

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**ANÁLISIS DE LA MORBIMORTALIDAD EN UNA
COHORTE DE 1.115 PACIENTES CON INFECCIÓN
VIH
(1989 – 1997)**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Francisco Javier San Andrés Rebollo

Bajo la dirección de los doctores

Rafael Rubio García

Ángel del Palacio Pérez - Medel

Madrid, 2001

ISBN: 84-669-2083-8

A Max, cari.

A David, pequeñito.

**ANÁLISIS DE LA MORBIMORTALIDAD
EN UNA COHORTE DE 1.115
PACIENTES CON INFECCIÓN VIH
(1989–1997).**

Francisco Javier San Andrés Rebollo

Noviembre 2000

Directores: Dr. Rafael Rubio García

Dr. Ángel del Palacio Pérez–Medel

Universidad Complutense de Madrid

Departamento de Medicina

Agradecimientos

A aquellos que me han ayudado en este proyecto. A todos ellos mi gratitud por su colaboración, apoyo y crítica.

El estímulo, la experiencia y dirección del Dr. Rafael Rubio, fueron aportaciones inestimables. El Dr. Jesús Castilla, responsable del registro nacional del SIDA, aportó pragmatismo, confianza y me facilitó el programa informático adecuado para el análisis de las tasas de incidencia. Josep M. Doménech, catedrático numerario de Metodología y director del Laboratori d'Estadística Aplicada de la Universidad Autónoma de Barcelona, me dio las referencias bibliográficas precisas para el abordaje de algunos procedimientos estadísticos. El contacto con el Dr. Miguel Angel Malo, profesor de Economía de la Universidad de Salamanca, me permitió conocer de otras disciplinas distintas a la medicina, planteamientos metodológicos muy similares en el campo de la investigación.

Finalmente, mi agradecimiento a Inmaculada, mi mujer, también médico, quien me precedió en la realización de la tesis doctoral sirviéndome su trabajo para ahorrarme tiempo y quebraderos de cabeza, por sus correcciones, y que me ha dado el aliento oportuno en los momentos más difíciles.

PRÓLOGO

Son muchos los avances que se han producido en el tratamiento de la infección VIH/SIDA desde que hace casi dos décadas comenzó la epidemia de esta enfermedad. Aunque muchos pacientes se quedaron en el camino, otros tantos se han podido beneficiar de estos logros y engancharse en los últimos años al tren de alta velocidad llamado TARGA, que promete un viaje de largo recorrido. Pero esta realidad no hubiera sido posible sin el empeño, dedicación y optimismo de muchos profesionales sanitarios y no sanitarios en los años más duros de la epidemia, cuando todavía no se había fabricado esta prodigiosa locomotora, así como por el apoyo social desinteresado de muchas personas anónimas, asociaciones y entidades, y sobre todo, la esperanza y confianza depositada por los pacientes hacia las instituciones sanitarias y hacia la comunidad científica en general. Sin duda, los enfermos nos han dado una gran lección que como humanistas, científicos y cuidadores de la salud tenemos que aprender: no debemos dejarnos guiar por el desánimo y nihilismo cuando nos enfrentemos con enfermedades como ésta, u otras con idéntico pronóstico sombrío, o con las posibles “pestes negras” que el futuro pueda depararnos, porque la única esperanza que les queda a los pacientes somos nosotros, y si en ese momento son escasas las posibilidades que podemos ofrecer, desconocemos aquellas otras que están por venir.

Esta tesis pretende dejar constancia de que todos los esfuerzos realizados durante la pasada década no cayeron en saco roto, que han permitido que muchos enfermos con infección VIH, hoy por hoy, puedan seguir entre nosotros y alimentarse de nuevas perspectivas ante un futuro moderadamente optimista.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
I. LA ENFERMEDAD	2
II. REVISIÓN DE LA LITERATURA	7
II.A. Estudios observacionales publicados hasta 1995	7
II.A.1. Morbilidad.....	7
II.A.1.1. Efecto del tratamiento antirretroviral y de la profilaxis anti-NPC sobre la progresión al SIDA y sus manifestaciones clínicas	7
II.A.1.2. Tendencia de las enfermedades oportunistas asociadas al SIDA. Efecto periodo	11
II.A.2. Mortalidad y supervivencia.....	15
II.A.2.1. Efecto del tratamiento antirretroviral y de la profilaxis anti-NPC sobre la supervivencia de pacientes VIH/SIDA	15
II.A.2.2. Tendencia de la mortalidad y supervivencia en pacientes VIH/SIDA. Efecto periodo	18
II.B. Estudios observacionales publicados desde 1996 hasta junio de 2000.....	21
II.B.1. Morbilidad.....	21
II.B.1.1. Efecto del tratamiento antirretroviral y de la profilaxis anti-NPC sobre la progresión al SIDA y sus manifestaciones clínicas	21
II.B.1.2. Tendencia de las enfermedades oportunistas asociadas al SIDA. Efecto periodo	23

II.B.2. Mortalidad y supervivencia.....	32
II.B.2.1. Efecto del tratamiento antirretroviral y de la profilaxis anti-NPC sobre la supervivencia de pacientes VIH/SIDA	32
II.B.2.2. Tendencia de la mortalidad y supervivencia de pacientes VIH/SIDA. Efecto periodo	35
II. JUSTIFICACIÓN	39
I. ¿QUÉ PUEDE APORTAR ESTA TESIS?	40
III. HIPÓTESIS DE TRABAJO	45
IV. OBJETIVOS.....	47
V. PACIENTES Y MÉTODOS	49
I. PACIENTES	50
I.A. Criterios de selección.....	50
I.B. Tipo de estudio y periodo de observación	51
I.C. Variables	51
I.C.1. Apertura de la historia clínica.....	51
I.C.2. Seguimiento.....	52
I.D. Definición de caso SIDA.....	53
II. ANÁLISIS DE LOS DATOS	54
II.A. Morbilidad	55
II.A.1. Tasas de incidencia.....	55
II.A.2. Beneficio de la profilaxis con isoniazida	56
II.A.3. Análisis multivariante.....	56
II.B. Mortalidad y supervivencia	58
II.B.1. Tasas de mortalidad	58
II.B.2. Supervivencia	59
II.B.3. Evolución de la supervivencia en los pacientes con SIDA	60
II.B.4. Variación del pronóstico de la cohorte con el tiempo.....	61
II.B.5. Efecto de diferentes pautas de tratamiento antirretroviral sobre la supervivencia.....	61
II.B.6. Análisis basados en la intención de tratar: efecto de recibir y modificar el tratamiento antirretroviral sobre la supervivencia.....	61

