

El período de incubación del sida en España antes de la terapia antirretroviral de alta eficacia

GEMES (Grupo Español Multicéntrico para el Estudio de Seroconvertidores)

FUNDAMENTO: Para evaluar el impacto de las nuevas terapias antirretrovirales en la progresión de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es necesario conocer la situación previa a su introducción. En España, hasta el momento no hay datos sobre el período de incubación del sida en todas las categorías de transmisión.

SUJETOS Y MÉTODO: Se analizaron los datos de seis cohortes de sujetos VIH positivos con fechas de infección por el VIH documentadas (seroconvertidores) identificados desde 1982, mediante métodos de Kaplan-Meier con entrada retardada, regresión de Cox y regresión logarítmica normal.

RESULTADOS: De los 820 sujetos analizados, el 80,34% eran varones; el 57%, usuarios de drogas por vía parenteral; el 22%, homosexuales, y el 21% estaba afectado de hemofilia. La mediana de edad a la seroconversión fue de 25 años; la mediana del año de seroconversión fue 1991, y la mediana de seguimiento fue 4 años (rango, 0-14,59). El período de incubación del sida hasta diciembre de 1996 fue de 10 años. Sólo la edad (riesgo relativo [RR] 1,026; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,005-1,047) y el sexo (RR, 0,58; IC del 95%, 0,35-0,99) se asociaron de forma estadísticamente significativa a la progresión del sida, sin observarse un efecto del año de calendario.

CONCLUSIONES: La progresión a sida en España hasta 1996 y el efecto de la edad son similares a otras cohortes europeas y no se observa un efecto del año de calendario. Esto refleja que las intervenciones terapéuticas, en el contexto de los ensayos clínicos que miden la eficacia, no se traducen necesariamente en mejoras en el ámbito poblacional. Es preciso el seguimiento de las cohortes de seroconvertidores para evaluar el impacto de las nuevas terapias.

Palabras clave: Seroconvertidores. Historia natural. Progresión del VIH.

AIDS incubation period in Spain before highly active antiretroviral therapy

BACKGROUND: To evaluate the impact of new antiretroviral therapies on progression of HIV infection, is necessary to know what was the situation before their introduction. In Spain, no data on the incubation period of AIDS from all transmission categories have been available so far.

SUBJECTS AND METHOD: Data from 6 well established seroconverter cohorts with well documented times of HIV seroconversion (presence of an HIV negative test) identified from 1982 to current date were analysed using Kaplan-Meier methods, allowing for late entry, Cox regression and log-normal regression.

RESULTS: Of the 820 individuals analyzed, 80.34% were men, 57% intravenous drug users, 22% homosexual and 21% haemophilic. Median age at seroconversion was 25 years; median seroconversion year was 1991 and median follow-up was 4.11 years (range, 0-14.59). The incubation period of AIDS up to December 1996 was 10 years; only age at seroconversion relative risk [RR], 1.026; 95% CI, 1.005-1.047) and gender (RR, 0.58; 95% CI, 0.35-0.99) were associated with progression to AIDS with no effect of calendar year.

CONCLUSIONS: Progression estimates to AIDS in Spain up to 1996 are similar to other European cohorts, so is the age effect, with no calendar year effect up to that date. This shows how therapeutic interventions measured in clinical trials, which measure efficacy, do not necessarily translate in improvements at the population level, supporting the need to follow seroconverter cohorts to evaluate impact of new antiretroviral therapies.

Key words: Seroconverters. Natural history. HIV progression.

Med Clin (Barc) 2000; 115: 681-686

Las estimaciones del período de incubación del sida de las que se dispone actualmente están basadas en estudios de seroconvertidores que contrajeron la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) durante los años ochenta. La mediana de tiempo desde la seroconversión hasta el desarrollo de sida en estos estudios fue de aproximadamente 10 años, si bien hay una gran variabilidad evolutiva¹⁻¹⁰. Sin embargo, estas estimaciones han dejado de ser aplicables en la era de la terapia HAART (*highly active antiretroviral therapy*) debido al impacto de estos tratamientos en la progresión de la infección^{11,12}. Para evaluar el impacto de las nuevas terapias en el período de incubación del sida, es necesario conocer cuál era la situación previa a su introducción.

La evidencia disponible en el momento actual sobre estos cambios en la historia natural de la infección por el VIH es todavía escasa y proviene de estudios internacionales de seroconvertidores de Estados Unidos¹³, Italia¹⁴ y Europa¹⁵, sin que existan datos similares en nuestro país. En España, el conocimiento sobre el alcance de los cambios en la historia natural del sida atribuible a las nuevas terapias es incompleto¹⁶⁻²⁰. La efectividad individual al margen de los ensayos clínicos y, más importante aún, la efectividad poblacional de las nuevas terapias sólo pueden establecerse adecuadamente con amplios estudios de cohortes que sigan a seroconvertidores al VIH.

Las cohortes de seroconvertidores se caracterizan por seguir a sujetos VIH positivos en los que se puede demostrar la presencia de un test VIH negativo previo y, por tanto, estimar la fecha de infección de estos sujetos. Como apunta tal definición, existen pocos individuos identificados que cumplan los requisitos citados, lo que hace que las cohortes de seroconvertidores sean particularmente difíciles de seleccionar. En España, existen varias cohortes establecidas con un número limitado de sujetos en cada una de ellas, por lo que resulta de gran interés aunar esfuerzos para aumentar el tamaño mues-

Correspondencia: Dr. I. Hernández-Aguado.
Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina.
Universidad Miguel Hernández. Campus de San Juan.
Carretera de Valencia, km 87. San Juan de Alicante. 03550 Alicante.

