



9

RESULTADOS EN SALUD EN LA INFECCIÓN POR VIH

ALEJANDRO SANTIAGO PÉREZ, JOSÉ MANUEL MARTÍNEZ SESMERO,
MARÍA JESÚS VIVANCOS GALLEGO

■ 9.1. INTRODUCCIÓN

La incidencia de SIDA ha disminuido progresivamente desde 1996. No obstante, España sigue siendo uno de los países con mayor incidencia de SIDA en Europa Occidental, con un total de 595 casos de sida notificados en 2015, lo que supone una tasa de 1,8/100.000 habitantes. Paralelamente la mortalidad por VIH y SIDA se ha ralentizado en los últimos años. Si tenemos en cuenta los últimos datos de incidencia y mortalidad en España, el incremento anual del número de personas que viven con VIH en España rondaría los 2.500-3.000 casos. Como consecuencia de la expansión de los tratamientos antirretrovirales (TAR), se ha modificado la historia natural de la enfermedad. El perfil de las personas que viven con VIH ha cambiado, y actualmente, la mitad de las personas que viven con VIH son mayores de 50 años. Debido al aumento de la esperanza de vida y a los nuevos casos de personas con VIH en tratamiento, se ha producido un incremento en el gasto en TAR que podría continuar creciendo si no se reducen las nuevas infecciones (Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo, 2016; European Centre for Disease Prevention and Control [ECDC], 2016; Área de vigilancia de VIH y conductas de riesgo, 2016).

En el ámbito internacional hay un acuerdo general para lograr los resultados explicitados por ONUSIDA para el año 2020. Se trata del Objetivo 90/90/90: el 90 % de las personas que viven con VIH están diagnosticadas, el 90 % de las personas diagnosticadas con VIH reciben tratamiento antirretroviral y el 90 % de las personas en tratamiento logran la supresión viral. En 2016, el 18 % de las personas con VIH en España no conocía su estado serológico, y de los pacientes diagnosticados, un 8 % no accedía al tratamiento antirretroviral. De los pacientes en tratamiento, un 12 % no alcanzaban la supresión viral, por lo que en estos tres pasos se perdería al 34 % de las personas con VIH en España (ECDC, 2017; Gourlay *et al.*, 2017).

■ 9.2. RESULTADOS COMUNICADOS POR LOS CLÍNICOS (CLINICIAN-REPORTED OUTCOMES)

Eficacia en ensayos clínicos

Para los pacientes *naïve* que reciben tratamiento por primera vez, existen múltiples opciones de tratamiento efectivas, bien toleradas y apropiadas para su uso. A pesar de que un tratamiento activo y bien tolerado puede detectarse en 24 sema-

nas o menos, algunas diferencias en eficacia virológica, la aparición de resistencias o problemas de tolerabilidad pueden detectarse cuando se sigue a los pacientes hasta las 48 semanas o más. Los regímenes iniciales suelen ser el mejor fármaco disponible ya que la falta de eficacia con este podría afectar al uso de los siguientes tratamientos por desarrollo de resistencias. Los tratamientos en pacientes *naive*, por tanto, son evaluados de forma estricta y son comparados con otro fármaco con experiencia y eficaz como control (US Department of Health and Human Services, & Food and Drug Administration, 2015).

Los objetivos de eficacia en los ensayos clínicos en fase 2 o 3 son:

Grupo 1. Pacientes naive, sensibles a cualquier tratamiento o pretratados sin fracaso virológico previo. Proporción de pacientes con ARN-VIH menor del límite de cuantificación a las 48 semanas usando una prueba aprobada por la FDA.

Grupo 2. Pacientes con resistencia a varios fármacos o varias clases de fármacos sin posibilidad de construir un régimen supresor. Proporción de pacientes con descenso inicial de ARN-VIH respecto a su basal de 0,5 log₁₀ (por ejemplo a las dos semanas). También se puede usar el descenso de 1 log desde su basal.

Grupo 3. Pacientes con resistencias pero con posibilidad de construir un régimen supresivo. Proporción de pacientes con ARN-VIH menor del límite de cuantificación a las 48 semanas usando un test aprobado por la FDA. Se puede usar la semana 24 para comparaciones de superioridad cuando el tratamiento nuevo aporta una ventaja respecto al tratamiento previo.

Ensayos clínicos de cambio. Proporción de pacientes con ARN-VIH mayor o igual del límite de cuantificación a las 48 semanas usando un test aprobado por la FDA. Se diferencia de los anteriores (grupo 1 y 3) en que el objetivo se centra en el fracaso virológico y no en el éxito. Esto se debe a que en los ensayos clínicos de cambio los pacientes inician con ARN-VIH por debajo del límite de cuantificación. El objetivo de interés, en otras palabras, es la proporción de individuos con carga viral suprimida basalmente que pierden el control virológico tras cambiar a un nuevo tratamiento.

Los objetivos secundarios son:

- Cambios medios en la carga viral respecto a su basal en pacientes pretratados.
- Cambios en el recuento de células CD4/ μ L, con respecto a la visita basal.

Efectividad clínica

Se define efectividad a la determinación de una carga viral indetectable (< 50 copias/ml) en la semana 48 de tratamiento.

El recuento de linfocitos CD4 y la carga viral plasmática (CVP) son los paráme-

tros habituales que se emplean para monitorizar la eficacia del TAR. El objetivo del TAR es suprimir la replicación viral. La CVP desciende rápidamente al inicio del TAR, y aunque los pacientes con CVP muy elevadas pueden tardar más de 24 semanas en conseguir valores indetectables, la mayoría de las combinaciones de TAR logran CVP indetectables (< 50 copias/ml) en la semana 24 o 48 de tratamiento.

Fórmula:

Número de pacientes que inician TAR y logran una CVP < 50 copias/ml en la semana 48 de tratamiento x 100 / número de pacientes que inician TAR.

Se incluyen todos los pacientes infectados por VIH que inician TAR en el período evaluado, permitiéndose cambios de pauta durante el primer año. Se excluyen a los pacientes fallecidos y los que cambian de lugar de residencia. No se excluyen las pérdidas de seguimiento por causas distintas (Von Wichmann *et al.*, 2010; Grupo de Estudio del SIDA-SEIMC (GeSIDA). (Actualización enero 2017)).

Fracaso virológico

Se define fracaso virológico (FV) a dos determinaciones consecutivas de CVP >50 copias/mL, transcurridas 24 semanas desde el inicio del TAR. El FV puede ocurrir con o sin selección de mutaciones de resistencia (MR). Si la CVP basal es muy elevada, pueden ser necesarias más de 24 semanas de TAR para alcanzar la CVP <50 copias/mL, particularmente en regímenes con IP/r.

Los factores que influyen en el fracaso terapéutico son a) dependientes del paciente: adherencia al tratamiento, dificultad de acceso a la atención sanitaria o de seguimiento de los controles médicos; b) dependientes del fármaco: errores de dosificación, potencia del TAR, barrera genética, interacciones farmacocinéticas y c) dependientes del virus: preexistencia de mutaciones de resistencia (MR) transmitidas o adquiridas.

El fracaso virológico a ≥ 2 pautas de TAR supone una menor posibilidad de éxito en los TAR sucesivos y una mayor incidencia de SIDA y muerte. No obstante, la disponibilidad de nuevos fármacos permite plantear en esta situación el objetivo de lograr la máxima supresión viral (< 50 copias/ml).

En el fracaso virológico avanzado la mayoría de los pacientes han fracasado a varias líneas de TAR y presentan MR a dos o más familias de FAR (Von Wichmann *et al.*, 2010; Grupo de Estudio del SIDA-SEIMC (GeSIDA). (Actualización enero 2017)).