VI. RESULTADOS	63
I. MUESTRA	64
I.A. Características demográficas	66
I.B. Estado serológico frente a la infección por <i>toxoplasma gondii</i> y CMV	67
I.C. Prueba de Mantoux	68
I.D. Uso y beneficio de la profilaxis con isoniazida en pacientes con Mantoux positivo	69
I.E. Estado inmunológico.....	71
I.E.1. Situación al inicio del seguimiento	71
I.E.2. Situación a lo largo del seguimiento	71
I.F. Tratamiento antirretroviral y profilaxis anti-NPC.....	75
I.G. Características demográficas de los casos SIDA	77
II. MORBILIDAD	80
II.A. Enfermedades oportunistas asociadas al SIDA	80
II.B. Linfocitos CD4 al diagnóstico de las enfermedades oportunistas	84
II.C. Método diagnóstico de las enfermedades oportunistas.....	88
II.D. Tasas de incidencia: análisis univariante.....	89
II.E. Morbilidad: análisis multivariante.....	96
II.E.1. Conjunto de enfermedades asociadas al SIDA	96
II.E.1.1 Variación del riesgo de enfermar con el tiempo	96
II.E.1.2. Variables clínico-epidemiológicas y morbilidad.....	97
II.E.1.3. Efecto del tratamiento antirretroviral y de la profilaxis anti-NPC sobre el riesgo de enfermar.....	97
II.E.2. Enfermedades diagnósticas de los nuevos casos SIDA	98
II.E.2.1. Variación del riesgo de desarrollar SIDA con el tiempo.....	98
II.E.2.2. Variables clínico-epidemiológicas y riesgo de SIDA	99
II.E.2.3. Efecto del tratamiento antirretroviral y de la profilaxis primaria anti-NPC sobre el riesgo de desarrollar SIDA	99
II.E.2.4. Tendencia en la progresión al SIDA	100
III. MORTALIDAD Y SUPERVIVENCIA	102
III.A. Tasas de mortalidad.....	102
III.B. Supervivencia.....	103
III.B.1. Evolución de la supervivencia en los pacientes con SIDA	108

III.B.2. Variación en el pronóstico de la cohorte con el tiempo.....	108
III.B.3. Efecto del tratamiento antirretroviral y de la profilaxis anti-NPC sobre la supervivencia.....	110
III.B.4. Efectividad del DDI/DDC y de la combinación ZDV+DDI/DDC sobre el riesgo de muerte	111
III.B.5. Efectos de cambiar a DDI/DDC y a una combinación de dos análogos de nucleósidos sobre la supervivencia.....	112
III.C. Calidad del seguimiento: pérdidas y duración	112
VII. DISCUSIÓN	115
I. SELECCIÓN DE LA MUESTRA	116
II. CARACTERÍSTICAS DE LA COHORTE	119
II.A. Características demográficas	119
II.B. Características clínicas	120
II.C. Evolución en la prescripción del tratamiento	122
II.D. Características demográficas de los casos SIDA.....	124
III. MORBILIDAD.....	125
III.A. Consideraciones metodológicas.....	125
III.B. Enfermedades oportunistas asociadas al SIDA	126
III.B.1. Frecuencia	126
III.B.2. Recidivas, recaídas o recurrencias.....	128
III.B.3. Cambio en la frecuencia de las enfermedades asociadas al SIDA.....	130
III.B.3.1. Revisión de la literatura. Comparación con otras publicaciones .	131
III.C. Tasas de incidencia: evolución con el tiempo y efectividad del tratamiento antirretroviral y de las profilaxis	133
III.C.1. Consideraciones metodológicas.....	133
III.C.2. Tasas de incidencia de las enfermedades oportunistas.....	137
III.C.3. Revisión de la literatura. Comparación con otras publicaciones	140
III.C.3.1. Progresión al SIDA.....	140
III.C.3.2. Tendencia de las enfermedades oportunistas asociadas al SIDA.....	143
III.C.3.2.1. <i>Candidiasis esofágica</i>	148
III.C.3.2.2. <i>Neumonía por Pneumocystis carinii</i>	149
III.C.3.2.3. <i>Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar</i>	152

<i>III.C.3.2.4. Enfermedad por citomegalovirus</i>	153
<i>III.C.3.2.5. Toxoplasmosis cerebral</i>	155
<i>III.C.3.2.6. Mycobacterium avium complex</i>	156
<i>III.C.3.2.7. Sarcoma de Kaposi</i>	158
<i>III.C.3.2.8. Otras enfermedades oportunistas</i>	160
IV. MORTALIDAD Y SUPERVIVENCIA	162
IV.A. Consideraciones metodológicas.....	162
IV.B. Tasas de mortalidad.....	165
IV.B.1. Revisión de la literatura. Comparación con otras publicaciones.....	166
IV.C. Supervivencia.....	167
IV.C.1. Revisión de la literatura. Comparación con otras publicaciones.....	168
IV.C.2. Tendencia de la supervivencia para el conjunto de la cohorte y para los pacientes con criterios de SIDA.....	171
IV.C.2.1. Revisión de la literatura. Comparación con otras publicaciones	172
IV.C.3. Efecto del tratamiento antirretroviral y de la profilaxis sobre la supervivencia.....	174
IV.C.3.1. Revisión de la literatura. Comparación con otras publicaciones	176
VIII. RESUMEN	179
IX. CONCLUSIONES	189
X. BIBLIOGRAFÍA	193
XI. ABREVIATURAS	209

I

INTRODUCCIÓN

I. LA ENFERMEDAD

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) representa la expresión patológica final de la infección ocasionada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y constituye uno de los problemas sanitarios más graves a los que se enfrenta actualmente la comunidad internacional al causar una importante morbimortalidad en los sectores de población más jóvenes. Se estima que en el mundo más de 33 millones de personas conviven con el VIH/SIDA, que uno de cada 100 adultos entre los 15 y 49 años están infectados, y que alrededor de 16 millones de adultos y niños han muerto por esta enfermedad desde el comienzo de la epidemia, afectando de una manera especialmente dramática al África sub-Sahariana.¹

El VIH se propagó con rapidez en nuestro país durante la década de los ochenta, especialmente entre los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), con la máxima incidencia de infecciones entre 1984 y 1987, estimándose en unas 110.000 las personas infectadas hasta 1990.² De esta manera España presenta la mayor tasa de SIDA de Europa,³ siendo en 1993 la primera causa de muerte entre jóvenes varones de 25 a 44 años y la segunda en mujeres,⁴ y situándose un año más tarde entre los primeros puestos por su tasa de años potenciales de vida perdidos o muerte prematura en ambos sexos.⁵ El número de casos acumulados de SIDA hasta diciembre de 1999 es de 56.491, la mayor parte de ellos varones, entre los 20 y 39 años, que adquirieron la infección por el consumo de drogas inyectadas.⁶ Actualmente se piensa que son cerca de 125.000 las personas vivas con infección por el VIH, incluidos los casos de SIDA.²

Madrid es la Comunidad Autónoma con mayor número de casos, acumulando cerca del 25% de la casuística nacional,⁶ y el Hospital 12 de Octubre ocupa el 4º lugar como centro notificador de casos SIDA, por detrás del Hospital Gregorio Marañón, Hospital Ramón y Cajal, y el Instituto de Salud Carlos III, por este orden.⁷ En la Unidad VIH del Hospital 12 de Octubre han sido atendidos alrededor de 3.000 pacientes hasta mayo de 1997 (fecha de cierre de nuestro estudio).

