

**IMPACTO DEL TRATAMIENTO
ANTIRRETROVIRAL DE ALTA
EFICACIA EN LA MORTALIDAD DE
PACIENTES CON INFECCIÓN VIH.
ANÁLISIS DE DOS PERIODOS EN UN
HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

Alumna: Chiara Sofia Palmas Candía
Tutoras: Dra Dácil García Rosado
Dra María del Mar Alonso
Trabajo de Fin de Grado en Medicina 2018/2019

ÍNDICE

RESUMEN – ABSTRACT	Página 4-5
INTRODUCCIÓN	Página 6-7
OBJETIVOS	Página 8
MATERIAL Y MÉTODOS	Página 8 - 9
RESULTADOS	Página 10 -14
DISCUSIÓN	Página 14 -15
CONCLUSIONES	Página 16 -17
BIBLIOGRAFÍA	Página 18- 19

ABREVIATURAS

TAR: Tratamiento antirretroviral

CV: carga viral

HAART: terapia antirretroviral de alta eficacia

ENOS: eventos no Sida

PreHAART: periodo previo al HAART (1985-1996)

PostHAART terapia posterior al HAART (1997-2017)

RESUMEN

El desarrollo de la terapia de alta eficacia ha reducido drásticamente la mortalidad de los pacientes VIH, así como las causas de mortalidad asociadas a esta infección. El **objetivo principal** es estudiar las variaciones en las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con infección VIH asistidos en el Hospital Universitario de Canarias (desde 1985 hasta 2016), abarcando los periodos previos y posteriores a la terapia de alta eficacia (periodos preHAART y postHAART). Asimismo, valorar los factores que influyen en la progresión de la infección y en la supervivencia de estos pacientes. **Material y Método:** Se accederá a las historias clínicas a través de los historiales electrónicos. Los datos que se recogerán serán los siguientes: episodio, sexo, edad, actividad de riesgo, CD4 nadir, carga viral inicial, sida al diagnóstico, periodo de inicio del TAR, enfermedades oportunistas, eventos no sida, coinfección y causas de mortalidad, antes y después de 1996. Los datos se analizarán en el programa SPSS versión 22. **Resultados:** De los 411 pacientes incluidos se encontró que el 81,5% eran varones. La edad de muerte fue inferior en los pacientes preHAART con una media de $38,67 \pm 9,66$ vs $47,27 \pm 11,97$ ($t=7,89$ $p<0,001$). Existe una asociación directa entre la edad de muerte y el número de CD4 al diagnóstico ($Rho= 0,22$ $p<0,001$) e inversa con la carga viral ($Rho= - 0,15$ $p=0,035$). Con respecto a las enfermedades oportunistas como causa de muerte, el 40% de pacientes fallecieron por esta causa en el periodo preHAART vs postHAART que es el 25,5% ($\chi^2 8,89$ $p=0,003$). Hubo una incidencia de ENOS como causa de mortalidad muy superior en el grupo postHAART, 64% vs 30% ($\chi^2 43,75$ $p=0,001$) **Conclusiones:** Se ha visto un cambio en el patrón de mortalidad en los pacientes VIH a lo largo del tiempo, actualmente las causas más importantes son los eventos no sida con la enfermedad cardiovascular y las neoplasias no sida como factores más importantes

ABSTRACT

The development of high-efficacy therapy has drastically reduced the mortality of HIV patients, as well as the causes of mortality are modified along the time. The main **objective** is to study the variations in the epidemiological and clinical characteristics of patients with HIV infection assisted at the University Hospital of the Canary Islands (from 1985 to 2016), covering the periods before and after highly effective therapy (preHAART vs postHAART). Also assess the factors that influence the progression of the infection and the survival of these patients. **Material and Method:** The clinical records will be accessed through electronic system for data collection. The data that will be collected

will be the following: episode, sex, age, risk activity, CD4 nadir, initial viral load, AIDS at diagnosis, period of ART initiation, opportunistic diseases, non-AIDS events, coinfection and causes of mortality, before and after 1996. The data will be analyzed in the SPSS program, version 22. **Results:** Of the 411 patients included, 81.5% were male. The age of death was lower in the preHAART patients with a mean of 38.67 ± 9.66 vs 47.27 ± 11.97 ($t = 7.89$ $p < 0.001$). There is a direct association between the age of death and the number of CD4 at diagnosis ($Rho = 0.22$ $p < 0.001$) and inverse with the viral load ($Rho = -0.15$ $p = 0.035$). Regarding opportunistic diseases as a cause of death, 40% of patients died in the preHAART period vs postHAART, which is 25.5% ($\chi^2 8.89$ $p = 0.003$). There was an incidence of ENOS as a much higher cause of mortality in the postHAART group, 64% vs. 30% (43,72, 43.75 $p = 0.001$) **Conclusions:** A change in the pattern of mortality in HIV patients has been seen throughout of time, currently the most important causes are not AIDS events with cardiovascular disease and neoplasms not seen as more important factors