Recibido el 10-5-2000; aceptado para su publicación el 10-10-2000

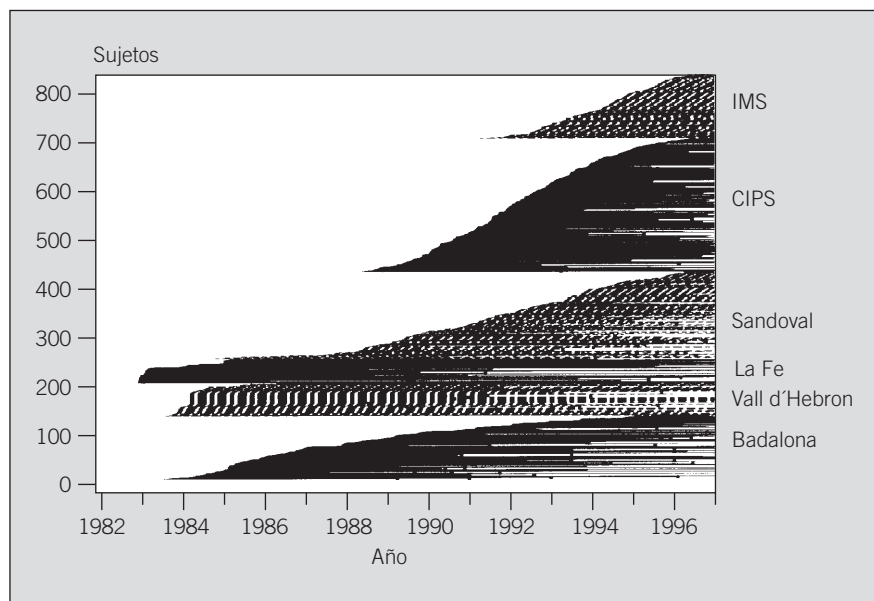


Fig. 1. Evolución desde la conversión hasta sida (●) o final del seguimiento (diciembre de 1996) para los individuos de las cohortes de GEMES. IMS: Institut Municipal de Salut Pública; CIPS: Centro de Información y Prevención del Sida.

tral manteniendo criterios de comparabilidad que permitan realizar análisis más ambiciosos^{8,21-24}. Por otra parte, existen otros grupos (unidades de hemofilia y centros penitenciarios) que pueden obtener con relativa facilidad la fecha aproximada de seroconversión²⁵. Los diferentes grupos que están trabajando con seroconvertidores en España se han articulado como Grupo Español Multicéntrico para el Estudio de Seroconvertidores (GEMES)^{26,27}, con el fin de desarrollar líneas de trabajo conjuntas. El objetivo de los análisis presentados en este artículo es establecer el período de incubación del sida en España antes de la introducción de la terapia HAART, así como examinar qué variables pueden modificarlo.

Sujetos y método

Los datos presentados provienen de seis cohortes de seroconvertidores al VIH que incluyeron a 1.054 sujetos. Las características de algunas de estas cohortes y de sus participantes se resumen en la tabla 1 y en la figura 1.

Población del estudio

Las poblaciones del estudio fueron las atendidas en las áreas de captación de los centros participantes de 1982 a 1999. Los centros de reclutamiento fueron los tres Centros de Información y Prevención del Sida (CIPS) de la Comunidad Valenciana ubicados en Alicante, Castellón y Valencia; los Centros de Atención y Prevención del Sida (CAPS) de Barcelona; el Centro Sanitario Sandoval (centro de prevención y tratamiento de enfermedades de transmisión sexual) de Madrid; las Unidades de Hemofilia del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona y La Fe de Valencia, y la Unidad de VIH del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona. Puede encontrarse más información sobre las características individuales de algunas de estas cohortes en publicaciones individuales^{8,21-24}.

Definición de seroconvertidor

Se definió como seroconvertidor al sujeto VIH positivo que cumpliera cualquiera de las condiciones siguientes:

1. Se dispone de un test para el VIH negativo previo.
2. Se demuestra una enfermedad aguda por el VIH con seroconversión (patrones de laboratorio característicos)²⁸.
3. Se tiene evidencia objetiva y sólidamente documentada sobre cuándo se infectó el sujeto. En este grupo se incluyen los afectados de hemofilia y otros casos excepcionales (p. ej., persona VIH positiva con 16 años de edad que en los últimos 3 años ha tenido

una única pareja sexual seropositiva al VIH y carece de otras prácticas de riesgo).

De los 1.054 sujetos, 800 cumplían la condición 1, y ninguno cumplía la condición 2. Del resto de sujetos sin test VIH negativo previo, 238 eran hemofílicos y 16 cumplían la condición 3.

Los métodos de identificación de los seroconvertidores de las cohortes han sido diferentes en función de las características de los centros, pero en todos los casos la selección de los seroconvertidores fue independiente del posterior curso de la enfermedad. Como se indica en la tabla 1, se identificaron tanto prospectiva (seguimiento a partir de una prueba VIH negativa) como retrospectivamente (identificación de la fecha VIH negativo partir de pruebas documentales o 1982 en el caso de los hemofílicos), incluyendo por tanto sujetos seroconvertidores y seroprevalentes con fecha de seroconversión conocida.