Fórmula:

Número de pacientes con multfracaso y CVP < 50 copias/ml en la semana 48 x 100 / número de pacientes con multfracaso.

Seguridad, tolerabilidad y monitorización de efectos adversos

En las primeras etapas de la enfermedad, cuando la mortalidad era muy elevada, se priorizó la eficacia por encima de la seguridad y la tolerancia. Los fármacos controlaban la infección, pero con muchos efectos secundarios a corto plazo, y la causa fundamental del abandono del tratamiento era la intolerancia, sobre todo digestiva. Desde mediados de 1997 empezaron a aparecer efectos adversos a más largo plazo que producían problemas psicológicos, de autopercepción y un aumento de la estigmatización. En la actualidad, disponemos de fármacos eficaces y seguros, con posología adecuada, y el inicio del tratamiento se realiza de forma precoz.

Cambios en la función renal

Los pacientes con infección por el VIH pueden desarrollar diversas nefropatías glomerulares, vasculares, tubulointersticiales y obstructivas relacionadas en algunos casos con el propio virus, con los fármacos administrados o con las coinfecciones que presentan.

La incorporación de la evaluación periódica de la función renal a la atención programada de los pacientes infectados por el VIH facilita el diagnóstico precoz de la enfermedad renal crónica (ERC) oculta y permitir la aplicación de medidas orientadas a evitar su progresión.

El estudio de la función renal se realiza en el diagnóstico de la infección por el VIH, inmediatamente antes de iniciar el TAR y durante el seguimiento posterior. La periodicidad con la que debe repetirse durante el seguimiento puede depender de la existencia o no de factores de riesgo para el desarrollo de nefropatía. En general, se recomienda que se realice en todas las revisiones programadas de los pacientes que reciben TAR, y muy especialmente en los que toman Tenofovir-Disoproxil-Fumarato (TDF) (Górriz *et al.*, 2010).

Cambios en el perfil óseo

La osteoporosis es más frecuente en pacientes con infección por el VIH-1, especialmente si reciben TAR. El número de fracturas también es superior en pacientes con infección VIH-1 que en sujetos de similares características sin esta infección. La base patogénica que justifica esta reducción en la densidad mineral ósea (DMO) es un incremento del remodelamiento óseo, que condiciona una pérdida progresiva de la DMO. Los mecanismos que justifican esta reducción de la DMO son similares a los descritos en población general, entre los que se incluyen la edad, el tabaquismo, el bajo peso corporal, la insuficiencia renal, la diabetes, la hepatitis C, el uso de opiáceos, el consumo excesivo de alcohol o la menopausia.

Se recomienda realizar una DEXA en pacientes con infección por VIH:

- Presencia de factores mayores de riesgo de presentar fracturas (uso prolongado de glucocorticoides, historia de fracturas óseas por fragilidad y elevado riesgo de caídas).
- Mujeres posmenopáusicas o varones con hipogonadismo confirmado.
- Varones de edad ≥ 50 años.
- Si en la evaluación mediante el algoritmo FRAX presenta un riesgo a diez años de fractura de cadera $>3\%$ y/o $>10\%$ de fractura osteoporótica mayor.

Algunos aspectos propios de la infección por VIH-1 como valores bajos de linfocitos CD4+ o el efecto de algunos fármacos pueden influir en la mayor incidencia de fracturas. Los regímenes basados en TDF reducen la DMO en mayor medida a los que contienen ABC o que los regímenes sin ITIAN (Negredo *et al.*, 2018).

Cambios en el perfil metabólico

Los pacientes con infección por el VIH tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) que la población general. Aunque el mecanismo no se conoce con certeza, intervienen diversos factores, que incluyen factores genéticos, los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales, el TAR y parámetros relacionados con el propio VIH, por cambios inflamatorios e inmunológicos.

La dislipemia se caracteriza en un aumento de los niveles plasmáticos de colesterol total, colesterol-LDL y, sobre todo, triglicéridos, es la anomalía metabólica que con mayor frecuencia se asocia al TAR. Aunque tradicionalmente se ha relacionado esta dislipemia con los IP, no todos ellos tienen el mismo impacto sobre los lípidos.

Si queremos conocer la prevalencia de los distintos FRCV en los pacientes con VIH, podemos fijarnos en los datos de la cohorte D:A:D. El factor de riesgo más frecuente es el hábito tabáquico, seguido de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia.

En un paciente con infección por VIH se debe realizar inicialmente una estimación del riesgo cardiovascular utilizando la ecuación de Framingham, y según los resultados obtenidos intervenir, ya sea recomendando únicamente medidas higiénico-dietéticas, pautando además fármacos hipolipemiantes (estatinas y/o fibratos), ó modificando el tratamiento antirretroviral en función de la alteración metabólica observada (Grupo de Expertos del Grupo de Estudio sobre Alteraciones Metabólicas [GEAM] de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) y del Grupo de Estudio de Sida [GeSIDA], actualización febrero 2017).

Alteraciones morfológicas

La lipodistrofia es la redistribución grasa puede consistir en una pérdida de grasa periférica (miembros superiores, inferiores, nalgas y/o de bola adiposa de Bichat);

acúmulo de grasa en una o varias localizaciones o una lipomatosis múltiple; y lo más habitual, una combinación de pérdida y acúmulo de grasa.

La importancia de la lipodistrofia (LD) radica sobre todo en los problemas a largo plazo que produce: estigmatización, cuadros depresivos, suspensión de tratamiento, o bien retraso en el inicio o en la continuidad de este por este motivo.

Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)

La valoración de la calidad de vida relacionada con la salud en el (CVRS) proporciona una información adicional a la información clínica tradicional sobre los resultados de las intervenciones sanitarias dando una visión más integral del estado de salud de un individuo. Con la finalidad de medir la CVRS en el paciente VIH se han desarrollado diversos cuestionarios, válidos y fiables, específicos para medir la CVRS en pacientes VIH

El “HIV Symptom Index” es un cuestionario con *ítems* que se usa para valorar la pérdida de la calidad de vida en pacientes VIH y detectar en qué ámbito de la salud habría que realizar una intervención.

En España los dos cuestionarios específicos para VIH que han sido traducidos y validados para medir la CVRS en VIH son el MOS-HIV+ y el MQOL-HIV (Llach y Suriñach, 2005).

- Cuestionario MOS-HIV. Contiene 35 preguntas que incluyen 11 dimensiones de salud: Percepción General de la Salud, Dolor, Función Física, Función de Rol, Función Social, Salud Mental, Energía/ Fatiga, Preocupación por la Propia salud, Función Cognitiva, Calidad de Vida y Transición de Salud. El MOS-HIV es el cuestionario específico más usado en la evaluación del impacto de las intervenciones y de los tratamientos en pacientes VIH.
- Cuestionario MQOL-HIV25. Consiste en 40 ítems que determinan 10 dimensiones de salud incluyendo Salud Mental, Salud Física, Función Física, Función Social, Soporte Social, Función cognitiva, Estado Financiero, Relación de Pareja, Función Sexual y Atención Médica. Todos los ítems son respondidos sobre una escala de siete u ocho opciones de respuesta y hacen referencia a las dos últimas semanas. No ha sido tan utilizado como el MOS-HIV.

Cumplimiento terapéutico y adherencia

El cumplimiento terapéutico es una de las variables que mejor predice la respuesta virológica. La falta de adherencia aumenta el riesgo de resistencias y de morbilidad asociada a la infección por el VIH. La adherencia terapéutica o cumplimiento ha sido definida por la OMS (Sabate, 2003) como “el grado en que la conducta de un paciente, en relación a la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación en los hábitos de vida, se ajusta a las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario”. Más concretamente, la International Society for Health Economics and Outcomes Research (ISPOR), Medication Compliance

and Persistence Workgroup (Cramer *et al.*, 2008), la define como “la medida en que el paciente toma la medicación tal y como le ha sido prescrita (en dosis e intervalo posológico)”.

