

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

Mortalidad en pacientes infectados por el VIH

Área Oeste de Valladolid



Universidad de Valladolid

Trabajo de fin de Grado
Grado en Medicina

Marta Sanz Alba
Tutor: Pablo Bachiller Luque

Junio de 2018

INDICE

1. Introducción	1
1.1 Justificación.....	2
1.2 Hipótesis.....	2
1.3 Objetivos.....	3
1.3.1 Objetivo principal.....	3
1.3.2 Objetivos secundarios.....	3
2. Material y Métodos / Metodología.....	4
2.1 Diseño del estudio.....	4
2.2 Población de estudio.....	4
2.3 Variables analizadas.....	5
2.4 Plan de análisis.....	8
2.4.1 Obtención de la información.....	8
2.4.2 Tratamiento de la información.....	8
2.4.3 Estadística descriptiva.....	9
2.4.4 Análisis.....	9
2.5 Aspectos éticos.....	10
2.6 Búsqueda bibliográfica.....	10
3. Resultados.....	10
4. Discusión.....	15
5. Conclusiones.....	18
6. Agradecimientos.....	18
7. Bibliografía	18

Abreviaturas:

VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana	DM	Diabetes Mellitus
TARGA	Tratamiento antirretroviral de gran actividad	HTA	Hipertensión arterial
TAR	Tratamiento de gran actividad	ER	Enfermedad renal
VHC	Virus de la Hepatitis C	Ca	Cáncer
VHB	Virus de la Hepatitis B	LH	Linfoma de Hodgkin
UDI	Usuario de drogas por vía intravenosa	CHC	Carcinoma Hepatocelular
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>	VHS	Virus del herpes simple
CV	Carga vírica	Kpas	Kilo pascales

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) ha pasado a ser uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial.

Desde 1996, tras el descubrimiento y el uso extendido de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA) en los sistemas sanitarios desarrollados, la incidencia de enfermedades defensoras de SIDA y su mortalidad correspondiente han disminuido de forma considerable.¹

Con ello cabría esperar que la tasa de supervivencia de pacientes VIH se igualara a la de la población general, ajustada por edad y sexo, no obstante, aún habiéndose logrado una evidente aproximación², esto sigue sin conseguirse, observándose todavía un exceso de mortalidad en estos pacientes³.

El uso del TARGA ha hecho que se observe a lo largo de estos años un cambio en el espectro de manifestaciones clínicas en pacientes portadores de la infección, así como de las causas de su mortalidad.

Este espectro de manifestaciones clínicas del VIH en nuestro medio está matizado por la principal vía de adquisición del VIH en España en el inicio de la epidemia: siendo en su mayoría pacientes Usuarios de drogas por vía intravenosa (UDI), muchas de estas manifestaciones habría que atribuirles a la comorbilidad (drogodependencia, coinfección con Virus de la Hepatitis C, etc).⁴

1.1 Justificación

La evaluación de la mortalidad en pacientes infectados por VIH en nuestro medio constituye una iniciativa que procura la identificación de las causas de muerte, y de las variables que influyen en estas, en estos pacientes, con el fin de tenerlas en consideración en el punto de partida del manejo clínico de los individuos, para el mayor control de sus factores de riesgo, disminuyendo su incidencia y logrando mayores tasas de supervivencia.

1.2 Hipótesis

El uso de TARGA en nuestra cohorte de pacientes infectados por el VIH ha cambiado el espectro de causas de mortalidad, pasando a un segundo término las causas propiamente derivadas de la inmunodepresión, categorizadas como *SIDA*.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo principal

Análisis descriptivo de las causas de mortalidad y las características clínicas y socioepidemiológicas de los pacientes infectados de VIH en nuestra región fallecidos entre los años 2009 y 2017, años en los cuales el uso de TARGA estaba generalizado.

1.3.2 Objetivos secundarios

1. Analizar la influencia de las distintas variables en estas causas de mortalidad.
2. Valorar asociación entre la presencia de *SIDA* al diagnóstico con el tiempo de supervivencia.⁵
3. Estudiar asociación entre presencia de *SIDA* al diagnóstico y mortalidad de causa *SIDA*.
4. Analizar específicamente las causas de muerte por *SIDA* con la falta de TARGA o de su adherencia, así como con las cargas víricas de cada paciente.
5. Relacionar las diferentes vías de adquisición de la enfermedad con la causa de mortalidad hepática.
6. Analizar la frecuencia de la etiología cardiovascular, comparándola con estudios previos^{6 7 8}.
7. Comparar la prevalencia de causa de muerte por suicidio con la población general española y con la descrita en estudios previos con la de nuestra cohorte.⁹
8. Analizar el consumo de tabaco, alcohol y otros tóxicos entre los pacientes fallecidos.
9. Describir la relación de cada uno de los sexos y la edad media de defunción de la muestra, comparándola con la información obtenida del

Centro Nacional de Epidemiología (Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación) en los que se veía una clara predominancia de varones sobre mujeres en mortalidad en pacientes VIH en el año 2015¹⁰.

10. Descripción y relación de diferentes características sociodemográficas en la población estudiada.

2. MATERIAL Y METODOS/ METODOLOGÍA

2.1 Diseño del estudio

Considerando las hipótesis previamente descritas, se diseñó un estudio observacional descriptivo, transversal, de periodo, retrospectivo de asociación cruzada.

2.2 Población de estudio

Población diana: pacientes infectados con el VIH.

Población de estudio: pacientes infectados por el VIH pertenecientes al área sanitaria oeste de Valladolid, fallecidos entre los años 2009 y 2017.

Tabla 1: Criterios de inclusión y exclusión de la población de estudio.

