

# **Evolució de la mortalitat relacionada amb el VIH i no relacionada amb el VIH i predictors a la cohort PISCIS de persones que viuen amb el VIH a Catalunya i les Illes Balears, 1998-2020.**

Andreu Bruguera,<sup>1,2,3,4,a</sup> Daniel K. Nomah,<sup>1,2,a</sup> Suju Jamarkattel,<sup>1,a</sup> Sergio Moreno-Fornés,<sup>1,2,3</sup> Yesika Díaz,<sup>1,2,3</sup> Lucía Alonso,<sup>1,2</sup> Jordi Aceitón,<sup>1,2</sup> Josep M. Llibre,<sup>5</sup> Pere Domingo,<sup>6</sup> Maria Saumoy,<sup>7</sup> Francesc Homar,<sup>8</sup> Francisco Fanjul,<sup>9</sup> Jordi Navarro,<sup>10</sup> Lorena de la Mora,<sup>11</sup> Hernando Knobel,<sup>12</sup> Amat Orti,<sup>13</sup> Raquel Martín-Iguacel,<sup>1,14</sup> José M. Miró,<sup>11,15</sup> Jordi Casabona,<sup>1,2,3,4</sup> i Juliana Reyes-Urueña<sup>1</sup> ; Grup de la Cohort PISCIS.

<sup>1</sup>Departament de Salut. Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les Infeccions de Transmissió Sexual i Sida de Catalunya (CEEISCAT). Barcelona, Espanya

<sup>2</sup>Institut de Recerca Germans Trias i Pujol (IGTP). Barcelona, Espanya

<sup>3</sup>CIBER Epidemiologia y Salud Pública (CIBERESP). Barcelona, Espanya

<sup>4</sup>Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina Preventiva i de Salut Pública. Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra, Espanya

<sup>5</sup>Servei de Malalties Infeccioses. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Espanya

<sup>6</sup>Departament de Malalties Infeccioses. Unitat del VIH. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona, Espanya

<sup>7</sup>Departament de Malalties Infeccioses. Hospital Universitari de Bellvitge. Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL). L'Hospitalet de Llobregat, Espanya

<sup>8</sup>Departament de Medicina Interna. Hospital de Son Llàtzer. Palma, Espanya

<sup>9</sup>Hospital Universitari Son Espases. Fundació Institut d'Investigació Sanitària Illes Balears (IdISBa). Palma, Espanya

<sup>10</sup>Departament de Malalties Infeccioses. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Vall d'Hebron Research Institute (VHIR). Barcelona, Espanya

<sup>11</sup>Hospital Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer. Universitat de Barcelona. Barcelona, Espanya

<sup>12</sup>Departament de Malalties Infeccioses. Hospital del Mar. Barcelona, Espanya

<sup>13</sup>Servei de Medicina Interna i Malalties Infeccioses. Hospital Verge de la Cinta. Tortosa, Espanya

<sup>14</sup>Departament de Malalties Infeccioses. Odense University Hospital. Odense, Dinamarca

<sup>15</sup>CIBERINFEC. Institut de Salut Carlos III. Madrid, Espanya

## **RESUM**

La teràpia antiretroviral (TAR) efectiva ha reduït les morts per síndrome d'immunodeficiència adquirida (SIDA), desplaçant l'atenció a altres malalties en persones amb virus de la immunodeficiència humana (VIH). Hem analitzat les tendències de mortalitat i els predictors en la Cohort VIH de la Població de Catalunya i les Illes Balears (Cohort PISCIS) des del 1998 al 2020. Utilitzant una metodologia de codificació modificada, vam classificar causes de mort. Les taxes de mortalitat han disminuït, passant de 9,6 (IC 95%: 8,45–10,90) el 1998–2003 a 3,33 (IC 95%: 3,14–3,53) el 2015–2020. En són les causes principals: SIDA, càncers no relacionats, malalties cardiovasculars, hepatitis, entre altres. Els factors de risc per mortalitat relacionada amb la SIDA són: edat  $\geq 40$  anys, no ser home que té relacions sexuals amb homes, tenir història d'afeccions definidores de SIDA, CD4 < 200 cèl·lules/ $\mu$ L,  $\geq 2$  comorbiditats, i

no rebre TAR. La mortalitat no relacionada amb la SIDA augmenta amb l'edat, entre els usuaris de drogues per via parenteral i els homes heterosexuales i per altres factors.

## **INTRODUCCIÓ**

Tot i els progressos notables en la reducció de la morbiditat i la mortalitat de les persones que viuen amb el virus de la immunodeficiència humana (PVVIH), l'impacte global del virus segueix sent significatiu. La introducció de teràpia antiretroviral (TAR) segura, tolerable i eficaç (1,2), juntament amb estratègies com ara la prova i el tractament i l'inici universal de la TAR (3), i el desenvolupament d'antivirals d'acció directa per al virus de l'hepatitis C (VHC) (4), han transformat el panorama de l'atenció al virus de la immunodeficiència humana (VIH) i ha fet que l'esperança de vida de les PVVIH sigui similar a la de la població general (5). Aquests avenços han evitat gairebé 21 milions de morts relacionades amb la síndrome d'immunodeficiència adquirida (SIDA) entre el 1996 i el 2022 i han canviat els patrons en les causes de mortalitat en aquesta població.

No obstant això, només al 2022, es van produir aproximadament 630.000 (480.000-880.000) morts relacionades amb la SIDA a escala mundial (6). L'augment de la mortalitat entre les PVVIH s'ha associat amb l'edat més avançada a la seroconversió, la durada més llarga de la infecció pel VIH, el fracàs del TAR, el compliment subòptim del tractament, el diagnòstic tardà i els comportaments de risc relacionats amb el VIH com ara l'ús de drogues per injecció (7-9).

A Espanya, el VIH segueix sent un repte clau per a les autoritats sanitàries malgrat la gran disponibilitat i accessibilitat al TAR. Es calcula que hi ha aproximadament 150.000 PVVIH al país, fet que representa aproximadament el 0,4% de la població general (6). Un total de 2.786 nous diagnòstics van ser notificats al Sistema d'Informació sobre Nous Diagnòstics d'Infecció pel VIH fins al juny de 2022, la qual cosa representa una taxa d'incidència de 5,89 per 100.000 habitants (10). En comparació amb altres països de l'Europa Occidental, aquestes xifres són més altes. Un estudi realitzat a Espanya va informar que, entre els períodes 1999-2003 i 2014-2018, la mortalitat global entre les PVVIH va disminuir de 33,5 a 20,7 per cada 1.000 persones/any, amb una disminució de les morts relacionades amb la SIDA del 64% al 35%, tot i que la mortalitat relacionada amb el VIH va seguir sent aproximadament 7 vegades més alta que en la població general durant el 2018 (11). Malgrat la mida relativament petita de la mostra de l'estudi, la descripció de les causes de mort no va ser exhaustiva (11).

El seguiment de l'evolució de les causes de mortalitat entre les PVVIH capacita la planificació estratègica i la implementació d'intervencions que milloren l'atenció al pacient, milloren la gestió de les condicions comòrbides i eviten morts evitables. Tot i que diverses cohorts de VIH han descrit les taxes de mortalitat amb el temps, els canvis en els patrons de causes de mortalitat i la contribució de les condicions relacionades amb la SIDA i no relacionades amb la SIDA a la mortalitat per VIH es descriuen inadequadament amb informació limitada sobre els possibles predictors diferencials de la mortalitat relacionada amb la SIDA i no relacionada amb la SIDA.

Hem descrit les taxes de mortalitat, els canvis en els patrons i les causes de mort entre les PVVIH a Catalunya i les Illes Balears. Hem investigat addicionalment els predictors de la mortalitat relacionada amb la SIDA i no relacionada amb la SIDA.