Una vez identificados los seroconvertidores, se revisaron las historias clínicas y otras fuentes de información. Se recogió información sobre características sociodemográficas, episodios clínicos y tratamientos prescritos, así como datos inmunológicos (linfocitos CD4 y carga viral según disponibilidad) durante el seguimiento. La definición de sida para este trabajo siguió la definición de caso vigente en España en el momento en que se desarrolló. El seguimiento de los seroconvertidores ha sido exhaustivo en cada uno de los centros, y habitualmente su información se actualiza cada 6 a 12 meses, contactando con los centros de derivación en pacientes que hubiesen cambiado su centro de seguimiento médico, o por teléfono en el domicilio de los pacientes. Los centros participantes no hospitalarios realizaron el seguimiento en el propio centro, mientras la persona no precisara atención especializada, en cuyo caso se efectuaba en los hospitales correspondientes. Con el fin de minimizar las pérdidas en el seguimiento e identificar episodios de interés, los datos se han cruzado con diferentes registros, como el Registro Nacional de Sida, registros de información hospitalaria (CMBD), centros de desintoxicación, unidades de hospitalización a domicilio, prisiones en la red de Cataluña y los registros de mortalidad. En todos los cruces se han empleado procedimientos que garantizan la confidencialidad al tiempo que se logra la máxima sensibilidad en la detección de sucesos (bien sea diagnóstico de sida, muerte u otro acontecimiento)⁹. Los procedimientos específicos de cruce con los distintos registros y los de obtención del consentimiento informado se detallan en los estudios individuales^{8,21-24}.

Estimaciones de la fecha de seroconversión

Para calcular la fecha de seroconversión se utilizó el punto medio entre la última prueba VIH negativa y la primera positiva para aquellos sujetos que disponían de estas dos pruebas realizadas²⁹⁻³¹.

En los sujetos hemofílicos, la mayoría de los cuales no disponía de una prueba VIH negativa previa, se utilizó el punto intermedio entre 1982 y la fecha de primera prueba positiva para estimar la fecha de seroconversión. Se utilizó el año 1982 como límite a la izquierda en la posible fecha de infección, al ser esta fecha la propuesta por los autores del trabajo que describe a este grupo de sujetos²¹.

TABLA 1
Características de los grupos de seroconvertidores

Nombre de la cohorte	Selección	Categoría de transmisión	Período de selección	Identificación de la seroconversión	Casos incluidos	Casos analizados	Casos de sida
Badalona	Hospital Germans Trias i Pujol	UDVP	1982-1999	Prospectiva	132	128	46
Vall d'Hebron	Hospital	Hemofilia	1983-1985	Retrospectiva	144	68	32
La Fe	Hospital	Hemofilia	1983-1985	Retrospectiva	94	49	21
Sandoval	Centro Sanitario Sandoval (Madrid)	Mixta*	1985-1999	Prospectiva y retrospectiva	232	177	25
CIPS	CIPS de la Comunidad Valenciana	UDVP	1987-1996	Prospectiva	280	276	32
IMSP	CAPS de Barcelona	UDVP	1991-1999	Prospectiva	172	131	8

*Mixta: más de una categoría de transmisión. UDVP: usuario de drogas por vía parenteral; CIPS: Centro de Información y Prevención del Sida; IMSP: Institut Municipal de la Salut Pública; CAPS: Centro de Atención y Prevención del Sida.

Análisis de datos

Se utilizaron técnicas de análisis de supervivencia para estimar el período transcurrido desde la fecha estimada de seroconversión hasta el desarrollo de sida y para estudiar los factores relacionados con la duración de este período.

La fecha de entrada en el estudio fue la estimada de seroconversión, y la fecha de salida, para los casos que no desarrollaron sida, fue la fecha en la que fue visto vivo por última vez y/o la fecha de muerte para aquellos que hubieran fallecido, cerrando el seguimiento el 31 de diciembre de 1996. Para aquellos sujetos perdidos en el seguimiento que no habían sido declarados como casos de sida en el Registro Nacional en junio de 1999, se asumió que estaban libres de sida el 31 de diciembre de 1996.

El riesgo acumulado de desarrollar sida se calculó por la extensión de Kaplan-Meier para datos truncados a la izquierda, con entrada retardada a la primera visita del sujeto VIH positivo al centro de reclutamiento, por lo cual cada individuo entra en el análisis de «tiempo a riesgo» sólo a partir del momento en el que se identifica como VIH positivo en el centro de reclutamiento. De este modo, se corrige el sesgo de supervivencia por el cual se perdiesen sujetos que, tras haber sido detectados como VIH negativos, no volvieran de nuevo a los centros, seroconvirtieran y progresaran rápidamente sin tiempo de ser identificados e incluidos en el estudio^{28,32}.

Debido a que no en todas las cohortes se pudo estimar la mediana del período de incubación del sida por métodos semiparamétricos (por no haber desarrollado sida un 50% de los seroconvertidores), se ajustó un modelo paramétrico logarítmico normal. Para comparar las cohortes entre sí y estudiar el riesgo de desarrollar sida en relación con variables como la edad, sexo, categoría de transmisión, año de seroconversión y año calendario (año en el que el sujeto está bajo observación en la cohorte), se ajustó un modelo de regresión de Cox obteniendo los peligros relativos (*hazard rates*) y una regresión paramétrica logarítmica normal, obteniendo los percentiles relativos (tiempo de retraso relativo en el que se alcanza un mismo porcentaje de acontecimientos)³².