Inclusión	Pacientes VIH fallecidos en esta área.
Exclusión	Pacientes VIH fallecidos en esta área a cuyas historias clínicas no hemos podido acceder, o aquellos que fueron trasladados de centro durante el transcurso de su evolución clínica.

Muestra: se incluyeron en el análisis un total de 52 pacientes infectados por el VIH pertenecientes al área sanitaria oeste de Valladolid, fallecidos entre los años 2009 y 2017, que cumplían los criterios de inclusión.

Muestreo: no aleatorio de casos consecutivos.

2.3 Variables analizadas:

El criterio de inclusión de cada variable se hizo en función de la suficiente significación clínica que esta podría conllevar con el desenlace final del paciente. Las variables analizadas fueron las siguientes (tabla 2).

Epidemiológicas: fecha de nacimiento, fecha de defunción, edad de defunción, sexo, nacionalidad, entorno social, nivel de estudios.

Características de la infección: fecha de diagnóstico, tiempo de infección, práctica de riesgo, categoría CDC, presencia o no de enfermedad definitoria de SIDA al diagnóstico, nadir de CD4, último recuento de CD4, último recuento de carga viral, TAR actual y TAR pasado, tiempo de TAR, adherencia a tratamiento y adherencia a consulta.

Características clínicas: presencia o no de VHC, VHB, cirrosis, DM, HTA, enfermedad renal, neoplasias previas, toxicomanía, dislipemia, eventos cardiovasculares, patología psiquiátrica, consumo de alcohol y tabaco.

Características del fallecimiento: causa y lugar de *exitus*.

Tabla 2: Variables analizadas.

variable	Definición	Tipo	Código
Fecha de nacimiento	Día, mes y año	Fecha	No procede
Fecha de defunción	Día mes y año	Fecha	No procede
Edad de defunción	Tiempo de vida en años de cada paciente	Cuantitativa continua	No procede.
Sexo	Característica fenotípica del paciente	Cualitativa nominal dicotómica	0: varón 1: mujer
Nacionalidad	País de procedencia del individuo.	Cualitativa nominal categórica	0: española; 1: europea no española 2: africana 3: americana 4: otra 5: no consta
Entorno social	Lugar de residencia del paciente.	Cualitativa nominal categórica	0: Domicilio; 1: comunidad; 2: indigencia; 3: no consta.
Nivel de estudios	Grado de institución.	Cualitativa ordinal	1: primarios 2: secundarios 3: superiores 4: no consta

Fecha de diagnóstico	Fecha en año.	Cuantitativa continua	No procede
Tiempo de infección	Tiempo en años.	Cuantitativa continua	No procede
Práctica de riesgo	Vía de transmisión.	Cualitativa nominal categórica	0: UDI 1: heterosexual 2: homosexual 3: vertical 4: transfusión 5: otros/desconocido
Categoría CDC	Grado de severidad de la infección VIH, según la clasificación CDC de 1993	Cuantitativa ordinal	1: A1; 2: A2; 3: A3; 4: B1; 5: B2; 6: B3; 7: C1; 8: C2; 9: C3
SIDA al diagnóstico	Presencia o no de enfermedad definitoria de SIDA en el diagnóstico de la infección VIH.	Cualitativa nominal	0: no 1: si 2: desconocido
NADIR	Mínimo recuento CD4 objetivado.	Cuantitativa continua	No procede
CD4	Último recuento CD4 antes de su fallecimiento	Cuantitativa continua	No procede
CV	Último recuento de carga viral objetivado, considerándose un valor inferior a 50 copias/ml como indetectable	Cuantitativa continua	No procede
TAR actual	Toma de tratamiento antirretroviral en el momento actual.	Cualitativa nominal dicotómica	0: no 1: si
TAR pasado	Toma de tratamiento antirretroviral previamente.	Cualitativa nominal dicotómica	0: no 1: si
Tiempo de TAR	Tiempo en años.	Cuantitativa continua	No procede
Adherencia a TAR	Evaluated por el clínico responsable, dejando constancia de la misma en la historia clínica.	Cualitativa nominal	0: no 1: Sí 2: no procede
Adherencia consulta	Considerando no adherente más de 1 fallo de asistencia no justificado en los 2 últimos años o 10 últimas visitas.	Cualitativa nominal dicotómica	0: no 1: Sí 2: no procede
VHC	Infección por VHC.	Cualitativa nominal	0: no infección 1: infección activa 2: infección tratada
VHB	Infección por VHB.	Cualitativa nominal	0: no infección 1: infección activa 2: infección pasada
Cirrosis	Hepatopatía cirrótica de categoría F4 o más, o valores en el Elastografía de transición > 12,5 Kpas.	Cualitativa nominal dicotómica	0: No 1: Sí

DM	Evidencia en su historia clínica de DM diagnosticada o tratamientos hipoglucemiantes activos.	Cualitativa nominal dicotómica	0: No 1: Sí
HTA	Evidencia en su historia clínica o en evolución de cifras elevadas de TA superiores a 140/80 mantenidas en sucesivas exploraciones o tratamientos hipotensionales activos.	Cualitativa nominal dicotómica	0: No 1: Sí
ER	Evidencia en la historia de enfermedad renal.	Cualitativa nominal dicotómica	0: No 1: Sí
Neoplasias previas	Evidencia en la historia de neoplasias previas al diagnóstico de infección VIH.	Cualitativa nominal dicotómica	0: No 1: Sí
Toxicomanía	Consumo de cualquier tóxico o droga, excluidos alcohol y tabaco.	Cualitativa nominal	0: nunca ha consumido tóxicos 1: ex toxicómano 2: consumidor activo
Dislipemia	Considerándose según las Guías utilizadas ¹¹ como valores de c-LDL > 130.	Cualitativa nominal dicotómica	0: c-LDL ≤ 130 1: c-LDL > 130
Eventos cardiovasculares	Uno o más eventos cardiovasculares registrados.	Cualitativa nominal dicotómica	0: No 1: Sí
Patología psiquiátrica	Considerándose 1 o más consultas o ingresos en el servicio de psiquiatría.	Cualitativa nominal dicotómica	0: No 1: Sí
Tabaco	Consumo de tabaco recogido en la historia clínica.	Cualitativa nominal	0: nunca ha fumado; 1: Exfumador; 2: fumador activo
Alcohol	Consumo elevado de alcohol recogido en la historia clínica.	Cualitativa nominal	0: nunca ha bebido 1: ex alcohólico; 2: alcohólico activo
Causa de <i>exitus</i>	Agrupada en cada una de las categorías causales establecidas	Cualitativa nominal	1: cáncer relacionado con VIH 2: hepatocarcinoma 3: cáncer no relacionado con VIH ni VHC 4: LH 5: causa hepática no CHC 6: Infecciosa no SIDA 7: SIDA 8: suicidio 9: desconocida 10: varias 11: cardiaca
Lugar de <i>exitus</i>	Se recoge únicamente si fue dentro o fuera del hospital	Cualitativa nominal dicotómica	0: En hospital 1: Fuera de hospital

