



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Paciente mayor con infección por el virus de la
inmunodeficiencia humana.**

**El estado inmunitario y su relación con las
comorbilidades, la fragilidad y la funcionalidad.**

Alumno: Don Cristian Herrera García

Tutor: Dr. José Manuel Ramos Rincón

Curso: 2017-2018

Firmado: José Manuel Ramos Rincón

Firmado: Cristian Herrera García

ASPECTOS PRELIMINARES

Resumen

Hipótesis

La población con infección VIH mayor de 55 años está más envejecida que la población sin infección VIH para una misma edad. Los pacientes VIH desarrollan inmunosenescencia precoz que explica el aumento de las comorbilidades asociadas a la edad, mayor fragilidad y un mayor grado de discapacidad.

Objetivo

Analizar y comparar los marcadores de inmunosenescencia, las comorbilidades, la fragilidad y la discapacidad de los pacientes VIH mayores de 55 años con respecto a una muestra de pacientes no VIH durante 3 años.

Metodología

Estudio observacional monocéntrico con una fase trasversal (fase 1), seguida de una fase longitudinal de cohorte prospectiva (fase 2) donde se analicen y comparen pacientes VIH en seguimiento en el Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) a fecha de enero de 2019 (expuestos) frente a una muestra de personas no VIH (no expuestos) durante 3 años con un contacto de 1 vez al año.

Se recogerán múltiples variables epidemiológicas, físicas, asociadas con el VIH y su tratamiento, relacionadas con la inmunosenescencia, con la comorbilidad, con la fragilidad, con la dependencia/discapacidad y otras variables de interés.

Plan de acción

La muestra de expuestos se obtendrá de pacientes en seguimiento en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del HGUA. La muestra de no expuestos al azar de los centros de salud del área de cobertura del Hospital.

El análisis estadístico se realizará mediante el programa IBM SPSS 23.0.

Palabras clave

VIH, inmunosenescencia precoz, comorbilidad, fragilidad, discapacidad, estudio observacional, edad avanzada.

Abstract

Hypothesis

The population with HIV infection over 55 years is older than the population without HIV infection for the same age. HIV patients develop early immunosenescence that explains the increase in comorbidities associated with age, greater frailty and a greater degree of disability.

Aim of the study

To analyse and compare the markers of immunosenescence, comorbidities, fragility and disability of HIV patients older than 55 years with respect to a sample of non-HIV patients for 3 years.

Methodology

Monocentric observational study with a transverse phase (phase 1), followed by a longitudinal phase of a prospective cohort (phase 2) where HIV patients are analysed and compared in follow-up at the Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) as of January 2019 (exposed) against a sample of non-HIV people (not exposed) for 3 years with a contact once a year.

Multiple epidemiological variables, physical, associated with HIV and its treatment, related to immunosenescence, related to comorbidity, to frailty, to dependence / disability and other variables of interest will be collected.

Plan

The sample of exposed will be obtained from patients in follow-up in the Unidad de Enfermedades Infecciosas of the HGUA. The sample of not exposed at random from the health centres associated to the Hospital.

The statistical analysis will be done through the IBM SPSS 23.0 program.

Keywords

HIV, early immunosenescence, comorbidity, frailty, disability, observational study, aged.

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| - ASPECTOS PRELIMINARES | 2 |
| RESUMEN/ PALABRAS CLAVE..... | 2 |
| ABSTRACT/ KEYWORDS | 3 |
| - CUERPO DEL TRABAJO FIN DE MÁSTER | 5 |
| INTRODUCCIÓN. ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN | 5 |
| CAUSAS DEL ENVEJECIMIENTO PRECOZ EN LA POBLACIÓN VIH..... | 6 |
| <i>VIH e inmunosenescencia.....</i> | <i>6</i> |
| CONSECUENCIAS DEL ENVEJECIMIENTO PRECOZ EN LA POBLACIÓN VIH | 8 |
| <i>Comorbilidades asociadas a la infección por VIH.....</i> | <i>8</i> |
| <i>Fragilidad en la población VIH</i> | <i>10</i> |
| <i>El VIH como causa de pérdida de funcionalidad: Discapacidad</i> | <i>12</i> |
| JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO..... | 14 |
| HIPÓTESIS DEL ESTUDIO..... | 15 |
| OBJETIVOS | 16 |
| METODOLOGÍA | 17 |
| DISEÑO DEL ESTUDIO | 17 |
| SUJETOS DE ESTUDIO | 17 |
| <i>Criterios de inclusión y exclusión.....</i> | <i>18</i> |
| TAMAÑO DE MUESTRA..... | 18 |
| VARIABLES A ESTUDIO..... | 19 |
| RECOGIDA DE VARIABLES..... | 22 |
| ANÁLISIS DE DATOS | 23 |
| DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO..... | 24 |
| PLAN DE TRABAJO | 26 |
| EXPERIENCIA DEL EQUIPO INVESTIGADOR..... | 27 |
| ASPECTOS ÉTICOS | 31 |
| CONFLICTO DE INTERESES | 31 |
| APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS..... | 32 |
| - BIBLIOGRAFÍA | 34 |
| PRESUPUESTO | 33 |
| - ANEXOS | 36 |
| ANEXO I: CONSENTIMIENTO INFORMADO..... | 38 |
| ANEXO II: CUESTIONARIOS, ESCALAS E ÍNDICES..... | 43 |

CUERPO DEL TRABAJO FIN DE MÁSTER

Introducción. Estado actual de la cuestión

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es una entidad que se conoce desde 1983. Actualmente, gracias a los avances en el tratamiento, sobre todo a partir de la etapa de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), de 1997 en adelante, los pacientes VIH-positivos son cada vez más longevos(1–4). En 2017 en los países desarrollados el 50% de las personas con VIH eran mayores de 50 años y se estima que en 2030 esa cifra se eleve al 73%(2).

En la población general, se define persona mayor a aquella con 65 años o más(4), ya que esta edad cronológica estaba asociada hasta ahora con cambios laborales y sociales que marcaban una nueva etapa de la vida adulta. En este momento comienzan a aparecer comorbilidades y problemas asociados a la edad tales como la fragilidad y la pérdida de funcionalidad. Sin embargo, existe gran diferencia entre individuos, lo que hace que la edad no sea una buena variable de envejecimiento(1).

El proceso de envejecimiento (*aging*) incluye diversos factores que disminuyen la calidad de vida y el estado emocional como el detrimento funcional, la dependencia física, la pérdida de poder adquisitivo y los cambios sociales(5).

En los pacientes con infección VIH existe un proceso de envejecimiento precoz. Las causas de este proceso no están del todo claras, pero parece estar relacionado con el envejecimiento del sistema inmunológico. La consecuencia directa es que estos pacientes son biológicamente mayores de lo que su edad cronológica indica y presentan problemas propios de las personas mayores(1,4,5)

La bibliografía actual avala el aceptar – hoy por hoy - como edad de corte para definir edad avanzada en este grupo poblacional la edad de 50 años que marca el comienzo del declinar en la respuesta inmunológica al tratamiento(2,4). En consecuencia la población con infección por el VIH con edad superior a 65 años es población muy envejecida(2). Se ha propuesto considerar a los enfermos VIH mayores de 55 años como pacientes con edad avanzada y a los de más de 65 años como pacientes mayores(1).

Ya que los pacientes con infección por VIH serán más longevos a lo largo de los años, es importante comprender la epidemiología para hacer esfuerzo en el mejor tratamiento y afrontar todas las alteraciones asociadas no solo al VIH sino también al envejecimiento poblacional(1,6).

Causas del envejecimiento precoz en la población VIH

El envejecimiento es un complejo proceso biológico que provoca diversos cambios en la fisiología del individuo. Estos cambios están asociados a un bajo grado de inflamación denominada “inflamación asociada a la edad (*inflamm-aging*)”(7,8). Esta inflamación es el resultado de la estimulación antigénica a lo largo de la vida. Según la evidencia actual parece que ser las infecciones virales crónicas como el citomegalovirus(CMV) o el virus de Epstein-Barr (VEB) se relacionan con este proceso(9).

La inflamación asociada a la edad junto con otros mecanismos como el acortamiento de los telómeros o la disfunción de las células T desencadena cambios progresivos en el sistema inmune disminuyendo tanto la respuesta innata como adaptativa. Este procedimiento se conoce como inmunosenescencia(9,10).

VIH e inmunosenescencia

Los cambios atribuidos a la inmunosenescencia resultan en patologías asociadas a la edad tales como enfermedades neurodegenerativas crónicas, enfermedad cardiovascular, cáncer, infecciones y respuesta disminuida a las vacunas(7,8).

Aún no hay evidencia suficiente como para aceptar definir unos claros marcadores de inmunosenescencia. Se han objetivado niveles elevados en sangre de proteína C reactiva (PCR), interleukina-1 y 6 (IL-1 e IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) así como la disminución del interleukina-2 (IL-2)(11). Altos niveles de estos marcadores de inflamación son predictores de riesgo de mortalidad en varios estudios(10). Además, se ha definido un conjunto de parámetros simples inmunes dando lugar al llamado Fenotipo de riesgo inmune (IRP)(8) el cual se basa en:

- Inversión del cociente CD4/CD8

- Expansión de células T CD8 de memoria (CD28-)
- Seropositividad a CMV
- Bajo número de células B

La población con infección VIH experimenta cambios inmunológicos parecidos a los provocados por el envejecimiento en la población no VIH. Dichos cambios son consecuencia de la activación inmune e inflamación crónica secundaria al VIH a pesar del tratamiento antirretroviral eficaz, causando una inmunosenescencia precoz. Este proceso se manifiesta en los órganos y sistemas de los enfermos VIH unos 10 años antes que con respecto al resto de la población haciendo que aparezcan de forma más temprana características propias de la tercera edad(7,12,13).

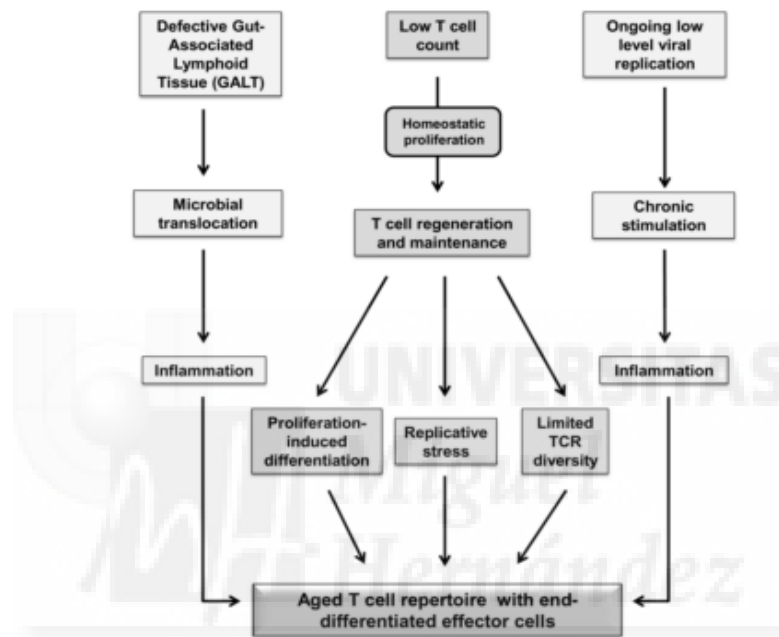
La inmunosenescencia precoz se relaciona directamente tanto con el mal control virológico como con el tiempo de infección de VIH a pesar del buen control virológico(12). La consecuencia más significativa es el aumento del riesgo de desarrollar complicaciones no-SIDA tales como enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal, enfermedades neurocognitivas como demencia, osteoporosis y cáncer(11).