Resultados

Hasta el momento, se dispone de datos de 1.054 seroconvertidores de seis cohortes diferentes, identificados entre 1982 y 1999, que provienen de diferentes categorías de transmisión de la epidemia por el VIH en España a lo largo de los últimos 17 años. Las características de estos grupos, períodos de selección y estrategias de seguimiento se describen en la tabla 1. De ellos, sólo 829 entran en el presente análisis del período de incubación del sida. El resto se excluyó bien porque la seroconversión se produjo después de diciembre de 1996 o por tratarse de hemofílicos menores de 14 años de edad.

Características sociodemográficas de los seroconvertidores

Las características de los 829 seroconvertidores se presentan en la tabla 2. El intervalo de seroconversión (tiempo entre el último test VIH negativo y la primera prueba VIH positiva) tuvo una mediana de 14 meses (rango, 0-8 años), con un 75% de los sujetos con una ventana de seroconversión menor de 2 años. La mediana de tiempo entre la fecha de seroconversión y la primera visita al centro de seguimiento (tiempo de retraso) fue de 9

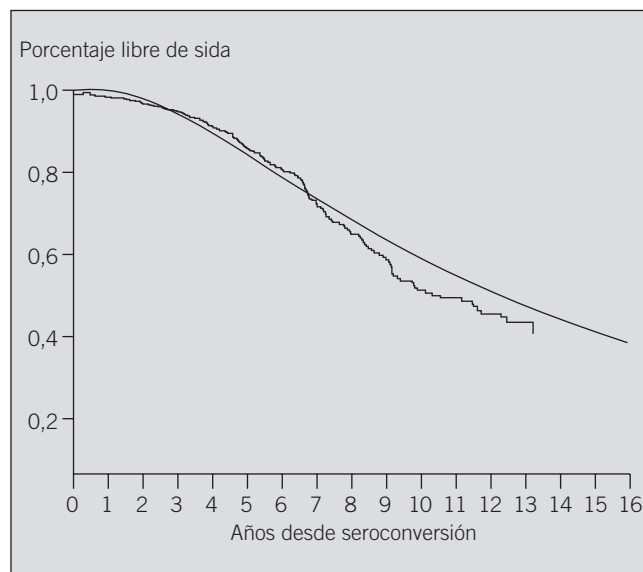


Fig. 2. Estimador de Kaplan-Meier y ajuste de un modelo logarítmico normal para el tiempo de incubación en el conjunto de las cohortes del GEMES.

meses (rango, 0-4 años). La mediana de seroconversión se sitúa en la mitad del año 1991, con un 25% de las seroconversiones antes de 1988 y otro 25% después de 1993. La mitad de los individuos fueron seguidos más de 4 años (rango, 0-14,59 años).

De los 829 sujetos, 666 (80,4%) eran varones. La proporción de mujeres era mayor en las cohortes de usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) (25,4%), con una menor proporción en la cohorte de Sandoval (13,6%) y muy baja en las de hemofílicos (2,6%). La mediana de edad en el momento de la seroconversión fue de 25 años (rango, 14-65 años) para los varones y de 23 años para las mujeres (rango, 14-38 años).

Tiempo desde la seroconversión a sida

La mediana de tiempo desde la seroconversión al desarrollo de sida fue de 10 años, estando el 87,33% de los sujetos libres de sida a los 5 años. En la figura 2 se presenta la curva de Kaplan-Meier para el tiempo libre de sida, así como la curva obtenida tras el ajuste de un modelo logarítmico normal que sobrestima el período de incubación del sida a partir de los 7 años, situando la mediana estimada en 12 años (intervalo de confianza [IC] del 95%, 10,59-13,6).

Las curvas de supervivencia para las cohortes individuales se presentan en la figura 3, donde se observa que las cohortes de hemofílicos tienen los períodos de incubación del sida más prolongados; las cohortes de UDVP, los períodos más cortos, y la cohorte mixta de Sandoval (más de una categoría de transmisión), una situación intermedia. Los ajustes de los modelos logarítmicos normales para cada cohorte son peores que para el de todas en conjunto (figs. 2 y 3) al tener un menor número de sujetos en cada grupo. En la tabla 3 se exponen los porcentajes de sujetos libres de sida a los 5 y a los 10 años para cada cohorte, el efecto de las covariables que estaban asociadas de forma estadísticamente significativa con el tiempo de progresión a sida y las estimaciones de la mediana por el método de Kaplan-Meier y por el modelo logarítmico normal.

La edad estuvo asociada de forma estadísticamente significativa con la tasa de progresión (riesgo relativo [RR]: 1,026; IC del 95%, 1,005-1,047); así, por cada año más en el momento de la seroconversión, el riesgo de progresión a sida aumentó en un 2,6%. Las mujeres progresaron a sida más despacio que los varones (RR: 0,58; IC del 95%, 0,35-0,99), pero esta diferencia parece estar relacionada con el escaso número de mujeres de la mues-

TABLA 2

Descripción de los tiempos para el conjunto de las cohortes

	Edad en la seroconversión (años)	Amplitud de la ventana de seroconversión (años)	Fecha de seroconversión	Tiempo de seguimiento hasta sida o fin de estudio (años)
Mediana	25	1,27	1991,53	4,11
Intervalo intercuartil	21-28	0,67-2,21	1988,16-1993,59	2,36-6,70
Mínimo-máximo	15-65	0-8,04	1982,42-1996,64	0-14,59