Las causas SIDA engloban todas aquellas entidades que conforman enfermedades definatorias de SIDA, según los criterios CDC¹². En tanto que la causa infecciosa engloba aquellas etiologías infecciosas no definatorias de SIDA.

En cuanto a la causa hepática global, hemos considerado necesario la separación en dos grupos que contengan por un lado causa hepática no hepatocarcinoma, y por otro lado causa hepatocarcinoma, por el peso y significación clínica que este acarrea.

En el grupo de causa desconocida se engloban aquellos pacientes cuyas historias clínicas no revelaban una etiología clara, ya sea por muerte fuera del hospital o traslado de centro.

2.4 Plan de análisis

2.4.1 Obtención de la información

Localización de los pacientes infectados por el VIH fallecidos:

1. Servicio de codificación y gestión clínica de pacientes.
2. Registro de la consulta de enfermedades infecciosas del servicio de Medicina Interna del Hospital Río Hortega de Valladolid.

La información se recogió retrospectivamente a partir de la revisión de estas historias clínicas.

2.4.2 Tratamiento de la información

Durante el tratamiento de la información, se siguieron los requisitos descritos por la normativa sobre confidencialidad.

Para la recogida de los datos se ha confeccionado una base de datos en el programa [Excel]. Los datos se pasaron en primera instancia desde las historias clínicas a una plantilla que recogía las variables a estudio, y de esta a dicha base.

Tras su depuración y revisión por un experto se exportaron al programa estadístico SPSSv. 15.0 (SPSS Inc. 1989-2006), con licencia de la Universidad de Valladolid, con el que se realizó el análisis estadístico tras su depuración

exhaustiva. Así mismo, se llevó a cabo un análisis de la presencia y distribución de los valores desconocidos (perdidos) de todas las variables recogidas. La pérdida de valores superior al 15% en una determinada variable será informada y considerada como un posible sesgo de información del estudio.

Los análisis estadísticos son de naturaleza exploratoria y descriptiva. El estudio no está concebido para confirmar ni refutar hipótesis predefinidas.

2.4.3 Estadística descriptiva

La normalidad de las variables cuantitativas será establecida con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables de distribución normal serán descritas como media \pm desviación estándar (DE) y las de distribución no normal y/o discretas como mediana y rango intercuartílico (RIC). Por su parte, las variables cualitativas serán descritas mediante la tabla de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) de sus categorías. Finalmente, se utilizarán histogramas de frecuencia, barras de error o diagramas de cajas para representar las variables cuantitativas y gráficos de barras para las cualitativas.

2.4.4 Análisis

Para estudiar la asociación entre variables cualitativas se presentarán tablas de contingencia con la frecuencia en cada categoría y el porcentaje por columnas y se utilizará la prueba de Chi cuadrado con test exacto de Fisher (tablas 2x2) o razón de verosimilitud (más de 2 categorías), dependiendo de sus condiciones de aplicación (frecuencia esperada <5 en más del 20% de las casillas).

Para estudiar las diferencias entre medias independientes se utilizará la prueba de la t de Student o la U de Mann-Whitney, dependiendo de las condiciones de aplicación (normalidad), para 2 grupos, y el ANOVA o la H de Kruskal-Wallis, dependiendo asimismo de las condiciones de aplicación (normalidad), para más de 2 grupos.

La relación entre variables cuantitativas se estudiará mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson o el de Spearman, dependiendo de la normalidad o no de las distribuciones, y se representará mediante un diagrama de dispersión.

El nivel de significación será informado en todos los casos y se establecerá, para todas las pruebas, en una $p < 0,05$.

2.5 Aspectos éticos

Este estudio se confeccionó en base a las recomendaciones de la Declaración de Helsinki de 1964 (última enmienda. 2013).

Contamos con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del área de salud de Valladolid Oeste.

No se cuenta con financiación por organismos públicos ni privados, ni existe conflicto de interés alguno.

2.6 Búsqueda bibliográfica

La principal fuente bibliográfica ha sido realizada en la base de datos MEDLINE a través de PubMed, recurso de acceso libre mantenido y desarrollado por el *National Center for Biotechnology Information*, NCBI, de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos.

La estrategia de búsqueda se planteó inicialmente introduciendo en el buscador los términos “mortalidad”, “VIH” y “TARGA” en países desarrollados. Se limitó la búsqueda a resultados únicamente en inglés y español. De los artículos obtenidos, se seleccionaron los más relevantes, según criterio personal. Además se ha obtenido información directamente de las guías clínicas de manejo de pacientes VIH Gesida y de los aspectos epidemiológicos de su mortalidad a raíz del Instituto Nacional de Estadística y Centro Nacional de Epidemiología. Finalmente, se utilizó la herramienta Zotero para la confección bibliográfica.

