

Superviviente de VIH y SIDA. Características de las personas con VIH que conocen su situación desde antes de la aparición del tratamiento antirretroviral de gran actividad

Vela Bernal, S; Ferrer Ribera, A; Oltra Sempere, MR; Pinto Pla, C; Belmonte Domingo, A; Bea Serrano, C; de Gracia León, A; Fuertes del Olmo, E; Ferrando Vilalta, R; Galindo Puerto, MJ

Hospital Clínico Universitario de Valencia

E-mail de correspondencia: sara.vela.b@gmail.com

RESUMEN

Introducción

Actualmente, el VIH puede considerarse como una enfermedad crónica, pero durante los años en los que no se disponía de un tratamiento antirretroviral (TAR) eficaz, la supervivencia tras el diagnóstico era corta. En la actualidad siguen asistiendo a las consultas hospitalarias muchos supervivientes de dicha época.

Objetivo

Determinar la prevalencia y conocer las características clínico-epidemiológicas de las personas diagnosticadas de infección por VIH (PDIVIH) de nuestra cohorte antes del 1997.

Material y método

Estudio observacional retrospectivo realizado en la cohorte de PDIVIH de un hospital terciario. Se consideraron supervivientes de larga evolución (SLE) aquellos pacientes diagnosticados desde 1983 hasta 1996, valorados en consultas externas al menos en una ocasión desde 2017 hasta 2018. Se revisaron los aspectos sociodemográficos, los relacionados con el VIH y las comorbilidades.

Resultados

De un total de 1.200 pacientes seguidos en nuestro centro, 402 fueron SLE, lo que representa una prevalencia de 33,5%. Los pacientes tenían una edad media de 54,15 ($\pm$ 6,16) años, de los cuales el 70,65% (284) eran hombres, con un tiempo medio de infección de 27,58 ($\pm$ 3,26) años, el 80,8% en estadio A y el 10,9% en C, al diagnóstico y con una mediana de tiempo en tratamiento de 25 años (RIQ (rango intercuartil): 23). Un 51,2% presentaba tres o más comorbilidades crónicas además del VIH. Un 53,7% tenía hábito tabáquico junto con dislipemia (45,5%) hipertensión arterial (24,9%) y diabetes mellitus (18,7%). Un 85,2% llevaba prescritos otros tratamientos además del TAR con una prevalencia de polifarmacia del 32,09%. Destacan los relacionados con el sistema nervioso (SN) (36%), tracto alimentario y metabolismo (22%) y sistema cardiovascular (19%).

Conclusión

Un tercio de las PDIVIH atendidas en nuestra consulta son SLE han tenido que adaptarse a grandes cambios relacionados con el VIH, especialmente a la mejoría de la perspectiva vital. Con la mayor supervivencia, el número de comorbilidades y co-tratamientos ha aumentado, especialmente los fármacos relacionados con el SN, lo que debe hacernos reflexionar sobre la necesidad de valorar adecuadamente aspectos neurocognitivos, ansiedad-depresión, así como los relacionados con estigma y discriminación. Todos estos aspectos son fundamentales para mejorar la calidad asistencial y su calidad de vida.

Palabras clave: VIH, comorbilidad, polifarmacia.

HIV and AIDS survivors. Characteristics of people with HIV who knew their situation before the appearance of highly active antiretroviral treatment (HAART)

ABSTRACT

Introduction

Currently, HIV can be considered as a chronic disease, but during the years when there was no effective antiretroviral treatment (ART), the short survival stood out. At present, many survivors of that time continue to attend hospital outpatient clinics.

Objective

To know the clinical-epidemiological characteristics of people with HIV diagnosed before 1997 of our cohort.

Material and methods

Retrospective observational study conducted in a tertiary hospital.

Long-term survivors (LTS) was defined as those patients diagnosed from 1983 to 1996, assessed in outpatient clinic at least once from 2017 to 2018. Sociodemographic aspects related to HIV and comorbidities were reviewed.

Results

Of a total of 1,200 patients followed up in our center, 402 were LTS, which means a prevalence of 33.5%. The patients had a mean age of 54.15 ($\pm$ 6.16) years, which 70.65% (284) were men with a mean infection time of 27.58 ($\pm$ 3.26) years, under stages A (80, 8%) and C (10,9%) and with a median of time under treatment of 25 (IQR: 23) years. 51.2% suffered three or more chronic comorbidities in addition to HIV. 53.7% had smoking habit along with dyslipidemia (45.5%), hypertension (24.9%) and diabetes mellitus (18.7%). 85.2% were prescribed other treatments in addition to ART with a prevalence of 32.09% polypharmacy. Stand out the treatments related to the nervous system (36%), alimentary tract and metabolism (22%) and cardiovascular system (19%).