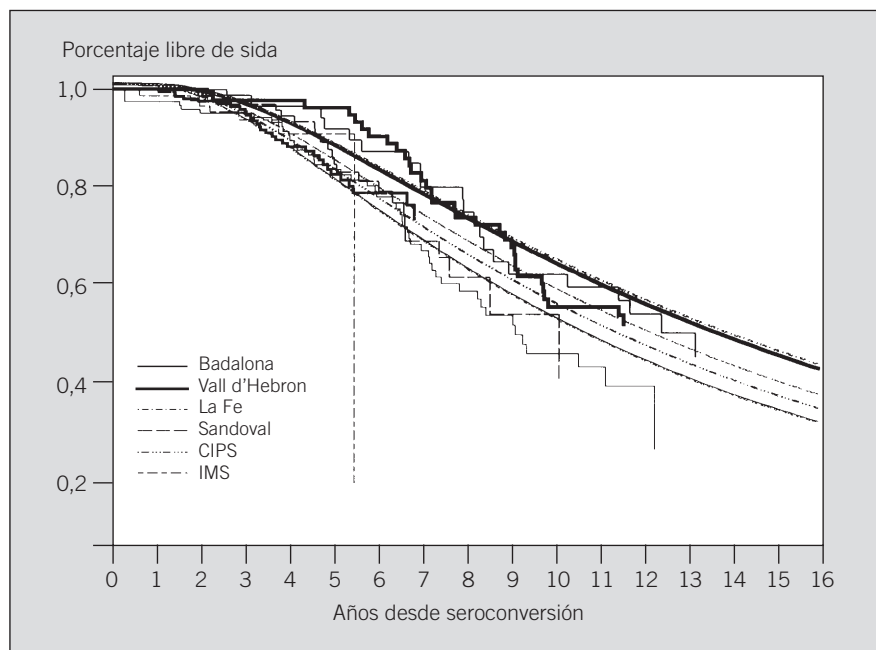


Fig. 3. Estimadores de Kaplan-Meier y modelo logarítmico normal para cada una de las cohortes del GEMES. Abreviaturas como en la figura 1.

tra, ya que hasta los 7 años después de la seroconversión no hay diferencias entre ambos sexos y más tarde sólo queda un grupo de 20 mujeres en riesgo en el análisis, en comparación con 155 varones. No se han observado diferencias en el período de incubación del sida en función del año de seroconversión. El efecto del año de seroconversión, presente en el análisis bruto, desaparece cuando se ajusta por cada cohorte individual (cociente de verosimilitudes entre el modelo con y sin efecto, $p = 0,3787$). Tampoco se encontró un efecto estadísticamente significativo del año calendario. Después de ajustar por estas variables, se observa cómo el riesgo de desarrollar sida sigue siendo menor en las cohortes de hemofílicos, sin que se aprecien diferencias estadísticamente significativas entre el resto de las cohortes (tabla 3). Las estimaciones paramétricas de la mediana por los modelos logarítmicos normales

sobrestiman el período de incubación del sida respecto a los métodos no paramétricos (tabla 3). El ajuste para las cohortes de hemofílicos es mejor que para las cohortes de Badalona y Sandoval, donde las diferencias entre las medianas observada y estimada se sitúan en 1,46 y 2,47 años, respectivamente.

Discusión

Los resultados de estos análisis representan la información más completa disponible hasta el momento del período de incubación del sida en los sujetos VIH positivos en España, en la época anterior a la introducción de la HAART. El GEMES es el único grupo de estudio multicéntrico de nuestro país que reúne a personas de varias categorías de transmisión y de diferentes comunidades autónomas, además de ser uno de los grupos de seroconvertidores numéricamente más impor-

tantes en el ámbito internacional. Hasta diciembre de 1996, la mediana del período de incubación del sida en nuestro país era de 10 años, similar a la publicada por otras cohortes de seroconvertidores¹⁻⁸. No se ha observado un efecto significativo del año de calendario después de ajustar por centro, a pesar de que el abordaje clínico de los sujetos VIH positivos en términos de profilaxis, terapia antirretroviral y tratamiento temprano de las enfermedades oportunistas haya mejorado progresivamente desde los años ochenta hasta finales de 1996. En España, según los datos de la encuesta hospitalaria sobre la utilización de recursos y características de los pacientes VIH/sida, el porcentaje de enfermos ambulatorios en tratamiento antirretroviral pasó de un 64% en 1995 a un 76,6% en 1996, y el porcentaje que recibía monoterapia descendió de un 65% en 1995 a un 18% en 1996, como resultado de un aumento de la terapia doble, que a su vez pasó de un 34% en 1995 a un 57% en 1996^{33,34}. La ausencia de efecto del año de calendario ya se había descrito en otros estudios^{7,13,15} y refleja cómo las intervenciones terapéuticas en el contexto de los ensayos clínicos (eficacia) no se traducen necesariamente en mejoras en el ámbito poblacional (efectividad). Debido a esto, entre otras cosas, se hace vital mantener cohortes de seroconvertidores para monitorizar la evolución del tiempo libre de enfermedad a lo largo del tiempo. Se observa una mayor progresión a sida en sujetos de mayor edad en el momento de la seroconversión, siendo este efecto de un 2,6% por año de edad y similar al descrito por otros grupos^{1,4,5,35}. El efecto de la edad en el momento de la seroconversión no se había constatado en las cohortes españolas publicadas hasta el momento, por no disponer del suficiente tamaño muestral para poder detectarlo⁸. Las mujeres parecen tener un riesgo de progresión a sida menor que los varones. Hay que destacar, no obstante, el bajo número de mujeres seguidas más de 7 años después de la seroconversión, debido a que éstas se infectaron en años pos-