Se ha observado una asociación directa entre los marcadores de inmunosenescencia y las complicaciones clínicas(11). La determinación del cociente CD4/CD8 es el valor más estudiado hasta hoy. Permite estimar, de manera indirecta, el grado de inmunosenescencia en los pacientes con tratamiento antirretroviral eficaz. Aquellos pacientes que persisten con un cociente bajo (menos de 1) a pesar del TARGA muestran mayor grado de inmunosenescencia y, por consiguiente, mayor riesgo de complicaciones no-SIDA, SIDA y muerte. Dicha relación es independiente de la cifra de CD4 y de la carga viral(1,14,15). El número de linfocitos T senescentes se ha asociado a pobre recuperación de linfocitos CD4 y mayor grado de aterosclerosis carotídea(13). También existen marcadores no inmunes que se asocian a complicaciones no-SIDA como la elevación de osteopontina y el riesgo de demencia y la elevación del dímero D y con aumento del riesgo cardiovascular(8).

Existe un vínculo entre el VIH y el IRP, el cual es predictor de mortalidad y morbilidad en la población general y según los estudios más recientes también en los

paciente VIH(7). También se ha asociado a un aumento de la fragilidad en los pacientes VIH, sobre todo en aquellos con un cociente CD4/CD8 más disminuido(14,15).

A pesar de la evidencia, la mayoría de los estudios se han realizado con muestras de pacientes VIH con edades medias menores de 60 años por lo que los resultados son difícilmente extrapolables a poblaciones de mayor edad. A su vez, mayor evidencia es necesaria para afianzar los conocimientos.



Inmunosenescencia acelerada en paciente VIH tratados con TARGA.

Procedente de Saux et al(9).

Consecuencias del envejecimiento precoz en la población VIH

Como ya se ha comentado previamente, la infección VIH provoca una inmunosenescencia precoz que hace que características propias de la tercera edad tales como la fragilidad, la discapacidad o enfermedades asociadas a la edad aparezcan de forma temprana en este colectivo de pacientes. A continuación, se expondrán una a una las consecuencias de dicho proceso:

Comorbilidades asociadas a la infección por VIH

Los pacientes mayores de 50 años con el VIH desarrollan más frecuentemente comorbilidades que las personas de la misma edad sin el virus. Las más frecuentes son

las enfermedades cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, angina estable e inestable, patología arterial y accidentes cerebrovasculares isquémicos), la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus (DM), la patología renal, hepática y pulmonar así como las neoplasias no SIDA(1,16). Ello confiere un mayor consumo de recursos sanitarios, aumento de la discapacidad y mayor mortalidad(17,18).

La evidencia de mayor índice de comorbilidades en los pacientes con VIH podría respaldar la hipótesis del envejecimiento acelerado secundaria a la susodicha infección vírica(16).

La aparición de comorbilidades no infecciosas se asocia más con los años de infección del VIH que con la edad del paciente(19,20). Desde el inicio del TARGA, la incidencia total de comorbilidades se ha reducido drásticamente, como es el caso de los eventos cardiovasculares. También ha disminuido la mortalidad tanto por enfermedades-SIDA como por enfermedades no SIDA(6,17). A pesar de ello, determinadas alteraciones se asocian a la medicación del VIH(1).

Analizando una por una las comorbilidades, la patología cardiovascular y las alteraciones renales parecen ser los principales factores pronóstico de mortalidad(17). La osteopenia y osteoporosis es otra de las comorbilidades asociadas al VIH, lo que incrementa el riesgo de fracturas en hombres mayores de 50 años y en mujeres postmenopáusicas(1).

Los trastornos neuropsicológicos (depresión, demencia y abuso de tóxicos) tienen una especial relevancia, tanto en pacientes jóvenes como en veteranos, y parece existir un infradiagnóstico de los mismos. La ansiedad y depresión se relacionan con la incertidumbre relacionada con la enfermedad y el envejecimiento(21).

La lipodistrofia es un rasgo característico del tratamiento antirretroviral. El uso de inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir se ha vinculado con elevada incidencia de insuficiencia renal. También lo es el síndrome metabólico, estadísticamente asociado a los inhibidores de la proteasa (IPs) y a los inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (NRTIs), si bien no hay evidencia de que su prevalencia sea mayor que en la población no VIH(1)

Comorbilidades y sus problemas asociados

La consecuencia del aumento de morbilidad es un mayor consumo de fármacos. La polifarmacia, definida como el consumo de 5 o más fármacos, es elevada y se asocia al aumento de efectos adversos(18,19). En determinado momento, tanto en pacientes con el virus como sin él, el efecto beneficioso de los fármacos no supera el de riesgo de efectos adversos o existen alternativas menos tóxicas para los pacientes de más edad o con más patología. Aparece así el concepto de “prescripción inadecuada de fármacos”. En los paciente VIH se recomienda una revisión periódica de toda la medicación, al menos una vez cada 6 meses(1,18).

La adherencia al tratamiento antirretroviral y al resto de medicación es también un problema. A mayor cantidad de comprimidos, menor adherencia. En los VIH mayores de 65 años es un factor protector independiente de fallo virológico. Se ha visto mayor adherencia en los pacientes con mayor edad a pesar de que éstos son los que más medicación manejan. A pesar de ello son los que menos mejoría clínica y de los marcadores de VIH manifiestan tras el inicio de la medicación(1,4,22).

En conclusión, las comorbilidades pueden ser el resultado de una miríada de factores que incluyen al efecto del propio VIH y los factores asociados con la edad, así como las características del tratamiento antirretroviral. Además, muchas de estas afecciones son susceptibles de tratamiento hasta cierto punto, por lo que es fundamental que los enfermos con VIH, sobre todo los mayores, reciban evaluaciones médicas integrales para asegurar la detección temprana y el manejo eficaz de las condiciones o síntomas. Se reduciría así la carga médica concomitante y mejoraría la calidad de vida general relacionada con la salud(23).

Fragilidad en la población VIH

Como ya se ha comentado, las personas VIH positivas a medida que envejecen acumulan múltiples problemas de salud más precozmente que los individuos no VIH, lo que altera las funciones físicas antes que el resto de la población. Existe una relación directa entre el VIH y una aparición más temprana de características relacionadas con la

fragilidad adelantándose de 10 a 15 años(2,24) aunque los estudios son limitados y no tienen gran potencia estadística(3).

La fragilidad fue definida por primera vez por *Linda Fried et al* en 1998(25) hipotetizando una presentación clínica de fragilidad que podría ser medida con los instrumentos adecuados. Surge así el Fenotipo de fragilidad, validado en múltiples publicaciones posteriores y que se basa en cinco entidades con sus correspondientes criterios(14,26,27): debilidad, baja resistencia al esfuerzo, lentitud, baja actividad física y pérdida de peso. Ha demostrado ser un buen predictor de hospitalización, caídas, discapacidad y mortalidad(28). A posteriori *Rockwood et al* desarrolló y validó el Índice de fragilidad, otra herramienta para medir la fragilidad(28,29).

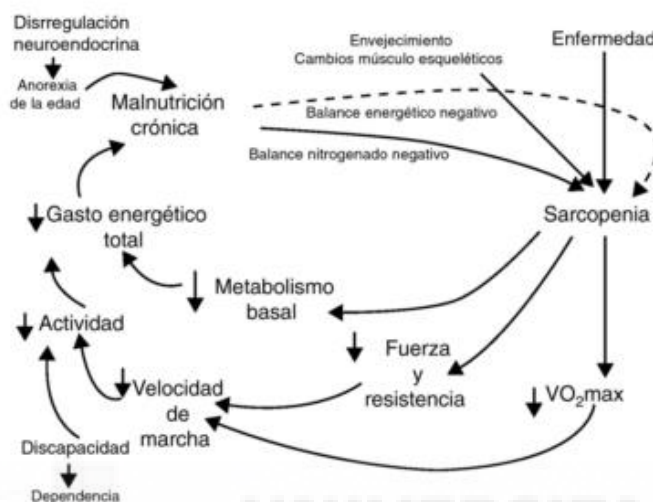
Tanto el Índice de fragilidad como el Fenotipo de fragilidad han sido utilizados para estudiar la fragilidad en pacientes VIH(28,30). Se ha demostrado asociación estadística entre éstos y los marcadores de enfermedad del VIH (CD4 nadir, situación inmunológica actual, una carga viral detectable y la duración de la infección de VIH)(31).

Existe un índice de riesgo de fragilidad creado a partir de una cohorte exclusiva de pacientes VIH, este es el Índice de *Veterans Ageing Cohort Study (VACS)*(32). Crea un puntaje al sumar puntos preasignados por edad, indicadores de la enfermedad del VIH (recuento de CD4 y CVP-VIH) e indicadores analíticos tales como hemoglobina, plaquetas, aspartato y alanina transaminasa (AST y ALT), creatinina y diagnóstico de hepatitis C (VHC). El resultado se utiliza para estimar el riesgo de mortalidad por todas las causas(33). También se ha visto asociación con la inflamación, debilidad muscular distal, fracturas osteoporóticas, deterioro cognitivo, mortalidad asociada a enfermedad coronaria y otras causas de muerte(1,32).

A pesar de todo no hay un consenso en que herramienta de identificación de la fragilidad sería mejor para la población VIH lo más precozmente posible(1). Esto hace que exista gran heterogeneidad entre los diferentes autores(34).

La fragilidad no es sinónimo de comorbilidad o discapacidad, aunque se asocia con ambos términos. La gran importancia de la fragilidad reside en que es potencialmente reversible(24). Suele ser anterior que la discapacidad siendo el principal factor de riesgo

de discapacidad no catastrófica en personas mayores. Por ello es recomendable detectar la fragilidad en la población VIH e intentar prevenir el desarrollo de discapacidad. Es indispensable, por consiguiente, encontrar un adecuado fenotipo de fragilidad para este tipo de pacientes(1).



Ciclo de la Fragilidad.

Procedente del Documento de consenso sobre edad avanzada e infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida(1). Adaptado a su vez de Fried et al 2001(27)

El VIH como causa de pérdida de funcionalidad: Discapacidad

La pérdida de funcionalidad (disfuncionalidad) se manifiesta en limitaciones funcionales, que afectan al correcto funcionamiento de la persona. Incluyen el ámbito físico, emocional y cognitivo. En la población general geriátrica la escala de Barthel puede ser utilizada para este fin(35–37).

Muy pocos estudios han examinado el impacto del VIH en la funcionalidad de los pacientes mayores. En uno de ellos la disfuncionalidad fue asociada con marcadores biológicos de la infección como el cociente CD4/CD8(37).