Conclusion

A third of the PDIVIH attended in our consultation are SLE, they have had to adapt to major changes related to HIV, especially to the improvement of the vital perspective. With the longer survival, the number of comorbidities and co-treatments has increased, especially drugs related to NS, which should make us reflect on the need to adequately assess neurocognitive aspects, anxiety-depression, as well as those related to stigma and discrimination. All these aspects are essential to improve the quality of care and the quality of life of our patients.

Keywords: HIV, comorbidity, polypharmacy.

INTRODUCCIÓN

Actualmente el VIH puede considerarse una enfermedad crónica; sin embargo, durante muchos años, antes de la introducción y el uso generalizado de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en 1996, la supervivencia para las personas infectadas con VIH era escasa.

Los tratamientos se dirigían hacia el manejo de los síntomas o infecciones oportunistas y la esperanza de vida se estimaba entre los 3 y 5 años tras el diagnóstico [1, 2].

Tras la introducción del TARGA el pronóstico de las personas que vivían con VIH mejoró de forma significativa. De hecho, las PDIVIH después de 1996 tienen una evolución muy diferente a la de aquellas que no dispusieron de TARGA [3]. En este contexto se crea el concepto de superviviente de larga evolución (SLE), en el que se incluyen los SLE pre-TARGA siendo aquellas PDIVIH antes del 1996, SLE post-TARGA correspondería a PDIVIH a partir de 1996 y que conviven con el VIH más de 10 años sin excluir aquellos que han adquirido la infección por transmisión perinatal [4, 5].

Existen pocos datos concretos sobre los SLE pre-TARGA cuyas características pueden diferir de las de personas con mismo perfil, pero con un diagnóstico en la época post-TARGA. Por otro lado, no hay en nuestro país datos sobre la prevalencia de los SLE.

El objetivo de este estudio es doble: por un lado determinar la prevalencia y por otro conocer las características clínico-epidemiológicas, especialmente las comorbilidades y la utilización de fármacos no antirretrovirales, de las personas diagnosticadas de infección por VIH antes del 1997 (SLE pre-TARGA) seguidos en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínico Universitario de Valencia, con el fin de comprender en qué situación se encuentran y qué factores hacen que esta subpoblación necesite consideraciones especiales.

SUJETOS Y MÉTODO

Se trata de un estudio observacional retrospectivo llevado a cabo dentro de la Unidad de Enfermedades Infecciosas (UEI) del Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV) [6].

Los datos de la población estudiada fueron extraídos desde el sistema de información clínico-asistencial Orion-Clinic, así como de la historia clínica electrónica AC&H® (acrónimo de AdvanCedHIV). Se recogieron datos de aquellos PDIVIH desde agosto de 1983 hasta el 31 de diciembre de 1996, y que fueron visitados en consultas externas al menos una vez entre el 1 de enero de 2017 y el 31 de diciembre de 2018.

Se analizaron las características clínicas y demográficas basales de la cohorte, incluido el sexo, la edad en el momento del diagnóstico, la vía de transmisión, el estadio CDC al diagnóstico y el estadio CDC actual; el recuento inicial y último de células CD4, así como el CD4 nadir; el tiempo con tratamiento antirretroviral, las líneas recibidas, las distintas pautas (monoterapia, biterapia, TARGA) y el grupo de fármacos administrados en las pautas (inhibidores de la proteasa (IP), inhibidores de la transcriptasa inversa análogos (ITIAN) y no análogos (ITINN) e Inhibidor de la transferencia de cadenas de la integrasa (INSTI)).

Se registraron las comorbilidades presentes hasta el momento como son la coinfección con el virus de la hepatitis C (VHC) y virus hepatitis B (VHB), dislipemia, hipertensión arterial (HTA) definida según las guías europeas [7], esteatosis hepática o cirrosis objetivada en prueba de imagen o Fibroscan, osteoporosis u osteopenia objetivada por densitometría ósea (DXA) según criterios de la OMS [8], lipodistrofia, neoplasia no definitiva de SIDA [9], enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) por criterios clínicos o espirometría, enfermedad renal crónica (ERC) [10], enfermedad arterial periférica crónica, episodio de accidente cerebrovascular, necrosis aséptica de cadera e

insuficiencia cardíaca. Por último, se calcularon índices relacionados con la comorbilidad y mortalidad como son el “Veterans Aging Cohort Study Index” (VACS) ^[11] y el índice de Charlson ^[12].