3. RESULTADOS

De 2009 a 2017 hubo un total de **52 pacientes** fallecidos en nuestro área, dos de los cuales tuvieron que excluirse por falta de información e imposibilidad para recuperar su historia clínica. En nuestra muestra, observamos un claro

predominio de población masculina (74%) frente a femenina (26% restante). La edad de defunción media de la muestra se estimó en 47,4 años.

Entre estos 50 restantes, las causas de mortalidad que se evidenciaron fueron las siguientes:

Tabla 3: Causas de mortalidad en pacientes VIH de 2009 a 2017 en el área Oeste de Valladolid. Ca: Cáncer; VHC: Virus de la hepatitis C; LH: Linfoma de Hodgkin; CHC: Carcinoma hepatocelular.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ca relacionado SIDA	3	6,0	6,0	6,0
Ca relacionado VHC	4	8,0	8,0	14,0
Ca no relacionado SIDA	6	12,0	12,0	26,0
LH	2	4,0	4,0	30,0
Hepática no CHC	6	12,0	12,0	42,0
Infecciones	8	16,0	16,0	58,0
SIDA	10	20,0	20,0	78,0
Suicidio	4	8,0	8,0	86,0
Desconocida	4	8,0	8,0	94,0
Varios	2	4,0	4,0	98,0
Cardiaca	1	2,0	2,0	100,0
Total	50	100,0	100,0	

La *causa SIDA* predomina sobre las demás (20%). Aquí puntualizamos que en este grupo hemos englobado causas infecciosas de etiologías definitorias de SIDA tales como *Pneumocistis jiroveci*, *Salmonella no typhi*, meningoencefalitis por tuberculosis o por VHS, encefalitis criptocócica, Leucoencefalopatía multifocal progresiva, y no infecciosas como demencia SIDA y sarcoma de Kaposi.

En cuanto a las *causas hepáticas* diferenciamos dos grupos etiológicos: Hepatocarcinoma (8%) y hepatopatía no hepatocarcinomatosa (12%). Entre ambas suman un 20%, alcanzándose una igualdad en frecuencia con respecto a la etiología SIDA.

La *causa infecciosa* no definitoria de SIDA supone el 16% de la etiología en nuestro estudio. No obstante es importante señalar a este punto que en este grupo, muchos de los agentes infecciosos no se pudieron identificar, por no constar en la historia clínica, por lo que en esta fracción pueden estar incluidas causas infecciosas definitorias de SIDA, como las antes descritas, que añadirían importancia al grupo causal SIDA, pudiendo alcanzar el 36%.

La *causa neoplásica SIDA* en nuestra muestra constituye únicamente un 6%, la *neoplásica no SIDA* un 12%, que junto al 4% de etiología *Linfoma Hodgkin* y el 8% de *hepatocarcinomas*, supone un 24% las muertes por causa neoplásica no relacionada directamente con la infección por VIH. La patología neoplásica global de la muestra supone un 30%.

Llama la atención el alto porcentaje de muertes por *causa suicidio* (8%). La *causa cardíaca* supone un 2%. El grupo de *causas varias* (recoge dos: edema agudo de pulmón y hematoma talámico) supone un 4%. Por último, en el 8% de los individuos no se logró identificar la causa.

Se determinó que el 22% de los pacientes presentaron enfermedades definitorias de SIDA en el momento del diagnóstico. Se observó una asociación estadísticamente significativa ($p = ,000$) entre la presencia de SIDA al diagnóstico y la reducción del tiempo de infección (tiempo de supervivencia) en una media de 11,9 años.

Tabla 4: Relación entre la presencia de SIDA al diagnóstico y el tiempo de infección en pacientes fallecidos por VIH entre los años 2009 y 2017 en el área oeste de Valladolid.

	SIDA AL DCO	N	Media
TIEMPO INFECCION	No	33	19,42
	Sí	11	7,51

Así mismo, evidenciamos que del grupo que presentaba SIDA en el momento del diagnóstico VIH, el 36,36% morían por causa SIDA, mientras que del grupo que no presentaba SIDA al diagnóstico, sólo el 16,66% morían por esta causa.

En cuando al estadiaje, el 59,2% de los pacientes de la muestra se encontraban en un estadio C3, seguido en frecuencia por el estadio B3, con un porcentaje de 24,5%. Un 84% de los pacientes estaban siendo tratados con TARGA en el momento de su muerte, con una adherencia global estimada del 62%.

Se determinó que el 16% restante de pacientes no tratados, la principal causa de mortalidad era *causa SIDA*, suponiendo la mitad de muertes en este grupo ($p = ,041$), frente al 14,3% de muertes en el grupo tratado, de los cuales en un 33,3% presentaba un registro de falta de adherencia al tratamiento. Hecho que se relaciona con la siguiente evidencia.

Existe una asociación ($p = ,05$) entre las defunciones por causa SIDA y cargas víricas superiores en diez veces respecto al resto de causas. De los 10 pacientes con *causa SIDA*, 7 tenían CV detectable.

Tabla 5: Relación de la carga vírica con la causa de mortalidad.

	CAUSA DE MORTALIDAD	N	MEDIA
Carga vírica	Ca relacionado SIDA	3	0
	Ca relacionado VHC	3	17,6
	Ca no relacionado SIDA	6	9,5
	LH	2	25,5
	Hepática no CHC	6	20146,5
	Infecciones	8	23251,6
	SIDA	10	182543,1
	Suicidio	4	8763
	Desconocida	3	22,
	Varios	2	348,5
	Cardiaca	1	0
	Total	48	45172,9

La principal vía de infección en el estudio fue la vía parenteral, con un porcentaje de 66%. La transmisión homosexual o bisexual y heterosexual son equivalentes (10% cada una). En el 14% de los pacientes no se logró identificar.