Han pasado casi veinte años desde que se describieron los primeros casos de esta enfermedad,^{8,9} siendo numerosos los avances en el conocimiento de su etiopatogenia, historia natural, factores pronósticos y manejo terapéutico.

El VIH es un virus perteneciente a la familia de los retrovirus del que se distinguen dos subtipos, siendo el VIH-1 el que predomina en nuestro medio.¹⁰ La infección se adquiere principalmente a través de las relaciones sexuales, vía sanguínea y transplacentaria.¹¹ El periodo de latencia (o incubación), entendido como el tiempo transcurrido desde que el VIH infecta al organismo y la aparición de las primeras manifestaciones clínicas, es amplio, variable según la población estudiada, la definición de SIDA utilizada, y el periodo de seguimiento.^{12,13} Un estudio publicado recientemente en nuestro país,¹⁴ sobre una cohorte de 276 UDVP en los que se conocía el intervalo en que se produjo la seroconversión, sitúa el periodo de incubación alrededor de once años, similar al descrito para otras categorías de transmisión y a las estimaciones realizadas en modelos matemáticos.¹⁵ Alrededor del 50% de los pacientes con infección VIH desarrollarán SIDA entre los 7 y 11 años desde la primoinfección, sin diferencias relevantes con relación al sexo o categoría de transmisión,¹⁶⁻²³ si bien entre un 5-10% de los infectados no evolucionarán hacia la enfermedad sin conocerse todavía con claridad los factores etiopatogénicos implicados en ello.²⁴⁻²⁶

Una vez instaurada la enfermedad, el curso suele ser progresivo y la muerte la regla, aunque gracias al desarrollo de fármacos específicos frente al virus y a las mejoras en el diagnóstico y tratamiento frente a las enfermedades oportunistas más prevalentes, la progresión al SIDA y la supervivencia se han ido modificado sustancialmente desde el comienzo de la epidemia, consiguiéndose los logros más

espectaculares en los últimos años, que alientan la esperanza de convertir al VIH/SIDA en una enfermedad crónica controlable.²⁷

El VIH tiene un especial tropismo por determinadas células del organismo. Como lentivirus dispone de la capacidad de infectar las células tisulares de estirpe macrófaga y se caracteriza, a diferencia de otros miembros de esta familia de retrovirus, porque puede infectar los linfocitos CD4. La combinación de ambos tropismos, linfocítico y macrófaga, originan por una parte un daño inmunológico profundo y por otra, alteraciones neurológicas que pueden ser en determinados casos especialmente graves.²⁸ La demencia, encefalopatía y enteritis pueden ser atribuidas directamente a la invasión viral del sistema nervioso central y tracto gastrointestinal respectivamente, pero la mayoría de las enfermedades asociadas al SIDA se relacionan con la destrucción del sistema de vigilancia inmunológica.²⁹ Podemos sospechar infecciones y tumores oportunistas en los pacientes infectados según su grado de inmunodepresión y nivel de CD4.^{30,31} Así, la infección diseminada por citomegalovirus (CMV) y por *Mycobacterium avium complex* (MAC) suelen aparecer en fases avanzadas de la enfermedad, mientras que la candidiasis esofágica y la tuberculosis lo hacen en estadios más precoces.

La búsqueda de fármacos activos frente al VIH comienza en 1987 con la zidovudina (ZDV), un análogo de nucleósidos inhibidor de la transcriptasa inversa, que demostró en ensayos clínicos aumentar la calidad de vida de los pacientes, disminuir la frecuencia y gravedad de las enfermedades oportunistas y prolongar la supervivencia en sujetos con infección avanzada o SIDA.^{32,33} Más tarde se amplía su indicación a pacientes asintomáticos con CD4 < 500, al observarse que retrasaba la progresión al SIDA.³⁴ Paralelamente se recomendó el uso de la pentamidina o cotrimoxazol en la profilaxis primaria y secundaria de la neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC),^{35,36} una de las infecciones oportunistas de mayor morbimortalidad en estos pacientes.

Fuera del contexto de los ensayos clínicos, también se ha constatado la efectividad de la ZDV y profilaxis frente a la NPC (anti-NPC) en los pacientes VIH/SIDA. Una reciente y completa revisión de muchos de estos estudios fue realizada por Hoover DR.³⁷ Seleccionando aquellos trabajos que habían considerado

a estos tratamientos como variables tiempo-dependientes para evitar el sesgo de selección, observó que el principal beneficio de la ZDV y/o profilaxis primaria anti-NPC administrados a los pacientes que todavía no habían desarrollado el SIDA, era retrasar su diagnóstico en unos 9-12 meses, pero sin afectar a la mortalidad global. Una vez instaurada la enfermedad la ZDV reducía la mortalidad en un 50%.

Sin embargo, las esperanzas depositadas en la terapia antirretroviral, cuando era utilizada en monoterapia, duraron pocos años, cuando algunos estudios observaron que el efecto de la ZDV sobre la reducción de la mortalidad disminuía con el tiempo, con un beneficio máximo de 2-3 años,³⁸⁻⁴¹ debido entre otros factores al desarrollo de resistencias.⁴² Además el incremento neto de la supervivencia global (tiempo al SIDA y supervivencia después de SIDA) que se había conseguido con la ZDV y la profilaxis anti-NPC era más bien escasa, oscilando entre 6 y 14 meses.³⁷ La aparición simultáneamente de otros inhibidores de la transcriptasa inversa como la didanosina (DDI) y zalcitabina (DDC), no aportaron sustanciales ventajas clínicas cuando eran empleadas en monoterapia, aunque fueron una valiosa alternativa terapéutica frente a la ZDV, por carecer de toxicidad hematológica relevante y como terapia secuencial en aquellos pacientes que llevaban un tiempo con aquel tratamiento.^{43,44}