## **MÈTODES**

### **Disseny de l'estudi, participants i fonts de dades**

Hem dut a terme un estudi de cohort retrospectiu utilitzant la Cohort de VIH de la població de Catalunya i les Illes Balears (PISCIS) des del 1998 fins al 2020. El disseny de la cohort ha estat descrit en altres llocs (12). En resum, PISCIS és un estudi observacional, prospectiu i multicèntric que ha inscrit de manera contínua individus de 16 anys o més que viuen amb VIH i que reben atenció en 17 hospitals col·laboradors a Catalunya i 2 a les Illes Balears des del seu inici (l'any 1998). Hem restringit les anàlisis actuals als participants als quals es feia seguiment clínic durant el període d'estudi (amb almenys una visita dins d'un període de 12 mesos) per evitar el risc competitiu de pèrdua en el seguiment. Les dades

de mortalitat es van obtenir dels hospitals col·laboradors dins de la cohort PISCIS. Els metges informen de forma rutinària de les causes de la mort com a part del protocol de vigilància de la cohort. Per assegurar l'exactitud en la formalització de les dades de mortalitat, vam realitzar una triangulació amb dades obtingudes de 2 fonts externes: l'Institut Nacional d'Estadística i el Programa d'Anàlisi de Dades per a la Recerca i la Innovació en Salut a Catalunya (PADRIS). Les dades de mortalitat per a la població general d'Espanya estratificades per sexe i edat van ser obtingudes de l'Institut Nacional d'Estadística per any de mort (13).

## **Classificació de les causes de la mort**

Hem utilitzat un protocol modificat de Codificació de les Causes de la Mort en VIH (CoDe) (14) per classificar les causes de mort de manera independent. Dos metges van utilitzar la Classificació Internacional de Malalties, 9a i 10a revisions (CIM-9 i CIM-10). Un tercer metge va ser convidat a resoldre disputes quan fos necessari. El protocol CoDe fa servir tant els certificats de defunció com els marcadors clínics i ha estat àmpliament adoptat per diverses cohorts VIH per classificar les causes de mort (14). Hem agrupat les causes de mort en 17 categories basades en el protocol CoDe i les hem classificat encara més en causes relacionades amb el VIH i causes no relacionades amb el VIH. Les 17 categories de causes de mort estan llistades a la taula suplementària 1.

## **Anàlisi estadística**

Vam fer servir estadístiques descriptives per resumir les característiques inicials i els resultats. El temps de seguiment va ser des de l'1 de gener de 1998, o l'entrada a la cohort fins a la mort o el 31 de desembre de 2020, el que arribés primer.

Vam calcular les taxes de mortalitat bruta per totes les causes en diferents grups epidemiològics i clínics al llarg del temps. Les taxes de mortalitat bruta (TMB) es van determinar dividint el nombre total de morts pel nombre total d'anys-persona de seguiment i multiplicant per 1.000 per obtenir taxes per 1.000 anys-persona.

Per comparar la mortalitat en persones que viuen amb VIH en relació amb la població general vam calcular ràtios de mortalitat estandarditzades (RME) segons els períodes de calendari predefinitos (1998-2003, 2004-2008, 2009-2014, 2015-2020), estratificats per sexe. Vam calcular intervals de confiança del 95% (IC) utilitzant la distribució de Poisson. Vam triar els anys de calendari basant-nos en l'epidemiologia evolutiva de l'epidèmia de VIH a Catalunya al llarg dels anys: de 1998 a 2003 representa els primers anys de TAR combinada; de 2004 a 2009, la infecció per ús de drogues injectades va arribar al seu pic; posteriorment, des del 2010 els homes que tenen relacions sexuals amb homes (HSH) es van convertir en la ruta de transmissió més comuna; el 2015, els antivirals d'acció directa de segona generació per al tractament del VHC i l'inici immediat de la TAR van ser àmpliament implementats. Es van utilitzar comptes per quantificar les proporcions de les causes de mortalitat al llarg del temps.

Per avaluar les associacions entre possibles factors de risc i la mortalitat per causes relacionades amb el VIH o no relacionades amb el VIH, vam fer servir models de risc competitiu ajustats i no ajustats que proporcionen ràtios de risc amb IC del 95%. L'anàlisi multivariable es va ajustar per sexe en néixer, edat a l'entrada a la cohort, país d'origen, grup de risc de transmissió del VIH, privació socioeconòmica, càrrega viral del VIH i nombre de cèl·lules CD4 a l'entrada a la cohort, any de calendari del diagnòstic de VIH, recepció de la TAR, història de malaltia definidora de la SIDA i comorbiditats. Vam comprovar la col·linealitat calculant factors d'inflació de la variància a la llista de covariables en el model ajustat primari.

En anàlisis secundàries vam realitzar imputació multivariada per equacions encadenades per tenir en compte les dades perdudes sobre el nombre de cèl·lules CD4, càrrega viral del VIH, país d'origen i estatus socioeconòmic per examinar les diferències en les TMB (taula suplementària 2). La significança estadística es va establir en un valor de  $p < 0,05$  (a dues bandes). Totes les anàlisis es van realitzar amb R (versió 4.1.3).

## Declaració ètica

L'estudi de cohort PISCIS va rebre l'aprovació ètica del Comitè Ètic de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, de Badalona (EO-11-108). La informació del pacient obtinguda de PADRIS es va anonimitzar i desidentificar abans de les anàlisis. Aquest estudi compleix amb les directrius de Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology per a una informació transparent dels estudis observacionals. La planificació, la realització i la presentació de l'estudi es va dur a terme d'acord amb els principis establerts en la Declaració de Hèlsinki, revisada el 2013.

## RESULTATS

De l'1 de gener de 1998 al 31 de desembre de 2020, la nostra cohort va incloure 30.394 PVVIH, contribuint a un temps de seguiment acumulat de 288.780 anys-persona. El període de seguiment mitjà per individu va ser de 8,7 anys (rang interquartílic [RIQ]: 3,6-14,4). A la taula 1 es proporciona una descripció de les característiques inicials de la cohort.

A l'entrada a la cohort, la mitjana d'edat de la cohort en general era de 35,2 anys (RIQ: 29,3-42,0), que va augmentar a 46,3 anys (RIQ: 38,2-54,7) en el moment de la mort o darrer contacte. La majoria dels participants de la cohort eren homes (81,5%) i d'origen espanyol (59,6%). El grup predominant de risc de transmissió del VIH va ser el d'homes que tenen relacions sexuals amb homes (HSH), que representava el 46,4% de la cohort, seguit del de persones que s'injecten drogues (PID), amb un 18,6%. Entre els pacients que van morir, l'interval de temps mitjà des del diagnòstic de VIH fins a la mort va ser d'11,2 anys (RIQ: 4,8-18,3). A l'entrada a la cohort, els participants tenien una mitjana de 383,5 cèl·lules CD4/ $\mu$ L (RIQ: 198,0-598,0), amb un 7,8% d'aquells amb mesuraments de la càrrega viral tenint una càrrega viral detectable de VIH RNA. La majoria (88,3%) rebia TAR en el moment de la mort o darrer contacte, i el 62,9% de les PVVIH de la nostra cohort no presentaven comorbiditats inicialment (taula 1). Durant els 23 anys d'observació, 4.102 PVVIH (13,5%) van morir, la qual cosa representa una TMB per totes les causes de 14,4 per 1.000 anys-persona (IC del 95%, 13,9-14,8) (taula 1). Es va observar una reducció notable en les RME per totes les causes globalment. La RME va ser de 9,60 (IC del 95%, 8,45-10,90) per 1.000 anys-persona del 1998 al 2003 i va disminuir a 7,92 (7,39-8,49) del 2004 al 2008, més a 5,55 (5,23-5,88) del 2009 al 2014. Del 2015 al 2020, la RME va ser de 3,33 (IC del 95%, 3,14-3,53) per 1.000 anys-persona, P per tendència <0,0001. Les RME al llarg dels anys de calendari estudiats van ser consistentment més altes en dones en comparació amb homes (taula 2).