Se encontró asociación con tendencia a la significación estadística entre la vía de transmisión del VIH por vía parenteral y la causa de mortalidad hepática, presentándose que el 100% de los pacientes fallecidos por hepatocarcinoma y el 66,7% de los fallecimientos por *causa hepática no hepatocarcinoma* eran o habían sido UDI. (80% si se suman ambas eran UDI con $p = ,433$)

El 62% de los pacientes presentaban infección VHC activa no tratado y el 4% VHC tratado, hecho que se relaciona directamente con el método de adquisición del VIH en los UDI, y que también explica las altas prevalencias de cirrosis en nuestra muestra (40%).

Tabla 6: Prevalencia de VHC en pacientes fallecidos por VIH entre los años 2009 y 2017 en el área oeste de Valladolid.

VHC		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	17	34,0	34,0	34,0
	Sí	31	62,0	62,0	96,0
	Tratada	2	4,0	4,0	100,0
	Total	50	100,0	100,0	

Se evidenció que el 100% de los pacientes fallecidos por hepatocarcinomas y el 83,3% de los fallecimientos por otras causas hepáticas presentaban cirrosis, con una clara significación estadística ($p = ,000$).

Tabla 7: Relación de la causa de mortalidad hepática con la presencia de cirrosis en pacientes fallecidos por VIH entre los años 2009 y 2017 en el área oeste de Valladolid.

			Causa Mortalidad		Total
			Ca relacionado VHC	Hepática no CHC	
Cirrosis	No	Recuento	0	1	29
		% de Causa Mortalidad	0%	16,7%	59,2%
	Sí	Recuento	4	5	20
		% de Causa Mortalidad	100,0%	83,3%	40,8%
Total	Recuento	4	6	49	
	% de Causa Mortalidad	100%	100%	100%	

Englobando los dos grupos de causas de mortalidad hepáticas, los resultados que obtuvimos en pacientes coinfectados con VHC, con una significación estadística de $p = ,079$ y alta significación clínica, fueron los siguientes:

Tabla 8: Relación de la causa de mortalidad hepática con la presencia VHC en pacientes fallecidos por VIH entre los años 2009 y 2017 en el área oeste de Valladolid.

		Causa Hepática		Total
		No	Sí	
VHC CRÓNICA	No	16	1	17
		40%	10%	34%
	Sí	22	9	31
		55%	90%	62%
Tratada	2	0	2	
	5%	0%	4%	
Total		40	10	50
		100%	100%	100%

Se determinó la presencia de patología psiquiátrica en el 44% de los pacientes. Así mismo encontramos una relación con tendencia a la significación estadística ($p = ,169$) entre las muertes por suicidio y la presencia de patología psiquiátrica.

El consumo activo de tabaco se constata en un 74% de los pacientes en los que se pudo obtener este dato (86%).

Tabla 9: Consumo de tabaco en pacientes fallecidos por VIH entre los años 2009 y 2017 en el área oeste de Valladolid.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Nunca	3	6	7	7
	Ex-fumador	3	6	7	14
	Fumador activo	37	74	86	100
	Total	43	86	100	
Perdidos	Sistema	7	14		
Total		50	100		

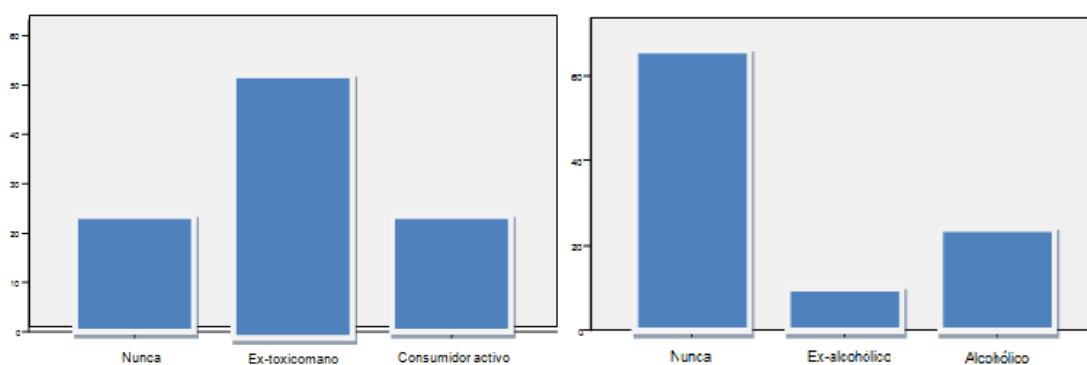


Figura 1 y 2: Consumo de tóxicos y alcohol en pacientes fallecidos por VIH entre los años 2009 y 2017 en el área oeste de Valladolid.

El 100% de los pacientes que presentaron muerte de causa cardiaca habían presentado también eventos cardiovasculares previos ($p = .412$), con poca trascendencia clínica, puesto que únicamente el 2% de los pacientes de la muestra presentaron esta etiología.

En cuanto a características sociodemográficas, se evidenció que la adherencia a TARGA en pacientes con estudios superiores era del 100%, frente al 68,4% que presentaban individuos con estudios primarios ($p = .145$).