TABLA 3

Ajuste del modelo de Cox y regresión paramétrica logarítmica normal para el tiempo libre de sida

Nombre de la cohorte	Porcentaje libre de sida a 5 años (Kaplan-Meier)	Porcentaje libre de sida a 10 años (Kaplan-Meier)	Mediana en años (Kaplan-Meier)	Cociente de riesgo relativo (modelo de Cox)*	Intervalo de confianza	Percentil relativo según modelo logarítmico normal*	Intervalo de confianza	Estimación mediana de incubación**
Badalona	82,52	44,86	9,1	1	-	1	-	10,56
Vall d'Hebron	95,26	54,43	13,45	0,55	0,35-0,88	1,37	1,04-1,82	13,47
La Fe	90,96	61,13	12,2	0,54	0,32-0,91	1,42	1,04-1,94	13,75
Sandoval	85,15	52,94	9,55	0,85	0,52-1,39	1,22	0,91-1,64	12,02
CIPS	81,54	-	-	0,99	0,62-1,61	1,08	0,81-1,44	11,27
IMSP	89,88	-	-	1,06	0,48-2,32	1,03	0,95-1,67	10,51
Edad en seroconversión				1,026	1,005-1,047	0,987	0,975-0,999	
Sexo (mujer)				0,58	0,35-0,99	1,26	0,95-1,67	

*Ajustado por cohorte, edad y sexo; **mediante el modelo logarítmico normal. Abreviaturas como en la tabla 1.

teriores. Por tanto, este dato se explorará con más detalle en un futuro, ya que es necesario disponer de mayor tiempo de seguimiento.

Exceptuando el grupo de hemofílicos, en el que el período de incubación del sida fue más largo, no se han encontrado diferencias entre las distintas categorías de transmisión, a pesar de que en el caso de la cohorte de Badalona el período de incubación del sida esté probablemente disminuido por haber incluido la tuberculosis pulmonar como enfermedad diagnóstica de sida antes de 1994. El mayor período de incubación en hemofílicos ya había sido descrito por otros grupos^{7,35}, aunque en nuestro caso hay que señalar que la estimación de la fecha de seroconversión fue más imprecisa que para los otros grupos, al no disponer de pruebas VIH negativas documentadas²¹.

Aunque existe consenso en que la categoría de transmisión no afecta a la progresión de la infección por el VIH^{7,35}, habrá que comprobar si esto persiste en la época de la terapia HAART y cómo la diferente utilización de los servicios sanitarios por los diversos colectivos influye en la efectividad poblacional de los nuevos tratamientos³⁶.

Es importante resaltar que el seguimiento de las cohortes es heterogéneo, lo que puede haber dado lugar a un patrón diagnóstico diferente, debido a que las cohortes de selección y seguimiento exclusivamente hospitalario pudieran estar más investigadas que las ambulatorias. Uno de los problemas de los estudios de cohortes son las pérdidas en el seguimiento, es decir, qué ocurre con aquellos sujetos que no son seguidos de forma sistemática. Para minimizarlas, aparte de buscar exhaustivamente a los sujetos integrantes de las cohortes, se han cruzado los datos de identificación con los registros de sida y de mortalidad, además de otros mencionados en la sección «Sujetos y métodos». Para utilizar la información proporcionada por el cruce con los registros, existen diferentes estrategias de censura a la derecha, es decir, de cómo terminar el seguimiento de un paciente³⁷⁻³⁹. Para este trabajo, aquel individuo que no se encontraba en el Registro Nacional de Casos de Sida, o en un registro de mortalidad a partir de junio de 1999, se consideraba vivo y libre de sida en diciembre de 1996. La subnotificación de casos en el Registro Nacional es similar a la de otros países europeos (un 15% aproximadamente), aunque es considerablemente inferior en Barcelona y Madrid⁴⁰⁻⁴². Porter et al³⁸ recomiendan como mejor estrategia de censura cortar el seguimiento 2 años antes del último cruce, lo que avala que la estrategia utilizada en este trabajo minimizaría el error introducido por las pérdidas en el seguimiento,

sobre todo teniendo en cuenta que el retraso en la notificación de casos de sida al Registro Nacional es de 3 meses⁴³. La formación de un grupo de trabajo multicéntrico como GEMES permite extraer importantes conclusiones al disponer de un número considerable de seroconvertidores con heterogeneidad suficiente, aunque la proporción de heterosexuales y de mujeres en el grupo es todavía muy pequeña. El seguimiento de estos pacientes, así como la incorporación de otros grupos de seroconvertidores, permitirá un conocimiento más profundo de la historia natural del VIH en nuestro país, y ayudará a evaluar el impacto de las nuevas terapias en el ámbito poblacional.

Agradecimiento

Este trabajo ha sido financiado por la Agencia de Ensayos Clínicos de GESIDA (Grupo de Estudio del Sida) EM 08-99 y FIPSE (Fundación para la investigación y la prevención del Sida, integrada por Ministerio de Sanidad y Consumo, Abbot, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Glaxo Wellcome, Merck Sharp and Dome y Roche) 000/99. Los autores agradecen al Ministerio de Sanidad y Consumo (Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida) la financiación de la Agencia de Ensayos Clínicos de GESIDA. Así mismo, agradecen la colaboración del personal de los distintos centros participantes. Las cohortes individuales han sido financiadas por: Cohorte del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Badalona: FIS 97/1183 y por la Comisión Fulbrighth de Intercambio Científico entre España-Estados Unidos (Ayuda 98/126); cohorte del Centro Sanitario Sandoval: FIS 99/0195, y cohorte de la Comunidad Valenciana: FIS 99/1065 y FIS 97/1660.

