

Estado clínico, adherencia al TARGA y calidad de vida en pacientes con infección por el VIH tratados con antirretrovirales*

Isabel Ruiz-Pérez^a, Antonio Olry de Labry-Lima^a, Miguel Ángel López-Ruz^b, Alfonso del Arco-Jiménez^c, Jesús Rodríguez-Baño^d, Manuel Causse-Prados^e, Juan Pasquau-Liaño^b, Patricia Martín-Rico^e, José Luis Prada-Pardal^c, Javier de la Torre-Lima^c, Manuel López-Gómez^b, Miguel Marcos^c, Nuria Muñoz^e, Dolores Morales^d e Isabel Muñoz^e

^aDepartamento de Salud Pública. Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada. ^bServicio de Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. ^cServicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Costa del Sol. Marbella. ^dServicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen Macarena. Sevilla. ^eServicio de Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga. España.

INTRODUCCIÓN. La calidad de vida es uno de los métodos de evaluación subjetiva más utilizados en enfermedades de carácter crónico. El objetivo de este estudio es analizar la asociación entre parámetros clínicos y terapéuticos y las 11 dimensiones de calidad de vida en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

MÉTODOS. Se realizó un estudio transversal con 320 pacientes en tratamiento antirretroviral de 4 hospitales andaluces. Se utilizó un cuestionario semiestructurado administrado por personal sanitario. La calidad de vida relacionada con la salud se midió a través del cuestionario MOS-HIV (*Medical Outcomes Study HIV Health Survey*), que es un instrumento específico para pacientes con VIH. **RESULTADOS.** El 73,4% de los entrevistados eran varones, el 35,6% tenían sida y el 88,1% fue considerado adherente al tratamiento. Los pacientes con una mayor carga viral presentaron puntuaciones más bajas en todas las dimensiones de la calidad de vida, a excepción de la función cognitiva. Los pacientes con sida mostraron una peor calidad de vida en 10 de las 11 dimensiones. Aquellos con una adherencia adecuada al tratamiento antirretroviral mostraron una mejor calidad de vida en 10 dimensiones. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en las medias de las dimensiones del cuestionario MOS-HIV entre pacientes cuya combinación farmacológica incluía inhibidores de la proteasa y aquellos que no, a excepción de la dimensión de calidad de vida. **CONCLUSIÓN.** El estado clínico y la adherencia del paciente no sólo afectan a su supervivencia, sino también a diferentes dimensiones de su calidad de vida.

Palabras clave: Terapia antirretroviral altamente activa. VIH. Calidad de vida.

Clinical status, adherence to HAART and quality of life in HIV-infected patients receiving antiretroviral treatment

INTRODUCTION. Quality of life is one of the most frequently used subjective measures in chronic health problems. The aim of this study is to analyze the association between clinical and therapeutic parameters, and 11 quality of life domains in HIV-infected patients.

METHODS. A cross-sectional survey of 320 patients on antiretroviral treatment was conducted in four Andalusian hospitals (Spain). A semi-structured questionnaire was administered by health care professionals. Health-related quality of life was assessed with the MOS-HIV questionnaire, an instrument designed specifically for HIV-infected patients.

RESULTS. Almost three-quarters of the population were men (73.4%); 35.6% had developed aids, and 88.1% were considered adherent to treatment. Patients with greater viral load presented lower quality of life scores for all the domains, except cognitive functioning. Patients who had developed aids showed poorer quality of life for 10 of the 11 domains. Patients with adequate adherence to antiretroviral treatment showed better quality of life for 10 domains. No statistically significant differences in the domain scores except for quality of life were found between patients with a treatment regimen including protease inhibitors and those without.

CONCLUSION. The patient's clinical status and adherence affect not only survival, but also quality of life.

Key words: Antiretroviral therapy. Highly active. HIV. Quality of life.

Correspondencia: Dra. I. Ruiz-Pérez.
Departamento de Salud Pública. Escuela Andaluza de Salud Pública.
Campus Universitario de la Cartuja. Apdo. de Correos 2070.
18080 Granada. España.
Correo electrónico: isabel.ruiz.easp@juntadeandalucia.es

Manuscrito recibido el 8-9-2004; aceptado el 24-2-2005.