La causa de la mort no es va poder classificar o era desconeguda en 288 (7,0%) de les 4.102 defuncions. Les principals causes de mort van ser el VIH/SIDA, que representava 1.115 morts (incloent 213 càncers definidors de la SIDA), càncers no relacionats amb el VIH (705 morts) i malalties cardiovasculars (377 morts). L'hepatitis vírica va representar 209 morts, i les malalties hepàtiques no cancerígenes i les hepatitis van representar 208 morts. Els càncers de pulmó (33,7%) i els càncers de fetge (15,6%) van ser les principals causes de mortalitat per càncer no relacionades amb el VIH, mentre que el limfoma no hodgkinià (59,3%) i el sarcoma de Kaposi (18,6%) van ser les principals causes de càncers definidors de la SIDA.

Es va observar una reducció significativa en la proporció de mortalitat relacionada amb el VIH/SIDA, que va passar del 38,5% durant el període del 1998 al 2003 al 9,8% durant el 2015 a 2020 (P <0,0001). Es va observar una disminució similar en els càncers definidors de la SIDA, que va passar del 7,9% en 1998-2003 al 3,4% en 2015-2020 (P <0,0001). En contrast, els càncers no relacionats amb el VIH van augmentar, passant del 8,1% en 1998-2003 al 22,1% en 2015-2020 (P <0,0001). De manera similar, la mortalitat atribuïda a malalties cardiovasculars va augmentar, passant del 6,1% durant el 1998-2003 al 13,5% durant el 2015-2020 (P <0,0001). La mitjana d'edat de les PVVIH que van morir per càncer i malalties cardiovasculars va augmentar al llarg dels períodes de calendari. Les defuncions atribuïbles a l'hepatitis vírica (virus de l'hepatitis B i C) es van mantenir relativament estables durant el període d'estudi. Específicament, la proporció de mortalitat relacionada amb l'hepatitis es va situar en un 4,7% en 1998-2003, va augmentar a un 5,5% en 2004-2008, va arribar al 5,7% en 2009-2014 i va disminuir al 4,6% en 2015-2020 (P = 0,763).

L'edat de 40 anys i més es va associar a un augment significatiu de la mortalitat relacionada amb el VIH/SIDA. Comparat amb els HSH, vam observar un augment del risc de mortalitat per VIH/SIDA entre PID (risc de perill ajustat, 2,77 [IC del 95%, 1,97-3,90]), heterosexuals mascles (1,66 [1,19-2,31]) i dones infectades per sexe (1,75 [1,01-3,03]). El risc de mortalitat per VIH/SIDA va ser més alt entre les PVVIH amb un nombre de CD4 <200 cèl·lules/ $\mu$ L (1,53 [1,16-2,02]), aquelles amb història d'una malaltia definidora de la SIDA (4,22 [3,35-5,32]) i aquelles amb 2 comorbiditats (1,38 [1,02-1,98]) en comparació amb aquelles sense comorbiditats. La no recepció de TAR va augmentar 7 vegades (7,60 [5,76-10,04]) el risc de malaltia definidora de la SIDA (taula 3).

Com era d'esperar, el risc de mortalitat no relacionada amb el VIH/SIDA va augmentar amb l'edat. Comparat amb els HSH, vam trobar un augment del risc de mortalitat no relacionada amb el VIH/SIDA entre PWID (ràtio de perill ajustat, 3,38 [IC del 95%, 2,77-4,12]) i heterosexuals mascles (1,98 [1,64-2,40]). A més, les PVVIH amb una privació socioeconòmica de moderada a greu (1,16 [1,01-1,34]) i aquelles diagnosticades del 2015 al 2020 (1,53 [1,02-2,28]) van tenir un risc elevat de mortalitat no relacionada amb el VIH/SIDA. El nombre de cèl·lules CD4 de 200 a 349 cèl·lules/ $\mu$ L a l'entrada a la cohort (1,27 [1,06-1,51]) es va associar amb un alt risc de mortalitat, però no amb valors més alts o més baixos. Vam trobar un augment de gairebé 6 vegades del risc de mortalitat no relacionada amb el VIH/SIDA en PVVIH que no rebien TAR (5,78 [4,82-6,92]). Un nombre creixent de comorbiditats es va associar amb un augment del risc de mortalitat no relacionada amb el VIH/SIDA. D'altra banda, els migrants van experimentar un risc reduït de mortalitat no relacionada amb el VIH/SIDA (0,69 [0,57-0,83]) (taula 3).

## DISCUSIÓ

Presentem una anàlisi retrospectiva que abasta 23 anys de dades d'una gran cohort prospectiva de PVVIH per avaluar les tendències evolutives en la mortalitat relacionada amb el VIH i no relacionada amb el VIH, així com els seus predictors. Els nostres resultats mostren un panorama canviant de la mortalitat entre les PVVIH al llarg de 2 dècades.

Vam observar una disminució substancial de la mortalitat global entre les PVVIH a Catalunya i les Illes Balears del 1998 al 2020, coherent amb estudis anteriors (1,2). No obstant això, malgrat la disminució significativa de la mortalitat, la registrada entre les PVVIH continua sent més de 3 vegades més alta que en la població general espanyola del 2015 al 2020. Els retards en la prova del VIH, la vinculació a l'atenció sanitària i l'inici del tractament continuen contribuint a aquesta disparitat, com en altres països europeus, destacant la persistent necessitat no satisfeta del diagnòstic universal i més primerenc de la infecció pel VIH oculta i algunes disparitats en la salut en curs. Tot i que la mortalitat global per totes les causes era lleugerament més alta en homes que en dones, la RME contradictòriament sembla ser més alta en les dones, probablement a causa de les taxes de mortalitat relativament elevades entre els homes més joves en la població general espanyola (13). La RME elevada en les dones també pot derivar del major risc de diagnòstic tardà entre les dones, com s'ha informat a la Regió Europea de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) (15), amb valors més baixos de cèl·lules CD4 i un augment del risc d'infeccions oportunistes.

En comparació amb altres cohorts europees de PVVIH, el nostre estudi informa d'una proporció més baixa de morts relacionades amb la SIDA. El 27,2% de les morts relacionades amb la SIDA (inclosos càncers definidors de la SIDA) és inferior al que s'ha informat en estudis anteriors a Catalunya (Espanya) (1997-2004, 40,4%) (16), Salerno (Itàlia) (1998-2009, 40,4%) (17), Dinamarca (1995-2005, 40,4%) (18), i el 41,9% de 16 cohorts d'Europa i Amèrica del Nord (1996-2009) (19). La mortalitat relacionada amb la SIDA observada, no obstant això, era similar a l'estudi Data collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) que va informar d'una mortalitat relacionada amb la SIDA del 28,7% entre el 1999 i el 2011 (8). La disminució constant de la mortalitat relacionada amb la SIDA en aquests estudis subratlla l'impacte positiu de l'eficàcia millorada i l'accés millorat a la TAR. Les diferències en les tendències de mortalitat i la proporció de mortalitat relacionada amb la SIDA entre les cohorts poden derivar de variacions en les característiques sociodemogràfiques, les característiques clíniques subjacents, l'accés a la TAR, el moment de l'inici de la TAR amb la TAR d'inici immediat que s'ha

implementat àmpliament a Espanya seguint els resultats de l'assaig INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (20), i les diferències en els períodes d'observació en diversos estudis.