La valoración de la adherencia supone estimar la capacidad del paciente de garantizar un cumplimiento riguroso. La falta de la adherencia en los tratamientos crónicos es un problema universal y real que compromete la efectividad de estos y se traduce en unos peores resultados en salud con un impacto negativo en el gasto sanitario.

Los métodos para la valoración de la adherencia se han clasificado tradicionalmente como directos e indirectos.

Valoración de la adherencia

Se puede llevar a cabo por cualquiera de estos métodos:

- Recuento de medicación o valoración directa y subjetiva por parte del profesional sanitario.
- Indirectos, como los sistemas de control electrónico o los cuestionarios estructurados validados –SMAQ, SERAD–.
- Registro farmacéutico, en el que consten: a) las no asistencias y b) el número de dosis devueltas.

Entre los métodos directos está la determinación plasmática de fármacos antirretrovirales. Aunque se considera el método más objetivo, presenta muchas e importantes limitaciones, como son la dificultad para establecer el rango óptimo, la escasez de estudios farmacocinéticos poblacionales, la variabilidad intra e interindividual y sobretodo, que no está disponible en la mayoría de los hospitales. Sin embargo, puede ser de gran utilidad en determinadas situaciones, como en el caso de toxicidad o interacciones. Otro método directo sería la evolución clínica y los datos analíticos, a través de la monitorización de la carga viral plasmática (CVP) y los CD4. No debería considerarse un método de estimación de la adherencia, sino más bien, se debe analizar sistemáticamente junto a los métodos de medida de la adherencia de forma prospectiva.

Entre los métodos indirectos está la valoración del profesional sanitario, que tiende a sobreestimar la adherencia y es la utilizada cuando no se dispone de otro método. Lo hacemos todos intuitivamente, pero resulta una valoración muy subjetiva y no se debería utilizar.

Los métodos que se utilizan habitualmente para la medida de la adherencia son: los dispositivos electrónicos, los registros de dispensación de Farmacia (RDF), el recuento de medicación sobrante, los cuestionarios y diarios de los pacientes (Knobel *et al.*, 2002).

Dispositivos electrónicos

Los sistemas de control electrónico de apertura de los envases (tipo MEMS o EDEM) son dispositivos que llevan una tapa que contienen un microprocesador que registra la hora y el día en que se ha abierto el envase. La apertura del envase se relaciona con la toma de medicación y esos datos son procesados posteriormente en un programa informático.

Presenta algunas limitaciones, como son, el elevado coste económico y que sólo son aplicables a determinados envases y muchas veces obliga a cambiar el envase original por otro que se adapte al dispositivo, además habitualmente solo se mide la adherencia de un fármaco antirretroviral y no de todo el tratamiento. Otras características son que exige la colaboración del paciente; pueden ser manipulados y la apertura del envase no implica necesariamente la toma de la medicación, ni puede excluirse la toma a pesar de no quedar registrada en el dispositivo.

Recuento de medicación sobrante

Supone contar la medicación sobrante que trae el paciente y por lo tanto depende de su colaboración. Es un método barato y fácil, permite una medida cuantitativa y es objetivo, pero requiere tiempo y personal, y puede ser manipulable por el paciente, por lo que aun así sobreestima la adherencia muchas veces se ha utilizado como patrón.

Registros de dispensación de Farmacia (RDF)

Es un método indirecto que supone que un paciente no toma la medicación que no le es dispensada y que toma de forma adecuada aquella que se le dispensa. Se ha visto una buena correlación con los resultados virológicos y aceptable especificidad y sensibilidad. Exige que la dispensación se realice de forma centralizada, por un único dispensador. Sus principales limitaciones son que la dispensación de la medicación no es sinónimo de cumplimiento correcto.

El RDF es un método factible en países donde los fármacos antirretrovirales son dispensados en las farmacias de los hospitales. Es relativamente económico y permite establecer registros de forma rutinaria e informatizada con un seguimiento longitudinal de los pacientes.

Cuestionarios

La adherencia se valora según la respuesta del paciente a unas preguntas previamente definidas, que varían desde una única pregunta abierta, hasta un conjunto de preguntas estandarizadas abiertas y cerradas, que son más complejas de aplicar. Se pueden realizar vía telefónica, en entrevistas personales o incluso a través de cuestionarios escritos autoadministrados. Son métodos sencillos, que requieren pocos recursos, asequible y adaptable a las características de cada centro. Además de preguntas relacionadas con el número de tomas olvidadas, que intentan cuantifi-

car el grado de adherencia, existen otras que intentan valorar la calidad de la toma (horarios, relación con comidas, motivos de no adherencia, etc.). Las principales limitaciones son la subjetividad, su baja sensibilidad, y que solo mide la adherencia en un período de tiempo corto (4 últimos días, 7 últimos días, 30 días), diferente en función del cuestionario. Además, depende de la memoria humana y la capacidad para recordar disminuye con el tiempo.

Entre los cuestionarios validados en población española, cabe destacar el cuestionario SMAQ (*Simplified medication adherence questionnaire*), validado en pacientes con IP no potenciado y el SERAD, que permite una valoración cuantitativa y cualitativa de la adherencia (Muñoz-Moreno *et al.*, 2007). Otro cuestionario validado en pacientes VIH es el ACTG (*AIDS Clinical Trials Group*), ampliamente utilizado en EE. UU.; incluso la escala analógica visual se ha utilizado con este fin.

Selección del método y combinaciones de métodos

En líneas generales, los cuestionarios, los recuentos de medicación y los registros de dispensación de Farmacia, proporcionan valores sobrestimados de adherencia; mientras que los sistemas tipo MEMS proporcionan valores infraestimados. El problema derivado de la sobreestimación es que no se identifica a muchos pacientes no adherentes, perdiéndose así la oportunidad de intervenir sobre su conducta.

Debido a las limitaciones que presentan estos métodos se recomienda combinar varios de ellos para obtener información con la mayor exactitud posible.

Grado de persistencia

La persistencia se define como el número de días de utilización continua de la medicación durante un periodo específico. La tasa de persistencia se calcula dividiendo el número de días que el paciente ha sido persistente entre el número de días del periodo de seguimiento.

Complejidad del tratamiento y resultados en salud

La complejidad del tratamiento conlleva a una disminución de la adherencia y como consecuencia a una disminución de la eficacia. El *Medication Régimen Complexity Index* (MRCI) es un instrumento de 65 ítems para valorar la complejidad de los tratamientos e incluye una evaluación de cada medicación. Esta herramienta permite detectar a los pacientes en riesgo de disminuir su adherencia debido a la dificultad del tratamiento (Hirsch *et al.*, 2014).

Simplificación del tratamiento

Entendemos por simplificación del TAR el cambio de un régimen con el que se ha conseguido una adecuada respuesta virológica e inmunológica por otro que mantenga esta eficacia y permita reducir la complejidad del tratamiento, proporcionando así un beneficio en la calidad de vida del paciente que puede traducirse en una mayor adherencia terapéutica. Al plantearse la posibilidad de una simplifi-

Figura 1.