Los tratamientos crónicos pautados en el momento de la obtención de datos se clasificaron según el Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC) utilizado por la Agencia Española del de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ^[13].

Con los datos extraídos se realizó un análisis descriptivo con el paquete estadístico Stata versión 15.0.

RESULTADOS

En la actualidad, nuestra cohorte está formada por 1.200 pacientes de los cuales 402 cumplían criterios de SLE pre-TARGA, lo que representa una prevalencia del 33,5% (IC95%: 30,8-36,2). La población estudiada presentaba una edad media de 54,15 ($\pm$ 6,16) años, los cuales 70,65% (284) eran hombres. La vía de transmisión más frecuente fue la relacionada con la administración de drogas vía parenteral (65%, n: 225) seguida de las relaciones sexuales heterosexuales (19,4%, n: 78) y las relaciones homosexuales (13,7%, n: 55). Se constató un tiempo medio de infección de 27,58 ($\pm$ 3,26) años.

El estadio CDC mayoritario objetivado al diagnóstico fue A con un total de 325 (80,8%) pacientes seguido de 44 (10,9%) personas en estadio C al diagnóstico y en menor medida B con 26 (6,5%) pacientes. Actualmente los estadios CDC B y C se han visto incrementado hasta alcanzar una proporción del 22,9% (88) y 21,1% (85) respectivamente.

La mediana de tiempo que nuestra cohorte ha estado bajo tratamiento desde el diagnóstico es de 25 (RIQ (rango intercuartil): 23) años, con una mediana de líneas de tratamiento de 7 (RIQ: 6). El 19,4% (78) de nuestros pacientes han llevado una pauta de tratamiento en monoterapia y el 17,4% (70) de biterapia. De las TAR pautadas y analizadas a lo largo del tiempo se objetiva que un 77,36% (311) de éstas, conte-

nían un IP siguiéndoles en una proporción similar la pauta con INSTI (65,4%, n: 263) y ITINN (64,2%, n: 258). (Tabla 1)

Respecto al estado inmunoviroológico objetivamos un aumento de los CD4 registrados a lo largo del tiempo, obteniendo una media de 367 ($\pm$ 272) CD4+/mm³ durante el primer tratamiento hasta una media actual de 688 ($\pm$ 349) CD4+/mm³ con una carga viral indetectable (19 copias/ml, RIQ: 0).

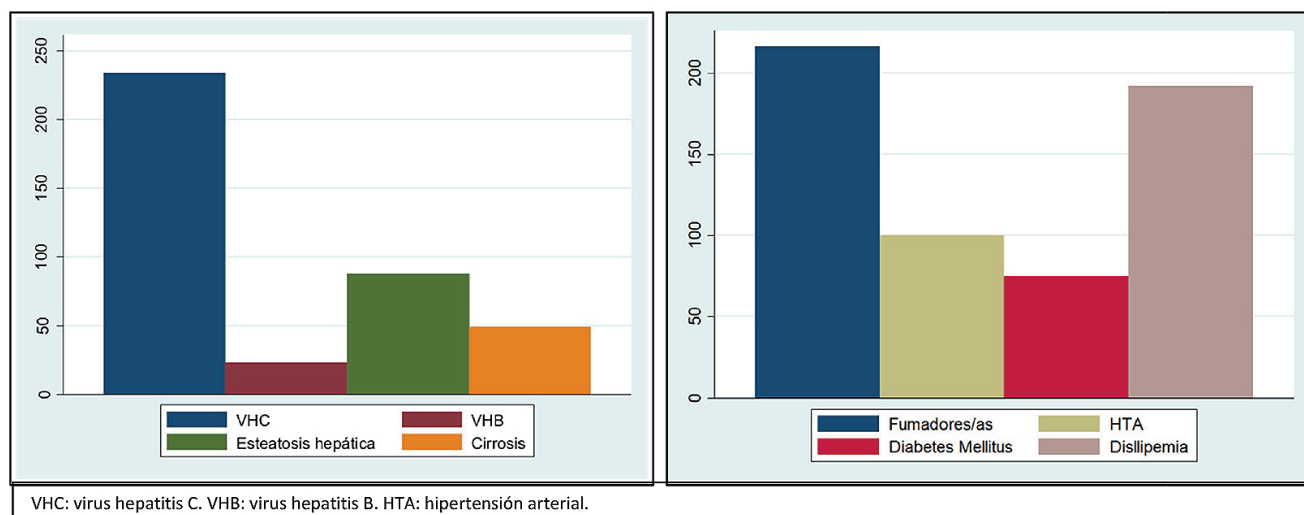
Se analizaron las comorbilidades presentes en nuestra cohorte observando que aproximadamente la

TABLA 1.