Contràriament a la disminució de la mortalitat relacionada amb la SIDA, el nostre estudi va revelar un augment constant de la mortalitat atribuïble a causes no relacionades amb la SIDA, principalment impulsada per càncers no relacionats amb la SIDA (22,8%) i malalties cardiovasculars (14,0%) com a principals causes de mort en el període 2015-2020. Aquest resultat s'alinea amb informes recents que indiquen que els càncers no relacionats amb la SIDA i les malalties cardiovasculars són les principals causes actuals de mort entre les PVVIH (21,22). Cal destacar que el nostre estudi mostra que l'augment de la mortalitat no relacionada amb la SIDA també és el resultat de l'envelliment de les PVVIH, cosa que posa de manifest la importància d'abordar els reptes de salut en evolució en aquesta població envellida. Factors com la inflamació crònica de baix nivell en la infecció pel VIH (23) i els comportaments de vida no saludables, inclòs el tabaquisme, el consum d'alcohol i drogues, l'obesitat i la manca d'activitat física, podrien contribuir potencialment a l'augment de la mortalitat per causes no relacionades amb la SIDA entre les PVVIH.

Igual que en un estudi dels Estats Units d'Amèrica (EUA) (24), els nostres resultats no van indicar canvis proporcionals significatius en les morts atribuïdes a l'hepatitis vírica (virus de l'hepatitis B i VHC). No obstant això, contrasten amb un estudi de la Colúmbia Britànica (Canadà), que va informar d'una disminució significativa de les morts relacionades amb l'hepatitis i altres condicions hepàtiques entre el 1996 i el 2012 (25). A Espanya, abordar la càrrega de l'hepatitis vírica, especialment entre poblacions clau com les PVVIH, ha esdevingut cada vegada més crucial. Iniciatives rellevants inclouen la prova rutinària de l'hepatitis B i C, el subministrament de tractaments antivirals i el monitoratge continu de la funció hepàtica i la càrrega vírica (26).

En el nostre estudi els predictors més forts, tant de la mortalitat relacionada amb la SIDA com de la mortalitat no relacionada amb la SIDA, van ser l'edat de 65 anys o més i la no recepció de la TAR. L'edat avançada i les comorbiditats cròniques associades són reconegudes com a indicadors significatius de mortalitat entre les PVVIH i la població general. Hi ha una evidència aclaparadora de l'impacte de la TAR en la reducció de la morbimortalitat de les PVVIH (1,2) i destaca encara més, en el nostre estudi actual, que revela un alt risc de mortalitat entre les PVVIH que no reben la TAR. Malgrat l'accessibilitat de la TAR a Espanya, aproximadament el 10% de les PVVIH a la nostra cohort no estaven tractant-se amb TAR en el moment de la mort o l'últim contacte. La no recepció de la TAR està associada a molts determinants socials de la salut que tenen un impacte eventual en la mortalitat. Inclouen l'addicció a les drogues i l'alcohol, ser un sensesostre, patir malalties psiquiàtriques greus i tenir comportament violent, entre d'altres. Investigar les possibles barreres per a l'atenció i dissenyar estratègies per reimplantar aquestes PVVIH difícils d'assolir que s'han desconnectat de l'atenció és imperatiu.

Pel que fa als grups de risc de transmissió del VIH, el major risc de mortalitat entre les PID s'ha informat àmpliament (27). Els riscos elevats observats en els heterosexuales són similars als resultats d'un estudi que va avaluar la mortalitat per totes les causes en diferents categories de transmissió (28). A més, el risc augmentat de mortalitat entre les PVVIH amb valors de CD4 <350 cèl·lules/ $\mu$ L a l'entrada a la cohort posa de relleu la necessitat urgent d'abordar les taxes altes de diagnòstic tardà del VIH —fet considerat inacceptable—, atès el seu impacte en la salut, inclòs un augment de la mortalitat.

És interessant remarcar que els migrants amb VIH van experimentar un risc reduït de mortalitat no relacionada amb el VIH. No obstant això, el resultat és similar a un estudi recent de cohort internacional que va veure que la mortalitat era més baixa per totes les causes en persones no-blanques (29). Tot i així, el risc inferior observat pot estar influenciat per confusió residual, ja que els migrants a la nostra cohort tendien a ser més joves que la població espanyola. Són necessaris estudis addicionals per comprendre els riscos de mortalitat entre els migrants amb VIH.

El nostre estudi destaca per alguns punts clau importants. En primer lloc, tot i que la recerca prèvia s'ha centrat en els determinants de la mortalitat per totes les causes entre les PVVIH, la nostra recerca ofereix una visió única identificant predictors distintius de la mortalitat relacionada amb la SIDA i no

relacionada amb la SIDA. En segon lloc, el nostre estudi és un informe molt complet i extens sobre la mortalitat dins la població de PVVIH a Catalunya i les Illes Balears. Finalment, hem utilitzat un protocol internacionalment reconegut i validat (CoDe) per classificar les causes de mortalitat, la qual cosa fa que els nostres resultats siguin comparables amb els d'altres estudis de cohort grans, fet que en millora la fiabilitat.

No obstant això, el nostre estudi tenia algunes limitacions. Els migrants constitueixen més d'un terç de la cohort PISCIS i les morts que s'esdevenen fora d'Espanya no són tingudes en compte en les nostres anàlisis. Vam mitigar aquesta limitació exclouent els pacients que no estaven en seguiment clínic per al monitoratge del VIH en els últims 12 mesos. En segon lloc, no vam poder determinar les causes de mort per alguns casos, especialment en els últims anys de seguiment, a causa de retards en la informació de vigilància i la baixa vinculació per identificadors incomplets. Vam triangular múltiples bases de dades per reduir la proporció de causes de mort desconegudes. En tercer lloc, al nostre conjunt de dades hi manquen algunes variables clau causants de mortalitat, que s'han previst en altres estudis, com l'ús d'alcohol, el tabaquisme i l'índex de massa corporal. A més, la mesura de la privació socioeconòmica que vam utilitzar en el nostre estudi és una variable ecològica basada en el lloc de residència de la persona. L'índex de privació socioeconòmica té en compte factors com la proporció de treballadors manuals, residents amb un baix nivell educatiu, residents amb baixos ingressos, taxa de mortalitat prematura i taxa d'hospitalització evitable de les àrees de salut. El lloc de residència d'una persona pot no reflectir necessàriament la seva privació socioeconòmica.

En conclusió, el nostre estudi posa de manifest la reducció substancial de les taxes de mortalitat entre les PVVIH a Catalunya i les Illes Balears al llarg de 2 dècades. Malgrat això, les taxes de mortalitat romanen significativament elevades en comparació amb la població general, fins i tot en els períodes més recents. El canvi de les causes de mort relacionades amb la SIDA a causes no relacionades amb la SIDA, incloent-hi els càncers no relacionats amb la SIDA i les malalties cardiovasculars, és notable al llarg del període d'estudi, fet que reflecteix tant l'accés de la població a la TAR com el seu envelliment. Els factors de risc per a la mortalitat relacionada amb la SIDA inclouen persones amb una edat  $\geq 40$  anys, PID, homes heterosexuales, dones infectades per sexe, història de malalties definidores de la SIDA, CD4  $< 200$  cèl·lules/ $\mu\text{L}$  a l'entrada a la cohort,  $\geq 2$  comorbiditats i no recepció de la TAR. El risc de mortalitat no relacionada amb la SIDA augmenta amb edat  $\geq 30$  anys, PID, homes heterosexuales, privació socioeconòmica, diagnòstic de VIH entre el 2015 i el 2020, CD4 200 a 349 cèl·lules/ $\mu\text{L}$ , no recepció de la TAR i  $\geq 1$  comorbiditat. Els migrants mostren un risc reduït, fet probablement relacionat amb la seva joventut. Prioritzar determinants com el diagnòstic tardà és essencial. El seguiment continu de la mortalitat informa que les estratègies de Salut Pública per a les PVVIH envellides s'enfronten a reptes de salut en evolució, i posa de manifest la necessitat de detecció regular i maneig eficaç de les malalties no relacionades amb la SIDA.