4. DISCUSIÓN

En nuestra muestra de pacientes, la mayor parte de las muertes (80%) derivan de eventos que no tienen relación directa con la infección VIH. A pesar de ello, en la era de plena disponibilidad del TARGA la mortalidad por SIDA sigue teniendo un peso significativo. Los resultados evidenciados en el presente

estudio muestran un porcentaje importante de *causa SIDA* (20%) que, como hemos mencionado anteriormente, podría ser mayor, debido a que algunos de los agentes responsables de causas catalogadas como *causa infecciosa* no pudieron identificarse, pudiendo alcanzarse en este grupo de *causa SIDA* valores de hasta el 36%. Las explicaciones que se han dado para este todavía alto porcentaje son: un número significativo de diagnósticos se hacen en estadios finales de la enfermedad, cuando los criterios de SIDA ya se han desarrollado, la falta de adherencia al tratamiento antirretroviral a largo plazo que se describe en un número elevado de pacientes, además de que aún sigue habiendo pacientes no usuarios de TARGA, y la progresión irremediable en algunos pacientes a pesar del tratamiento.³

Un apoyo a este hecho es también la asociación de mortalidades de causa SIDA con los individuos que presentaban cargas víricas más elevadas, secundarias a la falta de TARGA o de adherencia al mismo.

Llama la atención la clara asociación entre la presencia de SIDA al diagnóstico y la reducción del tiempo de supervivencia en casi 12 años con respecto a un diagnóstico más temprano, lo que nos lleva a considerar necesario una mejora en la estrategia tendente al diagnóstico precoz.

Destaca en importancia la causa neoplásica, suponiendo en total un 30% en nuestra muestra. Esto viene refrendado en distintas series que se han ido publicando, en las que se describe cómo el peso de esta causa toma cada vez más importancia.⁵ Entre las neoplasias, algunas están directamente relacionadas con SIDA mientras que otras podrían derivar tanto del efecto prooncológico y proinflamatorio de la infección como de los hábitos de vida de los pacientes (consumo de tabaco, alcohol, etc.).

El predominio de los UDI en nuestra muestra explica el alto porcentaje de muertes derivadas de patología hepática (equiparable a *causa SIDA*). En nuestro medio, la coinfección por el VHC es causa frecuente de hepatopatía en pacientes VIH, demostrándose en nuestra muestra una clara asociación entre las muertes por causa hepática y la vía de infección parenteral, la presencia de coinfección con VHC y la patología cirrótica.

En relación a los resultados obtenidos en nuestra muestra de pacientes, rechazamos la premisa de una tasa de mortalidad de causa cardiaca más elevada que la de la población general, descrita en los estudios previamente mencionados que sacaron a la luz asociaciones entre el papel proinflamatorio de la infección VIH y los efectos colaterales del uso de TARGA con la patología cardiovascular ^{4 5 6}. Esta diferencia podría explicarse por el número de casos recogidos, teniendo en cuenta la edad de defunción de los pacientes.

La tasa elevada de mortalidad por suicidio descrita en estudios ya mencionados con anterioridad ⁹ se reproduce de la misma forma en nuestra muestra, presentándose porcentajes casi diez veces más elevados que en la población general en España (registrados en 2016) ¹³

La muestra presentaba una prevalencia de hábito tabáquico activo elevado (86%), muy por encima de la población general ¹⁴, lo que probablemente contribuya al descenso de la supervivencia en estos pacientes ¹⁵. En cuanto al consumo de alcohol, se evidenció que el 24% de la muestra eran consumidores activos en el momento de su muerte. El 50% de los pacientes constan como ex UDI, como era de esperar debido a la práctica de riesgo predominante.

Se reprodujo la predominancia de mortalidad en varones observada en el estudio por el Centro Nacional de Epidemiología en la población VIH. En cuanto a edad de defunción, se obtuvieron resultados de una edad media de defunción de 4,5 años más baja con respecto a este estudio. ¹⁰

El estudio evidenció que sujetos con estudios superiores tenían mayores tasas de adherencia a TAR que los individuos con estudios primarios, aunque los resultados son poco concluyentes debido al limitado tamaño de la muestra.

Los resultados del presente estudio pueden estar afectados por algunas limitaciones. En primer lugar, el estudio describe las causas de mortalidad en las personas residentes en Valladolid, por lo que nuestros resultados se ajustan a la situación epidemiológica y asistencial de la comunidad. En segundo lugar, el tamaño de la muestra hace que parte de los resultados analíticos no sean concluyentes. Por último, no todas las variables pudieron ser recogidas en algunas de las historias clínicas. Aunque este porcentaje de pérdidas es pequeño, puede justificar sesgos en los resultados.

5. CONCLUSIONES

En el periodo que engloba el presente estudio, la mortalidad en pacientes infectados por VIH depende en su mayoría de causas no relacionadas con SIDA, aun habiendo todavía un grupo importante de etiología SIDA a pesar del uso extendido de TARGA.

El diagnóstico precoz (estadío no SIDA) consigue tasas más altas de supervivencia.

La causa hepática tiene un peso importante en nuestra cohorte, asociándose a la vía de adquisición parenteral, coinfección con VHC y patología cirrótica.

La mortalidad por suicidio en el presente estudio supera en diez veces la tasa de mortalidad por esta causa en la población general.

La prevalencia en nuestra cohorte de hábitos tóxicos a lo largo de su vida, tales como alcohol, tabaco y consumo de drogas vía intravenosa, se estima muy por encima de la media poblacional.

El peso de la mortalidad de causa cardiovascular no ha resultado importante en nuestro estudio, aunque los datos no son concluyentes por el tamaño de la muestra.

El modelo de paciente que representa nuestra cohorte sería un varón español, en la quinta década de vida, con estudios primarios, fumador activo, consumidor habitual de alcohol y ex toxicómano, que adquirió la infección por vía parenteral, con uso de TAR y fallecido por una causa neoplásica o por hepatopatía.

6. AGRADECIMIENTOS

Agradezco la colaboración de la Doctora Teresa Palacios, del servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Río Hortega, que ha trabajado con esfuerzo y dedicación en la confección de la base de datos.

También a Soledad Sañudo, del servicio de Gestión y Codificación Clínica del Hospital y a Manolo González Sagrado, que invirtió gran parte de su tiempo en ayudarnos con el análisis de resultados.