Características basales de la población estudiada	
Sujetos (n)	402
Edad (x, $\pm$ SD)	54,15 ($\pm$ 6,16)
Hombres (n, %)	284 (70,65%)
Vía de transmisión (n, %)	UDVP: 225 (56%)
	HTSX: 78 (19,4%)
	HO/BI: 55 (13,7%)
Tiempo infección VIH (años) (x, $\pm$ SD)	27,58 ($\pm$ 3,26)
Estadio CDC al dx (n, %)	A: 325 (80,8%)
	B: 26 (6,5%)
	C: 44 (10,9%)
Estadio CDC actual (n, %)	A: 222 (55,2%)
	B: 88 (22,9%)
	C: 85 (21,1%)
TAR y Control inmunoviroológico	
Tiempo TAR (años) (mediana, RIQ)	25 (23)
Líneas TAR (mediana, RIQ)	7 (6)
Monoterapia (n, %)	78 (19,4%)
Biterapia (n, %)	70 (17,4%)
Pauta con IP (n, %)	311 (77,36%)
Pauta con NNRTI (n, %)	258 (64,2%)
Pauta con INSTI (n, %)	263 (65,4%)
CD4 nadir (x, $\pm$ SD)	230 ($\pm$ 202)
CD4 1er TAR (x, $\pm$ SD)	367 ($\pm$ 272)
Últimos CD4 (x, $\pm$ SD)	688 ($\pm$ 349)
Última CV (mediana, RIQ)	19 (0)

SD: desviación estándar. TAR: tratamiento antirretroviral. RIQ: rango intercuartil. IP: inhibidores de la proteasa. NNRTI: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos. INSTI: Inhibidor de la transferencia de cadenas de la integrasa. CV: carga viral

GRÁFICOS 1 Y 2.



mitad (51,2%, n: 206) sufría tres o más comorbilidades crónicas además de la infección por VIH.

En cuanto a patología hepática, hasta un 58,2% (234) de pacientes presentaba coinfección por VHC y un 5,7% (23) por VHB; esteatosis y cirrosis hepática un 23,6% (88) y 13,1% (49) respectivamente. Destaca la frecuencia registrada de factores de riesgo cardiovascular, ya que al menos un 53,7% (216) presentaba hábito tabáquico, un 45,5 % (183) dislipemia, un 24,9% (100) hipertensión y un 18,7% (75) diabetes mellitus. (Gráficos 1 y 2). La distribución del resto de las comorbilidades registradas se detalla en la tabla y gráfico 3.

Tras todo ello se analizaron índices relacionados con la mortalidad como son el índice de Charlson con una mediana de puntuación de 2 y con rango intercuartílico (1-6) que abarca desde una supervivencia del 95,87% hasta una supervivencia del 2,25% a los 10 años. Así mismo, también se calculó el índice VACS con una mediana de 23 (RIQ: 15-33) lo que se traduciría en un 8,3% de probabilidad predicha de muerte por cualquier causa a los cinco años.

En el análisis de co-tratamientos crónicos registrados, se observó como prácticamente la mayoría de nuestra muestra (85,2%) llevaba prescrita otros tratamientos no relacionados con la terapia antiretroviral.

GRÁFICO 3.