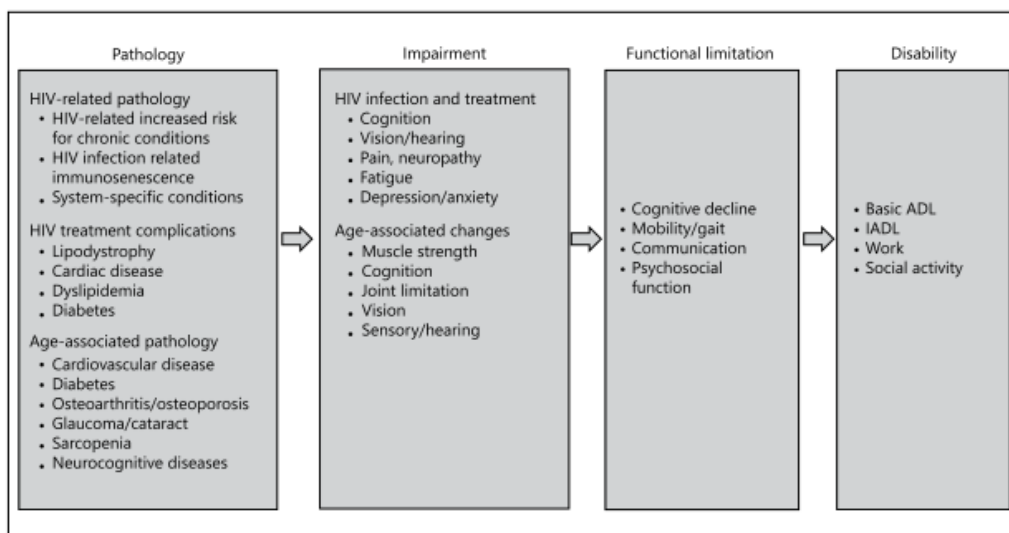
Disfuncionalidad y discapacidad son términos superponibles. La discapacidad puede definirse como la dificultad para completar las actividades de la vida diaria e incluye dificultad en el manejo de la medicación y la preparación de la comida, así como el aseo diario o la alimentación. Teóricamente está directamente relacionada con la edad(38). Los

factores ambientales y personales (incluyendo la edad) interaccionan con la condición de salud determinando el nivel de funcionalidad y salud(21).

La discapacidad se ha asociado con alteraciones neurocognitivas como la depresión o la demencia, menor nivel educativo, el tabaco y menor actividad física(38). Las mujeres de edad avanzada parecen sufrir una mayor incidencia y prevalencia de discapacidad que los hombres a la misma edad(37).

La fragilidad y la discapacidad son dos fenómenos vistos en las personas que viven con el VIH en porcentajes mayores que la población general(38). La combinación de las consecuencias de los problemas de salud física, mental y social asociados al VIH, la edad y las comorbilidades resultan en discapacidad, la cual puede ser mantenida o fluctuante (39). La consecuencia directa es un significativo impacto en la calidad de vida de estos enfermos.

Apenas existen estudios que comparen el impacto del VIH en la discapacidad en personas de edad avanzada con VIH en comparación con la población sin la infección. Se necesita investigación para determinar las mejores estrategias para la prevención de la discapacidad entre las personas que envejecen con el VIH(37).



El modelo de discapacidad de Nagi.

Procedente de Leveille et al 2017(37)

Justificación del estudio.

Lo que este proyecto pretende aportar al conocimiento disponible es doble. Por un lado, una adecuada estimación y relación de los marcadores de inmunosenescencia, las comorbilidades, la fragilidad y la funcionalidad o dependencia de los pacientes VIH mayores de 55 años. Y por otro lado comparar esos resultados con una muestra de personas sin VIH analizando características epidemiológicas, clínicas, analíticas, inmunológicas y terapéuticas, así como estudiando su evolución en el tiempo.

Comparando diferentes escalas o cuestionarios para cada uno de los conceptos a definir y tras correlacionar las estimaciones con los cambios ocurridos en las diferentes variables a los 3 años se podrá concluir cuales de ellos son más eficaces para los pacientes VIH. Para evitar sesgos y aumentar la calidad del proyecto se utilizará un grupo comparador de individuos sin VIH.

Estas estimaciones deben llevarse a cabo con un protocolo adecuado a las necesidades del estudio y una recogida de datos directa entre los investigadores y los sujetos de estudio, analizando las variables asociadas al VIH de la forma más eficaz posible, minimizando los posibles sesgos y extendiendo el estudio en el tiempo.

Para asegurar la correcta extrapolación de datos a la población total de enfermos VIH mayores de 55 años se utilizarán unos criterios de inclusión y exclusión laxos. Se utilizarán variables que sean fácilmente obtenibles en las consultas de control habitual de los pacientes VIH o forme parte de sus estudios de rutina, de forma que la aplicabilidad de las conclusiones al ámbito clínico real de nuestros pacientes sea lo más elevada posible.

Hipótesis del estudio

Nuestra principal hipótesis establece que la población con infección VIH mayor de 55 años está más envejecida que la población sin infección VIH para una misma edad. Tal hecho se manifiesta en un aumento de los marcadores de inmunosenescencia, el aumento de las comorbilidades asociadas a la edad, un mayor grado de fragilidad y un mayor grado de dependencia/discapacidad.



Objetivos

Principal

Realizar un estudio comparativo de los marcadores de inmunosenescencia, las comorbilidades, la fragilidad y la discapacidad de los pacientes VIH mayores de 55 años (grupo 1) de nuestro medio con respecto a una muestra de sujetos sin VIH (grupo 2) durante 3 años.

Específicos

- a. Determinar la diferencia del FRI y marcadores de inmunosenescencia, las comorbilidades asociadas al envejecimiento mediante el Índice de *Charlson*, la fragilidad mediante el Fenotipo de fragilidad de *Fried*, el Índice de fragilidad de *Rockwood* y el Índice VACS así como la diferencia de discapacidad mediante el Índice de *Barthel* y la Escala de las actividades instrumentales de la vía diaria entre el grupo 1 y grupo 2 al inicio del estudio y durante 3 años.
- b. Estudiar las posibles asociaciones existente entre las variables referidas en el objetivo anterior en el grupo 1.
- c. Identificar la herramienta más adecuada para detectar la fragilidad en el grupo 1 como predictor de incidencia de discapacidad, comorbilidades y mortalidad a los 3 años.
- d. Realizar una valoración completa de la muestra de sujetos VIH mayor de 55 años estudiando las variables asociadas al VIH y a su tratamiento, así como otros datos de relevancia no recogidos en los objetivos anteriores al inicio del estudio y durante 3 años.
- e. Determinar la mortalidad entre el grupo 1 y el grupo 2 a los 3 años.
- f. Realizar un estudio estratificado de las variables estudiadas con respecto a la edad de los sujetos dividiendo ambos grupos en mayores de 65 años y menores de dicha edad.

Metodología

Diseño del estudio

Estudio observacional monocéntrico con una primera fase transversal (fase 1) que seguirá de una fase longitudinal de cohorte prospectiva (fase 2) en el que se incluirán pacientes VIH en seguimiento en el Hospital General Universitario de Alicante a fecha de enero de 2019 (grupo 1, expuestos) y sujetos sin dicha patología residentes en la provincia de Alicante al menos durante el último año (grupo 2, no expuestos) con un seguimiento a 3 años y con un contacto de 1 vez al año.

En la fase 1 se obtendrán las características epidemiológicas, físicas y analíticas de las muestras y las prevalencias de las variables de estudio. En la fase 2 se recogerán las incidencias y las variaciones de dichas variables, así como la mortalidad durante el periodo de seguimiento en la cohorte recogida.

El protocolo del estudio se remitirá para ser aprobado por los comités de ética de la investigación pertinentes y las instituciones participantes.

Sujetos de estudio

Para llevar a cabo el estudio se necesitarán dos grupos de pacientes, unos con VIH y otro sin VIH, que se obtendrán de forma diferente:

Grupo 1:

Pacientes VIH positivos mayores de 55 años a fecha de 1 de enero de 2019 en seguimiento en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA).

Grupo 2:

Usuarios mayores de 55 años VIH negativos que solicitan cita con su médico de atención primaria. Se aleatorizará el día, el centro de salud y el cupo del que se obtendrán los participantes al azar entre todos los centros de salud del área de cobertura del HGUA. Con un máximo 3 participantes por cada centro de salud.

A todos los sujetos se les proporcionará consentimiento informado (CI) escrito para 3 años de seguimiento que tendrán que aceptar para ser incluidos en el estudio. El consentimiento podrá ser revocado en cualquier momento.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

Grupo 1: VIH positivo, edad mayor de 55 años a fecha de 1 enero de 2019, vivos a fecha de 1 de enero de 2019, en seguimiento por la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Alicante desde al menos el 1 de septiembre de 2018.

Grupo 2: VIH negativo, usuarios de centros de salud del área de cobertura del HGUA.

Criterios de exclusión:

No firmar el consentimiento informado. No colaborar adecuadamente durante la anamnesis y la exploración física. No residentes en la Comunidad Valenciana al menos en el último año. Planear un cambio de domicilio fuera de la provincia de Alicante en los próximos 3 años. No cumplir con los criterios de inclusión.

En el caso del grupo 2, alguna determinación con positividad al VIH antes o durante el estudio.

Tamaño de muestra

No es posible realizar una estimación del tamaño muestral necesario para el estudio debido a la existencia de varias fases y a que no existen datos suficientes que nos permita interrelacionar todas las variables principales que se contemplan. Como ocurre en todos los estudios similares al nuestro, lo ideal es tener la mayor cohorte posible.

El tamaño muestral del grupo 1 dependerá de la cantidad de pacientes mayores de 55 años que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión. La muestra de del grupo 2 tendrá una proporción 1:3 con respecto al tamaño muestral de casos.

En agosto de 2017 se seguían a 1280 pacientes en las consultas externas de la Unidad de enfermedades infecciosas del Hospital General Universitario de Alicante de los cuales 287 eran mayores de 55 años. Se espera un número similar de posibles candidatos a formar parte del grupo 1 de nuestro estudio.

Variables a estudio

Variables demográficas:

Para asegurar la comparabilidad de ambos grupos de estudio se obtendrán variables epidemiológicas como la fecha de nacimiento, edad, sexo, nacionalidad, etnia, consumo de tóxicos (etilismo en g/día, tabaquismo en índice paquetes/año y consumo de otras drogas), orientación sexual, nivel de estudios, clase social, ingresos económicos medios, ocupación laboral, estado civil y otras variables de interés en ambos grupos de estudio.

Variables físicas:

Peso, altura, índice de masa corporal (IMC) (>30 se considera obesidad), índice cadera-cintura, porcentaje de grasa corporal, porcentaje de masa muscular y otras variables de interés en ambos grupos de estudio.

Variables asociadas con el VIH y su tratamiento:

Factor de riesgo para adquisición de VIH (homosexual, heterosexual, consumo de drogas por vía parenteral o desconocido), años desde el diagnóstico, clasificación clínica y categoría inmunológica de la infección por VIH de los Centros de Control de la Enfermedad (CDC)(40), progresión de la clasificación de VIH, linfocitos CD4 (nadir y actual), carga viral plasmática del virus (CVP-VIH), fallo virológico definido por los Criterios de la *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV* (incapacidad para alcanzar CVP-VIH menor de 200 copias)(41).

Tratamiento antirretroviral (TAR) actual clasificado por tercer fármaco, fecha de inicio del TAR actual, fecha de inicio del primer TAR, años en TAR de forma ininterrumpida, años de consumo de ritonavir, años de consumo de abacavir, años de consumo de inhibidores de la proteasa, adherencia al tratamiento mediante los cuestionarios SEMAQ (Anexo II).

Variables relacionadas con la inmunosenescencia:

- Criterios del Fenotipo de riesgo inmune (IRP)(8): Cociente CD4/CD8 en sangre, linfocitos T CD8 de memoria (CD28-) en sangre, serología CMV, linfocitos B en sangre.
- Otras variables asociadas con la inmunosenescencia: linfocitos en sangre, CD4 en sangre, CD8 en sangre, PCR, IL-1, IL-2, IL-6 y TNF-alfa.

Variables relacionadas con la comorbilidad:

- Índice de comorbilidad de *Charlson* modificado(42,43): Se obtendrán todas las variables secundarias siguiendo las instrucciones expuestas en el anexo II.
- Otras comorbilidades (Se utilizará el diagnóstico codificado en la historia clínica del paciente): Hipertensión arterial, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, historia previa de anemia, historia previa de infecciones urinarias de repetición (más de 3 en 1 año), diagnóstico de osteoporosis, diagnóstico de lipodistrofia, diagnóstico de fracturas por fragilidad y diagnóstico de gripe en el último año.
- Factores de riesgo cardiovascular (se utilizarán los criterios incluidos en la Guía Clínica EACS 2017(44)): Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial (TA mayor de 150/100 en dos tomas en estado basal o consumo de antihipertensivos), dislipemia, colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos. Alteración en la homeostasis de la glucosa: prediabetes (glucemias en ayunas 106-125 mg/dl y/o HbA1c 5.7-6.5%) y diabetes.
- Consumo de fármacos diarios: Se contará el número de comprimidos diferentes al día exceptuando los fármacos antirretrovirales. 5 o más fármacos se considerará polifarmacia.
- Índice de complejidad del régimen de medicación: Se sumará el número de diferentes esquemas de dosificación, ponderados para la frecuencia de dosificación (p. Ej., Una vez por día = 1, 3 veces por día = 3). Por ejemplo, un régimen con 1 medicamento una vez al día (cada noche), 2 medicamentos tomados dos veces por día, y 1 medicamento tomado 3 veces por día tiene un puntaje de complejidad de 6 (1 + 2 + 3).
- Mortalidad y causa de muerte si tuviera lugar codificado por la *International Classification of Disease (ICD-10)*.

Variables relacionadas con la fragilidad:

- Fenotipo de Fragilidad: Se utilizará el Cuestionario FRAIL (Anexo ...) (45), una adaptación de los Criterios de Fried.
- Índice de Fragilidad: Mediante la Escala de fragilidad clínica de la *Cardiovascular Health Study (CHSA)*(Anexo II)(29)
- Índice VACS: Se calculará a partir de una herramienta informática al indicar la edad, el recuento de CD4 y CVP-VIH, hemoglobina, plaquetas, aspartato y alanina

transaminasa (AST y ALT), creatinina y diagnóstico de hepatitis C (VHC) del estudio analítico realizado.

Variables relacionadas con la dependencia/discapacidad:

- Demencia: mediante el *Mini Mental State Examination*(46,47). Se valorará como: 30-27: Sin Deterioro. 26-25: Dudoso o Posible Deterioro. 24-10: Demencia Leve a Moderada. 9-6: Demencia Moderada a Severa. Menos de 6: Demencia Severa.
- Depresión: definida como el uso actual de un medicamento antidepresivo, el diagnóstico continuo de depresión mayor, o mediante los criterios de la División de SIDA(48).
- Riesgo de depresión (para aquellos pacientes sin depresión): Se utilizará la Escala de depresión geriátrica (mini-GDS). Un puntaje > 5 indica riesgo de depresión. Un puntaje ≥ 10 puntos es casi siempre un indicador de depresión.
- Historia positiva de caídas: ha sufrido una o más caídas en los últimos 6 meses.
- Dolor crónico: a través de la Escala visual analógica (EVA) del dolor. Escala subjetiva cuantitativa que va 0 a 10.
- Escala de Barthel(36): Índice de 0 a 100 puntos donde se valora la dependencia. Dependencia total <20 . Dependencia severa 20-60. Dependencia moderada 60-90. Dependencia leve 91-99. Independencia 100.
- Escala de las actividades instrumentales de la vía diaria(49): Dependiente: de 0 a 7 en mujeres y de 0 a 7 en hombres. Independiente: 8 o mayor para las mujeres y 5 o mayor para los hombres, para evitar posibles sesgos de género.
- Actividad física: ejercicio físico habitual (> 3 horas/semana) o sedentario (< 3 horas/semana).

Otras variables a estudio:

- Historia de hepatitis A, B y C, antígenos, anticuerpos y carga viral de la hepatitis B, antígenos, anticuerpos y carga viral de virus de la hepatitis C. Serología de Virus de Epstein-Barr (VEP).
- Historial de vacunación.
- Otros valores analíticos sanguíneos no recogidos anteriormente: Urea, creatinina sérica, sodio, potasio, cloro, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, bilirrubina total, gamma-glutamyl-transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA), hierro, ferritina,

transferrina, perfil nutricional (proteínas, colesterol total), albúmina, índice de Quick, dímero-D, *International Normalized Ratio (INR)*...

Recogida de variables

Los datos serán recogidos por investigadores afines al proyecto. Tras el contacto con los posibles participantes al estudio se les informará sobre la posibilidad de pertenecer al mismo, los derechos y los deberes si aceptan y se les entregará el consentimiento informado (CI). Una semana después se les contactará telefónicamente para saber si aceptan o no pertenecer al estudio. En caso positivo se les citará para archivar el CI e iniciar la recogida de datos.

La recogida de datos se llevará a cabo mediante revisión de la historia clínica de cada paciente en las plataformas SIA y ORION, anamnesis directa, exploración física dirigida, cuestionarios diseñados y analítica sanguínea que será remitida al laboratorio del Hospital General Universitario de Alicante para su estudio y custodia en el Biobanco.

Se generará una plataforma informática a la que se podrá acceder a través de ordenador o *tablet* para la recogida de los datos directamente en la que se incluirán todos los cuestionarios y variables con una interfaz sencilla e intuitiva que homogenice la labor.

Los valores analíticos de rutina se obtendrán en los laboratorios de bioquímica, banco de coagulación y microbiología del Hospital General Universitario de Alicante. Los niveles plasmáticos de TNF-alfa e IL-1, IL-2 e IL-6 serán determinados por ELISA siguiendo las instrucciones del fabricante (*R&D Systems*). La CVP-VIH se determinará por PCR ultrasensible (*COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HIV-1 test vs 2.0, Roche Diagnostics*). Todos los datos de laboratorio serán añadidos a la plataforma informática de forma manual.

Automáticamente será generada una base de datos en formato .CSV que nos permitirá exportar a IBM-SPSS 23.0 para el análisis de datos.

Análisis de datos

En primer lugar, cabe aclarar que los investigadores que obtendrán las variables serán diferentes a los encargados del análisis estadístico. Así mismo los investigadores que recojan los datos no tendrán acceso a los resultados estadísticos de los mismos hasta haber recolectado todos los datos a los tres años. De esta forma se procurará minimizar así la existencia de sesgos.

Para la fase descriptiva se verificará, en primer lugar, la distribución de las variables por medio de la prueba *Kolmogorov-Smirnov*. para las variables cualitativas, las frecuencias y los porcentajes; y las medias, desviaciones estándar, o típicas, valores máximos y mínimos para las mediciones cuantitativas. Cuando las variables analizadas tengan desviaciones elevadas, se obtendrán medianas y rangos intercuartílicos. Se incluirá además el cálculo de prevalencias de las variables para las que sea posible.

Los análisis se harán de toda la muestra y por grupos de edad (menores de 65 y mayores o igual a dicha edad). Los intervalos de confianza se establecerán tanto para medias como para proporciones al 95%.

La estadística analítica incluirá tanto análisis bivariante como multivariante según se precise. En el análisis bivariante se utilizarán las técnicas oportunas en cada momento en función de si la distribución de las variables es normal o no. Si ambas variables tienen distribución normal:

- Si son dos variables cuantitativas se calcularán los coeficientes de correlación de Pearson y/o regresión lineal.
- Si una variable es cuantitativa y la otra cualitativa se aplicará el test de la *t* de Student si la variable cualitativa es dicotómica. Si no lo es se analizará por ANOVA.

Si alguna de las variables no sigue u distribución normal:

- Para dos variables dicotómicas se utilizará la correlación de Spearman.
- Si una variable es cuantitativa y la otra cualitativa, si la variable cualitativa es dicotómica se usará la prueba de la *U* de Mann-Whitney. Si no lo es, el test de Kruskal-Wallis.

Si tenemos dos variables cualitativas se aplicará siempre la prueba de la χ^2 o el test exacto de Fisher. En tablas 2×2 se indicará además el cálculo del riesgo relativo o riesgo atribuible.

Se realizará análisis multivariante y estratificado para estudiar las relaciones simultáneas entre una variable dependiente y varias variables independientes y determinar los posibles factores de confusión y/o modificación del efecto. Si la variable de respuesta es cuantitativa se aplicará una técnica de regresión lineal multivariante, mientras que es cualitativa se llevará a cabo un análisis de regresión logística multivariante. También se obtendrán curvas COX de supervivencia si fuera preciso.

El nivel de significación que se determinará para detectar diferencias significativas en todos los análisis será de $p < 0,05$. El análisis de datos se realizará con el programa IBM-SPSS 23.0.

Dificultades y limitaciones del estudio

Problemas en el muestreo:

El muestreo de los pacientes VIH no está aleatorizado. El de los participantes no VIH debido a la dificultad y el sobrecoste de una muestra puramente aleatorizada no es posible de realizar. El sistema diseñado intenta reducir lo más posible la pérdida de validez externa.

Es posible que se pierdan, tanto en los individuos infectados como en los no infectados, los pacientes con peor estado de salud ya que éstos por su estado de salud no podrán acudir a las consultas ni participar en la recogida de datos. Al ser un sesgo bilateral no se espera que afecte a las comparaciones entre ambos grupos, pero probablemente infraestime las prevalencias de determinadas variables.

Sesgos de supervivencia selectiva:

Los pacientes VIH positivos con una edad de inicio de la infección de más de 20 años estuvieron todos expuestos a la primera generación antirretrovirales. Estos representan los supervivientes de su generación. Estas personas han estado expuestas durante años a niveles detectables de carga viral en la era previa al TARGA y han recibido tratamiento

altamente tóxico. Todo ello puede alterar las variables estudiadas en los pacientes VIH más añosos provocando sesgos de supervivencia selectiva. Sin embargo, debe reconocerse que este fenómeno puede cambiar en los próximos años(18).

Pérdidas de seguimiento:

Es muy posible que se pierdan pacientes en el transcurso del proyecto. Asegurar la integridad de la muestra será todo un reto. Previendo este problema se enfatizará a los pacientes previo a la inclusión al estudio, de la necesidad de seguimiento por tres años. Para evitar que las pérdidas afecten a la calidad del estudio, en el periodo de análisis de datos se realizarán estimaciones del efecto de las pérdidas a los resultados.

Calidad de la información:

Existe la posibilidad al utilizar varios investigadores en el proceso de recogida de datos la existencia de sesgos del observador. Mediante reuniones semanales del equipo investigador se formará a los miembros, se supervisará la calidad de toda la recogida de información y se establecerán medidas correctoras. El uso de una aplicación informática única ayudará a disminuir este problema. Uno de los investigadores supervisará la calidad de los datos, con revisión de una muestra para asegurar la consistencia. Se harán periódicamente informes sobre la calidad de la recogida de datos.

Sesgos derivados de los instrumentos de medida:

El hecho de utilizar variables clínicas, lo más sencillas posibles y que no consuman demasiado tiempo de realización, favorecerá la generalización de dichos instrumentos en las consultas de control de los pacientes VIH si se demuestran eficaces.

Sin embargo, son variables secundarias, reinterpretaciones o variaciones de las definiciones iniciales de los conceptos que se quieren estudiar. A pesar de estar validadas por la evidencia pueden llevar a variaciones de interpretación o malinterpretaciones. A la hora de publicar los datos, se presentarán lo más rigurosamente posibles exponiendo las diferencias entre nuestras variables y el concepto estudiado.

Plan de trabajo

1. Gestiones previas al inicio del estudio - septiembre a diciembre de 2018.

Se remitirá el estudio para su aceptación a los diferentes comités de ética (en nuestro caso al Comité de Ética de la investigación clínica del Hospital General Universitario de Alicante) y de las instituciones implicadas en su desarrollo (Hospital General Universitario de Alicante).

2. Diseño y desarrollo del software de recogida de datos - octubre a diciembre de 2018.

Un equipo informático contratado para tal fin bajo la supervisión de los investigadores principales se encargará de desarrollar la aplicación informática para la recogida de datos en las tabletas electrónicas compradas para dicho fin.

3. Contacto, citación y recogida de datos de la fase 1 - enero a diciembre de 2019.

Para el grupo 1 se contactará con todos los pacientes mayores de 55 años con VIH en seguimiento en las consultas externas de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Alicante cuando acudan a sus revisiones regladas. Se les otorgará toda la información y el CI. Se volverá a contactar telefónicamente varios días después para preguntar sobre la participación al estudio. En caso positivo se citaría en el plazo de una semana para realizar la recogida de datos (duración de 1 hora aproximadamente).

Para el grupo 2 los investigadores acordarán una cita con los participantes en el centro de salud en el que se reclutó en cada caso. La duración de la entrevista será de 45 minutos aproximadamente.

4. Seguimiento de los participantes del estudio - enero de 2020 a diciembre 2023.

Se realizará un control periódico a cada uno de los participantes una vez al año en los que se incluirá una anamnesis dirigida a los nuevos problemas de salud surgida, exploración física, repetición de los cuestionarios y revisión de la historia clínica.

5. Análisis de los datos y elaboración de manuscritos - enero de 2023 a mayo 2023.

Se contratará a un equipo estadístico con experiencia en el campo que se encargará del análisis de datos y la obtención de los resultados estadísticos. Posteriormente el equipo

investigador se encargará de la elaboración de la memoria del proyecto de investigación, así como de los diferentes artículos científicos, comunicaciones a congresos, notas de prensa y otros escritos que se generen a raíz del estudio científico. Se contratará a un equipo de traducción que se encargará del paso de estos a lengua inglesa.

| CRONOGRAMA | 2018 | | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | | | | 2023 | | | |
|--|------------|---------|--------|------|---------|---------|---------|---------|--------|---------|---------|---------|--------|
| | Trimestres | Tercero | Cuarto | | Primero | Primero | Segundo | Tercero | Cuarto | Primero | Segundo | Tercero | Cuarto |
| Gestiones previas | | | | | | | | | | | | | |
| Diseño y desarrollo del software | | | | | | | | | | | | | |
| Contacto, citación y primera recogida de datos | | | | | | | | | | | | | |
| Seguimiento de los participantes | | | | | | | | | | | | | |
| Primer control evolutivo | | | | | | | | | | | | | |
| Segundo control evolutivo | | | | | | | | | | | | | |
| Tercer control evolutivo | | | | | | | | | | | | | |
| Análisis de los datos | | | | | | | | | | | | | |
| Elaboración de manuscritos | | | | | | | | | | | | | |

Experiencia del equipo investigador

La Unidad de Enfermedades Infecciosas (UEI) del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) tiene una experiencia amplia en el manejo de pacientes con infección por VIH, con 1280 pacientes en seguimiento en 2017. La investigación de la UEI se basa en cinco campos:

- 1) Ensayos clínicos multicéntricos y de TAR en distintos escenarios de la infección por VIH.
- 2) Estudios de cohortes en el seno de la Red de Investigación de Sida de la RETICs,
- 3) Estudios propios sobre toxicidad crónica asociada a TAR, especialmente toxicidad metabólica, gonadal, déficit de vitamina D y eventos no-SIDA(50,51).
- 4) Incidencia y factores asociados a TB e inflamación(52–54).
- 5) VIH y comorbilidades en pacientes mayores de 65 años.

Recientemente se llevó a cabo un estudio observacional transversal y retrospectivo donde se incluyeron pacientes en seguimiento en consultas externas de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Alicante, con diagnóstico de infección por VIH nacido antes de agosto de 1952. En dicho estudio se analizaron diferentes variables de la población en cuanto a características epidemiológicas y clínicas se refiere.

La población analizada fue de 73 pacientes mayores de 65 años y se caracterizó por un diagnóstico en estadio avanzado y SIDA, predominando el mecanismo transmisión sexual. En el momento del estudio presentaban un buen control virológico e inmunológico, pero persistía inversión del cociente CD4/CD8 a pesar del tiempo prolongado de seguimiento y tratamiento. Los pacientes se caracterizaban por la elevada comorbilidad, calculada por Índice de *Charlson* (50% de los pacientes score >5), dominando la enfermedad metabólica, factores de riesgo cardiovascular, patología cardiovascular, enfermedad renal y ósea. La polifarmacia fue elevada, y podían existir interacciones con relevancia clínica en esta población.

El resultado ha sido dos comunicaciones a congresos (GeSIDA 2017(55) y SEIMC 2018(56)) y una carta al editor que está en proceso de revisión en la revista *Enfermedades infecciosas y Microbiología clínica*.

Equipo investigador

El doctor Cristian Herrera García, investigador principal del estudio, médico residente de segundo año de Medicina Interna del Hospital General Universitario de Alicante. Cuenta con varias comunicaciones a congresos (GeSIDA 2017, SEIMC 2018) así como un Máster en Investigación Médica Clínica (Universidad Miguel Hernández, curso 2017/2018). Además, se encuentra en trámites para adscribirse al grupo de investigación de Enfermedades Infecciosas del Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL).

El doctor José Manuel Ramos Rincón, investigador principal, especialista en Medicina Interna y en Microbiología y Parasitología Clínica, médico adjunto del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario de Alicante, médico responsable de una consulta de pacientes VIH de la Unidad de Enfermedades Infecciosas, profesor titular de la Universidad Miguel Hernández, pertenecientes a distintos proyectos de investigación del Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL) dentro del grupo de trabajo de Enfermedades Infecciosas. Ha realizado diferentes estudios e investigaciones en el campo de la medicina interna, microbiología, enfermedades infecciosas, medicina tropical, salud internacional e inmigración. Ha participado como ponente en diferentes congresos regionales y nacionales y en cursos de doctorado en el

campo de la inmigración, medicina tropical y salud internacional. Cuenta con más de 300 publicaciones indexadas.

El doctor Joaquín Portilla Sogorb, investigador principal, especialista en Medicina Interna, jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario de Alicante, médico responsable de una consulta de pacientes VIH de la Unidad de Enfermedades Infecciosas, profesor titular de la Universidad Miguel Hernández, pertenecientes a distintos proyectos de investigación del Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL) dentro del grupo de trabajo de Enfermedades Infecciosas. Editor y colaborador en las publicaciones procedente del Grupo Español de estudio del VIH y SIDA (GeSIDA). Integrado en la Red de Investigación del Sida, perteneciente a las Redes Temáticas de Investigación del Instituto Carlos III. Junto con su grupo, cuenta con numerosas publicaciones científicas en el campo de la infección por VIH, hepatitis virales, enfermedades infecciosas, y otros campos de la medicina. Es considerado uno de los expertos a nivel nacional en VIH.

Los doctores Sergio Reus Bañuls, Esperanza Merino de Lucas, Vicente Boix Martínez y Diego Torrúx Tendero, investigadores asociados, especialistas en Medicina Interna, médicos adjuntos de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Alicante, médicos de las consultas externas de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Alicante, pertenecientes a distintos proyectos de investigación del Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL) dentro del grupo de trabajo de Enfermedades Infecciosas. Cuentan todos ellos con una larga carrera investigadora y años de experiencia en el campo del VIH. Formarán parte del equipo investigador con su experiencia y su colaboración.

Los doctores Isabel Ribes Mengual, Alejandro José Cintas Martínez, Julia Portilla Tamarit, Antonio Amo Lozano, Alexander Scholtz, Marouane Menchi y Azucena Sempere Mira, investigadores asociados, médicos residentes de Medicina Interna del Hospital General Universitario de Alicante, pertenecientes al grupo de investigación de Enfermedades Infecciosas del Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL). Tienen experiencia investigadora en el campo de la medicina interna y las enfermedades infecciosas. Se encargarán de la recogida de datos y otras labores del proyecto de investigación.



Aspectos éticos

El protocolo del estudio se remitirá para ser aprobado por los comités de ética de la investigación pertinentes y las instituciones participantes. Una vez aceptado y realizadas las gestiones pertinentes se iniciará el proceso de selección de la cohorte.

A todos los sujetos se les proporcionará consentimiento informado escrito de 3 años de seguimiento que tendrán que aceptar para ser incluidos en el estudio. El consentimiento podrá ser revocado en cualquier momento.

Se conservará la confidencialidad de los datos personales de los pacientes incluidos en todo momento y de forma indefinida incluso tras la conclusión del proyecto de investigación. El estudio seguirá la declaración de Helsinki (2013), las reglas de buenas prácticas clínicas y las leyes españolas y de la Comunidad Valenciana aplicables a este tipo de estudios. La información clínica se anonimizará y se usará un número de código para identificar a cada sujeto.

Conflicto de intereses

El investigador principal del estudio, el Dr. Cristian Herrera García declara no tener ningún conflicto de intereses ni recibir bienes materiales o económicos de ninguna compañía que pudiera tener intereses en el proyecto de investigación presentado.

Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados

El estudio permitirá en primer lugar establecer las relaciones estadísticas existentes entre los conceptos de inmunosenescencia, las comorbilidades, la fragilidad y discapacidad de los pacientes VIH mayores de 55 años. Bajo el paraguas del conocimiento actual se acepta que dichos conceptos están interrelacionados, a pesar de ello no existe ningún estudio que demuestre la asociación estadística de éstos en sujetos con VIH. Además, al comparar los datos con un grupo control la evidencia de las conclusiones será más robusta.

Tampoco existe demasiada bibliografía sobre cohortes de pacientes VIH mayores de 55 años y las que existen no fueron diseñadas directamente para los estudios que se les atribuye o la muestra es escasa. Se necesita evidencia científica de calidad que permita aceptar o rechazar las tesis actuales sobre el VIH en los pacientes mayores.

Es indiscutible que los pacientes diagnosticados de VIH se benefician de su conocimiento ya que esta enfermedad requiere un abordaje integral y su manejo adecuado y precoz mejora el pronóstico.

Se ha potenciado el uso de herramientas de evaluación lo más sencillas y breves posibles. El objetivo es que dichos instrumentos puedan ser utilizados en las consultas de control de los pacientes VIH. Nuestro enfoque se dirige a los pacientes y a la aplicabilidad de los resultados en vida real.

En otro punto, poder estudiar la población VIH mayor que se controla en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Alicante aumentará el conocimiento de nuestra población, facilitando un mejor manejo de esta y elevando la calidad asistencial.

Presupuesto

| Concepto | Desglose | Cuantía |
|--|---------------------------|---------------|
| Bienes | | |
| Memorias USB | 10 uds x 6 € | 60 € |
| Licencia IBM-SPSS 23.0 | Ofrecida por HGUA | 0 € |
| Impresiones | 3000 pgs x 0,02 € | 60 € |
| Tabletas electrónicas | 120 € x 3 uds. | 360 € |
| Ordenadores | Ofrecida por HGUA | 0 € |
| Otros gastos | 300 € | 300 € |
| Servicios | | |
| Desplazamientos | 400 €/ año x 3 años | 1200 € |
| Dietas | 200 €/ año x 3 años | 600 € |
| Servicios de documentación y biblioteca | Ofrecido por HGUA | 0 € |
| Seguro de responsabilidad civil | A cargo de investigadores | 0 € |
| Gastos de publicación | 1000 € | 1000 € |
| Humanos | | |
| Contratación equipo informático para desarrollo del <i>software</i> de recogida de datos | 400 € | 400 € |
| Contratación equipo estadístico | 1000 € | 1000 € |
| Contratación equipo de traducción | 500 € | 500€ |
| | | |
| TOTAL | | 5480 € |

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS), Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG). Documento de consenso sobre edad avanzada e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. 2015.
2. Jiménez Z, Sánchez-Conde M, Brañas F. La infección por VIH como causa de envejecimiento acelerado y fragilidad. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2018;53(2):105-10.
3. Brañas F, Jiménez Z, Sánchez-Conde M, Dronda F, De Quirós JCLB, Pérez-Elías MJ, et al. Frailty and physical function in older HIV-infected adults. *Age Ageing*. 2017;46(3):522-6.
4. Brañas F, Berenguer J, Sánchez-Conde M, López-Bernaldo de Quirós JC, Miralles P, Cosín J, et al. The Eldest of Older Adults Living with HIV: Response and Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy. *Am J Med*. 2008;121(9):820-4.
5. Fumaz CR, Muñoz-Moreno JA, Ferrer MJ, Gonzalez-Garcia M, Negredo E, Perez-Alvarez N, et al. Emotional impact of premature aging symptoms in long-term treated HIV-infected subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;59(1):2010-3.
6. Costagliola D. Demographics of HIV and aging. *Curr Opin HIV AIDS*. 2014;9(4):294-301.
7. Deeks SG, Verdin E, McCune JM. Immunosenescence and HIV. *Curr Opin Immunol*. 2012;24(4):501-6.
8. Fülöp T, Herbein G, Cossarizza A, Witkowski JM, Frost E, Dupuis G, et al. Cellular Senescence, Immunosenescence and HIV. *Interdiscip Top Gerontol Geriatr*. 2016;42:28-46.
9. Le Saux S, Weyand C, Goronzy J. Mechanisms of Immunosenescence - Lessons from Models of accelerated immune aging. *Ann NY Acad Sci*. 2012;1247(0):69-82.
10. Bauer ME, De la Fuente M. The role of oxidative and inflammatory stress and persistent viral infections in immunosenescence. *Mech Ageing Dev*. 2016;158:27-37.
11. Sokoya T, Steel HC, Nieuwoudt M, Rossouw TM. HIV as a Cause of Immune Activation and Immunosenescence. *Mediators Inflamm*. 2017;2017(II).
12. Ferrando-Martínez S, Ruiz-Mateos E, Romero-Sánchez MC, Muñoz-Fernández MÁ, Viciano P, Genebat M, et al. HIV infection-related premature immunosenescence: high rates of immune exhaustion after short time of infection. *Curr HIV Res*. 2011;9(5):289-94.
13. Tsoukas C. Immunosenescence and aging in HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2014;9(4):398-404.
14. Desquilbet L, Margolick JB, Fried LP, Phair JP, Jamieson BD, Holloway M, et al. Relationship Between a Frailty-Related Phenotype and Progressive Deterioration of the Immune System in HIV-Infected Men. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. marzo de 2009;50(3):299-306.
15. Serrano-Villar S, Moreno S, Fuentes-Ferrer M, Sánchez-Marcos C, Ávila M, Sainz T, et al. The CD4: CD8 ratio is associated with markers of age-associated disease in virally suppressed HIV-infected patients with immunological recovery. *HIV Med*. 2014;15(1):40-9.
16. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, Van Der Valk M, Geerlings SE, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between hiv-

- infected and uninfected individuals: The age HIV cohort study. *Clin Infect Dis*. 2014;59(12):1787-97.
17. Hentzien M, Dramé M, Allavena C, Jacomet C, Valantin M-A, Cabié A, et al. Impact of Age-related Comorbidities on Five-year Overall Mortality among Elderly HIV-Infected Patients in the Late HAART Era--Role of Chronic Renal Disease. *J Nutr Health Aging*. 2016;20(4):408-14.
 18. Guaraldi G, Malagoli A, Calcagno A, Mussi C, Celesia BM, Carli F, et al. The increasing burden and complexity of multi-morbidity and polypharmacy in geriatric HIV patients: A cross sectional study of people aged 65 - 74 years and more than 75 years. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):1-10.
 19. Guaraldi G, Zona S, Brothers TD, Carli F, Stentarelli C, Dolci G, et al. Aging with HIV vs. HIV seroconversion at older age:A diverse population with distinct comorbidity profiles. *PLoS One*. 2015;10(4):1-11.
 20. Ronit A, Gerstoft J, Nielsen L, Mohey R, Wiese L, Kvinesdal B, et al. Non-AIDS Comorbid Conditions in Persons Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV) Compared With Uninfected Individuals 10 Years Before HIV Diagnosis. *Clin Infect Dis*. 2018;(August):8-10.
 21. Solomon P, O'Brien K, Wilkins S, Gervais N. Aging with HIV and disability: The role of uncertainty. *AIDS Care - Psychol Socio-Medical Asp AIDS/HIV*. 2014;26(2):240-5.
 22. Cuzin L, Katlama C, Cotte L, Pugliese P, Cheret A, Bernaud C, et al. Ageing with HIV: do comorbidities and polymedication drive treatment optimization? *HIV Med*. 2017;18(6):395-401.
 23. Rodriguez-Penney AT, Iudicello JE, Riggs PK, Doyle K, Ellis RJ, Letendre SL, et al. Co-Morbidities in Persons Infected with HIV: Increased Burden with Older Age and Negative Effects on Health-Related Quality of Life. *AIDS Patient Care STDS*. 2013;27(1):5-16.
 24. Petit N, Enel P, Ravaux I, Darque A, Baumstarck K, Bregigeon S, et al. Frail and pre-frail phenotype is associated with pain in older HIV-infected patients. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(6):e9852.
 25. Fried L, Walston J. Frailty and failure to thrive. *Principles of geriatric medicine and gerontology*. 1998. 1387-1402 p.
 26. Cesari M, Gambassi G, Van Kan GA, Vellas B. The frailty phenotype and the frailty index: Different instruments for different purposes. *Age Ageing*. 2014;43(1):10-2.
 27. Fried LPP, Tangen CMM, Walston J, al. et, Newman AB, Hirsch C, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-56.
 28. Guaraldi G, Brothers TD, Zona S, Stentarelli C, Carli F, Malagoli A, et al. A frailty index predicts survival and incident multimorbidity independent of markers of HIV disease severity. *Aids*. 2015;29(13):1633-41.
 29. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Cmaj*. 2005;173(5):489-95.
 30. Piggott DA, Erlandson KM, Yarasheski KE. Frailty in HIV: Epidemiology, Biology, Measurement, Interventions, and Research Needs. *Curr HIV/AIDS Rep*. 22 de diciembre de 2016;13(6):340-8.
 31. Brothers TD. Frailty in people aging with human immunodeficiency virus (HIV) infection. 2013;1-11.
 32. Womack JA, Goulet JL, Gibert C, Brandt CA, Skanderson M, Gulanski B, et al. Physiologic frailty

- and fragility fracture in HIV-infected male veterans. *Clin Infect Dis*. 2013;56(10):1498-504.
33. Tate JP, Justice AC, Hughes MD, Bonnet F, Reiss P, Mocroft A, et al. An internationally generalizable risk index for mortality after one year of antiretroviral therapy. *Aids*. 2013;27(4):563-72.
 34. Levett TJ, Cresswell F V., Malik MA, Fisher M, Wright J. Systematic Review of Prevalence and Predictors of Frailty in Individuals with Human Immunodeficiency Virus. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(5):1006-14.
 35. Barthel DW. Baltimore City Medical Society Functional Evaluation : the Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;1965(14):56-61.
 36. Cid-Ruzafa J, Damián-Moreno J. Valoración de la discapacidad física: el índice de Barthel. *Rev Esp Salud Publica*. 1997;71(2):127-37.
 37. Leveille SG, Thapa S. Disability among Persons Aging with HIV/AIDS. *Interdiscip Top Gerontol Geriatr*. 2016;42:101-18.
 38. Johs NA, Wu K, Tassiopoulos K, Koletar SL, Kalayjian RC, Ellis RJ, et al. Disability among Middle-Aged and Older Persons with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clin Infect Dis*. 2017;65(1):83-91.
 39. Solomon P, Brien KKO, Nixon S, Letts L, Baxter L, Gervais N. Trajectories of Episodic Disability in People Aging with HIV : A Longitudinal Qualitative Study. 2018;17:1-7.
 40. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention C. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recommendations and reports* December 5, 2008. 1993;41(2):1-17.
 41. UNAIDS. Adults and Adolescents Living with HIV Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults. <https://AidsinfoNihGov/Guidelines>. 2017;
 42. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
 43. Rosas-Carrasco O, González-Flores E, Brito-Carrera AM, Vázquez-Valdez OE, Peschard-Sáenz E, Gutiérrez-Robledo LM, et al. Evaluación de la comorbilidad en el adulto mayor. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2011;49(2):153-62.
 44. European AIDS Clinical Society. Guías clínicas EACS 9.0. 2017.
 45. Morley JE, Vellas B, Abellan van Kan G, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: A call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(6):392-7.
 46. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-98.
 47. Torres-Castro S, Mena-Montes B, González-Ambrosio G, Zubieta-Zavala A, Torres-Carrillo NM, Acosta-Castillo GI, et al. Spanish-language screening scales: A critical review. *Neurologia*. 2018;
 48. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases D of A. Division of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity

- of Adult and Pediatric Adverse Events, Version 2.0. [Internet]. 2014. Disponible en: http://rcc.tech-res.com/docs/default-source/safety/daids_ae_grading_table_v2_nov2014.pdf?sfvrsn=8
49. Graf C. The Lawton Instrumental Activities of Daily Living (IADL) Scale. *Medsurg Nurs.* 18(5):315-6.
 50. Moreno-Pérez O, Escoín C, Serna-Candel C, Picó A, Alfayate R, Merino E, et al. Risk factors for sexual and erectile dysfunction in hiv-infected men: The role of protease inhibitors. *Aids.* 2010;24(2):255-64.
 51. Moreno-Pérez O, Portilla J, Escoín C, Alfayate R, Reus S, Merino E, et al. Impact of vitamin D insufficiency on insulin homeostasis and beta cell function in nondiabetic male HIV-infected patients. *HIV Med.* 2013;14(9):540-8.
 52. Reus S, Portilla J, Boix V, Sánchez-Payá J, Gimeno A, Merino E. Inflammation and microbial translocation in treatment-controlled HIV patients. *Antivir Ther.* 2013;840:837-40.
 53. Reus Bañuls S, Portilla Sogorb J, Sanchez-Paya J, Boix Martínez V, Giner Oncina L, Frances R, et al. Asociación entre marcadores inflamatorios y traslocación bacteriana en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento antirretroviral. *Med Clin (Barc).* 2014;142(2):47-52.
 54. Reus S, Portilla J, Sanchez-Paya J, Giner L, Frances R, Such J, et al. Low-level HIV viraemia is associated with microbial translocation and inflammation. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;26(2):26.
 55. Cintas A, Herrera-Garcia C, Portilla-Tamarit J, Ribes I, Menchi M, Sempere A, et al. Características clínicas, control virológico e inmunológico, comorbilidades y polifarmacia en personas con infección VIH con edad ≥ 65 años, en seguimiento en nuestro Hospital. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35(Espec C(31):127.
 56. Herrera-García C, Cintas A, Ribes I, Portilla-Tamarit J, Amo A, Scholtz A, et al. La infección por VIH en personas ancianas. Comparación entre grupos etarios: 65-74 y ≥ 75 . *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018;
 57. Knobel Freud H, Polo Rodríguez R, Escobar Rodríguez I. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar el tratamiento antirretroviral. *Gesida.* 2008;1-37.

ANEXOS

Anexo I: Información al paciente y consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO. Título del proyecto. **Paciente mayor con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. El estado inmunitario y su relación con las comorbilidades, la fragilidad y la funcionalidad.**

D.
como paciente, de años, con domicilio en
..... DNI

DECLARO:

Que el/la Dr./Dra....., con nº de colegiado y DNI me ha explicado:

1.- Identificación, descripción y objetivos del procedimiento: El Hospital General Universitario de Alicante realiza investigaciones para estudiar aspectos relacionados con la salud y la enfermedad en múltiples campos científicos. En concreto, el proyecto que me exponen está basado en el estudio de la población afectada de VIH mayor de 55 años en seguimiento en el Hospital con respecto a un grupo de personas sin VIH. Los resultados derivados de dichos proyectos de investigación pueden incluir el desarrollo de guías de práctica clínica que mejoren la decisión de profesionales de la salud. El procedimiento que se me propone consiste en:

- a. Permitir el almacenamiento y custodia de mis datos personas asegurando el correcto almacenamiento y permitiendo el acceso a los mismo solo a los investigadores pertenecientes al estudio cuando sea necesario. Los investigadores serán garantes de la anonimización de la información obtenida sobre mí y la pertenencia al estudio de forma indefinida.
- b. Permitir el estudio de mis datos demográficos, clínicos y antecedentes a través de la revisión de historias clínicas y seguimiento de mi evolución mediante las

plataformas ORION y SIA que se utilizan en la Comunidad Valenciana, para ser utilizado en el citado proyecto de investigación durante los tres años de duración del mismo.

- c. Permitir la realización de una entrevista médica y contestar a una serie de preguntas y cuestionarios basadas en mis datos demográficos, clínicos y antecedentes médicos y personales, así como información de mi estado basal y mis rutinas.
- d. Permitir la obtención de una exploración física completa basada en peso, altura, índice cadera-cintura, porcentaje de grasa corporal, porcentaje de masa muscular y otras variables de interés en ambos grupos de estudio.
- e. Permitir la obtención de una muestra de sangre que será analizada en los laboratorios del Hospital General Universitario de Alicante de forma anónima y custodiada en el Biobanco de dicho Hospital de forma indefinida para la realización de pruebas posteriores si fuera necesario.
- f. En el caso de ser una persona con VIH, permitir el acceso a mi historia clínica de salud relaciona con las Consultas Externas de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Alicante, así como permitir la realización y contestar a una serie de preguntas y cuestionarios basados en mi historia con respecto al VIH y mi tratamiento.
- g. Repetir la realización de los apartados c. y d. una vez al año durante 3 años. Se contactará conmigo telefónicamente para acordar una fecha de realización.

2.- Beneficios que se espera alcanzar: Yo no recibiré ninguna compensación económica ni otros beneficios; sin embargo, si las investigaciones tuvieran éxito, podrían ayudar en el futuro al mejor manejo de estos pacientes por parte de los clínicos responsables, evitando muchas veces el exceso de procedimientos diagnósticos, terapéuticos o clínicos.

3.- Alternativas razonables: La decisión de permitir el análisis de mis datos es totalmente voluntaria, pudiendo negarme e incluso pudiendo revocar mi consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar ninguna explicación.

4.- Consecuencias previsibles de su realización y de la no realización: Si decido libre y voluntariamente permitir la evaluación de mis datos, tendré derecho a decidir ser o no informado de los resultados de la investigación, si es que ésta se lleva a cabo.

5.- Riesgos frecuentes y poco frecuentes: La evaluación de mis datos clínicos, demográficos y de antecedentes nunca supondrá un riesgo adicional para mi salud.

6.- Riesgos y consecuencias en función de la situación clínica personal del paciente y con sus circunstancias personales o profesionales

.....

.....

7.- Protección de datos personales y confidencialidad. La información sobre mis datos personales y de salud será incorporada y tratada en una base de datos informatizada cumpliendo con las garantías que establece la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal y la legislación sanitaria. La cesión a otros centros de investigación de la información contenida en las bases de datos y relativa a mi estado de salud, se realizará mediante un procedimiento de disociación por el que se generará un código de identificación que impida que se me pueda identificar directa o indirectamente.

Asimismo, se me ha informado que tengo la posibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición al tratamiento de datos de carácter personal, en los términos previstos en la normativa aplicable.

Si decidiera revocar el consentimiento que ahora presto, mis datos no serán utilizados en ninguna investigación después de la fecha en que haya retirado mi consentimiento, si bien, los datos obtenidos hasta ese momento seguirán formando parte de la investigación.

Yo entiendo que:

Mi elección es voluntaria, y que puedo revocar mi consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos. Otorgo mi consentimiento para que el Hospital General Universitario de Alicante utilice mis datos para investigaciones médicas, manteniendo siempre mi anonimato y la confidencialidad de mis datos. La información y el presente documento se me han facilitado con suficiente antelación para reflexionar con calma y tomar mi decisión libre y responsablemente.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

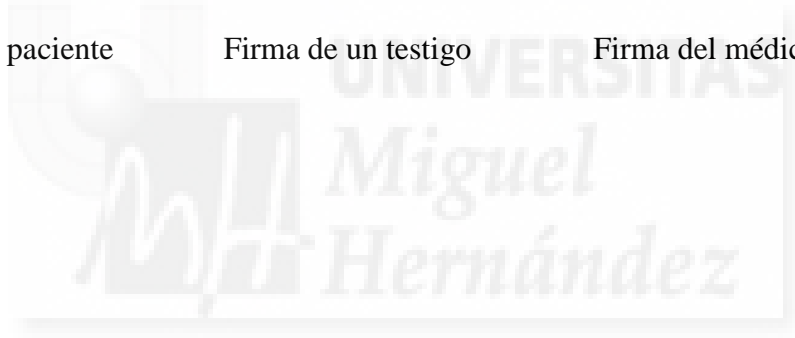
Observaciones:

.....
.....

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y en tales condiciones estoy de acuerdo y **CONSIENTO PERMITIR EL USO DE MIS DATOS CLÍNICOS Y DEMOGRÁFICOS PARA INVESTIGACIÓN.**

En, a de de 201...

Firma del paciente Firma de un testigo Firma del médico DNI:



Fdo.: Fdo.:..... Fdo.:.....
(Nombre y dos apellidos) (Nombre y dos apellidos) (Nombre y dos apellidos)

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO PARA PERMITIR EL USO DE MIS DATOS CLÍNICOS Y DEMOGRÁFICOS PARA INVESTIGACIÓN.

Título del proyecto. **Paciente mayor con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. El estado inmunitario y su relación con las comorbilidades, la fragilidad y la funcionalidad**

D./D^a
como paciente (o representante del paciente D.....
.....), de años, con domicilio en.....
..... y DNI.....

Revoco el consentimiento prestado a fecha de....., que doy a partir de este momento por finalizado, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

En, ade de 201...

Firma del paciente

Firma de un testigo

Firma del médico DNI:

Fdo.:

(Nombre y dos apellidos)

Fdo.:

(Nombre y dos apellidos)

Fdo.:

(Nombre y dos apellidos)

Anexo II: Cuestionarios, escalas e índices

| | |
|--|---|
| 1. Alguna vez ¿Olvida tomar la medicación? | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No |
| 2. ¿Toma siempre los fármacos a la hora indicada? | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No |
| 3. Alguna vez ¿Deja de tomar los fármacos si se siente mal? | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No |
| 4. ¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana? | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No |
| 5. En la última semana ¿cuántas veces no tomó alguna dosis? ² | A: ninguna B: 1 - 2 C: 3 - 5 D: 6 - 10 E: más de 10 |
| 6. Desde la última visita ¿Cuántos días completos no tomó la medicación? | Días: |

1. Se considera no adherente: 1: si, 2: no, 3: si, 4:si, 5:C, D o E, 6: más de dos días. El cuestionario es dicotómico, cualquier respuesta en el sentido de no adherente se considera no adherente.

2. La pregunta 5 se puede usar como semicuantitativa:

- A: 95 - 100 % adhesión
- B: 85-94 %
- C: 65-84 %
- D: 30-64 %
- E: < 30 %

Cuestionario adherencia SMAQ.

Procedente de la guía de Recomendaciones GESIDA/SEFH/PN para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. 2008(57)

| |
|--|
| Respuesta afirmativa: 1 a 2 = prefrágil; 3 o más = frágil |
| ¿Está usted cansado? |
| ¿Es incapaz de subir un piso de escaleras? |
| ¿Es incapaz de caminar una manzana? |
| ¿Tiene más de cinco enfermedades? |
| ¿Ha perdido más del 5% de su peso en los últimos 6 meses? |

Cuestionario FRAIL.

Procedente de Morley et al(45).

Box 1: The CSHA Clinical Frailty Scale

- 1 *Very fit* — robust, active, energetic, well motivated and fit; these people commonly exercise regularly and are in the most fit group for their age
- 2 *Well* — without active disease, but less fit than people in category 1
- 3 *Well, with treated comorbid disease* — disease symptoms are well controlled compared with those in category 4
- 4 *Apparently vulnerable* — although not frankly dependent, these people commonly complain of being “slowed up” or have disease symptoms
- 5 *Mildly frail* — with limited dependence on others for instrumental activities of daily living
- 6 *Moderately frail* — help is needed with both instrumental and non-instrumental activities of daily living
- 7 *Severely frail* — completely dependent on others for the activities of daily living, or terminally ill

Note: CSHA = Canadian Study of Health and Aging.

Escala clínica de fragilidad de la CSHS.

Adaptado de Rockwood et al (2005)(29).

| Comorbilidad | Presente | Puntos | Extensión opcional | |
|--|----------|-------------------|----------------------------------|----------------------|
| Infarto del miocardio | | 1 | Edad (años) | |
| Insuficiencia cardíaca congestiva | | 1 | 50-59 | 1 |
| Enfermedad vascular periférica | | 1 | 60-69 | 2 |
| Enfermedad vascular cerebral | | | 70-79 | 3 |
| (excepto hemiplejía) | | 1 | 80-89 | 4 |
| Demencia | | 1 | 90-99 | 5 |
| Enfermedad pulmonar crónica | | 1 | Total de la puntuación combinada | |
| Enfermedad del tejido conectivo | | 1 | (comorbilidad + edad) | _____ |
| Enfermedad ulcerosa | | 1 | | |
| Enfermedad hepática leve | | 1 | Interpretación | Riesgo relativo |
| Diabetes (sin complicaciones) | | 1 | de la puntuación total + edad | estimado (IC 95 %) |
| Diabetes con daño a órgano blanco | | 2 | | |
| Hemiplejía | | 2 | 0 | 1.00 |
| Enfermedad renal moderada o severa | | 2 | 1 | 1.45 (1.25 - 1.68) |
| Tumor sólido secundario (no metastásico) | | 2 | 2 | 2.10 (1.57 - 2.81) |
| Leucemia | | 2 | 3 | 3.04 (1.96 - 4.71) |
| Linfoma, mieloma múltiple | | 2 | 4 | 4.40 (2.45 - 7.90) |
| Enfermedad hepática moderada o severa | | 3 | 5 | 6.38 (3.07 - 13.24) |
| Tumor sólido secundario metastásico | | 6 | 6 | 9.23 (3.84 - 22.20) |
| Sida | | 6 | 7 | 13.37 (4.81 - 37.22) |
| Comentarios: | | | ≥ 8 | 19.37 (6.01 - 62.40) |
| | | Puntuación: _____ | | |

Cuadro II Instrucciones para el llenado de la escala de comorbilidad de Charlson

| | |
|--|--|
| Infarto del miocardio | Historia de infarto del miocardio médicamente documentado |
| Insuficiencia cardíaca congestiva | ICC sintomática con respuesta a tratamiento específico |
| Enfermedad vascular periférica | Claudicación intermitente, puente arterial periférico para el tratamiento de la insuficiencia, gangrena, insuficiencia arterial aguda, aneurisma no tratado (≥ 6 cm) |
| Enfermedad vascular cerebral | Historia de AIT o EVC sin o con secuelas menores (excepto hemiplejía) |
| Demencia | Deterioro cognitivo crónico |
| Enfermedad pulmonar crónica | Disnea sintomática debido a condiciones respiratorias crónicas (incluye asma) |
| Enfermedad del tejido conectivo | LES, polimiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, polimialgia, AR severa o moderada |
| Enfermedad ulcerativa | Pacientes que han requerido tratamiento por enfermedad ulcerativa péptica |
| Enfermedad hepática leve | Cirrosis sin hipertensión portal, hepatitis crónica |
| Diabetes (sin complicaciones) | Diabetes en tratamiento médico |
| Diabetes con daño a órgano blanco | Retinopatía, neuropatía, nefropatía |
| Hemiplejía (paraplejía) | Hemiplejía o paraplejía |
| Enfermedad renal moderada | Creatinina > 3 mg/dL o severa (265 mmol/L), diálisis, transplantados, síndrome urémico |
| Tumor sólido secundario (no metastásico) | Inicialmente tratado en los últimos cinco años. Excluye cáncer de piel no melanomatoso y carcinoma de cérvix <i>in situ</i> |
| Leucemia | LMC, LLC, LAM, LAL, PV |
| Linfoma, MM | Linfoma no-Hodgkin y de Hodgkin, macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiple |
| Enfermedad hepática moderada o severa | Cirrosis con hipertensión portal, con o sin hemorragia por vórices esofágicas |
| Tumor sólido secundario (metastásico) | Sin comentarios |
| Sida | Sida y complejos relacionados con el sida |

Adaptación: no toma en cuenta los cánceres de piel no melanóticos o los carcinomas cervicales *in situ*.
 ICC = insuficiencia cardíaca congestiva, AIT = ataque isquémico transitorio, EVC = enfermedad vascular cerebral, LES = lupus eritematoso sistémico, LMC = leucemia mieloide crónica, LLC = leucemia linfocítica crónica, LAM = leucemia aguda mieloide, LAL = leucemia aguda linfoblástica, PV = policitemia vera, AR = artritis reumatoide

Índice de comorbilidad de Charlson adaptado e instrucciones de llenado.
 Traducido y publicado por Rosas et al (2011)(43)

| Scoring: For each category, circle the item description that most closely resembles the client's highest functional level (either 0 or 1). | | |
|--|---|--------------|
| A. Ability to Use Telephone | | |
| 1. Operates telephone on own initiative-looks up and dials numbers, etc. | 1 | |
| 2. Dials a few well-known numbers | 1 | |
| 3. Answers telephone but does not dial | 1 | |
| 4. Does not use telephone at all | 0 | |
| E. Laundry | | |
| 1. Does personal laundry completely | | 1 |
| 2. Launders small items-rinses stockings, etc. | | 1 |
| 3. All laundry must be done by others | | 0 |
| B. Shopping | | |
| 1. Takes care of all shopping needs independently | 1 | |
| 2. Shops independently for small purchases | 0 | |
| 3. Needs to be accompanied on any shopping trip | 0 | |
| 4. Completely unable to shop | 0 | |
| F. Mode of Transportation | | |
| 1. Travels independently on public transportation or drives own car | | 1 |
| 2. Arranges own travel via taxi, but does not otherwise use public transportation | | 1 |
| 3. Travels on public transportation when accompanied by another | | 1 |
| 4. Travel limited to taxi or automobile with assistance of another | | 0 |
| 5. Does not travel at all | | 0 |
| C. Food Preparation | | |
| 1. Plans, prepares and serves adequate meals independently | 1 | |
| 2. Prepares adequate meals if supplied with ingredients | 0 | |
| 3. Heats, serves and prepares meals, or prepares meals, or prepares meals but does not maintain adequate diet | 0 | |
| 4. Needs to have meals prepared and served | 0 | |
| G. Responsibility for Own Medications | | |
| 1. Is responsible for taking medication in correct dosages at correct time | | 1 |
| 2. Takes responsibility if medication is prepared in advance in separate dosage | | 0 |
| 3. Is not capable of dispensing own medication | | 0 |
| D. Housekeeping | | |
| 1. Maintains house alone or with occasional assistance (e.g. "heavy work domestic help") | 1 | |
| 2. Performs light daily tasks such as dish washing, bed making | 1 | |
| 3. Performs light daily tasks but cannot maintain acceptable level of cleanliness | 1 | |
| 4. Needs help with all home maintenance tasks | 1 | |
| 5. Does not participate in any housekeeping tasks | 0 | |
| H. Ability to Handle Finances | | |
| 1. Manages financial matters independently (budgets, writes checks, pays rent, bills, goes to bank), collects and keeps track of income | | 1 |
| 2. Manages day-to-day purchases, but needs help with banking, major purchases, etc. | | 1 |
| 3. Incapable of handling money | | 0 |
| Score | | Score |
| Total score | | |

Escala de las actividades instrumentales de la vía diaria de Lawton.
 Procedente de Graf (49).

| Actividad | Descripción | Puntaje |
|--------------------------------------|--|---------|
| Comer | 1. Dependiente | 0 |
| | 2. Necesita ayuda para cortar, extender mantequilla, usar condimentos, etc. | 5 |
| | 3. Independiente (capaz de usar cualquier instrumento) | 10 |
| Trasladarse entre la silla y la cama | 1. Dependiente, no se mantiene sentado | 0 |
| | 2. Necesita ayuda importante (1 persona entrenada o 2 personas), puede estar sentado | 5 |
| | 3. Necesita algo de ayuda (una pequeña ayuda física o ayuda verbal) | 10 |
| | 4. Independiente | 15 |
| Aseo personal | 1. Dependiente | 0 |
| | 2. Independiente para lavarse la cara, las manos y los dientes, peinarse y afeitarse | 5 |
| Uso del retrete | 1. Dependiente | 0 |
| | 2. Necesita alguna ayuda, pero puede hacer algo solo | 5 |
| | 3. Independiente (entrar y salir, limpiarse y vestirse) | 10 |
| Bañarse o Ducharse | 1. Dependiente | 0 |
| | 2. Independiente para bañarse o ducharse | 5 |
| Desplazarse | 1. Inmóvil | 0 |
| | 2. Independiente en silla de ruedas en 50 m | 5 |
| | 3. Anda con pequeña ayuda de una persona (física o verbal) | 10 |
| | 4. Independiente al menos 50 m, con cualquier tipo de muleta, excepto andador | 15 |
| Subir y bajar escaleras | 1. dependiente | 0 |
| | 2. Necesita ayuda física o verbal, puede llevar cualquier tipo de muleta | 5 |
| | 3. Independiente para subir y bajar | 10 |
| Vestirse y desvestirse | 1. Dependiente | 0 |
| | 2. Necesita ayuda, pero puede hacer la mitad aproximadamente, sin ayuda | 5 |
| | 3. Independiente, incluyendo botones, cremalleras, cordones, etc. | 10 |
| Control de heces | 1. Incontinente (o necesita que le suministren enema) | 0 |
| | 2. Accidente excepcional (uno/semana) | 5 |
| | 3. Continente | 10 |
| Control de orina | 1. Incontinente, o sondado incapaz de cambiarse la bolsa | 0 |
| | 2. Accidente excepcional (máximo uno/24 horas) | 5 |
| | 3. Continente, durante al menos 7 días | 10 |

Escala o Índice de Barthel(36).
 Imagen de licencia libre procedente de Internet.