## Referències bibliogràfiques

1. Trickey A, May MT, Vehreschild JJ, Obel N, Gill MJ, Crane HM, et al. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *The Lancet HIV*. 2017;4 (8):e349–56.
2. Broder S. The development of antiretroviral therapy and its impact on the HIV-1/AIDS pandemic. *Antiviral research*. 2010 Jan;85 (1):1.
3. Gardner EM, McLees MP, Steiner JF, Del Rio C, Burman WJ. The Spectrum of Engagement in HIV Care and its Relevance to Test-and-Treat Strategies for Prevention of HIV Infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2011 Mar;52 (6):793–800.
4. van Santen DK, Sacks-Davis R, Stewart A, Boyd A, Young J, van der Valk M, et al. Treatment as prevention effect of direct-acting antivirals on primary hepatitis C virus incidence: Findings from a multinational cohort between 2010 and 2019. *EClinicalMedicine*. 2023 Feb;56:101810.
5. Wandeler G, Johnson LF, Egger M. Trends in life expectancy of HIV-positive adults on ART across the globe: comparisons with general population. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016 Sep;11 (5):492–500.
6. The path that ends AIDS: UNAIDS Global AIDS Update 2023 [Internet]. [cited 2024 May 14]. Available from: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2023/global-aids-update-2023>
7. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord, Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, Sabin C, Mocroft A, et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4  $\geq$ 500/mm<sup>3</sup> compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol*. 2012 Apr;41 (2):433–45.
8. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*. 2014 Jul 19;384 (9939):241–8.
9. Helleberg M, Afzal S, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen G, Pedersen C, et al. Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide, population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2013 Mar;56 (5):727–34.
10. Unidad de vigilancia de VIH, ITS y hepatitis. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2021: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III/ División de control de VIH, ITS, Hepatitis virales y tuberculosis. Ministerio de Sanidad. Madrid. 2022 Nov;
11. Fontela C, Aguinaga A, Moreno-Iribas C, Repáraz J, Rivero M, Gracia M, et al. Trends and causes of mortality in a population-based cohort of HIV-infected adults in Spain: comparison with the general population. *Scientific Reports*. 2020;10 (1):1–9.
12. Bruguera A, Nomah D, Moreno-Fornés S, Díaz Y, Aceitón J, Reyes-Urueña J, et al. Cohort Profile: PISCIS, a population-based cohort of people living with HIV in Catalonia and Balearic Islands. *International Journal of Epidemiology*. 2023 Aug 2;52 (4):e241–52.
13. Instituto Nacional de Estadística (INE). Indicadores de Mortalidad. 2022. Available from: Available at: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=1411>.
14. Kowalska JD, Friis-Møller N, Kirk O, Bannister W, Mocroft A, Sabin C, et al. The Coding Causes of Death in HIV (CoDe) Project: initial results and evaluation of methodology. *Epidemiology*. 2011 Jul;22 (4):516–23.
15. Mårdh O, Quinten C, Kuchukhidze G, Seguy N, Dara M, Amato-Gauci AJ, et al. HIV among women in the WHO European Region – epidemiological trends and predictors of late diagnosis, 2009-2018. *Euro Surveill*. 2019 Nov 28;24 (48):1900696.



16. Martínez E, Milinkovic A, Buirra E, de Lazzari E, León A, Larrousse M, et al. Incidence and causes of death in HIV-infected persons receiving highly active antiretroviral therapy compared with estimates for the general population of similar age and from the same geographical area. *HIV Med.* 2007 May;8 (4):251–8.
17. Leone S, Gregis G, Quinzan G, Velenti D, Cologni G, Soavi L, et al. Causes of death and risk factors among HIV-infected persons in the HAART era: analysis of a large urban cohort. *Infection.* 2011 Feb;39 (1):13–20.
18. Lohse N, Hansen ABE, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sørensen HT, et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med.* 2007 Jan 16;146 (2):87–95.
19. Ingle SM, May MT, Gill MJ, Mugavero MJ, Lewden C, Abgrall S, et al. Impact of risk factors for specific causes of death in the first and subsequent years of antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2014 Jul 15;59 (2):287–97.
20. Group TISS. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *New England Journal of Medicine.* 2015 Aug 27;373 (9):795–807.
21. Pettit AC, Giganti MJ, Ingle SM, May MT, Shepherd BE, Gill MJ, et al. Increased non-AIDS mortality among persons with AIDS-defining events after antiretroviral therapy initiation. *J Int AIDS Soc.* 2018 Jan;21 (1):e25031.
22. Croxford S, Kitching A, Desai S, Kall M, Edelstein M, Skingsley A, et al. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. *The Lancet Public Health.* 2017 Jan;2 (1):e35–46.
23. Brugnaro P, Morelli E, Cattelan F, Petrucci A, Panese S, Esemè F, et al. Non-AIDS defining malignancies among human immunodeficiency virus-positive subjects: Epidemiology and outcome after two decades of HAART era. *World J Virol.* 2015 Aug 12;4 (3):209–18.
24. Palella FJ, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006 Sep;43 (1):27–34.
25. Eyawo O, Franco-Villalobos C, Hull MW, Nohpal A, Samji H, Sereda P, et al. Changes in mortality rates and causes of death in a population-based cohort of persons living with and without HIV from 1996 to 2012. *BMC Infect Dis.* 2017 Feb 27;17 (1):174.
26. Strategic Plan for the Prevention and Control of HIV and other Sexually Transmitted Infections in Spain 2021-2030. 2023;
27. Weisberg D, Gordon K, Barry D, Becker W, Crystal S, Edelman E, et al. Long-term prescription opioids and/or benzodiazepines and mortality among HIV-infected and uninfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015 Jun 1;69 (2):223–33.
28. Lee CY, Lin YP, Tu HP, Wang SF, Lu PL. Sex stratification of the trends and risk of mortality among individuals living with HIV under different transmission categories. *Sci Rep.* 2022 Jun 3;12:9266.
29. M Mascolini. TRENDS IN MORTALITY IN PEOPLE LIVING WITH HIV IN AN INTERNATIONAL COHORT (RESPOND) - CROI Conference [Internet]. 2023 [cited 2024 May 14]. Available from: <https://www.croiconference.org/abstract/trends-in-mortality-in-people-living-with-hiv-in-an-international-cohort-respond/>

Taula 1. Característiques de la cohort a l'inici del seguiment i taxes brutes de mortalitat