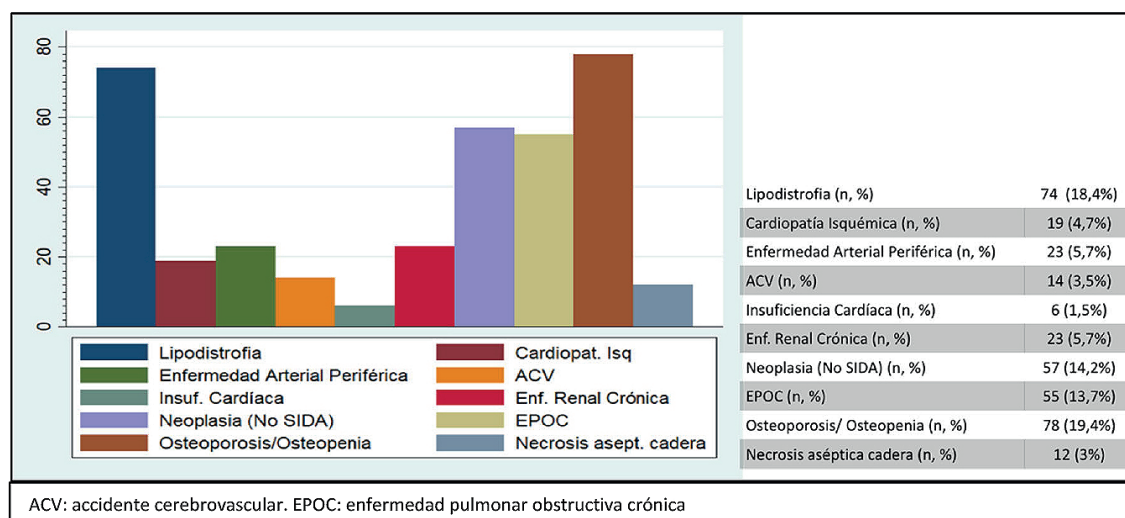
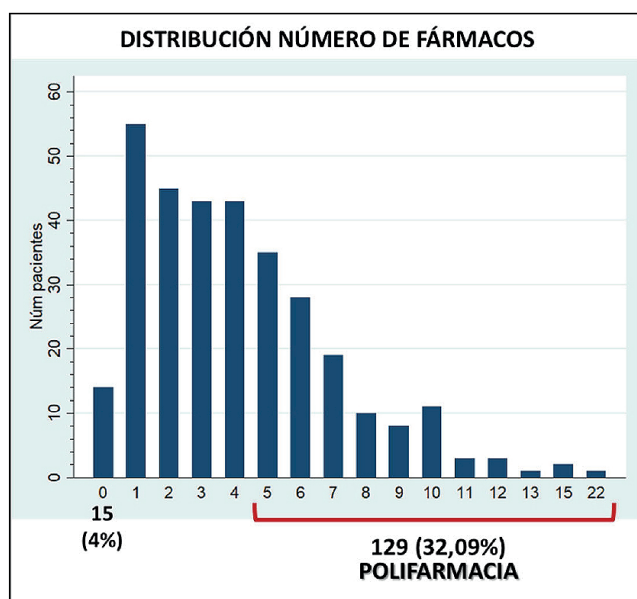


GRÁFICO 4.



Si consideramos como polifarmacia la prescripción de 5 o más tratamientos en un mismo paciente ^[14], se objetiva en un 32,09% (129) de la misma. (Gráfico 4)

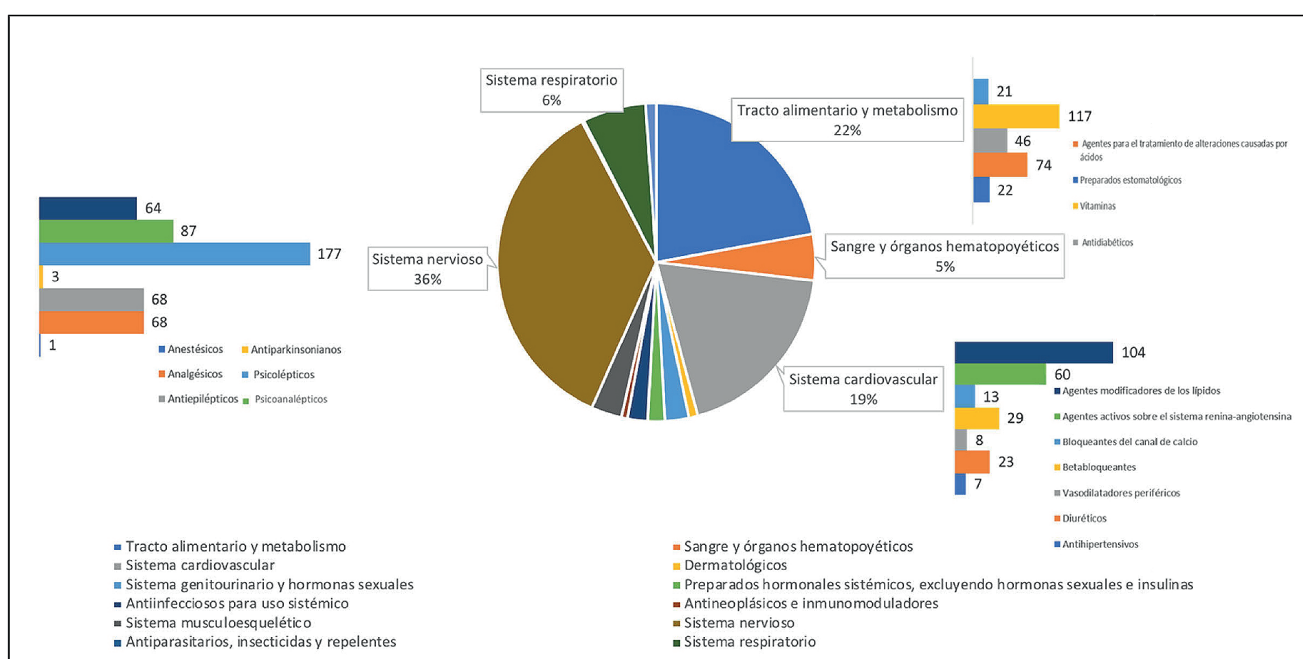
En cuanto al tipo de fármacos prescritos observamos una mayor frecuencia de los fármacos relacionados con el sistema nervioso (36%) donde se incluyen en su mayoría los psicópticos (33,03%, n:177) y psicoanalépticos (21,6%, n:87). En segundo lugar, el grupo de fármacos relacionados con el tracto alimen-