*Trabajo subvencionado por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Exp. Número 01/254 y parcialmente por la Red de Centros en Epidemiología y Salud Pública (RCESP) (C03/09).

Introducción

La introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), aunque no exenta de importantes reacciones adversas¹, ha modificado la historia natural de la enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), pero no la propia enfermedad y ha aumentado la supervivencia tanto de los pacientes con sida

como de los pacientes con infección por el VIH. De este modo la infección por el VIH ha llegado a ser considerada como una enfermedad de carácter crónico². Por otra parte, los estudios en el campo de la infección por el VIH se han centrado tradicionalmente en el estudio de la mortalidad, la incidencia de enfermedades oportunistas y la progresión a sida³. Sin embargo, en los últimos años ha surgido la necesidad de disponer de valoraciones más completas del estado de salud de los pacientes, aumentando los estudios realizados sobre los aspectos subjetivos de la salud del paciente^{4,5}.

En este sentido, uno de los métodos de evaluación más utilizados en relación con la enfermedad VIH/sida es la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)^{6,7}. La importancia del estudio de la CVRS en pacientes con infección por el VIH se sustenta en que estos pacientes viven más, pero no se sabe si viven mejor.

En la literatura especializada se describe cómo la calidad de vida física empeora con la progresión de esta enfermedad por el VIH^{8,9} y con los síntomas¹⁰. Otros factores claves en la calidad de vida del paciente están relacionados con el tratamiento antirretroviral. En este sentido, aspectos como la adecuada adherencia o las combinaciones farmacológicas específicas han sido estudiados en relación con la CVRS^{11,12}.

Hasta la fecha, el estudio de la calidad de vida en pacientes con VIH positivos se ha venido realizando con los llamados instrumentos genéricos. En España ha sido validado el cuestionario MOS-HIV (*Medical Outcomes Study HIV Health Survey*), que es un instrumento específico para la infección por el VIH. Este instrumento consta de 11 dimensiones que miden aspectos diferentes¹³.

TABLA 1. Características sociodemográficas, clínicas y relacionadas con el tratamiento antirretroviral

Variable	Frecuencia (%)	
Sexo (varón)	235 (73,4)	
Adherencia adecuada (sí)	282 (88,1)	
Combinación farmacológica		
3 análogos*	28 (8,8)	
2 análogos* + 1 o 2 IP	110 (34,4)	
2 análogos* + 1 no análogo**	139 (43,4)	
Otros TARGA	25 (7,8)	
No TARGA	18 (5,6)	
Situación laboral de parado (sí)	123 (38,4)	
Combinación farmacológica incluye IP (sí)	142 (44,4)	
Sida (sí)	114 (35,6)	
	Media (DE)	Rango
Edad (años)	39,71 (8,59)	21-77
Tiempo en tratamiento con antirretrovirales (meses)	91,61 (57,78)	1-264
Dosis (numero de pastillas tratamiento antirretroviral)	7,7 (3,6)	2-23
CD4 (cél./ μ l)	471,5 (291,1)	4-1.840
Tiempo que es VIH+ (meses)	91,6 (57,8)	1-264
Carga viral (Log ₁₀ copias/ml)	2,33 (1,02)	1,69-5,94

*Inhibidores nucleosídicos de transcriptasa inversa.

**Inhibidores no nucleosídicos de transcriptasa inversa.

IP: inhibidores de la proteasa; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; DE: desviación estándar.

El objetivo de este estudio fue analizar la relación entre las 11 dimensiones del MOS-HIV y parámetros clínicos y terapéuticos en pacientes en tratamiento antirretroviral de 4 hospitales de la Comunidad Autónoma Andaluza.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio transversal con pacientes en tratamiento antirretroviral que, durante el año 2002, acudieron a las consultas externas de la sección de enfermedades infecciosas de 4 hospitales de la Comunidad Autónoma Andaluza: Hospital Costa del Sol (Marbella), Hospital General de Málaga, Hospital Virgen Macarena (Sevilla) y Hospital Virgen de las Nieves (Granada).

Para una prevalencia esperada en el grupo no expuesto del 50%, con un nivel de confianza del 95% y un $\beta = 80\%$, se necesita estudiar un mínimo de 296 sujetos, tamaño muestral suficiente para detectar una *odds ratio* = 2. Se propuso reclutar 80 pacientes por hospital, lo que dio una muestra final de 320 pacientes.