	Total N (%)	Difunts N (%)	p-valor	PA (±1.000)	TBM per 1.000 PA (95% IC)
<b>Edat a l'entrada de la cohort (anys)</b>			<0-0001		
16-29	8.501 (28,0)	614 (15,0)		83133-4	7,39 (7,37-7,40)
30-39	12.412 (40,8)	1631 (39,8)		123179-6	13,24 (13,22-13,26)
40-49	6.533 (21,5)	1089 (26,6)		58541-6	18,60 (18,57-18,64)
50-64	2.548 (8,4)	564 (13,8)		21064-7	26,77 (26,70-26,84)
≥65	400 (1,3)	204 (5,0)		28614	71,29 (70,98-71,60)
<b>Edat a l'entrada de la cohort, mediana (RIQ), anys</b>	35-2 (29-3-42-0)	38-2 (32-9-47-0)	<0-0001		
<b>Edat a la mort o darrer contacte, mediana (RIQ), anys</b>	46-3 (38-2-54-7)	47-3 (40-5-54-9)	<0-0001		
<b>Sexe</b>			0-003		
Home heterosexual	24755 (81,5)	3272 (79,8)		224858-7	14,55 (14,54-14,57)
Dona	5634 (18,5)	829 (20,2)		63906-3	12,97 (12,94-13,00)
Desconegut	5 (0,02)	1 (0,02)		15-6	64,13 (60,16-68,11)
<b>Regió d'origen</b>			<0-0001		
Espanya	18124 (59,6)	3404 (83,0)		202162-4	16,84 (16,82-16,86)
Fora d'Espanya	11525 (37,9)	496 (12,1)		82986-6	5,98 (5,96-5,99)
Desconegut	745 (2,5)	202 (4,9)		36316	55,62 (55,38-55,87)
<b>La privació socioeconòmica</b>			<0-0001		
Menor privació socioeconòmica	11834 (38,9)	1239 (30,2)		108241-7	11,45 (11,43-11,47)
Privació socioeconòmica lleu	4719 (15,5)	758 (18,5)		50874-9	14,9 (14,87-14,93)
Privació socioeconòmica moderada/greu	7311 (24,1)	1295 (31,6)		78452-9	16,51 (16,48-16,54)
Desconegut	6530 (21,5)	810 (19,8)		51211-0	15,82 (15,78-15,85)
<b>Via de transmissió del VIH</b>			<0-0001		
HSH	14105 (46,4)	610 (14,9)		115933-9	5,26 (5,25-5,27)
PID	5660 (18,6)	2002 (48,8)		67541-9	29,64 (29,60-29,68)
Home heterosexual	4313 (14,2)	743 (18,1)		41886-4	17,74 (17,70-17,78)
Dones infectades pel sexe	3832 (12,6)	344 (8,4)		43375-2	7,93 (7,90-7,96)
Altres	918 (3,0)	130 (3,2)		7960-9	16,33 (16,24-16,42)
Desconegut	1566 (5,2)	273 (6,7)		12082-2	22,6 (22,51-22,68)
<b>Període de diagnòstic del VIH</b>			<0-0001		
1981-1997	5306 (17,5)	1653 (40,3)		72892-1	22,68 (22,64-22,71)
1998-2003	6247 (20,6)	1442 (35,15)		86285-0	16,71 (16,68-16,74)
2004-2008	5890 (19,4)	633 (15,43)		62587-1	10,11 (10,09-10,14)
2009-2014	7239 (23,8)	300 (7,31)		51471-7	5,83 (5,81-5,85)
2015-2020	5712 (18,8)	74 (1,8)		15544-7	4,76 (4,73-4,79)
<b>Anys des del diagnòstic del VIH, mitjana (RIQ)</b>	10-8 (5-2-17-8)	11-2 (4-8-18-3)	<0-0001		
<b>Recòmpte de CD4 a l'entrada de la cohort, cèl·lules/μL</b>			<0-0001		
<200	5693 (18,7)	1195 (29,1)		53686-1	22,26 (22,22-22,3)
200-349	4577 (15,1)	550 (13,4)		41012-5	13,41 (13,38-13,45)
350-499	4392 (14,5)	361 (8,8)		38164-2	9,46 (9,43-9,49)
≥500	7932 (26,1)	663 (16,2)		65372-2	10,14 (10,12-10,17)
Desconegut	7800 (25,7)	1333 (32,5)		90545-5	14,72 (14,70-14,75)

	Total N (%)	Difunts N (%)	p-valor	PA (x1.000)	TBM per 1.000 PA (95% IC)
<b>Recòmpte de CD4 (cèl·lules/<math>\mu</math>L), mediana (RIQ)</b>	383,5 (198,0-598,0)	244,0 (95,0-480,0)	<0,0001		
<b>Càrrega viral de l'ARN del VIH a l'entrada de la cohort</b>			<0,0001		
Detectable	2356 (7,8)	91 (2,2)		9781,5	9,30 (9,24-9,36)
Indetectable	19994 (65,8)	2574 (62,8)		184620,6	13,94 (13,93-13,96)
Desconeguda	8044 (26,5)	1437 (35,0)		94378,4	15,23 (15,2-15,25)
<b>Història de la malaltia que defineix la SIDA</b>			<0,0001		
No	24836 (81,7)	2497 (60,9)		226353,2	11,03 (11,02-11,05)
Sí	5558 (18,3)	1605 (39,1)		62427,3	25,71 (25,67-25,75)
<b>TAR a la mort o al darrer contacte</b>			<0,0001		
Sí	26828 (88,3)	2834 (69,1)		269998,7	10,50 (10,48-10,51)
No	3566 (11,7)	1268 (30,9)		18781,8	67,51 (67,39-67,63)
<b>Anys en TAR, mitjana (RIQ)</b>	8,0 (3,7-13,4)	6,0 (2,1-11,0)	<0,0001		
<b>Comorbiditats</b>					
Infart de miocardi	608 (2,0)	119 (2,9)	<0,0001	8857,4	13,44 (13,36-13,51)
Insuficiència cardíaca congestiva	798 (2,6)	205 (5,0)	<0,0001	11189,7	18,32 (18,24-18,40)
Malaltia vascular perifèrica	637 (2,1)	151 (3,7)	0,0001	9435,4	16,00 (15,92-16,08)
Malaltia cerebrovascular	1072 (3,5)	237 (5,8)	<0,0001	14184,1	16,71 (16,64-16,78)
Demència	220 (0,7)	80 (2,0)	<0,0001	2994,2	26,72 (26,53-26,90)
Malaltia pulmonar crònica	4552 (15,0)	707 (17,2)	<0,0001	58099,3	12,17 (12,14-12,20)
Malaltia reumatoide	165 (0,5)	18 (0,4)	>0,99	2137,2	8,42 (8,30-8,55)
Malaltia d'úlcers pèptics	371 (1,2)	62 (1,5)	0,003	4731,6	13,10 (13,00-13,21)
Malaltia hepàtica lleu	5937 (19,5)	1324 (32,3)	<0,0001	79006,5	16,76 (16,73-16,79)
Diabetis sense complicacions cròniques	1587 (5,2)	291 (7,1)	<0,0001	21866,0	13,31 (13,26-13,36)
Diabetis amb complicacions cròniques	282 (0,9)	77 (1,9)	<0,0001	3976,0	19,37 (19,23-19,50)
Hemiplegia o paraplegia	410 (1,4)	107 (2,6)	<0,0001	5091,6	21,02 (20,89-21,14)
Malaltia renal	1977 (6,5)	268 (6,5)	<0,0001	24287,8	11,03 (10,93-11,08)
Càncer (qualsevol malignitat)	2674 (8,8)	844 (20,6)	<0,0001	32144,4	26,26 (26,20-26,31)
Malaltia hepàtica moderada o greu	582 (1,9)	293 (7,1)	<0,0001	80078,0	36,59 (36,46-36,72)
Tumor sòlid metastàtic	566 (1,9)	339 (8,3)	<0,0001	7032,4	48,21 (48,04-48,37)
Nombre de comorbiditats, mediana (RIQ)	0 (0,0-1,0)	2,0 (1,0-3,0)	<0,0001		
<b>Nombre de comorbiditats</b>			<0,0001		
0	12428 (51,0)	634 (23,6)		107637,9	5,89 (5,88-5,90)
1	6342 (26,0)	657 (24,5)		71102,5	9,24 (9,22-9,26)
2	2975 (12,2)	530 (19,8)		37605,7	14,09 (14,06-14,13)
≥3	2646 (10,9)	861 (32,1)		37995,8	22,66 (22,61-22,71)

Abreviatures: PA (persona-anys); TBM (taxa bruta de mortalitat); RIQ (rang interquartílic); IC (interval de confiança); PID (persones que s'injecten drogues); HSH (homes que tenen sexe amb homes); TAR (teràpia antiretroviral).

Nota: L'ARN del VIH indetectable es va definir com a  $\leq 50$  còpies/ml.