THE ANTIRETROVIRAL REGIMEN COMPLEXITY INDEX

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	
SCHEDULE												
1 ARV medications	Enter total # of meds in column 1 →										X 0.5	
2 Doses per day	Enter the highest number of doses per day in column K →										→	
3 Dosing consistency	If \geq medications are given 2X/day and ≤ 1 are given ≥ 3 X/day, enter "2" in column K →										→	
4 Pills per DOSE												
5 Pills per DAY (row 2 x row 4)	+	+	+	+	+	+	+	Add columns B-G and enter the total number of pills per day in column I →			X 0.25	
6 Liquid	If any boxes are checked in this row, enter "1" in column K →										→	
7 Injection	If any boxes are checked in this row, enter "2" in column K →										→	
8 G-tube	If all medications (except injections) are given via g-tube, enter "-1" in column K →										→	
ADMINISTRATION												
9 With food	If any boxes are checked in this row, enter "1" in column K →										→	
10 Empty stomach	If any boxes are checked in this row, enter "1,5" in column K →										→	
11 Dietary content (specify guideline)	Enter the total number of different diet content rules in column I →										X 2	
12 If 2 <i>different</i> instructions are checked in rows 9-11, columns B-G, enter "2" in column K →											→	
12 If 3 <i>different</i> instructions are checked in rows 9-11, columns B-G, enter "3" in column K →											→	
13 Refrigeration	If any boxes are checked in this row, enter "1" in column K →										→	
14 Reconstitution (daily)	Enter the total number of boxes checked in this row in column I →										X 2	
15 Reconstitution (daily)	Enter the total number of boxes checked in this row in column I →										X 0.5	
PREPARATIONS												
ARC Index												ARC INDEX = (add rows 1-15)

cación del TAR es indispensable no renunciar a la eficacia del tratamiento previo. Debe haberse demostrado que la nueva pauta terapéutica conseguirá mantener indetectable el ARN viral en plasma y la cifra de linfocitos CD4 como mínimo en la misma proporción de pacientes y como mínimo con la misma duración que el tratamiento que se desea sustituir. Los objetivos de la simplificación del TAR son mejorar la calidad de vida del paciente, la adherencia al tratamiento antirretroviral y reducir la complejidad (Ribera *et al.*, 2002). Podremos simplificar el TAR incidiendo en cinco aspectos:

- a) Número de fármacos.
- b) Número de formas farmacéuticas.
- c) Número de tomas al día.
- d) Restricciones alimentarias.
- e) Características organolépticas.

En varios estudios se ha demostrado que la adherencia al TAR se relaciona claramente con el número de comprimidos y con el número de tomas al día. En algunos pacientes, las restricciones alimentarias y las características organolépticas de los comprimidos también pueden dificultar la adherencia al TAR. La escala *Antiretroviral Régimen Complexity Index* (Figura 1) se usa para estimar la complejidad del TAR y valorar la posibilidad de simplificación (Martin *et al.*, 2017).

■ 9.3. RESULTADOS PERCIBIDOS POR LOS PACIENTES (PATIENT-REPORTED OUTCOMES)

El uso de resultados percibidos por los pacientes (PRO) aporta una información adicional a los proveedores de salud, destinados a mejorar los resultados de la atención prestada y de los propios resultados en salud de los pacientes. Se pueden definir como medidas basadas directamente en información generada por el paciente (Engler, Lessard y Lebouche, 2017). En la infección por VIH se usan habitualmente incluidos como parte de la propia investigación en los ensayos clínicos (Gathe *et al.*, 2015). También serían resultados candidatos a tener en cuenta en la práctica clínica diaria (Høgh Kølback Kjæra *et al.*, 2018) para guiar las decisiones en la atención de los pacientes. Son muchas las dimensiones que se han estudiado, ya que cualquier dato o enfoque que venga del paciente se le puede llamar PRO. Resumimos aquí las más relevantes.

Calidad de vida relacionada con la salud

El término calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) surge como un concepto que hace referencia a valoraciones de la percepción de la salud por parte del individuo, recogiendo tanto aspectos objetivos como subjetivos. Se han desarrollado diversos instrumentos de medición de CVRS en diferentes patologías, entre

ellas la infección por VIH. Los diversos instrumentos tienen en cuenta distintas dimensiones de la CVRS y suelen clasificarse en cuestionarios genéricos y específicos. Estos instrumentos deben cumplir una serie de características para ser considerados útiles, permitiendo la posibilidad de registrar las percepciones del paciente de una forma cuantitativa o semicuantitativa, que pueda comunicarse y utilizarse para describir, evaluar o comparar.

Las dimensiones que son importantes para la medición de la CVRS son: el funcionamiento social, físico, y cognitivo; la movilidad y el cuidado personal; y el bienestar emocional (Herdman, 2000). Por otro lado, la CVRS constituye una importante variable de medida subjetiva del impacto que la enfermedad y su tratamiento producen en la vida del sujeto. Su valoración nos permite detectar alteraciones e intervenir precozmente, así como establecer comparaciones entre las distintas opciones terapéuticas. La evaluación de la CVRS en las ciencias biomédicas nos aporta un resultado final de salud que se centra en la persona, no en la enfermedad; en cómo se siente el paciente, independientemente de los datos clínicos.

Teniendo en consideración que la CVRS es un concepto multidimensional, desde la percepción del paciente y que cada dimensión de la CVRS cambia con el tiempo, se han diseñado diversos instrumentos para establecer una aproximación a la medición de la CVRS. Estos instrumentos se pueden dividir en genéricos y específicos. Los instrumentos genéricos son independientes del diagnóstico, por lo que ofrecen la oportunidad de ser aplicables a cualquier tipo de población o afección (Soto y Failde, 2004).

De entre los disponibles se han utilizado para la infección por VIH o SIDA: *Medical Outcomes Study Short Form-36* y sus variantes, *Multidimensional Quality of Life Questionnaire*, *EuroQol*, *Fanning Quality of Life scale*, *Index of multiple deprivation* (IMD) (Degroote, Vogelaers y Vandijck, 2014; Simpson *et al.*, 2013).

Los específicos se centran en aspectos de la calidad de vida propios de una enfermedad o síndrome concreto. No tienen, por tanto, la amplitud de los instrumentos genéricos, pero sí pueden ser más sensibles a aspectos de la calidad de vida determinados por efectos de una enfermedad concreta (Høgh Kølbæk Kjæra *et al.*, 2018). En el caso de la infección por VIH se han relacionado con la CVRS parámetros como: TAR, adherencia al TAR, estigma, tiempo desde el diagnóstico, y hábitos más frecuentes que en la población general como uso de drogas recreativas o consumo de alcohol.

Sobre estos cuestionarios también existe una amplia variedad de posibilidades como son: *Medical Outcomes Study-HIV*, *HIV targeted quality of life instrument*, *Functional Assessment of Human Immunodeficiency Virus Infection*, *HIV Overview of Problems Evaluation System*, *Health Index and PROQOL-HIV* y *World Health Organization Quality of Life HIV BREF* (WHOQOL-HIV BREF) (Herdman, 2000).

Satisfacción con el tratamiento

Existen muchas medidas relacionadas con el TAR. Su importancia radica en la relación que tiene con la adherencia al tratamiento, y por lo tanto con variables de salud relevantes en esta población.

Unas aluden más a la carga del tratamiento en cuanto a número de formas farmacéuticas o la complejidad del régimen (Grupo de Estudio del SIDA-SEIMC (GeSIDA). (Actualización enero 2017)). Algunas herramientas se han centrado en las creencias acerca de los pacientes respecto a su tratamiento (Górriz *et al.*, 2010), y otras se objetivan más hacia una satisfacción global con el tratamiento, como el *HIV Treatment Satisfaction Questionnaire* (HIVTSQ) (Negredo *et al.*, 2018).

Existen muchas medidas relacionadas con el TAR. Su importancia radica en la relación que tiene con la adherencia al tratamiento, y por lo tanto con variables de salud relevantes en esta población.