Esta situación propició la combinación de los fármacos hasta entonces disponibles en un intento de aumentar su eficacia y duración de efecto, lo que supuso el punto de inflexión más significativo en el pronóstico de estos pacientes. Inicialmente, los ensayos clínicos ACTG 175 y Delta pusieron de relieve que la asociación de ZDV con DDI o DDC era mejor al tratamiento con ZDV en disminuir la progresión al SIDA y reducir la mortalidad.^{45,46} Posteriormente la incorporación en el arsenal terapéutico de los inhibidores de la proteasa⁴⁷ y en especial su asociación con varios análogos de nucleósidos, conseguían las mayores reducciones de la carga viral y recuperación del sistema inmunológico,⁴⁸ observándose en diferentes estudios observacionales, como más adelante veremos, un beneficio clínico superior en términos de morbilidad respecto a la monoterapia o biterapia.²⁷ De esta manera cuanto mayor es el número de fármacos empleados mejores pueden ser los resultados, sobre todo si se emplean medicamentos que intervienen en las diferentes fases del ciclo biológico del VIH, constituyendo la terapia combinada el pilar

fundamental sobre los que se asientan las recomendaciones actuales del tratamiento de estos pacientes.^{49,50}

Por último, los avances en el manejo de la infección VIH/SIDA comprenden también: a) la mejora en las técnicas diagnósticas, que permiten la detección y tratamiento más precoz de los procesos oportunistas; b) la determinación y cuantificación de la viremia plasmática, como parámetro más temprano de la respuesta al tratamiento antirretroviral y marcador de progresión de la infección,⁵¹⁻⁵³ y c) el desarrollo de medicamentos más eficaces para el tratamiento y prevención de las distintas enfermedades asociadas al SIDA.⁵⁴

II. REVISIÓN DE LA LITERATURA

La búsqueda bibliográfica se hizo a través de los programas informáticos MEDLINE e IME, seleccionando los artículos de estudios observacionales que hacían referencia a los cambios o tendencias en las manifestaciones clínicas, historia natural o supervivencia de los pacientes infectados por el VIH/SIDA.

II.A. ESTUDIOS OBSERVACIONALES PUBLICADOS HASTA 1995

II.A.1. Morbilidad

II.A.1.1. Efecto del tratamiento antirretroviral y de la profilaxis anti-NPC sobre la progresión al SIDA y sus manifestaciones clínicas

Graham NMH *et al*⁶⁶ en una cohorte de 2.516 pacientes homo/bisexuales pertenecientes al estudio MACS (Multicenter AIDS Cohort Study) seguidos entre octubre del 86 y octubre del 90, observaron que la ZDV y al profilaxis anti-NPC reducían significativamente el riesgo de progresión al SIDA en los pacientes con CD4 < 350 a los 6, 12, 18 y 24 meses de seguimiento. Debido al escaso número de eventos en los sujetos por encima de esta cifra, observaron también un efecto protector en esta categoría pero no estadísticamente significativo. El uso de la profilaxis (una vez ajustado por el efecto de la ZDV) disminuía la probabilidad de progresión al primer episodio de NPC en esos mismos intervalos de seguimiento, sobre todo en los sujetos con CD4 < 200.

Selwyn PA *et al*⁶⁷ también observaron una disminución en el riesgo de progresión al SIDA para los pacientes UDVP que fueron tratados con ZDV.

Stein M *et al*⁶⁸ analizaron los certificados de defunción de 126 pacientes infectados por el VIH fallecidos entre 1988-90, y observaron que la probabilidad de morir por NPC fue menor en aquellos que habían recibido profilaxis frente a esta enfermedad. Opinan que el mejor diagnóstico, tratamiento y prevención de la NPC,

junto con el uso de la terapia antirretroviral, contribuyeron a la disminución en la prevalencia de esta enfermedad.

En un estudio de seguimiento realizado en 84 hemofílicos VIH positivos para determinar la tasa de progresión al SIDA, supervivencia, tipo y frecuencia de las enfermedades en los pacientes que desarrollaron SIDA, Ragni MV *et al*⁶⁹ observaron un descenso de la NPC como enfermedad diagnóstica de SIDA y un aumento de otras infecciones oportunistas en los pacientes diagnosticados entre 1989-90 respecto a 1984-89. Por otro lado, los pacientes que recibieron profilaxis (primaria o secundaria) frente a la NPC, desarrollaron con menor frecuencia esta enfermedad. Los sujetos VIH que recibieron ZDV tuvieron un mayor intervalo libre de desarrollar SIDA que los no tratados: para el 25% de estos últimos pacientes la progresión al SIDA se produjo a los 4,5 años, mientras que en el grupo de los tratados fue a los 8,2 años.

En un estudio retrospectivo sobre 428 homosexuales VIH positivos (junio del 84-marzo del 91), Longini IM *et al*⁶⁰ observaron que el uso de la pentamidina para la profilaxis anti-NPC, junto al tratamiento con la zidovudina, se asociaron con un fuerte, consistente y significativo efecto en enlentecer la progresión al SIDA, siendo más acusado el beneficio en los pacientes que comenzaron los tratamientos cuando sus CD4 disminuían por debajo de 500, que cuando eran superiores a esta cifra.

Muñoz A *et al*⁶¹ analizaron en una cohorte de 2.627 pacientes pertenecientes al estudio MACS, las tasas de incidencia de las enfermedades que fueron criterio diagnóstico del SIDA entre 1985 y 1991. Observaron un descenso en la incidencia de la NPC y un incremento del sarcoma de Kaposi (SK), linfomas (no-Hodgkin y cerebral), enfermedades por CMV y MAC, herpes muco-cutáneo crónico, candidiasis esofágica, criptosporidiosis, síndrome caquético (o consuntivo) y enfermedades del SNC. La profilaxis frente a la NPC disminuía el riesgo de desarrollar esta enfermedad (RR=0,32) y aunque no significativamente, el tratamiento antirretroviral con ZDV y/o DDI se asociaba a un mayor riesgo de padecer una candidiasis esofágica, MAC, CMV, criptosporidiosis y síndrome caquético, y a un efecto protector frente al SK, linfomas y enfermedades del SNC. Los autores concluyeron que la disminución en la incidencia de la NPC podría ser debida a la progresiva inmunodepresión, al uso de la profilaxis primaria, y posiblemente al tratamiento antirretroviral, dada la fuerte colinealidad

existente entre las dos terapias. La tendencia ascendente del MAC, síndrome caquético, candidiasis esofágica y criptosporidiosis se explicaba sólo en parte por la inmunodepresión, ya que su incidencia seguía siendo alta después de ajustar por los CD4.

Hoover DR *et al*⁶² estudiaron y compararon las enfermedades asociadas al SIDA que se dieron en una cohorte de 844 pacientes del estudio MACS diagnosticados de SIDA entre 1985-91 y seguidos hasta 1993, que habían recibido profilaxis anti-NPC. Observaron que el síndrome caquético, CMV, MAC y la candidiasis esofágica, se dieron con mayor frecuencia en aquellos sujetos que habían recibido este tratamiento. Además, el nivel medio de CD4 al diagnóstico del SIDA disminuyó durante ese periodo. Los autores opinan que la profilaxis anti-NPC, al prevenir o retrasar la muerte debido a la NPC sin frenar el deterioro de la función inmune, podría modificar las manifestaciones clínicas asociadas al SIDA, favoreciendo el desarrollo de otros eventos que acontecen con mayor frecuencia en estadios más avanzados de la enfermedad.