**Taula 2. Taxes brutes de mortalitat i estandarditzades per sexe en diferents períodes naturals**

Període	Total			Homes			Dones		
	TBM	TME	95% IC	RME	TME	95% IC	RME	TME	95% IC
1998-2003	17,32	9,6	8,45 – 10,9	18,86	7,08	6,14 – 8,17	13,18	13,58	10,27 – 17,97
2004-2008	18,87	7,92	7,39 – 8,49	20,64	5,96	5,52 – 6,44	13,8	11,27	9,6 – 13,22
2009-2014	14,37	5,55	5,23 – 5,88	14,79	4,13	3,86 – 4,41	13,04	8,58	7,56 – 9,74
2015-2020	10,93	3,33	3,14 – 3,53	10,62	2,5	2,34 – 2,67	12,15	5,02	4,44 – 5,68
P-valor		< 0,0001			< 0,0001			< 0,0001	

Abreviatures: TBM (taxa bruta de mortalitat); TME (taxa de mortalitat estandarditzada per edat); RME (ràtio de mortalitat estandarditzada); IC (interval de confiança).

**Taula 3. Models de risc competitiu per avaluar la mortalitat relacionada amb la SIDA i la no relacionada amb la SIDA**

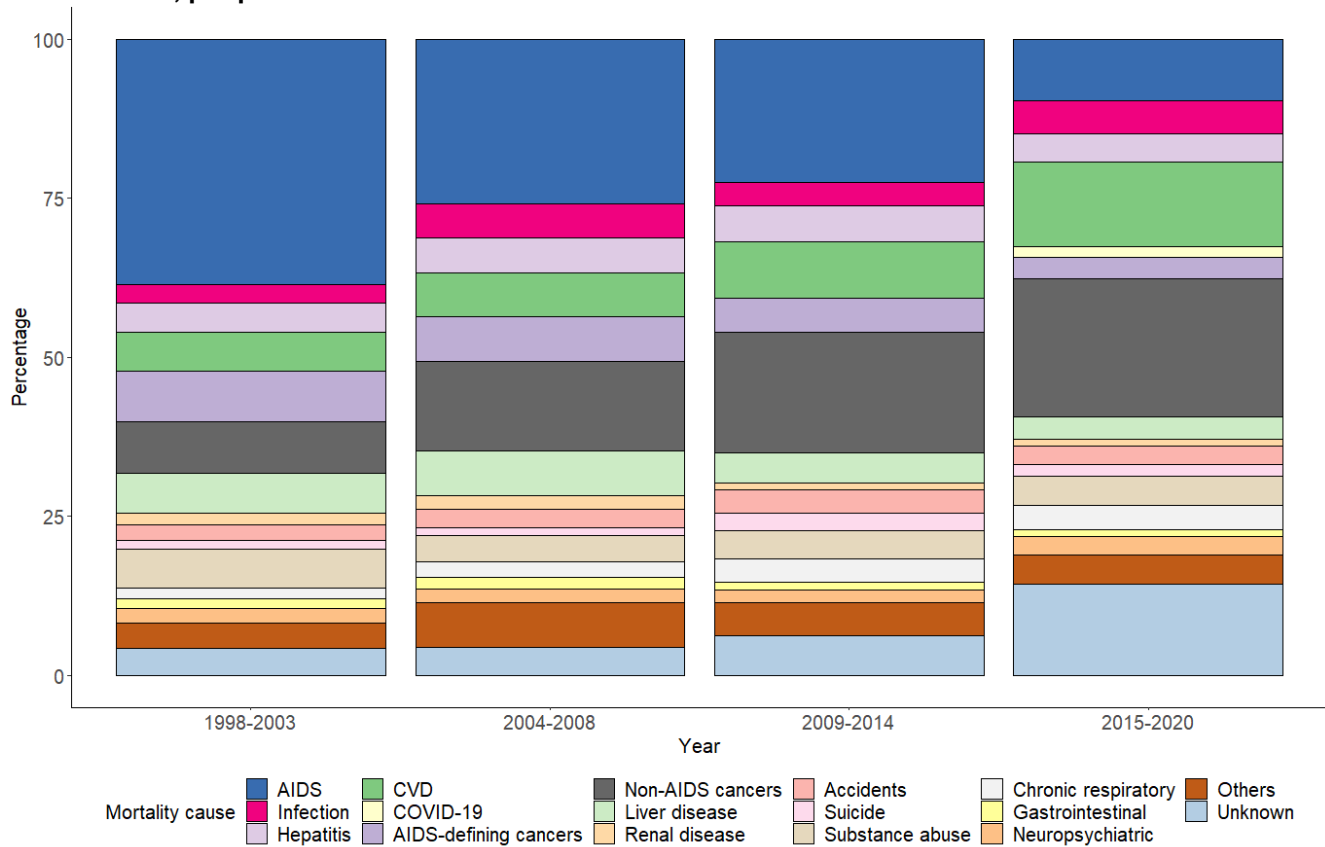
	Model no SIDA (univariable)		Model no SIDA (multivariable)		Model SIDA (univariable)		Model SIDA (multivariable)	
	HR (95% CI)	p-valor	HR (95% CI)	p-valor	aHR (95% CI)	p-valor	aHR (95% CI)	p-valor
<b>Edat a la contractació</b>								
16-29 (referència: ref.)	1		1		1		1	
30-39	1.78 (1.59; 1.99)	<0.0001	1.55 (1.25; 1.92)	<0.0001	1.97 (1.67; 2.32)	<0.0001	1.01 (0.72; 1.40)	0.973
40-49	2.74 (2.43; 3.09)	<0.0001	2.51 (2.01; 3.14)	<0.0001	2.50 (2.09; 2.98)	<0.0001	1.61 (1.14; 2.27)	0.007
50-64	4.01 (3.49; 4.60)	<0.0001	4.22 (3.27; 5.45)	<0.0001	3.44 (2.80; 4.24)	<0.0001	2.26 (1.51; 3.40)	<0.0001
≥65	10.74 (8.84; 13.05)	<0.0001	8.92 (6.19; 12.87)	<0.0001	9.95 (7.54; 13.14)	<0.0001	4.27 (2.26; 8.06)	<0.0001
<b>Sexe</b>								
Home (ref.)	1		1		1		1	
Dona	0.79 (0.72; 0.87)	<0.0001	0.97 (0.78; 1.2)	0.765	1.06 (0.93; 1.21)	0.37	0.80 (0.53; 1.20)	0.283
<b>Regió d'origen</b>								
Espanya (ref.)	1		1		1		1	
Fora d'Espanya	0.36 (0.32; 0.41)	<0.0001	0.69 (0.57; 0.83)	<0.0001	0.36 (0.3; 0.42)	<0.0001	0.75 (0.56; 1.00)	0.052
<b>Via de transmissió del VIH</b>								
HSH (ref.)	1		1		1		1	
PID	5.58 (4.99; 6.24)	<0.0001	3.38 (2.77; 4.12)	<0.0001	5.47 (4.66; 6.42)	<0.0001	2.77 (1.97; 3.9)	<0.0001
Home heterosexual	3.27 (2.87; 3.73)	<0.0001	1.98 (1.64; 2.40)	<0.0001	3.57 (2.97; 4.30)	<0.0001	1.66 (1.19; 2.31)	0.003
Dones infectades pel sexe	1.35 (1.14; 1.59)	<0.0001	1.06 (0.76; 1.47)	0.736	1.83 (1.46; 2.28)	<0.0001	1.75 (1.01; 3.03)	0.048
Altres	2.86 (2.26; 3.62)	<0.0001	1.31 (0.85; 2.02)	0.214	3.50 (2.55; 4.8)	<0.0001	3.26 (1.97; 5.39)	<0.0001
<b>La privació socioeconòmica</b>								
Menor privació socioeconòmica (ref.)	1		1		1		1	
Privació socioeconòmica lleu	1.26 (1.13; 1.40)	<0.0001	0.92 (0.78; 1.09)	0.327	1.34 (1.13; 1.57)	<0.0001	0.82 (0.61; 1.09)	0.167
Privació socioeconòmica moderada/greu	1.45 (1.32; 1.59)	<0.0001	1.16 (1.01; 1.34)	0.038	1.35 (1.17; 1.56)	<0.0001	1.00 (0.79; 1.27)	0.994