Unas aluden más a la carga del tratamiento en cuanto a número de formas farmacéuticas o la complejidad del régimen (Hirsch *et al.*, 2014). Algunas herramientas se han centrado en las creencias acerca de los pacientes respecto a su tratamiento (Smith *et al.*, 1997), y otras se objetivan más hacia una satisfacción global con el tratamiento, como el *HIV Treatment Satisfaction Questionnaire* (HIVTSQ) ([Woodcock y Bradley, 2001).

Preferencias de los pacientes

De nuevo nos encontramos con que gran parte de la literatura entorno a las preferencias de los pacientes se muestran en relación con el TAR, como es en el caso del uso de los *Beliefs about Medicines Questionnaire-ART version* (BMQ-ART) o la *HAART Intrusiveness Scale*. Otras, en cambio se han centrado en la atención prestada por los servicios sanitarios (Engler, Lessard y Lebouche, 2017; Marrone *et al.*, 2016). Existen incluso estudios que han tomado en consideración las preferencias globales de colectivos concretos de población, como en el caso de las mujeres durante el embarazo (Lytvyn *et al.*, 2017).

Discapacidad funcional/Dependencia

Algunas de las herramientas para conocer y medir los PROs en este sentido se han desarrollado como escalas para conocer la CVRS, como es el caso del *Functional Assessment of Human Immunodeficiency Virus Infection* (FAHI) o la *HIV Overview of Problems Evaluation System* (HOPES) (Engler, Lessard y Lebouche, 2017).

Existe una escala específica, la *HIV Disability Questionnaire Study* (HDQ), validada por O'Brien y colaboradores en 2013 (Whalen *et al.*, 1994).

Medición de la carga de la enfermedad

Existen diversas herramientas para la valoración de síntomas que se han empleado en pacientes con infección por HIV, siendo la de Whalen (Marrone *et al.*,

2016) y la *HIV Costs and Services Utilization Study* (HCSUS) (Mathews *et al.*, 2000) las más empleadas. La de Whalen y colaboradores consta de 12 *ítems* que valoran características psicométricas. La HCSUS se basa en la molestia que causan 14 síntomas habituales en portadores de la enfermedad. Ambas se encuentran validadas, pero son de poca aplicabilidad hoy en día, dado que son anteriores al tratamiento de alta eficacia, y se encuentran en desuso.

Grado de comorbilidad/fragilidad de los pacientes

No se puede plantear la edad cronológica como un marcador absoluto de envejecimiento ya que el envejecimiento no es un hecho homogéneo. Algunos individuos llegan a edades avanzadas de la vida en plenas facultades. Otros en cambio, padecen enfermedades y déficits que erosionan gravemente su funcionalidad y su calidad de vida o lo que es lo mismo, sujetos de la misma edad cronológica pueden diferir en el grado de preservación de sus funciones biológicas.

En el caso de los pacientes con infección por VIH supone un reto, dado que la evidencia del envejecimiento precoz del sistema inmune asociado a la infección por el VIH avala el aceptar como edad de corte, para definir edad avanzada en este grupo poblacional, la edad de 50 años. Esta marca el comienzo del declinar en la respuesta inmunológica al tratamiento. La población con infección por el VIH con edad mayor de 65 años es población muy envejecida (Polo, Blanco y Verdejo, 2015).

Entre los más conocidos está el Índice VACS, el *Electronic Frailty Index* (eFI), el *Frailty Phenotype* y la *Edmonton Frail Scale* (Clegg *et al.*, 2016)

■ 9.4. RESULTADOS COMUNICADOS POR OBSERVADORES (OBSERVER-REPORTED OUTCOMES)

Los resultados reportados por observadores (ObsRO) van adquiriendo mayor peso a la hora de poder contextualizar los resultados en salud en el marco de las enfermedades infecciosas (Powers *et al.*, 2016). No necesitan personal especializado ni entrenado para ello, y pueden salvar las situaciones en las que el paciente no puede expresarse para ello. Así como en otras patologías, los ObsRO se han empleado en estudios sobre todo en población pediátrica. En determinados estudios no se han dispuesto de herramientas específicas (Cruz *et al.*, 2014), sino que se emplean cuestionarios de adherencia, de calidad de vida, o salud mental idénticos a los empleados por los pacientes en los PROs.

■ 9.5. RESULTADOS EN SALUD ECONÓMICOS (ECONOMIC OUTCOMES ASSESSMENT)

La evaluación económica, comúnmente denominada análisis coste-efectividad (ACE), compara en términos de costes y resultados en salud tecnologías sanitarias

alternativas. En España, el Real Decreto Ley 16/2012 estipula que las decisiones de financiación sobre tecnología sanitaria deben estar presididas por los criterios de evidencia científica de coste-efectividad y por la evaluación económica.

En la situación actual, de fuertes restricciones presupuestarias y de mayor cultura económica, los análisis han de ir más allá de la simple comparación aislada de los costes y deben considerar estos últimos en función de los resultados conseguidos por las distintas opciones existentes (eficiencia). Una intervención sanitaria que no sea eficaz, que se utilice incorrectamente, o que pueda ser sustituida por otra con iguales resultados y menor coste tiene unas consecuencias económicas que se valoran en términos de renuncia, definiéndose coste de oportunidad como el valor de la mejor alternativa a la que se renuncia al tomar una decisión. En un contexto de recursos limitados, como es el sanitario, el objetivo de eficiencia supone minimizar el coste de oportunidad.

Introducir el criterio de eficiencia en relación con la terapia antirretroviral es factible como ayuda a la toma de decisiones puesto que disponemos de un escenario formado por múltiples alternativas de tratamiento y consumo de recursos posiblemente diferentes. Se dispone además de información epidemiológica de calidad que permite converger desde variables intermedias (viroológicas e inmunológicas) a variables finales de evolución a SIDA y mortalidad.

Cambio en el coste de la enfermedad

El tratamiento antirretroviral de alta efectividad cambia el curso clínico de la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La utilización de los recursos sanitarios ha cambiado drásticamente desde la introducción de los inhibidores de la proteasa (IP) en la terapéutica. Como consecuencia de la mejora en los parámetros clínicos: descenso en la Carga Viral (CV) y aumento de los recuentos de linfocitos T CD4+ (CD4), existe de forma paralela un descenso en las condiciones, tanto VIH-específicas, como las VIH-no específicas: Según un estudio en nuestro medio, las específicas de un 32,9 hasta un 9,7 % y de las no específicas de 67,7 a 25,2 % ($p < 0,001$ en ambas) (Velasco *et al.*, 2000).

En general, los ingresos hospitalarios por paciente y año se reducen de 0,64 a 0,27 ($p = 0,007$) por paciente y año, y las estancias hospitalarias de 18,3 a 9,3 días ($p < 0,001$). Las visitas al servicio de Urgencias disminuyen de 1,28 a 0,67 por paciente y año ($p < 0,001$), y las visitas a la consulta específica de HIV aumentan de 4,65 a 6,70 ($p < 0,001$) según un estudio de nuestro entorno (Velasco *et al.*, 2000).

De forma paralela los costes de la terapia antirretroviral aumentan debido al uso de IP. El resultado global del coste sanitario aumenta en torno a un 20 % para los pacientes con VIH. No obstante, en el mismo periodo de tiempo, el aumento en los pacientes sin VIH fue del 40 %. Estudios basados en la población de la Cohorte Suiza (Sendi *et al.*, 1999) indicarían que si bien, el aumento en la ratio coste-efectividad es elevado: 22.110\$, el aumento en la productividad de los pacientes compensaría este aumento en el gasto sanitario.