Bacellar H *et al*⁶³ en una cohorte de 2.646 pacientes del estudio MACS diagnosticados de SIDA (1985-1993) y con CD4 < 100, compararon la incidencia de las diferentes enfermedades oportunistas en función de la variable tratamiento que codificaron como: a) terapia antirretroviral sola (ZDV y/o DDI); b) terapia antirretroviral y profilaxis anti-NPC; y c) no-terapia. No valoraron la profilaxis anti-NPC independientemente, ya que más del 90% de los sujetos que tomaban esta medicación también recibían antirretrovirales. La tasa de incidencia de la NPC para los que no recibieron tratamiento fue de 47,4 eventos por 100 personas/año, frente a los 21,5 eventos en los pacientes tratados sólo con antirretrovirales y los 12,8 eventos por 100 personas/año para aquellos sujetos que tomaban conjuntamente la terapia antirretroviral y la profilaxis. Por el contrario, para el CMV y el MAC, las tasas de incidencia fueron mayores en los pacientes que combinaban esos dos tratamientos. El riesgo relativo, es decir, la probabilidad de enfermar en los tratados con antirretrovirales y profilaxis *versus* (vs.) no tratados fue menor de 1 (efecto protector) para la NPC y SK, y mayor de 1 (factor de riesgo) para el MAC, CMV, candidiasis esofágica y síndrome caquético. En opinión de los autores, al reducirse la incidencia

de la NPC, aumenta la esperanza de vida y la probabilidad de que aparezcan otras infecciones oportunistas.

En otro estudio realizado por este mismo autor,⁶⁴ en el que se analizaron específicamente la tendencia en la incidencia de enfermedades neurológicas asociadas al VIH entre 1985 y 1992, se observó un incremento de la toxoplasmosis cerebral, criptococosis, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), linfomas del sistema nervioso central y de la neuropatía sensitiva. La profilaxis anti-NPC disminuía el riesgo de desarrollar toxoplasmosis cerebral, pero sin alcanzar la significación estadística, y los imidazoles también se asociaban a un efecto protector frente a la meningitis criptocócica no significativo. Sin embargo, el tratamiento antirretroviral incrementaba el riesgo de padecer una demencia. Esto, explican los autores, no sugiere que se deba directamente el uso de estos fármacos, sino que estos sujetos probablemente se encontraban en estadios más avanzados de la infección VIH, teniendo más posibilidades de haber recibido tratamiento antirretroviral y de desarrollar otras enfermedades oportunistas, como el complejo demencia-SIDA.

Lundgren JD *et al*⁶⁵ observaron en 687 pacientes con SIDA pertenecientes al Danish Study Group for HIV Infection, un descenso del SK como presentación inicial de SIDA, aunque la ocurrencia global de esta neoplasia permaneció constante a lo largo del periodo de estudio (1987-90). El tratamiento previo al desarrollo de SIDA (antirretroviral y profilaxis anti-NPC) no tuvo una influencia significativa sobre la incidencia del SK, aunque este tumor fue diagnosticado a lo largo del tiempo en estadios cada vez más avanzados de la infección VIH/SIDA.

Hoover DR *et al*⁶⁶ analizaron retrospectivamente los factores de riesgo relacionados con el desarrollo del MAC en 1.087 pacientes pertenecientes al estudio MACS con diagnóstico del SIDA anterior a julio del 93. Los enfermos que recibieron profilaxis anti-NPC previa al diagnóstico del SIDA, tuvieron mayor probabilidad de desarrollar MAC que aquellos que no lo recibieron (RR= 5,4). El uso de la ZDV no se asoció con un incremento del riesgo.

II.A.1.2. Tendencia de las enfermedades oportunistas asociadas al SIDA. Efecto periodo*

Portegies P *et al*⁶⁷ observaron una disminución del complejo demencia-SIDA como enfermedad diagnóstica de SIDA en el periodo 82-89 coincidiendo con la introducción de la ZDV.

Schechter MT *et al*⁶⁸ observaron en Canadá una disminución del sarcoma de Kaposi como enfermedad diagnóstica de SIDA durante el periodo 80-89. En un estudio más amplio de ámbito europeo, Casabona J *et al*⁶⁹ encontraron esa misma tendencia y un aumento no significativo del linfoma no Hodgkin (LNH). En ambos estudios los autores relacionan estos cambios con la hipótesis de la existencia de un cofactor ambiental etiopatogénico del SK, que habría disminuido en los últimos años.

Peters BS *et al*⁷⁰ estudiaron los cambios en la morbimortalidad de 347 pacientes con SIDA atendidos en un hospital del Reino Unido (1982-89). Encontraron un descenso del SK como enfermedad diagnóstica del SIDA y una disminución global en la frecuencia y mortalidad de la NPC. Aumentó la mortalidad debida al SK y linfoma (principalmente del SNC) y la frecuencia de procesos oportunistas de más difícil tratamiento: MAC, linfoma cerebral, LMP y criptosporidiosis. Opinan que la reducción en la mortalidad de la NPC se debe a las mejoras en el tratamiento de esta enfermedad, así como a la introducción del tratamiento antirretroviral y profilaxis frente a esta infección.

Schwartländer B *et al*⁷¹ analizaron retrospectivamente la tendencia de las enfermedades diagnósticas de SIDA en 6.932 casos SIDA registrados en Alemania durante el periodo 86-91. En los pacientes homo/bisexuales la NPC disminuyó como presentación inicial del SIDA, mientras que las enfermedades por CMV y por micobacterias, la candidiasis esofágica y la toxoplasmosis cerebral aumentaron. En los sujetos que adquirieron la infección a través del uso de drogas inyectadas, únicamente se incrementó significativamente el síndrome caquéctico. A lo largo del periodo de estudio se observó un descenso en el nivel medio de CD4 para aquellos pacientes diagnosticados de infecciones oportunistas. Para los autores, el tratamiento

* Muchos autores han comparado las manifestaciones clínicas asociadas al SIDA, la supervivencia o la mortalidad en varios periodos de tiempo, haciéndolos coincidir con la introducción o mayor disponibilidad

antirretroviral precoz y la profilaxis anti-NPC retrasan la progresión al SIDA alterando el espectro de las manifestaciones clínicas.