	Model no SIDA (univariable)		Model no SIDA (multivariable)		Model SIDA (univariable)		Model SIDA (multivariable)	
	HR (95% CI)	p-valor	HR (95% CI)	p-valor	aHR (95% CI)	p-valor	aHR (95% CI)	p-valor
<b>Període de diagnòstic del VIH</b>								
1998-2003 (ref.)	1		1		1		1	
2004-2008	0.47 (0.42; 0.52)	<0.0001	1.17 (0.96; 1.44)	0.128	0.42 (0.36; 0.49)	<0.0001	0.95 (0.68; 1.33)	0.774
2009-2014	0.29 (0.25; 0.34)	<0.0001	1.15 (0.89; 1.48)	0.28	0.19 (0.15; 0.23)	<0.0001	0.86 (0.57; 1.29)	0.471
2015-2020	0.25 (0.19; 0.33)	<0.0001	1.53 (1.02; 2.28)	0.04	0.09 (0.06; 0.14)	<0.0001	0.46 (0.21; 1.03)	0.06
<b>Recompte de CD4 a l'entrada de la cohort, cèl·lules/μL</b>								
≥500 (ref.)	1		1		1		1	
350-499	1.01 (0.87; 1.18)	0.861	1.05 (0.86; 1.28)	0.629	0.75 (0.58; 0.97)	0.026	0.80 (0.54; 1.18)	0.26
200-349	1.41 (1.23; 1.61)	<0.0001	1.27 (1.06; 1.51)	0.009	1.12 (0.90; 1.40)	0.314	0.98 (0.69; 1.39)	0.92
<200	1.78 (1.59; 2.01)	<0.0001	1.07 (0.90; 1.26)	0.454	3.23 (2.74; 3.81)	<0.0001	1.53 (1.16; 2.02)	0.003
<b>Càrrega viral de l'ARN del VIH a l'entrada de la cohort</b>								
Indetectable (ref.)	1		1		1		1	
Detectable	1.28 (1.01; 1.64)	0.044	1.35 (0.97; 1.87)	0.073	2.36 (1.56; 3.58)	<0.0001	1.42 (0.78; 2.57)	0.247
<b>Història de la malaltia que defineix la SIDA</b>								
No (ref.)	1		1		1		1	
Sí	1.57 (1.45; 1.07)	<0.0001	1.15 (1.00; 1.32)	0.054	4.89 (4.39; 5.46)	<0.0001	4.22 (3.35; 5.32)	<0.0001
<b>ART a la mort o al darrer contacte</b>								
Sí (ref.)	1		1		1		1	
No	5.81 (5.34; 6.32)	<0.0001	5.78 (4.82; 6.92)	<0.0001	8.59 (7.68; 9.60)	<0.0001	7.60 (5.76; 10.04)	<0.0001
<b>Nombre de comorbiditats</b>								
0 (ref.)	1		1		1		1	
1	1.57 (1.37; 1.79)	<0.0001	1.24 (1.03; 1.50)	0.026	1.38 (1.15; 1.66)	<0.0001	1.04 (0.78; 1.40)	0.78
2	2.38 (2.06; 2.74)	<0.0001	1.56 (1.27; 1.91)	<0.0001	1.93 (1.57; 2.36)	<0.0001	1.38 (1.02; 1.89)	0.039
≥3	4.25 (3.76; 4.81)	<0.0001	2.43 (2.01; 2.95)	<0.0001	1.92 (1.57; 2.36)	<0.0001	1.19 (0.86; 1.65)	0.298

Abreviatures: aHR (risc de perill ajustat); RRHH (risc de perill no ajustat); ref. (grup de referència en anàlisi multivariable); RIQ (rang interquartílic); PID (persones que s'injecten drogues); HSH (homes que tenen sexe amb homes); ART (teràpia antiretroviral).

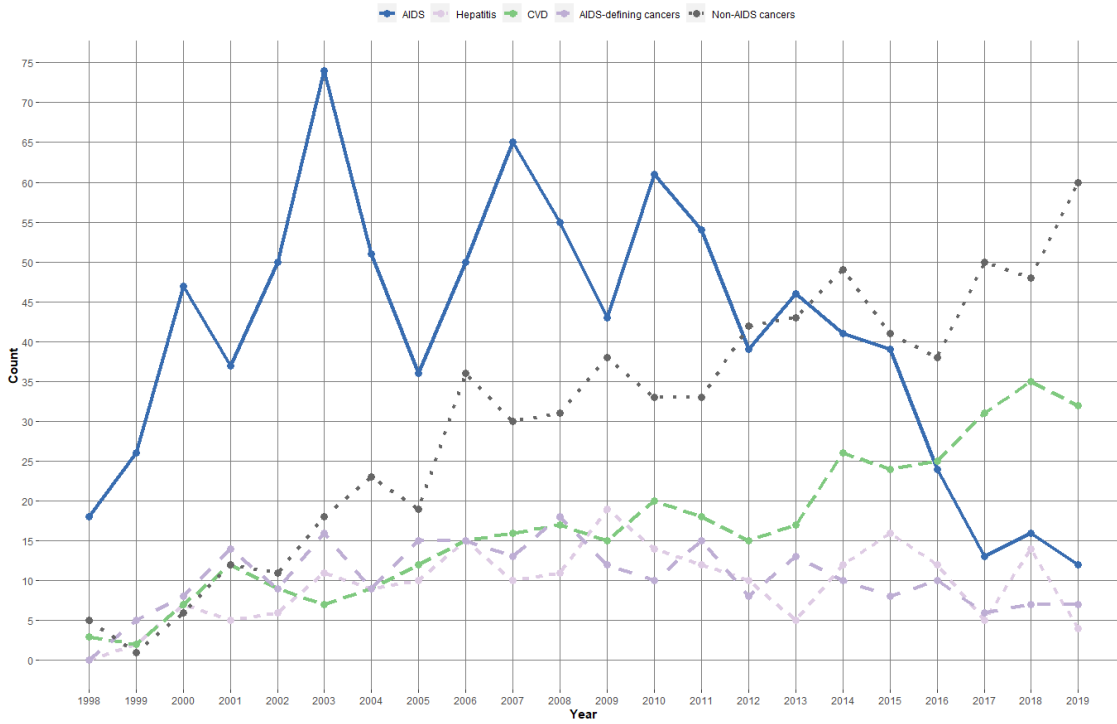
\*Notes: L'ARN del VIH indetectable es va definir com a ≤50 còpies/ml. Model ajustat per sexe, edat, regió d'origen, privació socioeconòmica, grup de transmissió del VIH, presència d'una malaltia definidora de SIDA, ART de la columna vertebral, càrrega viral de l'ARN del VIH en plasma (categoritzat detectable i indetectable), recompte de cèl·lules CD4 (categoritzat <200, 200–349, 349-499, > 500 cèl·lules/μL) i comorbiditats.

**Figura 1. Causes de mort entre les persones que viuen amb el VIH a Catalunya i les Illes Balears entre el 1998 i el 2020, per períodes naturals**



Abreviatures: CVD (malaltia cardiovascular); COVID-19 (malaltia del coronavirus 2019).

**Figura 2. Nombre de morts per causes clau relacionades amb la SIDA i la no SIDA entre les persones que viuen amb el VIH a Catalunya i les Illes Balears en el període 1998 - 2020**



Abreviatures: AIDS (SIDA); CVD (malaltia cardiovascular).