En una línea similar, otros estudios de la misma época revelan un similar patrón en el cambio de la asistencia sanitaria a los pacientes con infección por VIH: Descenso en el número de hospitalizaciones, descenso en la estancia hospitalaria, aumento del seguimiento ambulatorio de los pacientes y, sobre todo, aumento en el coste del tratamiento ambulatorio (Fleishman *et al.*, 2005). El resultado de este balance no siempre se ha asociado con un aumento en el global del gasto sanitario, ya que el descenso del coste de las infecciones oportunistas por la mejora del estado inmunológico de los pacientes en tratamiento con IP lleva también una reducción del gasto sanitario que compensa el mayor gasto en coste del tratamiento antirretroviral (Gebo *et al.*, 1999).

Años de Vida Ajustados por Calidad

Hemos hablado ya sobre la posibilidad y las herramientas de medida de la CVRS en los pacientes con infección por VIH. Junto con el incremento de años de vida debidos al tratamiento, tenemos los años de vida ajustados por calidad de vida. Se trata de una manera alternativa de medir el beneficio de un programa sanitario que evita algunos problemas de las unidades naturales, sin recurrir a las unidades monetarias. Estas escalas suelen estar basadas en la psicometría. Se trata de utilizar conceptos teóricos procedentes de la psicología para medir una variable subjetiva tal como la CVRS. La calidad de vida es un concepto muy amplio que incluye multitud de aspectos decisivos para el bienestar de los seres humanos como la libertad, la renta y la riqueza, la calidad ambiental, etcétera. Una de las dimensiones más importantes de la calidad de vida es la salud, y la CVRS hace referencia justamente a aquellos aspectos de la calidad de vida que están relacionados directamente con la salud de los individuos.

El TAR ha demostrado ser efectivo para disminuir la CV, aumentar o mantener el recuento de linfocitos CD4 y prevenir los eventos clínicos como las infecciones oportunistas. El uso de estas potentes terapias antirretrovirales ha producido una marcada disminución en las tasas de hospitalización, morbilidad y mortalidad, convirtiendo a la infección por VIH de una enfermedad aguda y mortal a corto plazo en una enfermedad crónica y mortal a medio-largo plazo. En esta nueva situación es necesario considerar el balance entre los beneficios del enlentecimiento de la progresión de la enfermedad y los posibles efectos secundarios de los antirretrovirales a medio y largo plazo. La medida de la CVRS del paciente puede ser un elemento clave.

Además, existe la necesidad de comparar pautas de tratamientos antirretrovirales de parecida eficacia, pero que pueden diferir en frecuencia o intensidad de efectos adversos (con el consecuente impacto sobre la adherencia) y el estudio de la efectividad de nuevos tratamientos antirretrovirales, son factores que han contribuido decisivamente a que aumente el número de instrumentos dedicados a medir la CVRS. Por esta razón la valoración de la CVRS ha sido incorporada de un modo creciente como medida del resultado en los ensayos clínicos de tratamientos para pacientes VIH.

Cociente coste-efectividad incremental

Teniendo los costes y los años de vida ganados con el TAR ajustados a la CVRS (QALYs), podemos calcular las diferencias en el cociente coste-efectividad (ICER) entre los distintos tratamientos disponibles.

En la actualidad existen varios fármacos de diferentes familias autorizados para el tratamiento del VIH. El Tratamiento Antirretroviral (TAR) se compone habitualmente de dos medicamentos Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleósidos (ITIAN), y un tercer agente, tanto Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Análogos de Nucleósido (ITINAN), IP, Antagonistas del receptor CCR5 o un Inhibidor de la Integrasa (IINT) (Restelli *et al.*, 2017). Dentro de estas clases de fármacos usados como tercer agente dolutegravir (DTG) y raltegravir (RAL) son IINT de referencia, así como darunavir potenciado con ritonavir (DRV/r) dentro de los IP, y dentro de los ITINAN el efavirenz (EFV) ha sido un fármaco de inicio referente durante muchos años.

Se han propuesto modelos (ECDC, 2017) que indican respecto a DRV/r, DTG incrementa costes y QALYs con un ICER de 38.586 euros/QALY en pacientes naïve, y de 6.170 euros/QALY en paciente pretratado con alta CV (mayor de 100.000 cop/mL). El escenario con DTG respecto a EFV tendría un ICER de 33.664 euros/QALY en pretratados. El uso de DTG frente a RAL como IINT tendría un ICER de 12.074 euros/QALY.

Como se ha mencionado anteriormente muchos estudios en el plano de la farmacoeconomía no han llegado a valorar costes indirectos, que invertirían la balanza de gastos hacia el beneficio económico, gracias a la valoración de los ingresos derivados del aumento de la productividad de los pacientes, más allá del puro beneficio social sobre el aumento de la salud (Fleishman *et al.*, 2005).

Para ello, algunos autores han realizado cuestionarios a los pacientes ambulatorios con VIH en tratamiento antirretroviral (Gebo *et al.*, 1999). El promedio de ingresos por paciente se sitúa en 1.225 € (datos de nuestro entorno) en el momento del diagnóstico, y pasa a ser de 786€. A pesar de que existe un descenso en los ingresos, los pacientes se siguen manteniendo como productivos. A esto se suma una mejora en la CVRS con el tratamiento combinado con IP respecto a la anterior situación, medida en este caso con la herramienta EuroQOL-5D.

Impacto presupuestario para el Sistema Nacional de Salud (SNS)

La cronificación de los pacientes con infección por VIH hace que el número de pacientes se incremente de manera progresiva (Oliva, Roa y del Llano, 2003) y, por tanto, el coste global de su tratamiento es asumido en nuestro país por el SNS. El coste de los tratamientos, aunque de forma individual se abarata con el tiempo, supone una importante partida dentro del gasto de farmacia en hospital (Rank *et al.*, 1998).

El impacto presupuestario dependerá de la proporción de utilización de los distintos regímenes, el coste de estos, el número de los pacientes tratados, su grado de adherencia y de la persistencia al tratamiento. De hecho, existen trabajos que han intentado aproximarse a este cálculo tan complejo (Ventura-Cerda *et al.*, 2010).

■ 9.6. RESULTADOS EN SALUD EN EL MUNDO REAL (RWD-RWE-DVR)

Los datos de vida real (DVR) son aquellos datos utilizados para la toma de decisiones no obtenidos partir de ensayos clínicos aleatorizados, sino de la práctica clínica. Los DVR pueden generar conocimiento complementario al que proporcionan los ensayos clínicos aleatorizados, permitiendo una más fácil generalización de la información, aunque con riesgos de sesgo que hay que conocer y valorar.

Registro de pacientes (Cohortes)

Los estudios de cohortes han sido fundamentales para describir la historia natural de la infección por VIH y evaluar la efectividad de los tratamientos (Jarrin, Bolumar y del Amo, 2010). El diseño más adecuado para la investigación de efectos causales en biomedicina es el ensayo clínico, debido a que hace que la asignación aleatoria a recibir la exposición de interés valide que la diferencia entre los sujetos es sólo debida a esa exposición. No obstante, suelen tener deficiencias en su validez externa. En el mundo real, los pacientes no están seleccionados, y pese a sus propios sesgos, los estudios de cohortes son los de diseño observacional más adecuados para establecer la inferencia causal.

Existen diversas cohortes y se pueden clasificar según: tipos de exposiciones, tipos de episodios, como abiertas o cerradas, unicéntricas o multicéntricas, de seroconvertidores o seroprevalentes, etc. En nuestro medio, la cohorte VACH aún a 23 centros hospitalarios que abarcan al 15 % de la población atendida y fue pionera en describir la epidemiología de la infección por VIH (Suárez-Lozano *et al.*, 2002).