Havlik JA *et al*⁷² realizaron un estudio retrospectivo sobre la tendencia temporal de la enfermedad por MAC en 972 pacientes con SIDA, observando un incremento global en la incidencia de esta enfermedad (1985-90). Los autores opinan que el uso de la terapia antirretroviral, la profilaxis frente a la NPC y el tratamiento de otras infecciones oportunistas, llevarían a un aumento en la supervivencia, al grado de inmunodepresión celular, y por consiguiente a un mayor riesgo para el desarrollo del MAC.

Verdejo J *et al*⁷³ en un estudio retrospectivo sobre 583 casos SIDA de Madrid, observaron una disminución de la tuberculosis extrapulmonar y un aumento de la NPC como enfermedades indicativas de SIDA, al comparar los casos de SIDA diagnosticados entre 1983 y 1988 con los del periodo 89-91. Los autores señalan la utilidad y necesidad de los estudios descriptivos para valorar los cambios en las manifestaciones clínicas asociadas al SIDA.

En Toronto, Chien SM *et al*⁷⁴ compararon los motivos de admisión hospitalaria de los pacientes VIH positivos entre 1986-89 vs. 1989-90. El criterio que definió la división de esos periodos fue la aplicación sistemática de la pentamidina como profilaxis primaria frente a la NPC a mediados de 1989. Observaron una disminución significativa de la NPC como motivo de admisión hospitalaria, en particular de las recurrencias, y un aumento de la retinitis por CMV, linfoma del SNC y de la neumonía bacteriana.

En un estudio de similares características, Soriano V *et al*⁷⁵ compararon las causas por las cuales los pacientes infectados por el VIH habían sido hospitalizados en el año 1989 vs. 1992. Observaron que como motivo de ingreso disminuyeron las debidas a la NPC, tuberculosis extrapulmonar, toxoplasmosis cerebral, candidiasis esofágica y SK, y aumentaron el MAC y el CMV. En los dos periodos las neumonías bacterianas fueron la principal causa de ingreso, aunque se dio en menor proporción durante 1992. Los autores opinan que la prevención de algunas infecciones

de los diferentes tratamientos y profilaxis. Esto es lo que Hessel NA *et al* definieron como efecto periodo.

oportunistas está permitiendo que procesos hasta ahora poco frecuentes adquieran mayor relevancia.

Wall PG *et al*⁷⁶ estudiaron la tendencia de la NPC como enfermedad diagnóstica de SIDA entre 1989 y 1992 en el Reino Unido. Esta enfermedad sufrió una disminución a lo largo de ese periodo, más marcada en aquellos pacientes que conocían su condición de infectados, ya que tuvieron más posibilidades de haber recibido profilaxis y por tanto beneficiarse de ella.

Pitkin AD *et al*⁷⁷ compararon las enfermedades respiratorias que desarrollaron 72 pacientes homosexuales VIH positivos en 1986-87 con las de 122 pacientes pertenecientes a la misma categoría de transmisión entre 1990-91. Observaron que la NPC disminuyó en el segundo periodo, aumentando la bronquitis y neumonía bacteriana. En el primer periodo ningún sujeto había recibido ZDV o profilaxis anti-NPC, mientras que en el periodo 90-91 el 50% recibió algún tipo de profilaxis (pentamidina o cotrimoxazol) junto con la ZDV en algunos de ellos.

Montaner JSG *et al*⁷⁸ sobre 6.641 casos de SIDA diagnosticados en Canadá entre 1981-91, observaron una disminución en las tasas de incidencia del SK y de la NPC, y un aumento del MAC, candidiasis esofágica, CMV y del síndrome caquético. Los autores del artículo reflexionan sobre la necesidad de que los profesionales sanitarios estén alerta frente a la aparición de otras enfermedades oportunistas y las incluyan en sus diagnósticos diferenciales.

En San Francisco, Katz MH *et al*⁷⁹ analizaron la tendencia de las enfermedades oportunistas entre 1.115 pacientes diagnosticados de SIDA entre 1981-90 y que fallecieron antes de 1993. Observaron una disminución en la ocurrencia global de la NPC y del SK, y un aumento del MAC y CMV. Sugieren que la disminución del SK puede estar relacionada con el descenso de un cofactor etiopatogénico ambiental o por infraregistro, y la disminución de la NPC con el uso de la profilaxis específica.

Klatt EC *et al*⁸⁰ en un estudio de 565 autopsias, compararon las causas por las cuales habían fallecido los pacientes enfermos de SIDA entre dos periodos: 1982-88

vs. 1989-93, y en los tratados con terapia antirretroviral vs. no tratados. Encontraron que la frecuencia de la NPC como motivo de muerte disminuía en el segundo periodo, mientras que las infecciones fúngicas (criptococosis, candidiasis y aspergilosis) y las encefalopatías (multifocal progresiva, aguda hemorrágica y la relacionada con el VIH) aumentaron. En el grupo que recibió tratamiento antirretroviral la NPC era menos común como causa de muerte, mientras que las encefalopatías se dieron con mayor frecuencia. Los autores sugieren que la efectividad en el tratamiento o prevención específica de una enfermedad oportunista, facilita el desarrollo de otras.

En España Riera M *et al*¹ en 379 pacientes con SIDA, compararon la frecuencia de las enfermedades oportunistas indicativas de SIDA entre 1986-89 vs. 1990-92 y la incidencia de aquellas que surgieron en algún momento de su evolución. El criterio utilizado para establecer esos periodos fue el año en el que comenzaba a utilizarse sistemáticamente la ZDV en los sujetos asintomáticos con CD4 < 500, y la profilaxis anti-NPC en aquellos con CD4 < 200. Observaron una disminución en el nivel medio de CD4 al diagnóstico del SIDA en el segundo periodo. Como manifestación inicial de SIDA disminuyó la tuberculosis extrapulmonar y aumentaron, aunque no significativamente, la NPC, el síndrome caquético, el MAC, el CMV, la LMP, la criptococosis y la criptosporidiosis. Tras el diagnóstico del SIDA las tasas de incidencia disminuyeron para la tuberculosis extrapulmonar y aumentaron para la NPC y la candidiasis esofágica.

Delmas MC *et al*² sobre 43.198 casos de SIDA diagnosticados en 9 países europeos entre enero del 88 y junio del 92, observaron una disminución en la proporción de la NPC como manifestación inicial de SIDA a lo largo de ese periodo. Este descenso no fue observado en todos los países, ni entre las distintas categorías de transmisión, señalando los autores que estas discrepancias fueron debidas al diferente manejo médico y atención que recibían los pacientes infectados por el VIH en Europa.

Selik RM *et al*³ estudiaron la tendencia en la frecuencia de enfermedades infecciosas y tumores de más de 100.000 pacientes fallecidos en los Estados Unidos entre 1987 y 1992, y en cuyos certificados de defunción aparecía la infección VIH como causa subyacente de muerte. Observaron una disminución en el porcentaje de

la NPC (que pasa a ser la segunda causa de muerte), criptococosis, candidiasis invasiva, y un incremento del MAC, CMV, LNH, LMP, septicemia, neumonía bacteriana y tuberculosis. Los autores sugieren la influencia de las profilaxis frente a determinadas enfermedades oportunistas sobre las tendencias observadas.