INTRODUCCIÓN:

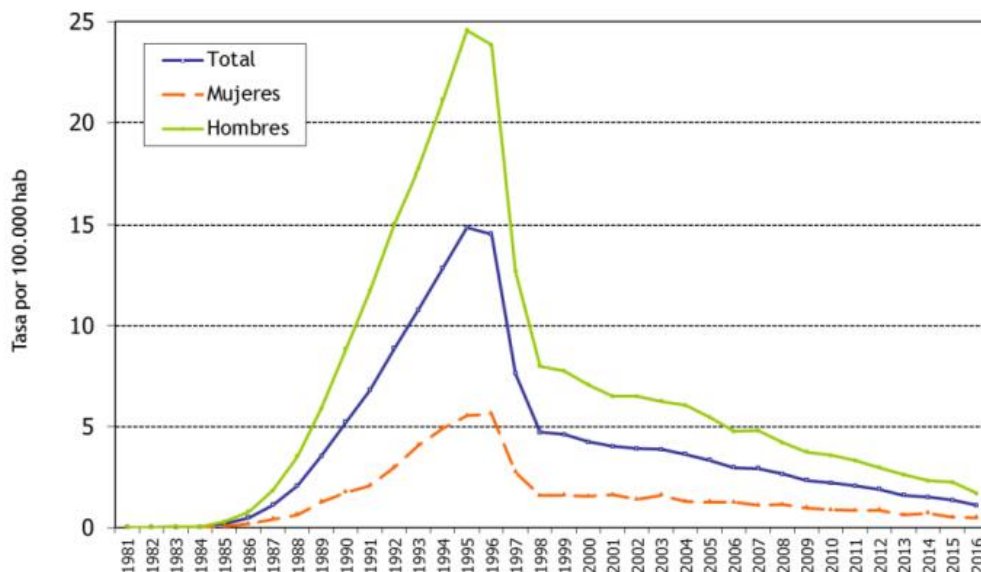
Desde el inicio de la terapia HAART la mortalidad y la incidencia de enfermedades definitorias de Sida ha disminuido drásticamente. Actualmente el foco de preocupación se ha modificado, siendo inicialmente las infecciones oportunistas y las neoplasias asociadas al Sida a intentar evitar comorbilidades asociadas al TAR y ENOS (Eventos no Sida).

Entre 1981 y 2016 se han producido en España un total de 58.660 fallecimientos por VIH y sida, 80,9% en hombres y 19,1% en mujeres. El número de defunciones alcanzó su máximo en el año 1995, con 5.857 muertes. A partir de este año, los fallecimientos disminuyeron de forma muy importante hasta 1998 (descenso del 68%) y desde 1999 el descenso ha sido más lento tendiendo a su estabilización.

Gráfico 1



Figura 2. Tasas de mortalidad por VIH y sida total y por sexos, 1981-2016

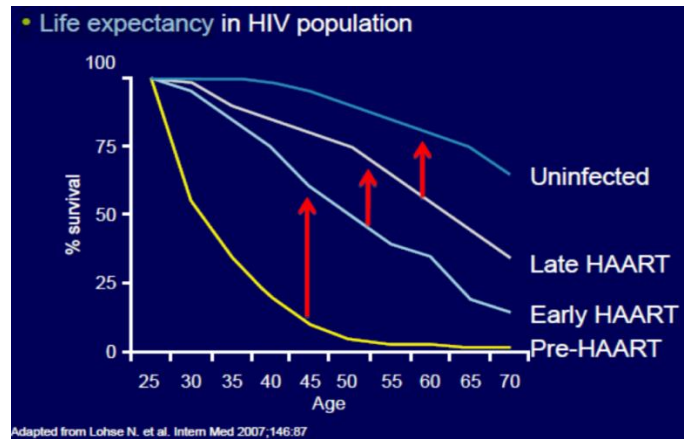


Las tasas más bajas de mortalidad se atribuyen principalmente a la efectividad del TAR. Estos avances en el tratamiento han transformado la infección de VIH de ser una enfermedad mortal en una enfermedad crónica a lo largo plazo.

Gracias a los avances en el tratamiento del VIH que han supuesto las terapias antirretrovirales, las personas seropositivas pueden ahora vivir más tiempo y con mejor calidad de vida. Es decir, ha habido un envejecimiento de la población con VIH. La expectativa de vida de una persona de 20 años de edad a la que se había diagnosticado VIH pasó de los 56 a los 71. Aunque aún son 7 años menos que los de una persona

sana, son 15 años de vida ganados a la enfermedad. También se observa que enfermedades no infecciosas, como diabetes, osteoporosis o fallos renales, suelen presentarse antes en este colectivo que en la población general.