Para medir la calidad de vida relacionada con la salud se utilizó el cuestionario MOS-HIV desarrollado a partir del Medical Outcomes Study. Consta de 35 ítems agrupados en 11 dimensiones de salud. Las puntuaciones obtenidas para cada dimensión se estandarizan para hacer posible la comparación entre escalas con diferentes formatos de respuesta y oscilan entre 0 y 100, donde mayores puntuaciones representan una mejor calidad de vida^{14,15}. Su tiempo de administración es de aproximadamente 15 min y la versión española ha demostrado una adecuada fiabilidad y validez para ser usado en investigación clínica^{13,16}.

Las variables dependientes de este estudio fueron las 11 dimensiones de calidad de vida relacionada con la salud: salud general, dolor, función física, función de rol, función social, salud mental, energía, problemas de salud, función cognitiva, calidad de vida y salud transitoria. Las variables independientes fueron:

1. Variables relacionadas con los parámetros clínicos: sida (según el criterio del Center for Disease Control and Prevention [CDC] para Europa)¹⁷, tiempo de infección por el VIH/sida (meses), niveles de linfocitos CD4 (cél./ μ l) y carga viral (log₁₀ copias/ml).
2. Variables relacionadas con el tratamiento antirretroviral; la adherencia adecuada al tratamiento, tiempo en tratamiento (meses) y si la combinación farmacológica incluía inhibidores de la proteasa (IP).
3. Variables sociodemográficas: edad (años), sexo y situación laboral de paro en el último mes (tabla 1).

La valoración de la adecuada adherencia a los fármacos antirretrovirales se midió a través del grado autodeclarado de cumplimiento al tratamiento antirretroviral en el último mes (% adhesión = [Nº de pastillas tomadas/Nº de pastillas prescritas] \times 100). Aquellos pacientes con pérdidas superiores al 10% se consideraron como pacientes sin adecuada adherencia. Para las variables clínicas y sociodemográficas se utilizó un cuestionario semiestructurado, que ha sido creado por el equipo investigador basándose en estudios previos.

En cuanto a las pruebas analíticas, la técnica de medición para CD4 fue la citometría de flujo. Para medir la carga viral se usó la técnica NASBA VIH-1 RNA QT NASBA de Organon Teknika, Bostel, Holanda. Una carga viral inferior a 1,69 log₁₀ copias/ml fue considerada indetectable.

Los cuestionarios fueron administrados por personal sanitario entrenado específicamente para este estudio. En cada hospital, al inicio del estudio y de forma consecutiva, se contactó con cada paciente que acudió a consulta, se les explicaron los objetivos del estudio y tras la inclusión en el mismo, se le solicitó su firma en el consentimiento informado. Los valores de los parámetros clínicos de CD4 y carga viral se extrajeron de las historias clínicas.

En cuanto al análisis estadístico, primero se realizó un análisis descriptivo del perfil de la muestra y de la calidad de vida usando las frecuencias, porcentajes, medias y desviación estándar. Mediante análisis de regresión lineal múltiple se estudió la relación entre cada una

de las dimensiones de la CVRS y las variables independientes ajustando por posibles variables confusoras edad, sexo y situación laboral de parado en el último mes. Se comprobó la normalidad y la homogeneidad de varianza de las variables, la homocedasticidad del modelo y la no colinealidad de las variables. Se estableció un nivel de significación estadística inferior a 0,05. Todo ello se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS v11.5.

Resultados

En cuanto a las puntuaciones medias de las 11 dimensiones del MOS-HIV, se observó que éstas oscilaban entre 47,39 de percepción de salud general y 83,37 de la dimensión de función social (tabla 2).

En la tabla 3 se muestra la asociación entre las 11 dimensiones de la calidad de vida y los parámetros clínicos, tras ajustar por la edad, sexo y situación laboral de paro. Se observa que los pacientes con una mayor carga viral presentan puntuaciones más bajas en todas las dimensiones a excepción de función cognitiva. Los pacientes con una menor carga viral y un mayor recuento de linfocitos CD4 mostraron una mejor calidad de vida en las dimensiones de salud general ($p < 0,001$ y $p < 0,001$, respectivamente), función física ($p = 0,035$ y $p = 0,007$), función social ($p = 0,031$ y $p = 0,05$), función de rol ($p = 0,006$ y $p = 0,030$) y calidad de vida ($p = 0,058$ y $p = 0,004$). Además, una mayor calidad de vida en la dimensión salud mental se asoció, de forma estadísticamente significativa, con menores niveles de carga viral ($p = 0,036$).