Por último, diversos estudios señalaban que el aumento en la supervivencia de los pacientes con infección VIH/SIDA debido a la terapia antirretroviral y a la profilaxis frente a la NPC, incrementaba el riesgo para el desarrollo de otras enfermedades oportunistas asociadas a una mayor disfunción del sistema inmunológico, como el linfoma no Hodgkin,⁸⁴ las enfermedades causadas por el citomegalovirus⁸⁵ y el *Mycobacterium avium complex*.⁸⁶ Algunos autores además, opinaban que no podía descartarse un papel directo de la terapia antirretroviral en la patogénesis de alguna de estas enfermedades.⁸⁴

II.A.2. Mortalidad y supervivencia

II.A.2.1. Efecto del tratamiento antirretroviral y de la profilaxis anti-NPC sobre la supervivencia de pacientes VIH/SIDA

Lemp GF *et al*⁸⁷ en 4.323 casos de SIDA diagnosticados entre julio del 81 y diciembre del 87 y seguidos hasta diciembre de 1988, observaron un incremento en la mediana de supervivencia a lo largo del tiempo: de 10 meses en 1981 se pasó a 15,6 meses en 1987. La mediana y proporción acumulada de supervivencia al año para los pacientes que recibieron ZDV fueron de 21,3 meses y del 84%, mientras que para aquellos que no recibieron tratamiento fueron de 14 meses y del 56% respectivamente.

Peters BS *et al*⁷⁰ valoraron los cambios en la supervivencia de 347 casos de SIDA seguidos en un centro hospitalario entre 1982 y 1989. La mediana de supervivencia aumentaba de 10 meses en el periodo 84-86 a 20 meses en 1987. Para los pacientes con NPC en cualquier momento de su evolución, la mediana fue de 11 meses para los casos diagnosticados con anterioridad a 1987 frente a los 23 meses para los casos posteriores a esa fecha. Con relación al SK las medianas fueron de 6-

12 meses en 1984-1986 y de 18 meses en 1987. Los pacientes que tomaron ZDV tuvieron una supervivencia de 24 meses comparada con los 7 meses en los que no la tomaron. La NPC cayó como causa de muerte, del 46% en 1986 pasó a representar el 3% en 1989, mientras que el SK y los linfomas aumentaron.

Moore RD *et al*⁸⁸ observaron en 1.028 pacientes diagnosticados de SIDA entre 1983 y 1989, un aumento de la supervivencia para aquellos que recibieron tratamiento con ZDV. La mediana de supervivencia fue de 770 días para los que tomaron ZDV frente a los 190 días en aquellos que no la tomaron. Además la mortalidad fue menor entre los homosexuales respecto a los UDVP y en los hombres con relación a las mujeres, que los autores justifican por la mayor probabilidad que tuvieron estos de recibir tratamiento antirretroviral.

Graham NMH *et al*⁸⁹ valoraron en 2.548 hombres homosexuales VIH positivos pertenecientes al estudio MACS, si la ZDV y/o la profilaxis anti-NPC prolongaban la supervivencia de los pacientes cuando eran administrados antes de que desarrollasen SIDA. El periodo de estudio fue desde octubre del 86 hasta abril de 1991. El uso de la ZDV (junto con la profilaxis) disminuía la mortalidad a los 6, 12, 18 y 24 meses de seguimiento, pero la ZDV sola no reducía el riesgo a los 24 meses. La profilaxis anti-NPC también disminuyó significativamente la mortalidad a los 18 y 24 meses de seguimiento.

Vella S *et al*⁹⁰ compararon la supervivencia de los pacientes diagnosticados de SIDA (julio del 87-marzo del 88), tratados (n=159) y no tratados con ZDV (n=112). El estudio se cerró en septiembre del 90. La mediana y la probabilidad acumulada de supervivencia a los 2 años en los pacientes que recibieron ZDV fueron de 21,2 meses y del 46%, mientras que en el grupo de no-tratamiento fue de 9.6 meses y del 21% respectivamente.

Chaisson RE *et al*⁹¹ valoraron el impacto de la profilaxis anti-NPC en una cohorte de 1.048 pacientes con avanzado estado de la infección VIH/SIDA, pertenecientes al Zidovudine Epidemiology Group, y que iniciaron tratamiento con ZDV entre abril del 87 y abril del 88. El periodo de seguimiento fueron dos años. Objetivaron una reducción del riesgo de muerte significativa (RR=0,55 y RR=0,42) para los sujetos que habían recibido profilaxis con pentamidina y cotrimoxazol

respectivamente, durante más del 50% del tiempo de su seguimiento.

En España, Buirra E *et al*² analizaron el efecto de la ZDV sobre la supervivencia en una cohorte de 629 pacientes con SIDA: 254 diagnosticados entre 1981-87 y seguidos hasta febrero del 88 que nunca recibieron ZDV, y el otro grupo (n=375) diagnosticados entre 1988 y julio del 90 y seguidos hasta diciembre del 90, que recibieron ZDV al menos durante 3 meses. La probabilidad acumulada de supervivencia al año fue del 89% para el grupo tratado y del 59% para los no tratados, a los 2 años fue del 69% y 48%, y a los 3 años del 55% y 40% respectivamente. Los autores concluyeron que el beneficio de la ZDV sobre la supervivencia podría llegar a ser de al menos 3 años.

En el estudio citado anteriormente de Ragni MV *et al*⁹ realizado en una cohorte de hemofílicos con conocida fecha de seroconversión al VIH, observaron que la mediana de supervivencia fue mayor para los pacientes que recibieron ZDV, en conjunto de 2,1 años, comparado con los 6 meses en aquellos que no fueron tratados.

Osmond D *et al*³ analizaron y compararon la supervivencia de 761 pacientes VIH/SIDA en los siguientes periodos: a) 1983-noviembre del 86; b) noviembre de 1986-noviembre del 88; y c) noviembre de 1988-1993. En conjunto no observaron cambios significativos en la mediana de supervivencia a lo largo del tiempo, pero sí cuando el punto de inicio del análisis fue el tener unos CD4 >200. En los pacientes con un diagnóstico de NPC se vio una ganancia de la supervivencia de 9,5 meses al comparar los distintos periodos. En aquellos que recibieron profilaxis anti-NPC y tratamiento antirretroviral la mortalidad se redujo un 34%, mientras que no fue significativo para los que sólo recibieron antirretrovirales.