Gráfico 2



A pesar de un buen control inmunoviroológico tras el tratamiento, el VIH provoca por diferentes vías un estado de inflamación crónica con cambios en el sistema inmunológico similares a los que tienen lugar con el envejecimiento fisiológico, dando como resultado el envejecimiento precoz del sistema inmune o inmunosenescencia. Esta inmunosenescencia tiene su manifestación clínica en un aumento de la prevalencia de comorbilidades asociadas a la edad no asociadas al VIH y en un aumento de la prevalencia de fragilidad a edades más tempranas que en la población general.

Como podemos ver, las tasas globales de morbilidad y mortalidad han disminuido drásticamente, pero una proporción substancial de las muertes continúa siendo consecuencia directa del Sida, particularmente en los pacientes que presentan cifras bajas de CD4, y los que son diagnosticados de forma tardía. Sin embargo, enfermedades crónicas que no eran relacionadas con el VIH, como la enfermedad hepática, cardiovascular, renal y neoplásica han emergido también como causa importante de mortalidad y morbilidad en estos pacientes.

Surge la necesidad de estudio y análisis de los cambios observados en las causas de mortalidad, como el aumento de las muertes cardiovasculares y las neoplasias no Sida y el desarrollo de ENOS para establecer nuevas prioridades en el desarrollo y evaluación de las intervenciones que se realicen en estos pacientes con el fin de mejorar su pronóstico a medio y largo plazo.

OBJETIVOS

1. Estudiar las causas de mortalidad en los pacientes con infección VIH asistidos en el Hospital Universitario de Canarias a lo largo de la epidemia de SIDA (desde 1985 hasta 2017).
2. Valorar los distintos factores que influyen en las causas de mortalidad, tomando como factor más importante el tipo de TAR, estableciendo dos épocas distintas, la era PreHAART y PostHAART.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio

Se incluyeron en el análisis todos los adultos (mayores de 18 años) con la infección VIH que fallecieron desde 1985 hasta 2017 en el Hospital Universitario de Canarias. Los pacientes fueron identificados en el registro de defunciones de la sección de enfermedades infecciosas del hospital.

Evaluación de las causas de muerte

La causa de muerte fue definida como la principal condición que iniciaban los acontecimientos que llevaban a la muerte. La información sobre las causas de muerte recogió de forma retrospectiva a partir de las historias clínicas, tanto de forma electrónica como el antiguo historial en papel.

Si el paciente había muerto en el hospital, la asignación de la causa de muerte se produce a partir del informe de exitus. Las muertes producidas por ENOS fueron codificadas por 30 categorías específicas, siguiendo el algoritmo CoDe (Coding Causes of Death in HIV). Para el análisis principal se agrupan las causas de muerte como sida (CoDe 01), infecciones no sida (CoDe 02), muertes de causa hepática (hepatitis y fallo hepático) (CoDe 03 y 14), neoplasias no sida (CoDe 04), enfermedades cardiovasculares (infarto de miocardio, ictus y otras enfermedades cardíacas (CoDe 08, 09 y 24), muertes no naturales, incluyendo accidente, suicidio y sobredosis (CoDe 03 y 14).

A continuación, detallamos la estratificación de las causas de mortalidad:

- Causas de Mortalidad asociadas al VIH

- ***Infecciones oportunistas:*** LMMP, neumonía por pneumocystis jirovecii, toxoplasmosis cerebral, meningitis criptocócica, TBC, Criptosporidium, encefalopatía por VIH, infección por micobacterias no tuberculosas, infección por CMV

- Neoplasias asociadas al sida: Linfoma no Hodgkin, sarcoma de Kaposi, Carcinoma de cérvix invasivo

- Caquexia asociada a VIH

- Enfermedades no relacionadas con el VIH

- Muerte no natural: Sobredosis, suicidio, muerte violenta

- Enfermedad hepática: Encefalopatía hepática, varices esofágicas/sangrado digestivo, síndrome hepatorenal

- Infecciones no Sida: Neumonía comunitaria, síndrome febril sin foco, endocarditis infecciosa, encefalitis

- Neoplasias no sida: Cáncer de pulmón, hepatocarcinoma, Ca de Laringe, Ca de colon, Linfoma de Hodgkin, otros

- Enfermedad Cardiovascular: Muerte súbita, infarto agudo de miocardio, hemorragia/ictus cerebral

Se compararon las características de los pacientes y las causas de muerte sucedidas en dos periodos: la era preHAART de 1985 a 1996 y postHAART de 1997 hasta 2017.

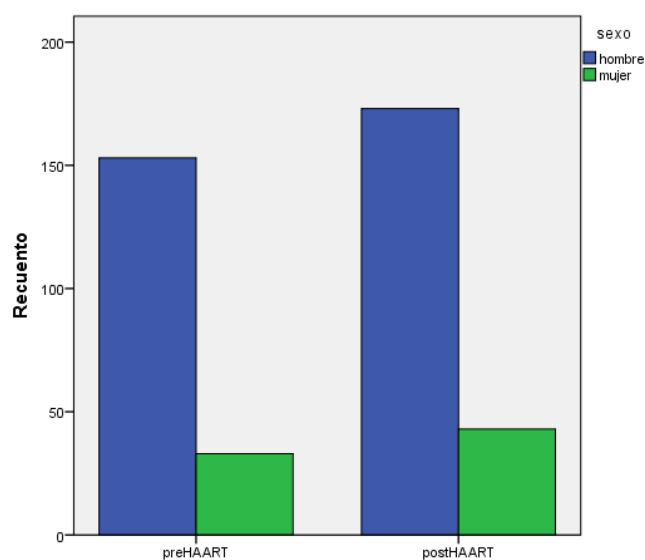
Análisis estadístico:

Los datos fueron exportados y analizados en el programa SPSS para Windows versión 22.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois EEUU). La información de la base de datos se anonimizó respetando la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Se compararon las características clínicas de los pacientes teniendo en cuenta dos periodos: preHAART que va desde 1985 hasta 1996 y el postHAART que es desde 1997 hasta 2017. Se estratificaron las causas de muerte entre las enfermedades indicadoras de sida y los ENOS. Las variables incluidas en el análisis univariante fueron: episodio, sexo, edad, actividad de riesgo, CD4 nadir, carga viral inicial, sida al diagnóstico, periodo de inicio del TAR, enfermedades oportunistas, eventos no sida, coinfección y causas de mortalidad.

Para la comparación entre variables continuas y categóricas se emplearon pruebas no paramétricas. Se consideró significativo una $p < 0,05$.

RESULTADOS:

Todos los pacientes recogidos en el estudio eran pacientes fallecidos entre el periodo 1985-2017, llevados en la unidad de Infecciones de nuestro centro. De los 411 paciente incluidos se encontró que el 81,5% eran varones (n=335) de edad media y 18,5% mujeres (n=76). La edad media de la muestra total fue de 43,22 años \pm 11,77, por sexos la edad al diagnóstico era de 43,54 \pm 11,68 en hombres y 41,84 \pm 12,5 años, sin diferencias entre sexos, (t=1,13 NS) En el análisis de los pacientes la edad media del diagnóstico preHAART es de 33,08 \pm 10,28 vs 40,30 \pm 11,64 en la época postHAART, existiendo diferencias significativas entre ambos grupos (t= 6,47 p<0,001)



La edad de muerte fue inferior en los pacientes preHAART con una media de 38,67 \pm 9,66 vs 47,27 \pm 11,97 (t=7,89 p<0,001) Los pacientes preHAART vivieron una media de 4,49 años \pm 5,46 vs 5,53 \pm 5,56 sin diferencias significativas entre ambos sexos (Z=1,50 NS)

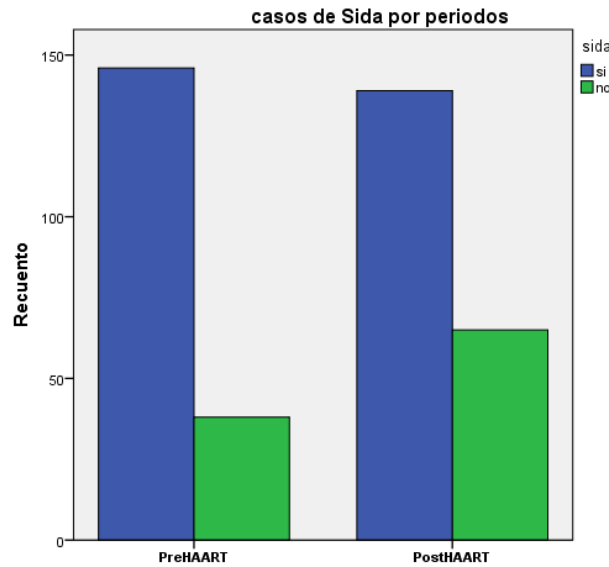
Existe una asociación directa entre la edad de muerte y el número de CD4 al diagnóstico (Rho= 0,22 p<0,001) e inversa con la carga viral (Rho= - 0,15 p=0,035)

Teniendo en cuenta los periodos pre y post HAART, 46,3% de los pacientes recibió preHAART mientras que el 53% recibió el TARGA, sin diferencias entre sexos (p=0,67). En lo que respecta al número de CD4 nadir la media fue de 243,8 \pm 277,28, encontrándose la mediana de 129 CD4. La media de CV fue de 365191,4 \pm 887438,3 y la mediana de 75792 copias.