En especial a Pablo Bachiller Luque, tutor de este trabajo de fin de grado e internista e infecciólogo del Hospital Río Hortega de Valladolid, quien me ha guiado en todo momento para la realización del mismo.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Félix Gutierrez, Sergio Padilla, Mar Masiá. Jose A. Iribarren, Santiago Moreno, Pompeyo Viciano et al. **Clinical Outcome of HIV-Infected Patients with Sustained Virologic Response to Antiretroviral Therapy: Long-Term Follow-Up of a Multicenter Cohort.** Plos One, diciembre 2006; 1(1):89-96.
2. Christian Jaggy, Jan von Overbeck, Bruno Ledergerber, Claude Schwarz, Matthias Egger, Martin Rickenbach et al. **Mortality in the Swiss HIV Cohort Study (SHCS) and the Swiss General Population.** Elsevier, septiembre 2003.
3. Victoria Hernando, Belen Alejos, Susana Mongue, Juan Berenguer, Lourdes Anta, David Vinuesa, et al. **All-cause mortality in the cohorts of the Spanish AIDS Research Network (RIS) compared with the general population.** BMC Infectious Diseases, 2013; 13(7):382-390.
4. Juan Julián González-García, Beatriz Mahillo, Susana Hernández, Raquel Pacheco, Sergio Diez, Paz García et al. **Estudio multicéntrico sobre prevalencia de las coinfecciones por virus de hepatitis, indicación de tratamiento de hepatitis crónica C y necesidad de trasplante hepático en pacientes infectados por el VIH en España.** Estudio GESIDA 29/02-FIPSE 12185/01. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2005; 23(6):340-348.
5. Pablo Aldaz , Jesús Castilla, Conchi Moreno-Iribas, Fátima Irisarri, Yugo Floristán, Julio Sola-Boneta et al., **Cambios en la mortalidad y en las causas de defunción en las personas con diagnóstico de infección por el VIH, 1985-2004.** Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2007, 25(1):5-10.
6. **Sergio Raposeiras-Roubín y Virginia Triant, Cardiopatía isquémica en el VIH.** Revista Española de Cardiología. 2016; 69(12):1204–1213.

7. Mar Masiá y Félix Gutiérrez. **Factores de riesgo cardiovascular dependientes de la infección por VIH, 2009.** Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Elsevier. Septiembre 2009; 29(1):17-23.
8. Mar Masiá, Santiago Pérez-Cachafeiro, María Leyes, José López-Aldeguer, Mariola López, Ferrán Segura et al. **Riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en España. Cohorte CoRIS, 2011.** Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Elsevier. 2012; 30(9):517–527.
9. Olivia Keiser, Adrian Spoerri, Martin W.G. Brinkhof, Barbara Hasse, Angèle Gayet-Ageron, Frédéric Tissot, et al. **Suicide in HIV-Infected Individuals and the General Population in Switzerland, 1988–2008.** Psychiatry 2010; 167:143–150.
10. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación **Mortalidad por VIH y SIDA en España.** 2015.
11. Fisterra **Guía clínica de Dislipemias,** 2017.
12. Centers for Disease Control and Prevention **Activities, CDC Classification System for HIV Infections and Revised Case Definition for AIDS Confronting AIDS: Update 1988.**
13. Instituto Nacional de Estadística. **Defunciones por causas por sexo y grupos de edad.** Tabla7947. 2015.
14. Instituto Nacional de Estadística, Productos y Servicios Determinantes de salud. **Consumo de tabaco, exposición pasiva al humo de tabaco, alcohol, problemas medioambientales en la vivienda.** 2016.
15. Marie Helleberga, Margaret T. May, Suzanne M. Ingle, Francois Dabis, Peter Reiss, Gerd Fatkenheuer et al., **Smoking and life expectancy among HIV-infected individuals on antiretroviral therapy in Europe and North America.** AIDS, 2015; 29(2):221-229.

ANEXO

Relación de TAR con mortalidad de causa SIDA:

Gráfico:

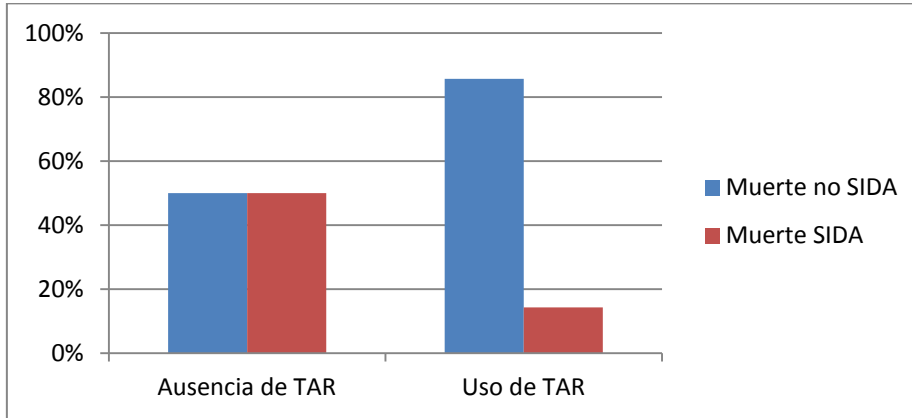


Tabla:

			CausaSida		Total
			,00	1,00	
TAR actual	No	Recuento	4	4	8
		% de CausaSida	10,0%	40,0%	16,0%
	Sí	Recuento	36	6	42
		% de CausaSida	90,0%	60,0%	84,0%
Total		Recuento	40	10	50
		% de CausaSida	100,0%	100,0%	100,0%

P= ,041

Relación de la adherencia al TAR y mortalidad de causa SIDA:

			CausaSida		Total
			,00	1,00	
Adherencia TAR	No	Recuento	5	2	7
		% de CausaSida	13,9%	20,0%	15,2%
	Sí	Recuento	27	4	31
		% de CausaSida	75,0%	40,0%	67,4%
	No procede	Recuento	4	4	8
		% de CausaSida	11,1%	40,0%	17,4%
Total		Recuento	36	10	46
		% de CausaSida	100,0%	100,0%	100,0%

P= ,088

Relación adherencia a consulta con mortalidad de causa SIDA:

			CausaSida		Total
			,00	1,00	
Adherencia Consulta	No	Recuento	13	4	17
		% de CausaSida	35,1%	40,0%	36,2%
	Sí	Recuento	23	5	28
		% de CausaSida	62,2%	50,0%	59,6%
	No procede	Recuento	1	1	2
		% de CausaSida	2,7%	10,0%	4,3%
Total		Recuento	37	10	47
		% de CausaSida	100,0%	100,0%	100,0%

P = ,590

Relación de la adherencia al TAR y el nivel de estudios:

			NIVEL ESTUDIOS				Total
			Primarios	Secundarios	Superiores	No consta	
Adherencia TAR	No	Recuento	6	0	0	1	7
		% de NIVEL ESTUDIOS	31,6%	,0%	,0%	7,1%	18,4%
	Sí	Recuento	13	3	2	13	31
		% de NIVEL ESTUDIOS	68,4%	100,0%	100,0%	92,9%	81,6%
Total		Recuento	19	3	2	14	38
		% de NIVEL ESTUDIOS	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

P= ,145

Relación de la adherencia al TAR y el entorno social:

			ENTORNO SOCIAL				Total
			Domicilio	Comunidad	Indigencia	No consta	
Adherencia TAR	No	Recuento	7	0	0	0	7
		% de ENTORNO SOCIAL	29,2%	,0%	,0%	,0%	18,4%
	Sí	Recuento	17	11	1	2	31
		% de ENTORNO SOCIAL	70,8%	100,0%	100,0%	100,0%	81,6%
Total		Recuento	24	11	1	2	38
		% de ENTORNO SOCIAL	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

P= ,062

Relación de la práctica de riesgo y la causa de mortalidad:

			Causa Mortalidad										Total	
			Ca relacionado SIDA	Ca relacionado VHC	Ca no relacionado SIDA	LH	Hepática no CHC	Infecciones	SIDA	Suicidio	Desconocida	Varios		Cardíaca
PRÁCTICA DE RIESGO	UDI	Recuento	2	4	3	0	4	6	5	4	3	1	1	33
		% de Causa Mortalidad	66,7%	100,0%	50,0%	,0%	66,7%	75,0%	50,0%	100,0%	75,0%	50,0%	100,0%	66,0%
Heterosexual	Recuento	1	0	0	0	1	0	2	0	0	0	1	0	5
		% de Causa Mortalidad	33,3%	,0%	,0%	,0%	16,7%	,0%	20,0%	,0%	,0%	50,0%	,0%	10,0%
HSH	Recuento	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0	0	5
		% de Causa Mortalidad	,0%	,0%	16,7%	100,0%	,0%	,0%	20,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	10,0%
No consta	Recuento	0	0	2	0	1	2	1	0	1	0	0	0	7
		% de Causa Mortalidad	,0%	,0%	33,3%	,0%	16,7%	25,0%	10,0%	,0%	25,0%	,0%	,0%	14,0%
Total	Recuento	3	4	6	2	6	8	10	4	4	2	1	50	
		% de Causa Mortalidad	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

P= ,283

Consumo de Tóxicos:

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Nunca	11	22,0	23,4	23,4
	Ex-toxicomano	25	50,0	53,2	76,6
	Consumidor activo	11	22,0	23,4	100,0
	Total	47	94,0	100,0	
Perdidos	Sistema	3	6,0		
Total		50	100,0		

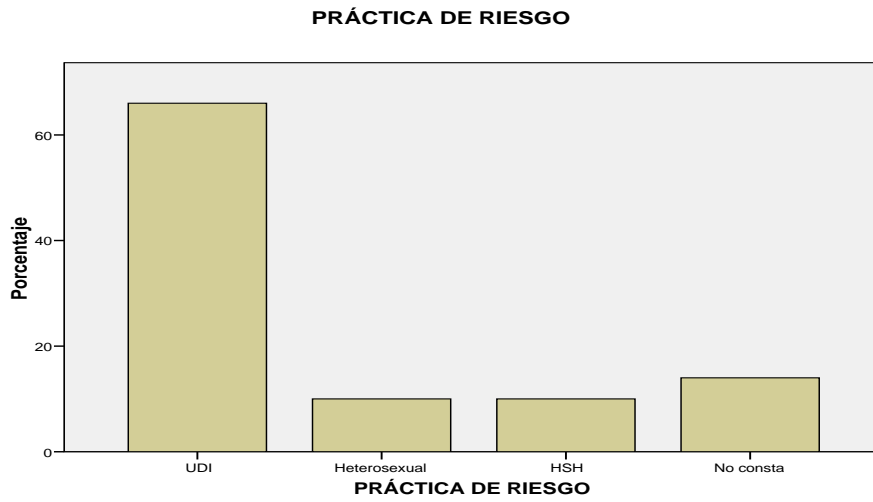
Consumo de alcohol:

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Nunca	33	66,0	66,0	66,0
	Ex-alcohólico	5	10,0	10,0	76,0
	Alcohólico activo	12	24,0	24,0	100,0
	Total	50	100,0	100,0	

Nacionalidad:

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Española	48	96,0	96,0	96,0
	Africana	1	2,0	2,0	98,0
	Americana	1	2,0	2,0	100,0
	Total	50	100,0	100,0	

Práctica de riesgo:



Categoría CDC:

