

# Cambios en la mortalidad y en las causas de defunción en las personas con diagnóstico de infección por el VIH, 1985-2004

Pablo Aldaz<sup>a,b</sup>, Jesús Castilla<sup>a,b</sup>, Conchi Moreno-Iribas<sup>a</sup>, Fátima Irisarri<sup>a</sup>, Yugo Floristán<sup>a</sup>, Julio Sola-Boneta<sup>c</sup>, Víctor Martínez-Artola<sup>d</sup>, Carmen Fernández-Jauregui<sup>e</sup> e Inés Dorronsoro<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Salud Pública de Navarra. <sup>b</sup>Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Navarra. <sup>c</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Navarra. <sup>d</sup>Sección de Microbiología. Hospital Virgen del Camino. <sup>e</sup>Servicio de Microbiología. Hospital de Navarra. España.

**OBJETIVO.** Describir los cambios en la mortalidad en las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

**MÉTODOS.** En las personas con diagnóstico de infección por VIH residentes en Navarra se analizó la mortalidad por causas desde 1985 hasta 2004.

**RESULTADOS.** De 1.649 personas diagnosticadas hasta 2004, 709 (43,0%) habían fallecido. La mortalidad alcanzó el máximo en 1993-1996 con 83,1 defunciones por 1.000 personas-año. La mortalidad por sida era de 68,3 y ha disminuido hasta 14,1 por 1.000 personas-año ( $p < 0,0001$ ) en 2001-2004. Entre 1989-1992 y 2001-2004 la mortalidad por sobredosis por drogas disminuyó de 9,2 a 3,6 por 1.000 ( $p = 0,0035$ ) y la debida a enfermedad hepática aumentó de 1,6 a 6,6 por 1.000 personas-año ( $p = 0,0061$ ), sin cambios significativos en las restantes causas. En 2001-2004 el sida continuaba siendo la primera causa de muerte (44,4%), seguido por las enfermedades hepáticas (20,9%) y las sobredosis de drogas (11,3%).

En la era de la terapia antirretroviral potente (1997-2004) la mortalidad es menor en mujeres, tanto por sida (razón de tasas [RT] = 0,63;  $p = 0,0344$ ) como por otras causas (RT = 0,59;  $p = 0,0232$ ), la edad mayor de 40 años se asocia a mayor mortalidad por causas distintas del sida (RT = 1,77;  $p = 0,0050$ ) y la categoría de transmisión homosexual a menor (RT = 0,22;  $p = 0,0360$ ). El diagnóstico simultáneo de VIH y sida conlleva mayor mortalidad por sida (RT = 3,39;  $p < 0,0001$ ).

**CONCLUSIONES.** El sida sigue siendo la primera causa de muerte en personas infectadas por el VIH, y también es elevada la mortalidad por hepatopatía y sobredosis. El diagnóstico temprano de la infección por VIH reduciría la mortalidad por sida.

**Palabras clave:** Virus de la inmunodeficiencia humana. Sida. Mortalidad. Enfermedades del hígado. Sobredosis por drogas. España.

Correspondencia: Dr. J. Castilla.  
Instituto de Salud Pública de Navarra.  
Leyre, 15. 31003 Pamplona. España.  
Correo electrónico: jcastilc@cfnavarra.es

Manuscrito recibido el 25-9-2005; aceptado el 11-4-2006.

Trends in mortality and causes of death among persons with HIV infection, 1985-2004

**OBJECTIVE.** To describe the changes in causes of death among persons with HIV infection.

**METHODS.** An analysis of mortality according to cause was performed in persons diagnosed with HIV infection and residing in the province of Navarre (Spain) from 1985 to 2004.

**RESULTS.** Among 1,649 persons diagnosed with HIV infection up to 2004, 709 (43.0%) had died. Mortality reached the maximum in 1993-1996 with 83.1 deaths per 1,000 person-years (PY). Since that time and up to 2001-2004, mortality due to AIDS decreased from 68.3 to 14.1 per 1,000 PY ( $p = 0.0001$ ). From 1989-1992 period to the 2001-2004 period, mortality due to drug overdose dropped from 9.2 to 3.6 per 1,000 PY ( $p = 0.0035$ ) and mortality due to hepatic disease rose from 1.6 to 6.6 per 1000 PY ( $p = 0.0061$ ), with no significant changes in all other causes. In 2001-2004, AIDS continued to be the first cause of death (44.4%) in this population, followed by hepatic disease (20.9%) and drug overdose (11.3%).

In the era of potent antiretroviral therapy (1997-2004), death caused by AIDS (rate ratio = 0.63;  $p = 0.0344$ ) and by all other causes (RR = 0.59;  $p = 0.0232$ ) was lower among women. In addition, mortality due to causes other than AIDS was higher in persons 40 years of age and older (RR = 1.77;  $P = 0.0050$ ) and mortality was lower in homosexual men (RR = 0.22;  $p = 0.0360$ ). A simultaneous diagnosis of HIV infection and AIDS was associated with higher mortality by AIDS (RR, 3.39;  $p < 0.0001$ ).

**CONCLUSIONS.** AIDS continues to be the primary cause of death in HIV-infected people, and mortality due to hepatic diseases and drug overdose is high. Early diagnosis of HIV-infection would reduce the incidence of deaths due to AIDS.

**Key words:** Human immunodeficiency virus. AIDS. Mortality. Hepatic diseases. Drug overdose. Spain.

## Introducción

Desde su introducción en 1996, los tratamientos anti-retrovirales de gran actividad (TARGA) han ocasionado una importante reducción de la mortalidad y de la incidencia de enfermedades indicativas de sida<sup>1-5</sup>. Estos avances tienden a aproximar la supervivencia de las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a la de la población general de igual edad<sup>6</sup>, aunque todavía dista mucho de lograrse este objetivo<sup>7</sup>.

Los estudios de cohortes clínicas han encontrado que la mortalidad en personas infectadas por el VIH depende de la duración de la infección, de la edad a la seroconversión y de la efectividad que consigue el tratamiento antirretroviral<sup>2-4</sup>; ésta a su vez depende del momento de inicio del tratamiento, de la adherencia, de tratamientos previos subóptimos, y de la presencia de coinfecciones. Además, en las personas infectadas por el VIH suelen coincidir otras circunstancias relacionadas con el propio mecanismo por el que adquirieron el VIH, como la adopción más frecuente de conductas de riesgo, la adicción a drogas y la mayor frecuencia de otras infecciones de transmisión sexual o parenteral, que ocasionan una mortalidad elevada por causas distintas del sida<sup>8,9</sup>.

Las cohortes clínicas pueden tener algunos sesgos cuando se pretende describir la mortalidad del conjunto de la población infectada por el VIH, al estar infrarrepresentados los sujetos que fallecen antes de iniciar el seguimiento en un centro hospitalario, los que no acuden regularmente a las revisiones, los que plantean dificultades para ser captados por el sistema sanitario y los que mueren por causas ajenas a la infección por el VIH.

En el presente estudio se ha analizado la evolución de la mortalidad total y por las principales causas en las personas residentes en Navarra diagnosticadas de infección por el VIH desde el comienzo de la epidemia hasta 2004. Con el fin de conocer la situación de la mortalidad en la era del TARGA se han analizado con más detalle las defunciones ocurridas en el período 1997-2004.

## Material y métodos

En 1991 se puso en marcha el registro de casos de infección por el VIH de Navarra, a partir de los libros de analíticas de los laboratorios públicos que realizaban la prueba de Western blot para la confirmación del diagnóstico<sup>10</sup>. De estas fuentes se recogieron, tanto retrospectiva como prospectivamente, todos los diagnósticos de esta infección. La información se completó con la revisión de la documentación clínica de los servicios que realizan el seguimiento de pacientes con infección por el VIH. A partir de entonces, el registro se ha ido actualizando de forma activa con los nuevos diagnósticos detectados en los laboratorios y en los servicios clínicos, y se ha complementado con revisiones anuales del conjunto mínimo básico de datos al alta hospitalaria, con el registro de casos de sida y del registro de mortalidad. La detección y eliminación de duplicados se realiza mediante identificadores nominales, por lo que el registro está sujeto a la Ley Orgánica de Protección de Datos.

El presente análisis se limitó a aquellos casos que constaban con residencia habitual en Navarra, incluyendo a las personas inmigrantes empadronadas<sup>10</sup>. Se realizó el seguimiento de los casos con diagnóstico de VIH mediante su búsqueda en los registros de sida de Navarra y nacional, y en el registro de defunciones de Navarra, todos ellos actualizados a diciembre de 2004. En los casos en los que no se detectó el fallecimiento se comprobó si estaban en seguimiento en hospitales de Navarra.

Como causa principal de muerte se utilizó la que constaba en el boletín estadístico de defunción, codificada según la *Clasificación Internacional de Enfermedades* en su novena revisión (CIE-9), para el período 1985-1998, y en su décima revisión (CIE-10) para el período 1999-2004. Las muertes por edema agudo de pulmón u otras causas inespecíficas en usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) se revisaron teniendo en cuenta el informe forense. Las causas de muerte se agruparon en las siguientes categorías: sida e infección por el VIH (CIE-9: 279.5, 279.6, 795.8; CIE-10: B20-B24, R75), tumores (CIE-9: 140-239; CIE-10: C00-D48), enfermedades cardiovasculares (CIE-9: 390-459; CIE-10: I00-I99), enfermedad hepática (CIE-9: 070, 571; CIE-10: B15-B19, K70, K73, K74, K769), sobredosis y adicción a drogas (CIE-9: 304, 305, E850, E8509, E851-E855, E858.9, E860; CIE-10: F11, F16, F18, F19, X41, X42, X44, X45), suicidio (CIE-9: 950-959; CIE-10: X60-X84) y otras causas externas (CIE-9: E-800-E999 y CIE-10: V01-Y89, cuando no estaban incluidos en los apartados anteriores). Con el fin de mantener la comparabilidad entre las dos clasificaciones se revisaron las muertes con códigos B20.3 y B23.8 de la CIE-10 y en aquellas debidas a enfermedad hepática o cirrosis se hizo prevalecer esta causa en lugar del sida<sup>11,12</sup>. Por igual motivo, las muertes causadas por neumonía según la CIE-9 se recodificaron a sida, siguiendo el criterio de la CIE-10.

Para el cálculo de las tasas de mortalidad se tomó como denominador el número de personas año (PA) de seguimiento. El inicio del seguimiento se estableció en la fecha de diagnóstico de la infección por el VIH. Como final del seguimiento se consideró la fecha de muerte en los fallecidos, el 31 de diciembre de 2004 en las personas en las que había evidencia de que estaban vivas a esa fecha y, en los restantes casos, la fecha en la que fueron vistos por última vez en el sistema sanitario. La edad y el diagnóstico de sida se introdujeron en los análisis como variables cambiantes con el tiempo.

El análisis abarcó los años 1985 al 2004, agrupados en cinco cuatrienios. Para las comparaciones de porcentajes se utilizó la prueba de la chi cuadrado ( $\chi^2$ ) y la prueba de Kruskal Wallis para la comparación de medianas. En la comparación de tasas de incidencia se utilizó la prueba exacta a dos colas. La tendencia en porcentajes en el tiempo se evaluó mediante la prueba de  $\chi^2$  de tendencia lineal. En el período de disponibilidad del TARGA (1997-2004) se analizó la asociación del sexo, la edad, la categoría de transmisión, país de origen y el diagnóstico tardío de la infección por VIH con las tasas de mortalidad por sida y por otras causas. Se aplicaron modelos de regresión de Poisson para evaluar el efecto aislado de cada variable sobre las tasas de mortalidad.

## Resultados

Desde el comienzo de la epidemia hasta 2004 se habían diagnosticado 1.649 casos de infección por el VIH en personas residentes en Navarra. De ellas, 709 (43,0%) habían fallecido, 909 (55,1%) permanecían en seguimiento, y se desconocía el estado vital de las 31 restantes (1,9%).

En la tabla 1 se muestran las características de las personas que estaban en seguimiento en los cinco períodos de estudio. En los sucesivos períodos fue aumentando la proporción de infecciones adquiridas por transmisión heterosexual y homosexual ( $p_{\text{tendencia}} < 0,0001$ ), la mediana de edad ( $p < 0,0001$ ) y la proporción de personas con diagnóstico de sida ( $p_{\text{tendencia}} < 0,0001$ ). Las tasas de incidencia de sida y de mortalidad aumentaron hasta el período 1993-1996, y en los dos períodos siguientes han disminuido. La proporción de mujeres no ha cambiado significativamente ( $p_{\text{tendencia}} = 0,1389$ ).

La tasa de mortalidad en personas con diagnóstico de infección por VIH alcanzó valores máximos en el período 1993-1996, con 83,1 defunciones por 1.000 PA, siendo el 68,3% de estas muertes a causa del sida. En el período 2001-2004, de plena implantación del TARGA, la tasa de

TABLA 1. Características de las personas en seguimiento en cada uno de los períodos quinquenales

	1985-1988	1989-1992	1993-1996	1997-2000	2001-2004
Personas en seguimiento	485	939	1.112	1.017	1.024
Sexo (%)					
Hombres	343 (70,7)	663 (70,6)	783 (70,4)	707 (69,5)	694 (67,8)
Mujeres	142 (29,3)	276 (29,4)	329 (29,6)	310 (30,5)	330 (32,2)
Categorías de transmisión (%)					
Usuarios de drogas por vía parenteral	440 (90,7)	798 (85,0)	871 (78,3)	719 (70,7)	647 (63,2)
Transmisión homosexual	8 (1,7)	29 (3,1)	49 (4,4)	63 (6,2)	70 (7,0)
Transmisión heterosexual	13 (2,7)	68 (7,2)	128 (11,5)	155 (15,2)	223 (21,8)
Otras	24 (5,0)	44 (4,7)	64 (5,8)	80 (1,9)	82 (8,0)
Edad, mediana en años*	25	29	32	36	39
Tiempo desde el diagnóstico de VIH, mediana en años*	0	2	4	7	10
Año de diagnóstico de VIH, mediana	1987	1989	1991	1992	1993
Personas con diagnóstico de sida (%)*	7 (1,4)	87 (9,3)	272 (24,5)	270 (26,6)	294 (28,7)
Personas-año en seguimiento	920	2.492	3.380	3.454	3.619
Incidencia de sida por 1.000 personas-año	49,1	81,9	88,4	35,5	27,0
Defunciones	35	150	281	128	115
Mortalidad por 1.000 personas-año	38,0	60,2	83,1	37,1	31,8

\*Datos referidos a la mitad del período.  
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

mortalidad global ha disminuido un 62% ( $p < 0,0001$ ). Esta tendencia ha venido marcada principalmente por las defunciones debidas al sida, que descendieron un 79% desde 68,3 a 14,1 muertes por 1.000 PA ( $p = 0,0001$ ). La tasa de mortalidad por el conjunto de las restantes causas osciló entre 14,2 y 17,7 por 1.000 PA, sin cambios significativos ( $p = 0,3037$ ). Por grandes grupos de causas destaca el progresivo aumento de la mortalidad por enfermedades hepáticas desde 1,6 muertes por 1.000 PA en el período 1989-1992 hasta 6,6 por 1.000 PA en 2001-2004 ( $p = 0,0035$ ), situándose como segunda causa de muerte tras el sida. La tasa de mortalidad por adicción o sobredosis de drogas ascendió a 9,2 por 1.000 PA en el período 1989-1992 y ha descendido hasta 3,6 por 1.000 PA en 2001-2004 ( $p = 0,0061$ ), aunque todavía continúa entre las primeras causas de muerte en personas con infección por el VIH. La tendencia de esta causa de mortalidad también fue descendente cuando se analizó exclusivamente entre las personas con antecedente de UDVP (de 10,3 a 5,5 por 1.000 PA;  $p_{tendencia} = 0,0381$ ). La tasa de mortalidad por cáncer, por enfermedades cardiovasculares, por suicidio y por otras causas han presentado oscilaciones, pero sin tendencias definidas a lo largo del tiempo (tabla 2).

En el período 2001-2004 se produjeron 115 muertes (31,8 por 1.000 PA). La causa básica de defunción más frecuente fue el sida (44,4%), seguida por la enfermedad hepática (20,9%), la sobredosis o adicción a drogas (11,3%), la enfermedad cardiovascular (7,8%) y el cáncer (5,2%) (tabla 2). El 41,2% de las muertes por sida tuvieron como causa inmediata la neumonía, principalmente bacteriana o por *Pneumocystis jirovecii*, otro 9,8% fue debido a la toxoplasmosis, y las restantes enfermedades definitorias de sida fueron causa de porcentajes menores de defunciones. En los UDVP las causas de defunción más frecuentes fueron el sida (40,2%), la enfermedad hepática (22,6%) y la sobredosis o adicción a drogas (15,1%); y en las categorías de transmisión sexual destacaron el sida (58,3%), la enfermedad hepática (16,7%) y el cáncer (10,0%).

En el período de disponibilidad del TARGA, 1997-2004, se analizó la tasa de mortalidad por sida y por otras causas en función de algunas características de las personas con infección por el VIH (tabla 3). La tasa de mortalidad fue mayor en hombres que en mujeres (36,3 frente a 21,9 por 1.000 PA;  $p = 0,0093$ ). Tras ajustar por otras variables la mortalidad en mujeres siguió siendo menor, tanto por sida (razón de tasa [RT] = 0,63;  $p = 0,0344$ ) como por otras causas (RT = 0,59;  $p = 0,0232$ ). La edad mayor de 40 años se asoció a mayor mortalidad por causas distintas del sida (RT = 1,77;  $p = 0,0050$ ), pero no marcó diferencias significativas en la mortalidad por sida. La categoría de transmisión homosexual presentó menor mortalidad por causas distintas del sida que la de usuarios de drogas inyectadas (RT = 0,22;  $p = 0,0360$ ), sin que en otras categorías de transmisión se alcanzaran diferencias estadísticamente significativas. Las personas originarias de otros países no presentaron una mortalidad significativamente mayor que la población autóctona. El diagnóstico simultáneo de VIH y de sida se asoció a una mayor mortalidad por sida (RT = 3,39;  $p < 0,0001$ ). Comparando el período de 2001-2004 con el cuatrienio anterior se observa que ha continuado disminuyendo la mortalidad por sida (RT = 0,57;  $p = 0,0029$ ), pero no ha cambiado la mortalidad por otras causas (tabla 4).

## Discusión

En la era de plena disponibilidad del TARGA la mortalidad global en las personas con diagnóstico de infección por el VIH en Navarra ha disminuido un 62%, debido a la caída del 79% en la mortalidad por sida. La importancia de este descenso es aún mayor si tenemos en cuenta que ha tenido que contrarrestar los efectos del progresivo envejecimiento de la población infectada por el VIH y del mayor tiempo de evolución de esta infección. No obstante, en la era del TARGA el sida es todavía la causa de casi la mitad de todas las muertes en personas con infección por el

TABLA 2. Número de defunciones, tasas de mortalidad por 1.000 personas-año y distribución porcentual de las muertes de cada período según la causa

Causa de muerte		1985-1988	1989-1992	1993-1996	1997-2000	2001-2004
Sida	Nº	21	106	231	78	51
	Tasa	22,8	42,5	68,3	22,6	14,1
	Porcentaje	60,0	70,7	82,2	61,7	44,4
Causas distintas del sida	Nº	14	44	50	50	64
	Tasa	15,2	17,7	14,8	14,2	17,7
	Porcentaje	40,0	28,3	17,8	38,3	55,6
Cáncer	Nº	1	1	5	11	6
	Tasa	1,1	0,4	1,5	3,2	1,7
	Porcentaje	2,9	0,7	1,8	8,6	5,2
Enfermedad cardiovascular	Nº	2	4	1	0	9
	Tasa	2,2	1,6	0,3	0	2,5
	Porcentaje	5,7	2,7	0,4	0	7,8
Enfermedad hepática	Nº	0	4	7	11	24
	Tasa	0	1,6	2,1	3,2	6,6
	Porcentaje	0	2,7	2,5	8,6	20,9
Sobredosis y adicción a drogas	Nº	7	23	20	14	13
	Tasa	7,6	9,2	5,9	4,1	3,6
	Porcentaje	20,0	15,3	7,1	10,9	11,3
Suicidio	Nº	1	2	3	3	5
	Tasa	1,1	0,8	0,9	0,9	1,4
	Porcentaje	2,9	1,3	1,1	2,3	4,4
Otras causas externas	Nº	2	3	4	3	3
	Tasa	2,2	1,2	1,2	0,9	0,8
	Porcentaje	5,7	2,0	1,4	2,3	2,6
Otras causas	Nº	1	7	10	7	4
	Tasa	1,1	2,8	3,0	2,0	1,1
	Porcentaje	2,9	4,7	3,6	5,5	3,5
<b>Total</b>	<b>Nº</b>	<b>35</b>	<b>150</b>	<b>281</b>	<b>128</b>	<b>115</b>
	<b>Tasa</b>	<b>38,0</b>	<b>60,2</b>	<b>83,1</b>	<b>37,1</b>	<b>31,8</b>
	<b>Porcentaje</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

TABLA 3. Mortalidad en personas con infección por el VIH entre 1997 y 2004, según varias características sociodemográficas

	Personas-año	Todas las causas		Muertes por sida		Muertes por causas distintas del sida		
		Nº	Tasa*	Nº	Tasa*	Nº	Tasa*	Porcentaje**
Sexo								
Hombres	4.783	191	39,9	102	21,3	89	18,6	46,6
Mujeres	2.289	52	22,7	28	12,2	24	10,5	46,2
Edad								
< 40 años	4.599	135	29,4	77	16,7	58	12,6	43,0
≥ 40 años	2.473	108	43,7	53	21,4	55	22,2	50,9
Categoría de transmisión								
UDVP	4.936	180	36,5	86	17,4	94	19,0	52,2
Heterosexual	1.155	38	32,9	26	22,5	12	10,4	31,6
Homosexual	435	11	25,3	9	20,7	2	4,6	18,2
Otras	546	14	25,6	9	16,5	5	9,2	35,7
País de origen								
España	6.808	236	34,7	125	18,4	111	16,3	47,0
Otros países	265	7	26,5	5	18,9	2	7,6	28,6
Diagnóstico de VIH								
Previo al diagnóstico de sida	6.587	213	32,3	103	15,6	110	16,7	51,6
Coincidiendo con sida	486	30	61,8	27	55,6	3	6,2	10,0
Período								
1997-2000	3.454	128	37,1	79	22,9	49	14,2	38,3
2001-2004	3.619	115	31,8	51	14,1	64	17,7	55,7
<b>Total</b>	<b>7.073</b>	<b>243</b>	<b>34,4</b>	<b>130</b>	<b>18,4</b>	<b>113</b>	<b>16,0</b>	<b>46,5</b>

\*Tasas por 1.000 personas-año.

\*\*Porcentaje respecto a las muertes por todas las causas.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral.

TABLA 4. Asociación de distintas características sociodemográficas con la mortalidad por sida y por otras causas en personas con diagnóstico de infección por VIH, período 1997-2004. Resultados de sendos análisis multivariantes con regresión de Poisson

	Muerte por sida			Muerte por causas distintas del sida		
	RT	IC 95%	p	RT	IC 95%	p
Sexo						
Hombres	1			1		
Mujeres	0,63	0,41-0,97	0,0344	0,59	0,37-0,93	0,0232
Edad						
< 40 años	1			1		
≥ 40 años	1,20	0,81-1,77	0,3556	1,77	1,19-2,64	0,0050
Categoría de transmisión						
UDVP	1			1		
Heterosexual	1,02	0,62-1,66	0,9497	0,60	0,32-1,13	0,1128
Homosexual	0,74	0,36-1,52	0,4167	0,22	0,05-0,91	0,0360
Otras	0,96	0,48-1,90	0,8996	0,49	0,20-1,21	0,1226
País de origen						
España	1			1		
Otros países	1,11	0,44-2,80	0,8333	0,66	0,16-2,78	0,5762
Diagnóstico de VIH						
Previo al diagnóstico de sida	1			1		
Coincidiendo con sida	3,39	2,12-5,42	< 0,0001	0,40	0,12-1,28	0,1227
Período						
1997-2000	1			1		
2001-2004	0,57	0,39-0,83	0,0029	1,11	0,75-1,66	0,5909

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; RT: razón de tasas de mortalidad ajustadas; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral.

VIH. Esta proporción es similar a la encontrada en Francia<sup>13</sup>, pero menor a la de otros lugares donde la epidemia de VIH es predominantemente sexual<sup>14,15</sup>. Las explicaciones que se han dado para este porcentaje todavía elevado de muertes por sida son: el que una proporción importante de los diagnósticos de VIH se realizan en fases avanzadas de la infección, las resistencias de los virus a los antirretrovirales, el rechazo al tratamiento, los efectos adversos, la dificultad para mantener la adherencia de los pacientes a largo plazo y la progresión inexorable en algunos pacientes a pesar del tratamiento<sup>15</sup>.

En Navarra, al igual que en el resto de España, la gran mayoría de las infecciones por el VIH se han producido en UDVP<sup>5,10</sup>. El grueso del colectivo de UDVP se inició en esta práctica en la década de 1980 y principios de la de 1990, lo que hace que ahora estén aflorando sus consecuencias tardías sobre la salud. Se ha descrito que los UDVP presentan una mortalidad elevada en comparación con la población general<sup>9</sup>. El predominio de UDVP en la población estudiada explica que la enfermedad hepática, junto con la sobredosis y adicción a drogas, sean las principales causas de muerte después del sida. La enfermedad hepática es la única causa de mortalidad que ha aumentado en los últimos períodos, pasando a ocupar el segundo lugar. En nuestro medio la coinfección por el virus de la hepatitis C es causa frecuente de hepatopatía en personas con el VIH, especialmente si han sido UDVP<sup>16</sup>; además la progresión clínica de la hepatopatía se ve acelerada por el VIH<sup>17</sup>. El virus de la hepatitis B y la toxicidad de algunos tratamientos pueden ser también causas de hepatopatía en personas infectadas por el VIH<sup>15-17</sup>.

En la era del TARGA encontramos una tasa de mortalidad por sida similar en UDVP y en el resto de categorías de transmisión. Los UDVP tienden a diagnosticarse de la

infección por el VIH más precozmente que las categorías de transmisión sexual<sup>18</sup>, pero esta ventaja se puede ver contrarrestada por su peor adherencia a los tratamientos<sup>19,20</sup>. La mortalidad por causas distintas del sida en UDVP casi duplica a la de la categoría heterosexual y cuadruplica a la de hombres homosexuales. La propia adicción a drogas, el deterioro de las relaciones sociales y las infecciones transmitidas por vía parenteral, suponen riesgos importantes para su salud, ocasionando un exceso de mortalidad por hepatopatía, sobredosis, suicidios, violencia y accidentes<sup>10</sup>.

Los hombres presentan mayor mortalidad que las mujeres, diferencia que se debe a una mayor mortalidad tanto por sida como por otras causas. Esta diferencia puede explicarse porque las mujeres tienen en general menor mortalidad, frecuentan más los servicios sanitarios, cuidan más su salud y tienen una mejor adherencia a los tratamientos<sup>21</sup>.

Las personas de 40 años y más presentaron mayor mortalidad por causas distintas del sida, lo cual es coherente con el comportamiento de la mortalidad en la población general.

Hasta el momento no se observa una mayor mortalidad por sida ni por otras causas en inmigrantes respecto a la población autóctona, si bien lo reciente del fenómeno migratorio hace pensar que los inmigrantes puedan encontrarse todavía en estadios menos avanzados de su infección.

El diagnóstico de VIH coincidiendo con el de sida conlleva una mortalidad mayor por sida, lo que refuerza la importancia de mejorar el diagnóstico temprano de esta infección<sup>18</sup>. Tras el avance que supuso la introducción del TARGA en 1997, la reducción de la mortalidad por sida no se ha detenido, lo que indica que la efectividad de estos tratamientos sigue mejorando.

El objetivo del presente estudio ha sido describir la evolución de las distintas causas de mortalidad en personas con diagnóstico de infección por el VIH. El ajuste por tiempo de evolución, niveles de linfocitos CD4+ o estadio clínico, hubiese sido necesario para otros objetivos, como el de identificar los factores que contribuyen a la progresión de la infección o a la mortalidad en personas infectadas por el VIH<sup>2-4</sup>, sin embargo, este ajuste hubiera distorsionado la medida de la mortalidad real en cada período<sup>14,15</sup>.

Los resultados de este estudio pueden estar afectados por algunas limitaciones. En primer lugar, el estudio describe las causas de mortalidad en las personas residentes en Navarra. Estos resultados podrán aproximarse a la situación de otros lugares, en la medida en que sus características epidemiológicas y asistenciales se parezcan a las de esta comunidad. En segundo lugar, no se han incluido las defunciones en personas con infección por el VIH no diagnosticada, pero tampoco se ha considerado el tiempo a riesgo que han estado las personas antes del diagnóstico de la infección. Las pérdidas de seguimiento han sido pocas (1,9%), por lo que no justifican sesgos importantes en los resultados. Por último, en las muertes en personas con infección por el VIH suelen intervenir varias causas; al considerarse sólo la causa básica se está perdiendo información sobre otras causas relevantes que también han podido contribuir a la defunción.

Para mantener la comparabilidad de los datos se aplicaron los criterios de la CIE-10 a todo el período de estudio, con la única salvedad de, que para poder evaluar la mortalidad por enfermedad hepática, se hizo prevalecer esta causa sobre el sida. El principal cambio que supone la CIE-10 en este campo es que prioriza el sida como causa básica en las muertes por enfermedad hepática en las personas con diagnóstico de infección por el VIH<sup>11,12</sup>. Según nuestros resultados, este cambio supone un aumento del 47% en las muertes codificadas como sida, que pasarían de ser el 44 al 64% de las muertes en personas infectadas por el VIH. Este cambio debería tenerse en cuenta cuando se analicen series de mortalidad en las que se combinen las dos clasificaciones de la CIE<sup>11</sup>. Además, en un contexto de mortalidad multicausal, como suele ser el de las muertes por sida, sería recomendable considerar más de una posible causa para cada muerte en los análisis.

En la era del TARGA, a pesar del importante descenso en la mortalidad en personas diagnosticadas de infección por el VIH, todavía el sida es una causa frecuente de defunción. La reducción de esta mortalidad pasa por fomentar el diagnóstico precoz de la infección y el apoyo sanitario y social que garantice un mejor cumplimiento de los tratamientos.

Por otra parte, más de la mitad de las muertes se producen por causas distintas del sida, y en este campo se han conseguido pocos avances. El análisis de estas causas de mortalidad indica la necesidad de avanzar en el tratamiento de las hepatopatías, sin olvidar la prevención de las hepatitis virales y la vacunación frente al virus de la hepatitis B<sup>22</sup>, además de mejorar la atención integral a las personas UDVP.

## Bibliografía

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman A, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1998;339:853-60.
2. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, D'Arminio Morforte A, et al. Decline in AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet.* 2003;362:22-9.
3. Perez-Hoyos S, Del Amo J, Muga R, Del Romero J, García de Olalla P, Guerrero R, et al. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in Spanish cohorts of HIV seroconverters: differences by transmission category. *AIDS.* 2003;17:353-9.
4. CASCADE Collaboration. Determinants of survival following HIV-1 seroconversion after the introduction of HAART. *Lancet.* 2003;362:1267-74.
5. Secretaría del Plan Nacional sobre SIDA. VIH y sida en España. Situación epidemiológica 2001. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2002.
6. Jaggy C, Von Overbeck J, Ledergerber B, Schwarz C, Egger M, Rickenbach M, et al. Mortality in the Swiss HIV Cohort Study (SHCS) and the Swiss general population. *Lancet.* 2003;362:877-8.
7. Kaiser O, Taffé P, Zwahlen M, Battegay M, Bernasconi E, Weber R, et al. All cause mortality in the Swiss HIV cohort study from 1990 to 2001 in comparison with the Swiss population. *AIDS.* 2004;18:1835-43.
8. Prins M, Hernández Aguado I, Brettle RP, Robertson JR, Broers B, Carre N, et al. Pre-AIDS mortality from natural causes associated with HIV disease progression: evidence from the European Seroconverter Study among injecting drug users. *AIDS.* 1997;11:1747-56.
9. Brugal MT, Barrio G, Royuela L, Bravo MJ, De la Fuente L, Regidor E. Estimación de la mortalidad atribuible al consumo de drogas ilegales en España. *Med Clin (Barc).* 2004;123:775-7.
10. Moreno-Iribas C, Irisarri F, Elizalde L, Urriaga M, Sola J, Fernández-Jáuregui C, et al. Progresos en el control de la infección por el VIH y el sida en Navarra, 1985-2003. *An Sist Sanit Navar.* 2004;27:221-31.
11. Organización Mundial de la Salud. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. Décima revisión (CIE-10). Washington: Organización Panamericana de Salud; 1995.
12. Ruiz M, Cirera Suárez L, Pérez G, Borrell C, Audica C, Moreno C, et al. Comparabilidad entre la novena y décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades aplicada a la codificación de la causa de muerte en España. *Gac Sanit.* 2002;16:526-32.
13. Lewden C, Salmon D, Morlat P, Bevilacqua S, Jouglu E, Bonnet F, et al. Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *Int J Epidemiol.* 2005;34:121-30.
14. Bellamy R, Sangeetha S, Paton NI. Causes of death among patients with HIV in Singapore from 1985 to 2001: results from the Singapore HIV Observational Cohort Study (SHOCS). *HIV Medicine.* 2004;5:289-95.
15. Krentz HB, Kliwer G, Gill MJ. Changing mortality rates and causes of death for HIV-infected individuals living in Southern Alberta, Canada from 1984 to 2003. *HIV Medicine.* 2005;6:99-106.
16. González-García JJ, Mahillo B, Hernández S, Pacheco R, Diz S, García P, 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. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:340-8.
17. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Ferrer H, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet.* 2000;356:1800-5.
18. Castilla J, Sobrino P, De la Fuente L, Noguera I, Guerra L, Parras F. Late diagnosis of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy: consequences on AIDS incidence. *AIDS.* 2002;16:1945-51.
19. García de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, López-Colomé JL, Caylá JA. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;30:105-10.
20. Bouhnik AD, Chesney M, Carrier P, Gallais H, Moreau J, Moatti JP, et al. MANIF 2000 Study Group. Nonadherence among HIV-infected injecting drug users: the impact of social instability. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;31 Suppl 3:149-53.
21. García de la Hera M, Ferreros I, Del Amo J, García de Olalla P, Pérez-Hoyos S, Muga R, et al. Gender differences in progression to AIDS and death from HIV seroconversion in a cohort of injecting drug users from 1986 to 2001. *J Epidemiol Community Health.* 2004;58:944-50.
22. Rodríguez C, Castilla J, Del Romero J, Lillo A, Puig ME, García S. Prevalencia de infección por el virus de la hepatitis B y necesidades de vacunación en colectivos de alto riesgo. *Med Clin (Barc).* 2003;121:697-9.