tario y metabolismo (22%) siendo en su mayoría vitaminas las prescritas (29,1%, n:117). Y como último grupo predominante, los relacionados con el sistema cardiovascular (19%), destacando la prescripción de agentes modificadores de los lípidos (25,87%, n:104) y los agentes activos sobre el sistema renina-angiotensina (14,92%, n:60). (Gráfico 5)

DISCUSIÓN

Nuestro estudio, hasta nuestro conocimiento, es el primero que ofrece datos sobre cuál es la prevalencia de las personas con VIH supervivientes de larga evolución pre-TARGA en España. Además, pone de manifiesto las características basales de este subgrupo de pacientes que ha podido superar una época en la historia del VIH donde la efectividad de los tratamientos era escasa frente a la alta tasa de efectos adversos que éstos mismos producían y la elevada mortalidad inicial. No solo la baja efectividad del tratamiento influía en el pronóstico de estos pacientes, una mayor estigmatización de la enfermedad, tanto en la comunidad como la auto-percibida, han influido en la forma de utilización del sistema sanitario, la adherencia al tratamiento y el bienestar y calidad de vida de las personas con VIH ^[15].

GRÁFICO 5.



La mejoría de la efectividad y tolerabilidad de los fármacos y de la adherencia a los regímenes de TAR han contribuido a un manejo más efectivo de la enfermedad, aumentando los niveles de CD4, controlando la carga viral y reduciendo el riesgo de adquirir infecciones oportunistas, lo que conduce a una mejoría de la supervivencia.

Por todo esto, aunque existen múltiples perfiles de pacientes con VIH, lo que observamos es que, en general, la edad media de los que acuden a las consultas está aumentando, y con ello el número de comorbilidades y necesidad de fármacos no antirretrovirales. Todo esto, hace necesario un abordaje multidisciplinario, y una adaptación de los protocolos de seguimiento, para ofrecer una atención personalizada y garantizar una atención continuada de calidad ^[16].

Nuestro estudio pone de manifiesto una elevada proporción de pacientes con diversos factores clásicos de riesgo cardiovascular.

Si comparamos nuestros datos con respecto a los publicados en la cohorte europea POPPY encontramos una tendencia a observar el mismo tipo de comorbilidades, pero con menor prevalencia global. La cohorte Europea POPPY aporta datos de 1.073 pacientes VIH que reciben atención médica en el Reino Unido e Irlanda observa índices inferiores de dislipemia (27,3%), hipertensión (21,3%) y diabetes mellitus tipo 2 (5,8%) con respecto a nuestra cohorte, estos datos podrían guardar relación con el tiempo de evolución de la infección VIH, ya que los integrantes de nuestra cohorte presentan un tiempo de evolución con el VIH de 27,58 años frente a los 13,2 años de los pacientes integrantes de la cohorte POPPY ^[17].

Sin embargo, si comparamos nuestros datos con los de cohortes centradas en pacientes supervivientes del VIH como la del Royal Adelaide Hospital objetivamos que las prevalencias de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) se superponen a las observadas en nuestra muestra, una prevalencia de dislipemia del 48%, hipertensión 24% y diabetes mellitus

del 14% frente un 45,5%, 24,9% y 18,7% respectivamente. En ambas cohortes se objetiva un Charlson de 2 como índice relacionado con la comorbilidad y mortalidad ^[18].