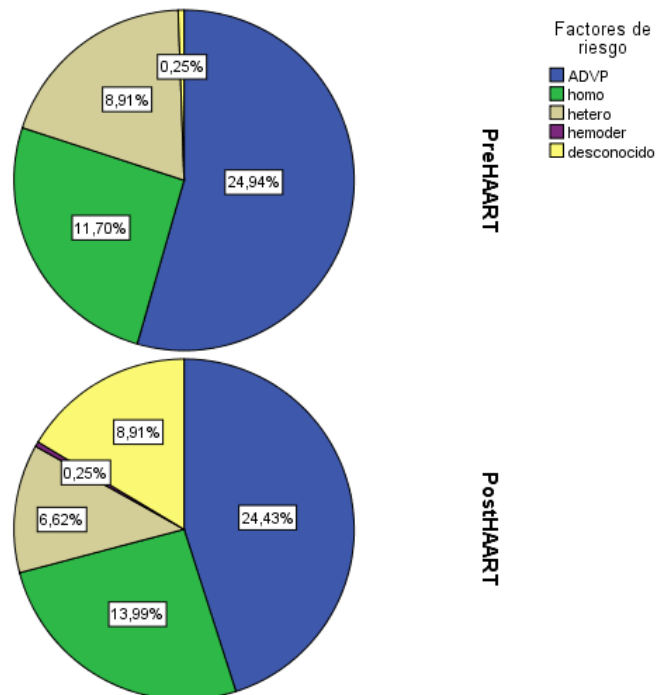
Al comparar los parámetros de CD4 y Carga viral en los pacientes teniendo en cuenta el tratamiento pre y posHAART objetivamos que los pacientes preHAART

presentaban una media de CD4 inferior ($191,2 \pm 278$ vs $286,7 \pm 272,7$; $Z=3,82$; $p<0,001$). La carga viral presenta niveles superiores en pacientes preHAART ($Z=2,30$ $p=0,022$)

El 74% de los pacientes tenía sida en el momento del diagnóstico. Considerando ambos periodos pre y post HAART, el 79,3% de los pacientes preHAART estaban en fase sida versus el 68% en el postHAART (χ^2 5,67 $p=0,017$)



Un 76% de los pacientes presentaban uno o más hábitos tóxicos. Además, el 45,4% presentaban coinfección por VHC, mientras que un 11,1% presentaba coinfección por VHB.



Los pacientes preHAART desarrollaban más enfermedades oportunistas que los postHAART (57% vs 25,6% con una χ^2 39,6 p< 0,001). De las enfermedades oportunistas la más frecuente es la neumonía por pneumocystis jirovecii (40,4%)

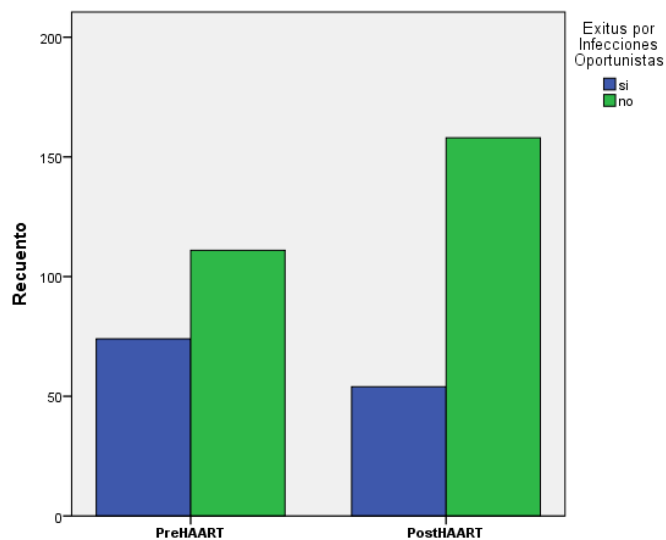
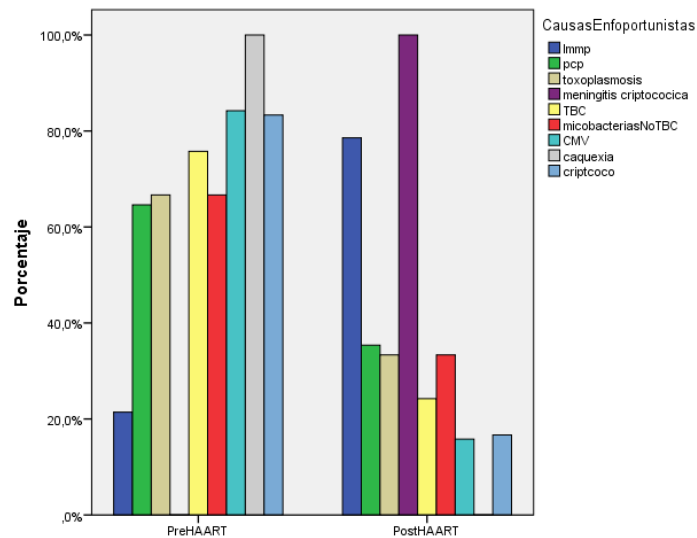
VARIABLES	PREHAART	POSTHAART
Sexo H M	155 (80.7%) 37 (19.3%)	180 (82.2%) 39 (17.8%)
Edad exitus	38.67 ± 9.66	47.27 ± 11.97
CD4 nadir	191.2 ± 278	286.7 ± 272.7
CV nadir	914948,43 ± 1037122,75	272012,23 ± 827227,544
Estadio SIDA	166 (86.5%)	126 (57.5)
Factores de riesgo ADVP Homosexual Heterosexual Hemoderivados Desconocido	96 (50%) 44 (22.9%) 37 (19.3%) - 7 (3.6%)	103 (47%) 57 (26%) 25 (11.4%) 1 (0.5%) 32 (14.6%)
Coinfección VHC	93 (48.4%)	91 (41.6)
Confección VHB	16 (8.3%)	30 (13.7%)
Enfermedades oportunistas	127 (66.1%)	40 (18.3%)
ENOS	38 (19.8%)	149 (68%)