Otra de las cohortes relevantes de nuestro medio es la cohorte de la Red Española de Investigación en sida (CoRIS). En el marco de Red Española de Investigación en sida (RIS), se creó una cohorte prospectiva multicéntrica de pacientes VIH-positivos sin tratamiento antirretroviral previo, asociada a un repositorio de muestras biológicas (Biobanco). CoRIS permitirá describir el panorama de la infección por el VIH en los próximos años en España y servir de plataforma para contestar nuevas preguntas de investigación de grupos de investigación epidemiológica, clínica y básica (Caro-Murillo *et al.*, 2007).

Resumimos a continuación las bases de datos y registros en idioma castellano más relevantes con recursos para profesionales y pacientes:

- Organización Mundial de la Salud. Dispone de un apartado sobre VIH y SIDA con información general y técnica. Dispone de acceso a sus campañas y publicaciones relacionadas¹.
- ONUSIDA. Mucha información sobre campañas propias, además de recursos como publicaciones propias y estadísticas sobre el estado de la epidemia².
- Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. En su web³ podemos encontrar la información sobre el Plan Nacional sobre el SIDA en nuestro país. Diferencia los recursos para ciudadanos y profesionales y dispone de una biblioteca con publicaciones propias, además de un portal estadístico para conocer datos de la infección en nuestro país.
- *Centre for Disease Control* en español. En su web⁴ podremos encontrar, sobretodo, recursos para pacientes. Dispone de hojas informativas sobre temas básicos de VIH y SIDA.
- InfoSIDA. Promovida por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. Dispone de recursos como aplicaciones móviles gratuitas, información sobre guías clínicas, ensayos clínicos, medicamentos y la propia enfermedad. Tiene hojas informativas con infografías para pacientes y familiares o amigos⁵.

9.7. CONCLUSIONES

- En la infección por VIH, los resultados de eficacia y efectividad comunicados se basan en la determinación de la carga viral indetectable (<50 copias/ml) en la semana 48 del tratamiento. La adherencia predice la respuesta al mismo, y su ausencia puede llevar al fracaso terapéutico y a la aparición de mutaciones de resistencia. Existen múltiples métodos para valorar el cumplimiento del tratamiento. La seguridad, la tolerancia y los efectos adversos del tratamiento son variables que pueden predecir el control de la infección ya que pueden comprometer el cumplimiento de este.
- Los pacientes valoran su salud en términos de calidad de vida. Las diferentes herramientas usadas tienen en cuenta las preferencias del paciente, la satisfacción del tratamiento, las características cognitivas, físicas, sociales, el grado de comorbilidad y la dependencia, entre otros.
- En situaciones en las que el paciente no puede expresarse (por ejemplo, en población pediátrica), los resultados de salud pueden ser comunicados

¹ Disponible en <http://www.who.int/hiv/es/>

² Disponible en <http://www.unaids.org/es>

³ <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/home.htm>

⁴ <https://www.cdc.gov/hiv/spanish/index.html>

⁵ Disponible en infosida.nih.gov

por otros observadores. Habitualmente se usan cuestionarios similares a los empleados para los pacientes.

- La infección por VIH actualmente se considera una condición crónica con un elevado impacto económico. Los años de vida se deben ajustar por calidad de vida y por la existencia o no de efectos adversos. Para comparar los diferentes regímenes se pueden usar cálculos de coste-efectividad. Otros costes que se deben tener en cuenta tienen que ver con la mejora de la productividad al evitar ingresos hospitalarios del paciente.
- Los registros y las cohortes de vida real de individuos con infección por VIH recogen los datos de la práctica clínica habitual y son muy útiles. “CoRIS” es la cohorte prospectiva multicéntrica que recoge los datos y muestras biológicas de los individuos VIH positivos en España antes de iniciar tratamiento y de su evolución posterior.

■ REFERENCIAS

- ÁREA DE VIGILANCIA DE VIH Y COMPORTAMIENTOS DE RIESGO. (2016). *Vigilancia Epidemiológica del VIH y Sida en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida*. Madrid: Plan Nacional sobre el Sida – S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología/Centro Nacional de Epidemiología, ISCIII. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH_SIDA_2016.pdf (acceso mayo 2018).
- ÁREA DE VIGILANCIA DE VIH Y CONDUCTAS DE RIESGO. (2016). *Mortalidad por VIH y Sida en España, año 2014. Evolución 1981-2014*. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología/Subdirección General de Promoción de la salud y Epidemiología – Plan Nacional sobre el Sida. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/MortalidadXVIH2014.pdf> (acceso mayo 2018).
- CARO-MURILLO, A. M., CASTILLA, J., PÉREZ-HOYOS, S. *et al.* Spanish cohort of naïve HIV-infected patients (CoRIS): rationale, organization and initial results. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 25(1), pp. 23-31.
- CLEGG, A., BATES, C., YOUNG, J. *et al.* (2016). Development and validation of an electronic frailty index using routine primary care electronic health record data. *Age Ageing*, 45(3), pp. 353–360.
- CRAMER, J. A., ROY, A., BURRELL, A. *et al.* (2008). Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. *Value Health*, 11(1), pp. 44-47.
- CRUZ, M. L. S., CARDOSO, C. A. A., DARMONT, M. Q. *et al.* (2014). Viral suppression and adherence among HIV-infected children and adolescents on antiretroviral therapy: results of a multicenter study. *J Pediatr (Rio J)*, 90(6), pp. 563-571.
- DEGROOTE, S., VOGELAERS, D. y VANDIJCK, D. M. (2014). What determines health-related quality of life among people living with HIV: an updated review of the literature. *Arch Public Health*, 72(1), p. 40.
- ENGLER, K., LESSARD, D., LÉBOUCHE, B. A. (2017). Review of HIV-Specific Patient-Reported Outcome Measures. *Patient*, 10(2), pp. 187–202.
- EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL (ECDC). (2016). *HIV/AIDS surveillance in Europe 2015*. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/hiv/aids-surveillance-europe-2015> (acceso enero 2018).