Dos grandes estudios de cohortes con PDIVIH VIH y pacientes sin VIH de características demográficas y conductuales similares demuestran asociaciones robustas entre el VIH y el infarto agudo de miocardio (IAM). En el primero, realizado en la cohorte Kaiser Permanente, Silverberg et al emparejaron 230.000 personas sin VIH con 22.081 PDIVIH informando un riesgo del 44% adicional de IAM entre PDIVIH con respecto a los controles. Así mismo, observa como una intervención adecuada y tratamiento precoz, evitando CD4 nadir por debajo de 500, equipararía la incidencia a la población general ^[19].

Resultados similares se objetivaron en la cohorte de envejecimiento en veteranos (VACS) donde los veteranos afectados de VIH tenían un 48% más de probabilidades de sufrir un IAM con respecto a su grupo comparativo no VIH. Esta asociación se mantuvo significativa incluso entre los veteranos que mantenían una supresión viral (CV<500copias/ml) en el tiempo ^[20].

Esto nos debe hacer reflexionar sobre el riesgo cardiovascular incrementado que tienen las PDIVIH que las hace más vulnerables a sufrir un evento cardiovascular, siendo fundamental el realizar una valoración, tratamiento y seguimiento adecuado de los factores de riesgo modificables y/o tratables, junto con un diagnóstico e inicio de tratamiento antirretroviral lo más precoz posible.

El número de comorbilidades se traduce en una elevada prevalencia de polifarmacia en este subgrupo de pacientes. Cuanto mayor es el número de fármacos que toma el paciente, mayor es el riesgo de efectos adversos y de interacciones lo que conlleva a peores resultados en términos de salud, hospitalización y mortalidad ^[21].

Los datos respecto a la polifarmacia obtenidos presentan cifras similares publicadas en otros estu-

dios como los de la cohorte MACS, donde está presente en un 18.6% de los participantes, cifra algo más baja con respecto a nuestro estudio probablemente en relación con la edad media de los integrantes (46) con respecto a la de nuestra cohorte (54,15) ^[22].

Siendo coherente con la prevalencia de comorbilidades registradas, objetivamos una elevada proporción de co-tratamientos relacionados con el tratamiento de FRCV como son los agentes modificadores de lípidos y los agentes activos sobre el sistema renina-angiotensina, cifras que también se ven reflejadas en la citada cohorte MACS. Si pasamos a los fármacos de Sistema Nervioso, en dicha cohorte se destaca la alta prevalencia de antidepresivos prescritos en su población (23%), hecho que también objetivamos en nuestra cohorte con un uso relativamente alto de psicofármacos y psicoanalépticos. Esto podría estar en relación en la prevalencia de depresión como complicación neuropsiquiátrica más común en pacientes VIH, con una prevalencia estimada de hasta un 42% ^[23]. Otro factor que podría estar en relación podría ser la alta tasa de fatiga crónica registrada en algunos estudios como los de Barroso et al. donde observa una relación positiva entre los síntomas de ansiedad y depresión con el aumento de fatiga crónica y ésta su vez provocaban una interferencia en la vida social, diaria, familia y trabajo entre los pacientes estudiados ^[24].

Por último, hay algunas limitaciones en nuestro estudio que deben considerarse. En primer lugar, no todas las comorbilidades registradas requerían un diagnóstico clínico, y algunas consistían más en síntomas o tratamientos que en enfermedades reales. Aunque no existe una lista uniforme de comorbilidades y condiciones médicas para definir la multimorbilidad, la lista de comorbilidades consideradas en nuestro estudio intenta capturar el amplio espectro de condiciones que afectan a las PDIVH. Sin embargo, el uso de una lista más estandarizada de condiciones y criterios para la determinación de la presencia de dichas co-

morbilidades podría haber proporcionado un conjunto más uniforme de comorbilidades y resultados más replicables.

En segundo lugar, el registro de fármacos se realizó analizando los fármacos prescritos en la receta electrónica asumiendo un adecuado grado de adherencia terapéutica, que en ocasiones podría haber sido variable.

Por último, hay que destacar las limitaciones propias de un estudio retrospectivo como son las pérdidas en el seguimiento y las dificultades para acceder a las historias clínicas no electrónicas. Aquellos pacientes que hayan perdido el seguimiento por cambios de domicilio, no adherencia al seguimiento hospitalario o el difícil acceso al mismo, hacen que se pierda información probablemente de aquellos con peor situación clínica y su efecto se vea reflejado en términos de mortalidad y/o comorbilidad.