ANÁLISIS DE MORTALIDAD Y COMORBILIDADES:

Dentro del análisis de mortalidad estratificamos las causas entre que estén asociados o no a Sida

CAUSAS DE MORTALIDAD RELACIONADAS CON EL SIDA:

Con respecto a las **enfermedades oportunistas** como causa de muerte el 40% de pacientes fallecieron en el periodo preHAART vs postHAART que es el 25,5% (χ^2 8,89 p=0,003)

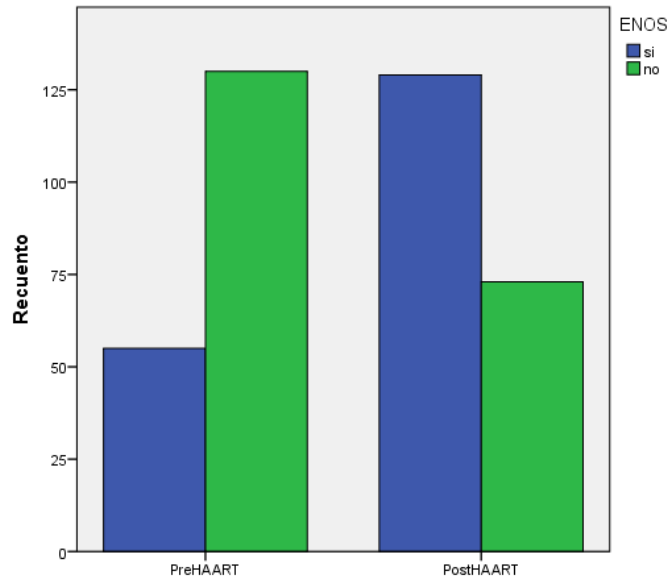


Neoplasias asociadas al Sida: hubo diferencias en el tipo de neoplasia entre los pacientes según los periodos pre y postHAART. Así los pacientes presentaron más sarcomas de kaposi (hasta un 79%) mientras que en los postHAART la neoplasia más asociada es un LNH (64%) (χ^2 13,82 p=0,001)

La mortalidad atribuible a neoplasias asociada al Sida fue de un 9,8% sin diferencias significativas entre ambos grupos.

EVENTOS NO SIDA (ENOS)

Hubo una incidencia de ENOS como causa de mortalidad muy superior en el grupo postHAART, 64% vs 30% (χ^2 43,75 p=0,001)



Entre las **causas no naturales** de muerte que incluyen, suicidio, muerte violenta, accidente de tráfico o causa desconocida extrahospitalaria, se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, representando un 15% preHAART vs 6% postHAART (χ^2 7,95 p=0,005) De estas causas la mayoría fueron accidentes de tráfico y sobredosis, en preHAART y la más frecuente en postHAART fue la muerte violenta.

En cuanto a la **enfermedad hepática**, no se encontraron diferencias significativas en ambos periodos como causa de muerte. Las causas más frecuentes de enfermedad hepática se ven en la siguiente figura

Infecciones no sida: No hay diferencias significativas en el desarrollo de infecciones no relacionada con el sida, si bien la incidencia es ligeramente superior en postHAART (21% vs 14%; NS). La causa más frecuente en ambos grupos es la neumonía (46%) y síndrome febril sin foco (43%)

En cuanto a las infecciones no sida como causa de mortalidad el 19% de los pacientes postHAART fallecieron por esta causa frente al 11% de los pacientes preHAART (χ^2 4,03 p=0,0459)

Neoplasias No Sida: El 12% de los pacientes postHAART desarrolló una neoplasia no sida frente al 5% de los pacientes preHAART, siendo esta asociación estadísticamente significativa (χ^2 5,64 p=0,018). Las neoplasias no sida más frecuentes son principalmente colon y pulmón. No hay diferencias de mortalidad en ambos grupos.

Enfermedad Cardiovascular: Es más frecuente en los pacientes con terapia post HAART, 10,2 % frente al 3,8% (χ^2 5,23 p=0,022). Se encontraron diferencias entre ambos grupos en la mortalidad por causa cardiovascular: de los 25 pacientes fallecidos por esta causa 19 eran posHAART. (χ^2 4,5 p=0,034)

DISCUSIÓN:

Los pacientes en el periodo previo al HAART morían antes con una edad media de 38,67 años con respecto a los 47 años en el periodo postHAART, existiendo además una asociación directa entre la edad de muerte y el número de CD4 al diagnóstico de forma significativa ($p < 0,001$).