Aquellos pacientes en estadio definitivo de sida mostraron una peor calidad de vida en 10 de las 11 dimensiones, siendo las diferencias estadísticamente significativas para salud general ($p = 0,001$), dolor ($p = 0,004$), función física ($p = 0,023$), función de rol ($p = 0,003$), función social ($p = 0,006$) y energía ($p = 0,015$). Por el contrario, el llevar más tiempo como portador del virus del VIH/sida sólo se asoció de manera significativa a una peor calidad de vida en la dimensión de salud general ($p = 0,005$) y función cognitiva ($p = 0,036$) (tabla 4).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las 11 dimensiones de la calidad de vida y el tiempo en tratamiento con los antirretrovirales. En cuanto a la adecuada adherencia a los antirretrovirales, los pacientes clasificados como adherentes al tratamiento antirretroviral mostraron una mejor calidad de vida en 10 dimensiones. Las diferencias fueron estadísticamente significativas para salud general ($p = 0,017$), dolor ($p = 0,001$), función física ($p = 0,049$), función social ($p = 0,023$), salud mental ($p = 0,041$), energía ($p = 0,006$), función cognitiva ($p = 0,042$) y calidad de vida ($p = 0,015$). Por último, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en las medias de las dimensiones del MOS entre pacientes cuya combinación farmacológica incluía IP y aquellos que no, a excepción de la dimensión de calidad de vida (55,28 frente a 60,39) ($p = 0,043$) (tabla 5).

Discusión

Este trabajo tiene varias limitaciones que deben ser consideradas para la interpretación de los resultados. En primer lugar, al tratarse de un diseño transversal, no es posible establecer la dirección de las asociaciones encon-

TABLA 2. Puntuaciones de las dimensiones de calidad de vida

	Media	DE
Percepción general de salud	47,39	25,3
Dolor	72,91	26,3
Función física	78,22	22,1
Función de rol	79,2	36,5
Función social	83,37	25,4
Salud mental	62,9	21,2
Energía/fatiga	61,23	22,6
Preocupación por la propia salud	74,26	23,4
Función cognitiva	76,90	21,7
Calidad de vida	58,12	19,6
Salud transitoria	59,21	22,5

DE: desviación estándar.

TABLA 3. Relación entre las dimensiones de calidad de vida relacionada con la salud y parámetros clínicos. Análisis de regresión lineal

	CD4*		Carga viral*	
	β^{**}	p	β^{**}	p
Salud general	1,71	< 0,001	-4,971	< 0,001
Dolor	6,85	0,161	-2,642	0,068
Función física	8,52	0,035	-3,226	0,007
Función de rol	1,86	0,006	-4,303	0,030
Función social	1,02	0,031	-2,736	0,050
Salud mental	3,40	0,387	-2,440	0,036
Energía	7,66	0,066	-1,601	0,196
Problemas de salud	5,38	0,213	-0,523	0,684
Función cognitiva	-0,07	0,560	0,918	0,432
Calidad de vida	6,75	0,058	-3,022	0,004
Salud transitoria	-5,91	0,158	-0,255	0,838

*Regresión lineal ajustada por: edad, sexo y situación laboral de paro en el último mes.

**Coeficiente de regresión lineal.

TABLA 4. Relación entre las dimensiones de calidad de vida relacionada con la salud y parámetros clínicos. Análisis de regresión lineal

	Sida*			Tiempo como VIH+*	
	No	Sí	p	β^{**}	p
Salud general	51,07	40,75	0,001	-0,069	0,005
Dolor	76,54	66,37	0,004	-0,036	0,162
Función física	81,03	73,17	0,023	-0,032	0,129
Función de rol	84,70	69,29	0,003	-0,019	0,588
Función social	86,69	77,36	0,006	-0,034	0,174
Salud mental	64,69	59,64	0,065	-0,018	0,378
Energía	64,02	56,18	0,015	-0,039	0,072
Problemas de salud	76,35	70,48	0,072	0,004	0,868
Función cognitiva	78,49	74,03	0,249	-0,043	0,036
Calidad de vida	59,83	55,04	0,124	-0,023	0,226
Salud transitoria	58,37	60,74	0,220	-0,032	0,140

*Regresión lineal ajustada por: edad, sexo y situación laboral de paro en el último mes.

**Coeficiente de regresión lineal.

TABLA 5. Relación entre las dimensiones de calidad de vida relacionada con la salud y las variables terapéuticas. Análisis de regresión lineal

	Adherencia adecuada*			IP*			Tiempo en tratamiento*	
	No	Sí	β^{**}	No	Sí	p	β^{**}	p
Salud general	37,63	48,71	-0,041	49,10	45,25	0,252	-0,041	0,524
Dolor	60,23	74,63	-0,024	74,47	70,97	0,324	-0,024	0,724
Función física	72,15	79,05	0,000	79,40	76,76	0,415	0,000	0,995
Función de rol	69,73	80,49	0,055	81,46	76,40	0,346	0,055	0,555
Función social	74,21	84,60	0,016	83,82	82,81	0,887	0,016	0,812
Salud mental	55,47	63,90	0,023	63,50	62,14	0,687	0,023	0,672
Energía	51,44	62,55	0,014	61,43	60,98	0,915	0,014	0,809
Problemas de salud	66,71	75,28	0,019	75,14	73,16	0,604	0,019	0,747
Función cognitiva	69,21	77,94	0,002	77,83	75,73	0,606	0,002	0,972
Calidad de vida	50,00	59,21	-0,046	60,39	55,28	0,043	-0,046	0,350
Salud transitoria	59,86	59,13	-0,023	59,83	58,45	0,698	-0,023	0,689

*Regresión lineal ajustada por: edad, sexo y situación laboral de paro en el último mes.

**Coeficiente de regresión lineal.

IP: inhibidores de la proteasa.

tradas. Tampoco se puede excluir que los pacientes con una peor salud y, probablemente, con una peor calidad de vida, se encontrasen ingresados en el momento del estudio lo cual afectaría a la generalización de los resultados, pero no a la validez interna. Por último, los estudios de CVRS en pacientes con infección por el VIH deben considerar la gran heterogeneidad que existe entre pacientes y, por ello, los hallazgos objetivados en un grupo de pacientes no son necesariamente generalizables a otro grupo.

Los resultados de este estudio ponen de relieve el impacto de la situación virológica e inmunológica del paciente y su adecuada adherencia a los fármacos antirretrovirales en su calidad de vida. La influencia de estos parámetros, a pesar de las diferencias culturales y las limitaciones de las comparaciones internacionales, es consistente en la literatura especializada¹⁸.

Las puntuaciones medias de las 11 dimensiones de calidad de vida relacionada con la salud se hallan dentro de los intervalos hallados en la bibliografía sobre el tema^{13,19-22}.

Al igual que en la literatura médica, la CVRS de los pacientes con sida, fue peor que la calidad de vida de los pacientes que no se encontraban en ese estadio^{12,23-27}. Por el contrario, el tiempo como portador del virus del VIH/sida no se muestra como un predictor sólido del deterioro de la calidad de vida de este grupo de pacientes. Los criterios utilizados en este estudio para la clasificación de estadio definitorio de sida fueron los del CDC para Europa¹⁷, el cual los clasifica según la presencia de enfermedades definitorias de sida como tuberculosis diseminada, isosporidiasis crónica o sarcoma de Kaposi, enfermedades que claramente pueden deteriorar la calidad de vida.

Ya en estudios previos se ha descrito una mejor calidad de vida en sujetos con una menor carga viral y un mayor recuento de linfocitos CD4^{20,21}. Este resultado se repite en esta muestra de pacientes españoles, donde los marcadores de CD4 y carga viral muestran una asociación consistente en 4 de las 11 dimensiones del MOS-HIV. Cabe destacar que en este trabajo, al igual que en otros estudios previos, la dimensión de función física, se muestra como una dimensión con una gran sensibilidad a los cambios en los niveles de carga viral y de linfocitos CD4^{22,28,29}.

La combinación farmacológica que contenía IP no afecta a la calidad de vida de forma diferente que la combinación que no contiene IP. Existen un gran número de estudios que han puesto de manifiesto como las pautas que incluyen IP, mejoran la calidad de vida comparando con otras pautas^{30,31}. Recientemente, en nuestro país, mediante un ensayo clínico controlado, se ha puesto de manifiesto un deterioro en la calidad de vida en los pacientes tratados con regímenes que incluyen IP comparado con el grupo tratado con un combinación farmacológica que incluía efavirenz³². Esta falta de consistencia puede ser debida a varios factores.

En primer lugar, es sabido que los IP pueden causar importantes efectos secundarios. Además, estos fármacos se metabolizan a nivel hepático, siendo las interacciones medicamentosas frecuentes, pudiéndose aumentar su toxicidad³³. Por otro lado, hay una reducción en la tasa de hospitalizaciones, son fármacos potentes en la reducción de la carga viral y en la restauración inmunológica, con la consiguiente reducción de síntomas. Así, los IP pueden tener componentes que afecten a la calidad de vida en direcciones opuestas²⁹.

Este estudio vuelve a poner de manifiesto la importancia de la adecuada adherencia en la calidad de vida. Parece lógico pensar que aquellos pacientes adherentes al tratamiento tengan más controlada su enfermedad (sida, CD4 y carga viral) y presenten menos síntomas.

Este es uno de los pocos estudios realizados en España que han analizado las dimensiones de la calidad de vida relacionada con la salud con un instrumento específico para el estudio de la misma en pacientes con VIH positivos.

Bibliografía

1. Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner JS. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CMAJ*. 2004;170:229-38.
2. Alonso MM, Gómez JL, Santolaria F, Rodríguez F, Essardas H, Rodríguez E, et al. Eficacia del tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Estudio de 807 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:481-6.
3. Badía X, Del Llano J. Investigación de resultados en salud. *Med Clin (Barc)*. 2000;114 Supl 3:1-7.

4. Shumaker S, Naughton M. The International Assessment of Health-Related Quality of Life: A theoretical perspective. En: Shumaker S, Berzon R, editors. *The International Assessment of Health-related Quality of life: Theory, Translation, Measurement and Analysis*. Oxford: Rapid Communications; 1995.
5. Wu AW, Lamping DL. Assessment of quality in HIV disease. *AIDS*. 1994; 8:S349-S59.
6. Martínez González J, García Ordóñez MA, Sánchez Simonet MV, Juárez Fernández C. Infección por VIH, calidad de vida e inhibidores de la proteasa. *Med Clin (Barc)*. 2000;114:196.
7. Badía X, Guerra L, García M, Podzamczar D. La evaluación de la calidad de vida en los pacientes con infección por el VIH y SIDA. *Med Clin (Barc)*. 1999;112:739-44.
8. Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life: a conceptual model of patients outcomes. *JAMA*. 1997;278:47-50.
9. Kotler DP. Management of nutritional alterations and issues concerning quality of life. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997;16 Suppl 1:30-5.
10. Cunningham WE, Shapiro MF, Hays RD, Dixon WJ, Visscher BR, George WL, et al. Constitutional Symptoms and Health-related Quality of Life in Patients with Symptomatic HIV Disease. *Am J Med*. 1998;104:129-36.
11. Blanch J, Martínez E, Rousaud A, Blanco JL, García-Viejo MA, Peri JM, et al. Preliminary data of prospective study on neuropsychiatric side effect after initiation of efavirenz. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;27:336-43.
12. Swindells S, Mohr J, Justis JC, Berman S, Sequier C, Wagener MM, et al. Quality of life in patients with human immunodeficiency virus infection: impact of social support, coping style and hopelessness. *Int J STD AIDS*. 1999;10:383-391.
13. Badía X, Podzamczar D, García M, López-Lavid C, Consiglio E. A randomized study comparing instruments for measuring Health-Related Quality of Life in HIV-infected patients. Spanish MOS-HIV and MQOL-HIV Validation Group. *AIDS*. 1999;13:1727-35.
14. Tarlov AR, Ware JE, Greenfield S, Nelson EC, Perrin E, Zubkoff M, et al. The Medical outcome Study. An application of methods for monitoring the results of medical care. *JAMA*. 1989; 262:925-30.
15. Wu AW, Revicki DA, Jacobson D, Malitz FE. Evidence for reliability, validity and usefulness of the Medical Outcomes Study HIV Health Survey (MOS-HIV). *Qual Life Res*. 1997;6:481-93.
16. Badía X, Podzamczar D, López-Lavid C, García M. Medicina basada en la evidencia y la validación de cuestionarios de calidad de vida; La versión española del MOS-HIV para la evaluación de la calidad de vida en pacientes infectados por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1999;17 Supl 2:103-13.
17. CDC. 1993. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR*. 1992;41:1-20.
18. Marmot M. Multilevel approaches to understanding social determinants. En: Berkman L, Kawachi I, editors. *Social epidemiology*. United States of America. Oxford University Press; 2000.
19. Campsmith ML, Nakashima AK, Davidson AJ. Self-reported health-related quality of life in persons with HIV infection: results from multi-site interview Project. *Health Qual Outcomes*. 2003;1:12-8.
20. Revicki DA, Moyle G, Stellbrink HJ, Barker C. Quality of life outcomes of combination zalcitabine-zidovudine, saquinavir-zidovudine, and saquinavir-zalcitabine-zidovudine therapy for HIV-infected adults with CD4 cell counts between 50 and 350 per cubic millimeter. PISCES (SV14604) study group. *AIDS*. 1999;13:851-8.
21. Weinfurt KP, Willke RJ, Glick HA, Freimuth WW, Schulman KA. Relationship between CD4 counts, viral burden and quality of life over time in HIV-1-infected patients. *Med Car*. 2000;38:404-10.
22. Murri R, Fantoni M, Del Borgo C, Visona R, Barracco A, Zambelli A, et al. Determinants of health-related quality of life in HIV-infected patients. *AIDS Care*. 2003;15:581-90.
23. García Ordóñez MA, Mansilla JJ, Nieto E, Careto MR, Salas F, Vallejo M. Calidad de vida relacionada con la salud de pacientes infectados por el VIH medida por el Cuestionario de Salud SF-36. *An Med Interna*. 2001; 18:74-9.
24. Hays R, Cunningham W, Cathy S, Ira W, Wu A, Cleary P. Health-related quality of life in patients with human immunodeficiency virus infection in the United States: Results from the HIV cost and services utilization study. *Am J Med*. 2000;108:714-22.
25. Bing EG, Hays RD, Jacobson LP, Chen B, Gange SJ, Kass NE, et al. Health-related quality of life among people with HIV disease: results from the multicenter AIDS cohort study. *Qual Life Res*. 2000;9:55-63.
26. Nunes JA, Raymond SF, Nicholas PK, D'Meza Leuner J, Webster A. Social support, quality of life in HIV/AIDS. *AIDS Care*. 1996;8:15-31.
27. Call SA, Klapow JC, Stewart KE, Westfall AO, Mallinger AP, DeMasi RA, et al. Health-related quality of life and virologic outcomes in an HIV clinic. *Qual Life Res*. 2000;9:977-85.
28. Gill CJ, Griffith JL, Jacobson D, Skinner S, Gorbach SL, Wilson IB. Relationship of HIV viral load, CD4 counts, and HAART use to health-related quality of life. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30:485-92.
29. Nieuwerkerk PT, Gisolf EH, Reijers MH, Lange JM, Danner SA, Sprangers MA, et al. Long-term quality of life outcomes in three antiretroviral treatment strategies for HIV-1 infection. *AIDS*. 2001;15:1985-91.
30. Cohen C, Revicki DA, Nabulsi A, Sarocco PW, Jiang P. A randomized trial of the effect of ritonavir in maintaining quality of life in advance HIV disease. *Advance HIV Disease Ritonavir Study Group*. *AIDS*. 1998;12:1495-502.
31. Fumaz CR, Tuldrá A, Ferrer MJ, Paredes R, Bonjoch A, Jou T, et al. Quality of life, emotional status, and adherence of HIV-1-infected patients treated with efavirenz versus protease inhibitor-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;29:244-53.
32. Low-Beer S, Chan K, Wood E, Yip B, Montaner J, O'Shaughnessy M, et al. Health related quality of life among persons with HIV after the use of protease inhibitor. *Qual Life Res*. 2000;9:941-9.