GEMES (Grupo Español Multicéntrico para el Estudio de Seroconvertidores)

Comité de redacción

Julia del Amo (Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA, Madrid); Santiago Pérez-Hoyos (Departamento de Estadística, EVES, Valencia), e Ildefonso Hernández Aguado (Departamento de Salud Pública, Universidad Miguel Hernández, Alicante).

Integrantes de las cohortes

Cohorte del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Badalona: Roberto Muga, J. Manel Egea, Bonaventura Clotet y Jordi Tor. *Cohorte de Hemofílicos del Hospital Vall d'Hebron:* Isabel Ruiz y Joan Tussell. *Cohorte de Hemofílicos del Hospital de La Fe:* José Ignacio Lorenzo. *Cohorte del Centro Sanitario Sandoval:* Jorge del Romero, Alicia Barrasa, Carmen Rodríguez, Jesús Castilla, Soledad García, Mercedes Díez, V. Soriano y Julia del Amo, por el Grupo de Seroconvertidores de la Comunidad de Madrid. *Cohorte de CIPS de la Comunidad Valenciana:* Santiago Pérez-Hoyos, Ildefonso Hernández Aguado, M.^a José Aviñó, Julián González Aracil y Manuela García, por el Grupo de Seroconvertidores de la Comunidad Valenciana. *Cohorte de los CAPS de Barcelona:* Teresa Brugal, Joan Caylá y Patricia García de Olaya.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eyster ME, Gail MH, Ballard JO, Al-Mondhry H, Goedert JJ. Natural history of human immunodeficiency virus infections in haemophiliacs: effects of T-cell subsets, platelet counts, and age. *Ann Intern Med* 1987; 107: 1-6.

2. Hessel NA, Koblin BA, Van Griensven JP, Bacchetti P, Liu JY, Stevens CE et al. Progression of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection among homosexual men in hepatitis B vaccine trial cohorts in Amsterdam, New York City and San Francisco, 1978-1991. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1077-1087.
3. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PLF, Spooner JD, Rizza CR, for the UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. Importance of age at infection with HIV-1 for survival and development of AIDS in UK haemophilia population. *Lancet* 1996; 347: 1573-1579.
4. Pezzotti P, Phillips AN, Dorrucci M, Lepri AC, Galai N, Vlahov D et al. Category of exposure to HIV and age in the progression to AIDS: longitudinal study of 1199 people with known dates of seroconversion. *Br Med J* 1996; 313: 583-586.
5. Prins M, Veugelers J, for the European Seroconverter Study and the Tricontinental Seroconverter Study. Comparison of progression and non-progression in injecting drug users and homosexual men with documented dates of HIV-1 seroconversion AIDS 1997; 11: 621-631.
6. UK Register of HIV Seroconverters Steering Committee. The AIDS incubation period in the UK estimated from a national register of HIV seroconverters. *AIDS* 1998; 12: 659-667.
7. CASCADE. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a pooled analysis. Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival including the CASCADE EU Concerted Action. *Lancet* 2000; 355: 1131-1137.
8. Pérez-Hoyos S, Aviñó-Rico JM, Hernández-Aguado I, González J, Ruiz I. Tiempo libre de sida y supervivencia de una cohorte de usuarios de drogas por vía parenteral: seroconvertidores frente al VIH. *Gac Sanit* 1999; 13: 337-346.
9. Moss AR, Bacchetti P. Natural history of HIV infection. *AIDS* 1989; 3: 55-61.
10. Gatell DM. Sida: dónde estamos y hacia dónde vamos. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 775-777.
11. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-860.
12. Mouton Y, Alfandari S, Valette M, Vartier F, Dellamonica P, Humbert G et al. Impact of protease inhibitors on AIDS-defining events and hospitalizations in 10 French AIDS reference centres. *AIDS* 1997; 11: F101-F105.
13. Detels R, Muñoz A, McFarlane G, Kingsley LA, Margolick JB, Giorgi J et al. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. Multicenter AIDS Cohort Study Investigators. *JAMA* 1998; 280: 1497-1503.
14. Dorrucci M, Balducci M, Pezzotti P, Sinicco A, Alberici F, Rezza G, for the Italian HIV Seroconversion Study (ISS). Temporal changes in the rate of progression to death among Italians with known date of HIV seroconversion: estimates of the population effect of treatment. Italian HIV Seroconversion Study (ISS). *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 22: 65-70.
15. CASCADE Collaboration. Survival after introduction of HAART in people with known duration of HIV infection. *Lancet* 2000; 355: 1158-1159.
16. Domingo P, Guardiola JM, Ris J, Nolla J. The impact of new antiretroviral regimens on HIV-associated hospital admissions and deaths. *AIDS* 1998; 12: 529-530.
17. Altes J, Guadarrama M, Force L, Tapiz A, Vilario J, García I. The impact of highly active antiretroviral therapy on HIV-related hospitalizations in 17 county hospitals in Catalonia, Spain. Catalanian County Hospitals HIV Infection Study Group. *AIDS* 1999; 13: 1418-1419.
18. Castilla J. ¿Más y mejor vida? *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 171-172.
19. Castilla Catalán J, Guerra Romero L, Cañón Campos J, Nogueira Zambrano I, Parras Vázquez F. Descenso de la incidencia de tuberculosis siguiendo la introducción de los nuevos tratamientos frente al VIH. *Rev Clin Esp* 1999; 199: 76-77.
20. García de Olalla P, Caylá JA, Brugal MT, Galdós H, Jansa JM, Clos R. Evolución de la mortalidad