Se encuentran en ambos periodos además tasas bajas de adherencia, en torno a un 49,6% de los pacientes tomaban correctamente el tratamiento independiente del periodo de estudio que analicemos.

En lo que respecta al número de CD4 nadir la media fue de 243 encontrándose la mediana de 129 CD4. Los pacientes preHAART presentaban una media de CD4 inferior 191 vs 286 en el periodo postHAART forma significativa. Sin embargo, reseñar que los CD4 en el momento del diagnóstico y a pesar de los avances en el tratamiento antirretroviral siguen siendo bajos con lo que el diagnóstico de VIH sigue siendo tardío.

Nuestro estudio confirma que en los pacientes con infección VIH se están produciendo cambios en los patrones de mortalidad. Los eventos no SIDA son causa de mortalidad muy superior en el grupo postHAART, 64% vs 30% en el periodo preHAART. Dentro de los ENOS la causa más importante de mortalidad fue la enfermedad cardiovascular, seguida de las neoplasias no sida. Las muertes de causa hepática, la infecciones no sida han permanecido estables. No se han encontrado diferencias significativas en cuanto a la mortalidad como enfermedad hepática.

Con respecto a las causas de mortalidad asociadas a la infección VIH hasta un 40% de las causas de muerte fueron infecciones oportunistas en el periodo preHAART. Los pacientes preHAART desarrollaban más enfermedades oportunistas que los postHAART (57% vs 25,6% con una χ^2 39,6 p< 0,001). De las enfermedades oportunistas la más frecuente es la neumonía por *pneumocystis jirovecii* (40,4%)

Dentro de las neoplasias asociadas al sida se ha visto un cambio de causas de mortalidad. Así los pacientes presentaron más sarcomas de kaposi (hasta un 79%) mientras que en los postHAART la neoplasia más asociada es un LNH (64%)

Limitaciones:

Unas de las limitaciones del estudio es la revisión retrospectiva de los casos y de los informes médicos para la revisión de los casos. En ocasiones determinar la causa de muerte es difícil porque muchas enfermedades y factores de riesgo contribuyen a la misma.

Otros marcadores de riesgo no relacionados con el VIH como la hipertensión, diabetes mellitus, los hábitos tóxicos, están relacionados con la mortalidad y no han podido ser analizados por la ausencia de datos sobretodo en los primeros años del estudio.

CONCLUSIONES:

- 1- Los pacientes en el periodo preHAART morían más jóvenes y presentaban menos niveles de CD4, las causas principales de mortalidad fueron por infecciones oportunistas donde la más importante fue la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y neoplasias asociadas a sida, la más frecuente fue el sarcoma de Kaposi.
- 2- Los pacientes del periodo postHAART tenían una edad de muerte superior de forma significativa, y la causa principal era los eventos no sida, donde la enfermedad cardiovascular fuera la primera causa seguida de las neoplasias no sida.
- 3- Existe una asociación directa entre la edad de muerte y el número de CD4 al diagnóstico, así los pacientes con menos CD4 morían antes. Los pacientes preHAART presentaban una media de CD4 inferior 191 vs 286 en el periodo postHAART forma significativa. Sin embargo, aunque se ha mejorado en el manejo de la enfermedad el diagnóstico con frecuencia sigue siendo tardío
- 4- Nuestra principal limitación es que se trata de un estudio retrospectivo, consideramos que es un punto de partida para continuar el análisis de los cambios observados en las causas de mortalidad para establecer nuevas prioridades en el desarrollo y evaluación de las intervenciones que se realicen en estos pacientes con el fin de mejorar su pronóstico a medio y largo plazo.

- 5- Se ha visto un cambio en el patrón de mortalidad en los pacientes VIH a lo largo del tiempo, actualmente las causas más importantes son los eventos no sida con la enfermedad cardiovascular y las neoplasias no sida como factores más importantes.

BIBLIOGRAFÍA:

1.- Cristina López, Mar Masiá, Sergio Padilla, Ana Aquilino, Cristina Bas y Félix Gutiérrez
“Muertes por enfermedades no asociadas directamente con el sida en pacientes con VIH: un estudio de 14 años (1998-2011)”

[Enferm Infecc Microbiol Clin](#). 2016 Apr;34(4):222-7. doi: 10.1016/j.eimc.2015.04.010. Epub 2015 Jun 18

