivir Ther*. 2019;24(4):271-9.
15. Masiá M, Padilla S, Moreno S, Barber X, Iribarren JA, Del Romero J, et al. Cohorte de la Red de Investigación en Sida (CoRIS). Prediction of long-term outcomes of HIV-infected patients developing non-AIDS events using a multistate approach. *PLoS One*. 2017;12(9): e0184329.
16. Luz PM, Bruyand M, Ribeiro S, Bonnet F, Moreira RI, Hessamfar M, et al. IPEC/FIOCRUZ Cohort and the Aquitaine ANRS C03 Study Group. AIDS and non-AIDS severe morbidity associated with hospitalizations among HIV-infected patients in two regions with universal access to care and antiretroviral therapy, France and Brazil, 2000-2008: hospital-based cohort studies. *BMC Infect Dis*. 2014;14:278.
17. Berenguer J, Rodríguez-Castellano E, Carrero A, Von Wichmann MA, Montero M, Galindo MJ, et al. GESIDA HIV/HCV Cohort Study Group. Eradication of hepatitis C virus and non-liver-related non-acquired immune deficiency syndrome-related events in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection. *Hepatology*. 2017;66(2):344-56.