CONCLUSIÓN

En conclusión, un tercio de las personas con VIH en seguimiento serían supervivientes de larga evolución de la era pre-TARGA. Este estudio presenta como los pacientes diagnosticados en la época de los noventa han tenido que adaptarse psicosocialmente a los nuevos avances frente al VIH. Al aumentar la eficacia de los TAR consecuentemente aumenta la esperanza de vida y, con ello, la aparición de comorbilidades en este subgrupo de pacientes. Hay que destacar las relacionadas con los FRCV, tanto por su frecuencia como por el número de fármacos pautados de forma crónica y con ello la polifarmacia. La alta incidencia de tratamientos relacionados con el sistema nervioso central debe hacernos reflexionar sobre la necesidad de una valoración neurocognitiva y seguimiento de salud mental adecuados.

Con todo ello, son necesarios más estudios basados en la evidencia que profundicen en la relación VIH, comorbilidad, polifarmacia y envejecimiento pa-

ra ofrecer una mayor calidad asistencial y mejorar la calidad de vida de las PDIVIH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Feinberg MB. Changing the natural history of HIV disease. *Lancet*. 1996;348(9022):239–46.
2. Vergis EN, Mellors JW. Natural history of HIV-1 infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2000;(14(4):809–25.
3. Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 119–29.
4. Krentz HB, John Gill M. Long-term HIV/AIDS survivors: patients living with HIV infection retained in care for over 20 years. What have we learned? *Int J STD AIDS*. 2018; 29(11):1098–105.
5. McNeil T, Rowe E. ‘Looking after the survivors’: the health of a cohort of long term HIV Patients 25 years on. *Intern Med J*. 2019; 49(5): 592–7.
6. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. Memoria 2017 Departament de Salut de València Clínica La Malva-Rosa . Valencia. 2017. Disponible en: <http://clinicomalvarrosa.san.gva.es/memorias-departamento> (consulta julio 2020)
7. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39 (33):3021–104. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/33/3021/5079119> (consulta julio 2020)
8. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA*. 2001. 285(6): 785–95.
9. Santos J, Valencia E, Panel de expertos del Grupo de estudio del Sida y del Plan Nacional del Sida. Guía de práctica clínica sobre los Tumores no definitivos de Sida e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Disponible en: <http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2014-TumoresNoDefinitivosSIDA.pdf> (consulta julio 2020)
10. Gorostidi M, Santamaeria R, Alcazar R, et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014; 34(3):273–424. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-X0211699514054048> (consulta julio 2020)
11. Marquine MJ, Montoya J, Umlauf A, et al. The Veterans Aging Cohort Study (VACS) index and neurocognitive change: a longitudinal study. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(5):694–702.
12. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - Industria - Etiquetado y prospecto - Medicamentos y conducción - Listados de principios activos por grupos ATC y decisiones relativas a la incorporación del pictograma de la conducción. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cuidadania/medicamentos-y-conduccion/> (consulta julio 2020)
14. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, et al. What is polypharmacy?. A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):230.
15. Chambers LA, Rueda S, Baker DN, et al. and The Stigma Review Team. “Stigma, HIV and health: a qualitative synthesis”. *BMC Public Health*. 2015;15 (1): 848.
16. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study *Lancet Infect Dis*. 2015; 15(7):810–18.
17. De Francesco D, Verboeket SO, Underwood J, et al. Patterns of co-occurring comorbidities in people living with HIV. *AIDS*. 2019;33(12):1871–880.
18. McNeil T, Rowe E. Looking after the survivors: the health of a cohort of long-term human immunodeficiency virus patients 25 years on. *Intern Med J*. 2019;49(5):592–7.
19. Silverberg MJ, Leyden WA, Xu L, Horberg MA, et al. Immunodeficiency and risk of myocardial infarction among HIV-positive individuals with access to care. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 ; 65(2):160–6.
20. Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Int Med*. 2013;4:1–9.
21. Guaraldi G, Malagoli A, Calcagno A, et al. The increasing burden and complexity of multi-morbidity and polypharmacy in geriatric HIV patients: a cross sectional study of people aged 65 - 74 years and more than 75 years. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):99.
22. Ware D, Palella FJ Jr, Chew KW, et al. Prevalence and trends of polypharmacy among HIV-positive and -negative men in the Multicenter AIDS Cohort Study from 2004 to 2016. *PLoS One*. 2018;13(9):e0203890.
23. Nanni MG, Caruso R, Mitchell AJ, et al. Depression in HIV infected patients: a review. *Curr Psychiatr Rep*. 2015; 17(1): 530.

24. Barroso J, Harmon JL, Madison JL, et al. Intensity, chronicity, circumstances, and consequences of HIV-related fatigue: a longitudinal study. Clin Nurs Res. 2014;23(5):514-28.