2.- [Ingle SM](#)¹, [May MT](#)¹, [Gill MJ](#)², [Mugavero MJ](#)³, [Lewden C](#)⁴, [Abgrall S](#)⁵, [Fätkenheuer G](#)⁶, [Reiss P](#)⁷, [Saag MS](#)³, [Manzardo C](#)⁸, [Grabar S](#)⁹, [Bruyand M](#)¹⁰, [Moore D](#)¹¹, [Mocroft A](#)¹², [Sterling TR](#)¹³, [D'Arminio Monforte A](#)¹⁴, [Hernando V](#)¹⁵, [Teira R](#)¹⁶, [Guest J](#)¹⁷, [Cavassini M](#)¹⁸, [Crane HM](#)¹⁹, [Sterne JA](#)¹; “Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration
“Impact of Risk Factors for Especific Causes of Death in the First and Subsequent Years of Antirretroviral Therapy Among HIV-Infected Patients”

[Clin Infect Dis](#). 2014 Jul 15;59(2):287-97. doi: 10.1093/cid/ciu261. Epub 2014 Apr 24

3.- [Oramasionwu cu](#)¹, [toliver jc](#), [johnson tl](#), [moore hn](#), [frei cr](#).” National trends in hospitalization and mortality rates for patients with hiv, hcv, or hiv/hcv coinfection from 1996-2010 in the united states: a cross-sectional study”

[BMC Infect Dis](#). 2014 Oct 10;14:536. doi: 10.1186/1471-2334-14-536.

4.- [Boulle A](#)¹, [Schomaker M](#)², [May MT](#)³, [Hogg RS](#)⁴, [Shepherd BE](#)⁵, [Monge S](#)⁶, [Keiser O](#)⁷, [Lampe FC](#)⁸, [Giddy J](#)⁹, [Ndirangu J](#)¹⁰, [Garone D](#)¹¹, [Fox M](#)¹², [Ingle SM](#)³, [Reiss P](#)¹³, [Dabis F](#)¹⁴, [Costagliola D](#)¹⁵, [Castagna A](#)¹⁶, [Ehren K](#)¹⁷, [Campbell C](#)¹⁸, [Gill MJ](#)¹⁹, [Saag M](#)²⁰, [Justice AC](#)²¹, [Guest J](#)²², [Crane HM](#)²³, [Egger M](#)²⁴, [Sterne JA](#)³.

“Mortality in patients with HIV-1 infection starting antiretroviral therapy in South Africa, Europe, or North America: a collaborative analysis of prospective studies” [PLoS Med](#). 2014 Sep 9;11(9):e1001718. doi: 10.1371/journal.pmed.1001718. eCollection 2014 Sep.

5.- ART-CC. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008; 372:293–299. 2. Mocroft A, Brettle R, Kirk O, et al. “Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study” *AIDS* 2002; 16:1663–1671. 3. Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. *BMJ* 2009; 338:a3172.

6.- May MT, Sterne JA, Costagliola D, Sabin CA, Phillips AN, Justice AC, Dabis F, Gill J, Lundgren J, Hogg RS, de Wolf F, Fätkenheuer G, Staszewski S, d'Arminio Monforte A, Egger M, Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration. Lancet (London, England) [2006 Aug 5;368(9534):451-8] HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. (PMID:16890831)

7.- Jensen-Fangel, Søren^a; Pedersen, Lars^b; Pedersen, Court^c; Larsen, Carsten S^d; Tauris, Palle^e; Møller, Axel^f; Sørensen, Henrik T^b; Obel, Niels^c Low mortality in HIV-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a comparison with the general population
AIDS: [January 2nd, 2004 - Volume 18 - Issue 1 - p 89-97](#)

8.- Hasse B¹, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassini M, Bertisch B, Bernasconi E, Weber R; Swiss HIV Cohort Study. Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study.
Clin Infect Dis. 2011 Dec;53(11):1130-9. doi: 10.1093/cid/cir626. Epub 2011 Oct 13.

9.- Smit C¹, Geskus R, Walker S, Sabin C, Coutinho R, Porter K, Prins M; CASCADE Collaboration. Effective therapy has altered the spectrum of cause-specific mortality following HIV seroconversion. *AIDS.* 2006 Mar 21;20(5):741-9.

10.- Raffetti E¹, Albini L², Gotti D³, Segala D⁴, Maggiolo F⁵, di Filippo E⁶, Saracino A⁷, Ladisa N⁸, Lapadula G⁹, Fornabaio C¹⁰, Castelnuovo F¹¹, Casari S¹², Fabbiani M¹³, Pierotti P¹⁴, Donato F¹⁵, Quiros-Roldan E¹⁶; MASTER Cohort. Cancer incidence and mortality for all causes in HIV-infected patients over a quarter century: a multicentre cohort study.
BMC Public Health. 2015 Mar 12;15:235. doi: 10.1186/s12889-015-1565-0.

11.- M. Helleber, G. Kronborg, C. S. Larsen, G. Pedersen, C. Pedersen, J. Gerstoft, N. Obel "Causes of death among Danish HIV patients compared with population controls in the period 1995–2008" *Infection* December 2012, Volume 40, [Issue 6](#), pp 627–634