- y supervivencia del sida en Barcelona (1981-1997). *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 169-170.
21. Montoro JB, Oliveras J, Lorenzo JI, Tusell JM, Altisent C, Molina R et al. An association between clotting factor concentrates use and mortality in human immunodeficiency virus-infected hemophilic patients. *Blood* 1995; 86: 2213-2219.
 22. Brugal MT, Mestres M, Díaz de Quijano E, García de Olalla P, Caylà JA. Evolución temporal y factores asociados a la seroconversión por HIV en una cohorte de usuarios de drogas. *Rev Esp Salud Pub* 1998; 72 (Supl): 142-143.
 23. Grupo de Estudio de Seroconvertidores de la CAM. Identificación de factores que afectan a la historia natural de la infección por el VIH en una cohorte de personas con fecha de seroconversión conocida. Publicación oficial de SEISIDA 1999; 10 (resumen CP5-7).
 24. Muga R, Egea JM, Navio M, Sirera G, Vall M, Tor J. Mortalidad en una cohorte de usuarios de drogas por vía intravenosa antes de la introducción de la terapia VIH potente. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 721-725.
 25. Marco A, Caylà JA, Humet V, Mangués J, Varoucha C, Quintero S, y Grupo de Estudio de Seroconversión del VIH en prisiones de Barcelona. Variables asociadas a la Seroconversión del VIH en prisiones de Barcelona (España). IV Conferencia Internacional sobre la Atención Extrahospitalaria y Comunitaria de Personas que Viven con VIH/Sida. París, diciembre de 1999 (resumen 504).
 26. Grupo de Estudio Multicéntrico Español Seroconvertidores: GEMES. GEMES: aspectos metodológicos en la agregación de datos de seroconvertidores al VIH. Publicación oficial de SEISIDA 2000; 11 (resumen CP8p1).
 27. Grupo de Estudio Multicéntrico Español Seroconvertidores: GEMES. Análisis del tiempo libre de sida para un conjunto de cohorte españolas seroconvertidas al VIH. *Gac Sanit* 1999; 13 (Supl 2): 37.
 28. UK Register of HIV Seroconverters Steering Committee. The UK Register of HIV Seroconverters: methods and analytical issues. *Epidemiol Infect* 1996; 117: 305-312.
 29. Geskus RB. Methods for estimating the AIDS incubation time distribution when date of seroconversion is censored, 1998. www.cs.vu.nl/~rgeskus/research.html.
 30. Pérez-Hoyos S, Del Romero J, Rodríguez C, Del Amo J, Aviñó MJ, Hernández-Aguado I et al. Validación del uso del punto medio entre dos visitas sucesivas VIH negativo y VIH positivo para estimar el instante de la seroconversión en dos cohortes de seroconvertidores. *Gac Sanit* 1999; 13 (Supl 2): 78.
 31. Law CG, Brookmeyer R. Effects of mid-point imputation on the analysis of doubly censored data. *Stat Med* 1992; 11: 1569-1578.
 32. Pérez-Hoyos S. Análisis de supervivencia. *Quaderns de Salut Pública i Administració de Serveis de Salut*, 11. Valencia: Institut Valencià d'Estudis en Salut Pública, 1997.
 33. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. Encuesta hospitalaria sobre la utilización de recursos y características de los pacientes VIH/SIDA. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, noviembre de 1998.
 34. Recomendaciones del Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el Sida. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, junio de 1995; n.º 3.
 35. Muñoz A, Sabin CA, Phillips AN. The incubation period of AIDS. *AIDS* 1997; 11 (Supl A): 69-76.
 36. Bogart LM, Kelly JA, Catz SL, Sosman JM. Impact of medical and nonmedical factors on physician decision making for HIV/AIDS antiretroviral treatment. *AIDS* 2000; 23: 396-404.
 37. Alcibes P, Muñoz A, Vlahov D, Friedland GH. Incubation period of human immunodeficiency virus. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 303-318.
 38. Porter K, Johnson AM, Phillips AN, Darbyshire JH. The practical significance of potential biases in estimates of the AIDS incubation periods distribution in the UK Register of HIV Seroconverters. *AIDS* 1999; 13: 1943-1951.
 39. Van Benthem BHB, Veugelers PJ, Schechter MT, Kaldor JM, Page-Shaffer KA, Van Griensven GJP. Modeling the AIDS incubation time: evaluation of three right censoring strategies. *AIDS* 1997; 11: 834-835.
 40. García de Olalla P, Vall Mayans M, Miret Mases M, Clos Guix R, Casabona Barabarà J, Caylà Buqueras JA et al. Exhaustividad de la notificación de los casos de sida en Cataluña: un estudio basado en las solicitudes de determinación de linfocitos CD4 y en la prescripción de antirretrovirales. *Rev Esp Salud Pub* 1998; 72: 501-507.
 41. López-Gay D, Alberdi JC, Ferreras A, Duque I, Pintado I, Ibáñez C. Exhaustividad del registro de casos de sida de la Comunidad de Madrid, 1990-1995. *Rev Esp Salud Pub* 1998; 78 (Supl): 93.
 42. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS. Completeness of AIDS case reporting in Europe. *Quarterly Report* n.º 49, 31 de marzo de 1996.
 43. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia del sida en España. Situación al 31 de diciembre de 1999. Centro Nacional de Epidemiología. Informe trimestral n.º 4, 1999.