- . (2017). *Continuum of HIV care Monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2017 progress report*. Disponible en: <https://eccd.europa.eu/sites/portal/files/documents/Continuum-of-HIV-care-2017.pdf> (acceso enero 2018).
- FLEISHMAN, J. A., GEBU, K. A., REILLY, E. D. *et al.* (2005). Hospital and Outpatient Health Services Utilization Among HIV-Infected Adults in Care 2000–2002. *Med Care*, 43(9 Suppl), pp. III-40 –III-52.
- GATHE, J., ARRIBAS, J. R., VAN LUNZEN, J. *et al.* (2015). Patient-Reported Symptoms over 48 Weeks in a Randomized, Open-Label, Phase 3b Non-inferiority Trial of Adults with HIV Switching to Coformulated Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, and Tenofovir DF Versus Continuation of Ritonavir-Boosted Protease Inhibitor with Emtricitabine and Tenofovir DF. *Patient*, 8(5), pp. 445–454.
- GEBU, K. A., CHAISSON, R. E., FOLKEMERA, J. G. *et al.* (1999). Costs of HIV medical care in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 13(8), pp. 963–969.
- GÓRRIZ, J. L., GUTIÉRREZ, F., TRULLAS, J. C. *et al.* (2010). Executive summary of the consensus document on the management of renal disease in HIV-infected patients. *Nefrología*, 34(6), pp. 768-788.
- GOURLAY, A., NOORI, T., PHARRIS, A., *et al.* (2017) The Human Immunodeficiency Virus Continuum of Care in European Union Countries in 2013: Data and Challenges. *Clin Infect Dis*, 64(12), pp. 1644–1656.
- GRUPO DE ESTUDIO DEL SIDA-SEIMC (GeSIDA). (Actualización enero 2017). *Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana*.
- GRUPO DE EXPERTOS DEL GRUPO DE ESTUDIO SOBRE ALTERACIONES METABÓLICAS (GEAM), DE LA SECRETARÍA DEL PLAN NACIONAL SOBRE EL SIDA (SPNS) Y DEL GRUPO DE ESTUDIO DE SIDA (GeSIDA). (Actualización febrero 2017). *Documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH*. Disponible en: http://gesida-seimc.org/wpcontent/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2017-alteraciones_Metabolicas_y_RCV_VIH.pdf
- HERDMAN, M. (2000). The measurement of health-related quality of life. *Med Clin (Barc)*, 114(Suppl 3), pp. 22-25.
- HIRSCH, J. D., METZ, K. R., HOSOKAWA, P. W. *et al.* (2014). Validation of a Patient-Level Medication Regimen Complexity Index as a Possible Tool to Identify Patients for Medication Therapy Management Intervention. *Pharmacotherapy*, 34(8), pp. 826-835.
- HØGH KØLBÆK KJÆRA, A. S., RASMUSSENA, T. A., HJOLLUND, N. H. *et al.* (2018). Patient-reported outcomes in daily clinical practice in HIV outpatient care. *Int J Infect Dis*, 69, pp. 108-114.
- JARRIN, I., BOLUMAR, F. y DEL AMO, J. (2010). Los estudios de cohortes y su contribución al conocimiento de la progresión de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): Principales características y limitaciones. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 28(5), pp. 304–309.
- KNOBEL, H., CODINA, C., MIRO, J. M. *et al.* (2002). Cómo y por qué debe monitorizarse la adherencia al tratamiento antirretroviral en la actualidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 20, pp. 481-483.
- LLACH, X. B. y SURIÑACH, N. L. (2005). *Calidad de vida relacionada con la salud en el paciente VIH* (p. 79). Imprime: Gráficas Enar, SA.
- LYTVYN, L., SIEMIENIUK, R. A., DILMITIS, S. *et al.* (2017). Values and preferences of women living with HIV who are pregnant, postpartum, or considering pregnancy on choice of antiretroviral therapy during pregnancy. *BMJ Open*, 7, p. e019023.
- MARRONE, G., MELLGREN, S., LARS, E. *et al.* (2016). High Concordance between Self-Reported Adherence, Treatment Outcome and Satisfaction with Care Using a Nine-Item Health Questionnaire in Inf Care HIV. *PLoS ONE*, 11(6), p. e0156916.
- MARTIN, S., WOLTERS, P. L., CALABRESE, S. K. *et al.* (2007). The Antiretroviral Regimen Complexity Index: a novel method of quantifying regimen complexity. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 45(5), pp. 535-544.

- MATHEWS, W. C., MCCUTCHAN, J. A., ASCH, S. *et al.* (2000). National estimates of HIV-related symptom prevalence from the HIV Cost and Services Utilization Study. *Med Care*, 38(7), p. 750-762.
- MUÑOZ-MORENO, J. A., FUMAZ, C. R., FERRER, M. J. *et al.* (2007). Assessing self-reported adherence to HIV therapy by questionnaire: The SERAD (self-reported adherence) study. *AIDS Res Human Retroviruses*, 23(10), pp. 1166-1175.
- NEGREDO, E., DOMINGO, P., JOSÉC, M. *et al.* Executive summary of the consensus document on osteoporosis in HIV-infected individuals. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 36(5), pp. 312-314.
- OLIVA, J., ROA, C., DEL LLANO, J. (2003). Indirect costs in ambulatory patients with HIV/AIDS in Spain: a pilot study. *Pharmacoeconomics*, 21(15), pp.1113-1121.
- POLO, R., BLANCO, J. R. y VERDEJO, C. (2015). *Documento de consenso sobre edad avanzada e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana*. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS), Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG). Edita MSSSI.
- POWERS, J. H., HOWARD, K., SARETSKY, T. *et al.* (2016). Patient-Reported Outcome Assessments as Endpoints in Studies in Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*, 63(Suppl 2), pp. S52-S56.
- RANK, J., PALELLA, JR., DELANEY, K. *et al.* (1998). Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 338, pp. 853-860.
- RESTELLI, U., RIZZARDINI, G., ANTINORI, A. *et al.* (2017). Cost-effectiveness analysis of dolutegravir plus backbone compared with raltegravir plus backbone, darunavir+ritonavir plus backbone and efavirenz/tenofovir/emtricitabine in treatment naïve and experienced HI V-positive patients. *The Clin Risk Manag*, 13, pp. 787-797.
- RIBERA, E., AGUIRREBENGOA, K., MIRALLES, C. *et al.* (2002). Simplificación del tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 20(Supl 2), pp. 48-57.
- SABATE, E. (Ed.). (2003). *Adherence to Long Term Therapies: Evidence for Action*. Switzerland: World Health Organization (citado 15-12-2014). Disponible en: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
- SENDI, P. P., BUCHER, H. C., HARR, T. *et al.* (1999). Cost effectiveness of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients. Swiss HIV Cohort Study. *AIDS*, 13(9), pp. 1115-1122.
- SIMPSON, K. N., HANSON, K. A., HARDING, G. *et al.* (2013). Patient reported outcome instruments used in clinical trials of HIV-infected adults on NNRTI based therapy: a 10-year review. *Health and Quality of Life Outcomes*, 11, p.164.
- SMITH, M. Y., RAPKIN, B. D., MORRISON, A. *et al.* (1997). Zidovudine adherence in persons with AIDS. The relation of patient beliefs about medication to self-termination of therapy. *J Gen Intern Med*, 12(4), pp. 216-23.
- SOTO, M. y FAILDE, I. (2004). La calidad de vida relacionada con la salud como medida de resultados en pacientes con cardiopatía isquémica. *Rev. Soc. Esp. Dolor*, 11, pp. 505-514.
- SUÁREZ-LOZANO, I., FAJARDO, J. M., GARRIDO, M. *et al.* (2002). Epidemiological trends of HIV infection in Spain: preventative plans have to be oriented to new target populations (Spanish VACH Cohort). *AIDS*, 16(18), pp. 2496-2499.
- US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, & FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. (2015). *Human immunodeficiency virus-1 infection: developing antiretroviral drugs for treatment guidance for industry*. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecom-pliance/regulatoryinformation/guidances/ucm355128.pdf> (acceso 08-04-2016).
- VELASCO, M., GÓMEZ, A., FERNÁNDEZ, C. *et al.* (2000). Economic impact of HIV protease inhibitor therapy in the global use of health-care resources. *HIV Med*, 1(4), pp. 246-251.
- VENTURA-CERDA, J. M., AYAGO-FLORES, D., VICENTE-ESCRIG, E. *et al.* (2010). Costes y adherencia del tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp*, 34(6), pp. 284-292.

- VON WICHMANN, M. Á., LOCUTURA, J., BLANCO, J. R. *et al.* & GRUPO DE ESTUDIO DEL SIDA. (2010). Indicadores de calidad asistencial de GESIDA para la atención de personas infectadas por el VIH/sida. *Enferm Infecc Microbiol Clín*, 28, pp. 6-88.
- WHALEN, C. C., ANTANI, M., CAREY, J. *et al.* (1994). An index of symptoms for infection with human immunodeficiency virus: reliability and validity. *J Clin Epidemiol*, 47(5), pp. 537-546.
- WOODCOCK, A. y BRADLEY, C. (2011). Validation of the HIV treatment satisfaction questionnaire (HIVTSQ). *Qual Life Res*, 10(6), pp. 517-531.