Lundgren JD *et al*⁴ examinaron en 3.171 pacientes con SIDA que habían sobrevivido al menos 1 mes, y que nunca recibieron ZDV antes de desarrollar SIDA, cual era el efecto a largo plazo de la ZDV sobre la supervivencia. Durante los dos primeros años se evidenció una disminución significativa del riesgo de muerte en los sujetos que recibieron ZDV respecto a los no tratados, pero en el tercer año, además de no observarse beneficio alguno, el riesgo fue mayor. Los autores explican este último resultado como consecuencia del mayor deterioro de la función

inmune en estos sujetos, debido a la propia historia natural de la enfermedad, y señalaron el efecto limitado y transitorio de la ZDV.

Saah AJ *et al*⁶⁴ analizaron en 2.168 pacientes VIH del estudio MACS cuales eran los factores que influían en la supervivencia. Además de la edad y los CD4 al diagnóstico del SIDA, observaron que la profilaxis anti-NPC y el tratamiento con ZDV se asociaban con una reducción de la mortalidad del 40% y 50% respectivamente, cuando eran iniciados después del diagnóstico del SIDA. Para los pacientes con SIDA que recibieron antirretrovirales antes de desarrollar la enfermedad, la reducción del riesgo de muerte fue del 26%, aunque estadísticamente no significativa. Además, la supervivencia en estos pacientes fue más corta (unos 6 meses) que la de aquellos que recibieron los tratamientos una vez declarada la enfermedad. Los autores concluyeron que el efecto y beneficio de la ZDV sobre la supervivencia es transitorio.

II.A.2.2. Tendencia de la mortalidad y supervivencia en pacientes VIH/SIDA. Efecto periodo

Ming X *et al*⁶⁵ utilizaron los informes de muerte registrados en los CDC entre el 1^{er} trimestre del 83 y 1^{er} trimestre del 91 en los que figuraba un diagnóstico de SIDA. Observaron en los homosexuales una reducción de la mortalidad del 13% anual para la NPC y del 7% para el resto de las enfermedades oportunistas. La mediana de supervivencia de la NPC en esa categoría de transmisión fue de 10 meses en el periodo 83-85, 15 meses entre 1986-87, y de 21 meses para los casos de SIDA diagnosticados entre 1988-90. Para el resto de los eventos (excluido el SK) fueron de 7,8, y 10 meses respectivamente. A partir de 1987 la reducción de la mortalidad por la NPC fue del 28% en los UDVP y del 40% en los homosexuales.

Whitmore-Overton SE *et al*⁶⁶ en 3.984 casos de SIDA diagnosticados antes de septiembre del 90, encontraron un incremento en la mediana de supervivencia de 9 meses para aquellos pacientes que fueron diagnosticados después del 86.

Jacobson LP *et al*⁶⁷ en una cohorte de 2.647 pacientes del estudio MACS, valoraron los cambios en la supervivencia de los sujetos que desarrollaron SIDA entre 1984 y 1991. La mediana de la supervivencia fue de 11.6 meses para los casos SIDA

de 1984-85, subió a 19.5 meses en los de 1988-89, y disminuyó a 17,2 meses en 1990-91. La tendencia variaba en función de la enfermedad oportunista con la que debutaron los pacientes: para la NPC la tendencia fue significativamente hacia un pronóstico más favorable a lo largo del periodo de estudio, mientras que para el resto de los eventos no se evidenció mejoría significativa.

Miles SA *et al*⁹⁸ estudiaron la supervivencia de 698 pacientes con SK como enfermedad indicativa de SIDA (1981-1990), seguidos hasta agosto del 91. Respecto al periodo 81-83, la reducción de la mortalidad fue del 47% para los casos diagnosticados en el 87 y del 65% en el 88-90. Estos autores señalan que además de la ZDV, el mejor cuidado y atención suministrada a estos pacientes contribuyeron a disminuir su mortalidad.

Blum S *et al*⁹⁹ examinaron la supervivencia en 23.324 casos de SIDA informados al Departamento de Salud de New York entre 1980- junio del 89, seguidos hasta diciembre del 90. Observaron una mejora de la supervivencia a lo largo del tiempo: de 11.5 meses en el periodo 80-junio del 86 se incrementó a 16.4 meses entre marzo del 88-junio del 89. La mortalidad fue menor en los homosexuales respecto a los UDVP, y en los varones con relación a las mujeres. En opinión de los autores, estas diferencias fueron debidas al desigual acceso a los servicios sanitarios de esas dos subpoblaciones.

Luo K *et al*¹⁰⁰ analizaron retrospectivamente la supervivencia en 3.204 pacientes diagnosticados de SIDA en Australia con anterioridad a 1991 y que fueron seguidos hasta noviembre del 93. El pronóstico de los sujetos diagnosticados desde el 87 fue mejor que aquellos diagnosticados antes de esa fecha. El uso más generalizado de la ZDV a partir de entonces, las mejoras en las profilaxis, diagnóstico y tratamiento de algunas enfermedades oportunistas, así como la nueva revisión de la definición de SIDA por parte de los CDC permitiendo el diagnóstico presuntivo y por tanto una detección más temprana de algunos procesos, son los principales argumentos que esgrimen los autores para justificar estos cambios.

Coincidiendo con la introducción de la ZDV y de la profilaxis anti-NPC, diversos estudios describieron mejoras en el pronóstico de los pacientes con SIDA a lo largo del tiempo, principalmente cuando la enfermedad indicativa fue la NPC.^{101,102}

En el artículo de Riera M *et al*⁸¹ se observó un incremento no significativo en la supervivencia de los pacientes que fueron diagnosticados de SIDA entre 1990 y 1992 con respecto a 1986-89, coincidiendo con la implantación de la ZDV en los pacientes VIH asintomáticos con CD4 < 500 y de la profilaxis anti-NPC cuando la cifra de CD4 caía por debajo de los 200.

En una muestra pequeña (n=71), Dorrell L *et al*¹⁰³ describieron una mejoría en la mediana de supervivencia de los pacientes diagnosticados de SIDA después de 1987, coincidiendo con la introducción de la ZDV, pasando de menos de 6 meses hasta los 24 meses.

II.B. ESTUDIOS OBSERVACIONALES PUBLICADOS DESDE 1996 HASTA JUNIO DE 2000

II.B.1. Morbilidad

II.B.1.1. Efecto del tratamiento antirretroviral y de la profilaxis anti-NPC sobre la progresión al SIDA y sus manifestaciones clínicas

Jones JL *et al*¹⁰⁴ evaluaron la incidencia de la toxoplasmosis cerebral (enero-1990-agosto del 95) y los factores relacionados con ella, en 15.319 pacientes del Adult/Adolescent Spectrum of Diseases Group. Observaron un incremento significativo en la incidencia de esta enfermedad en los UDVP, mientras que en el resto de las categorías de transmisión no evidenciaron ninguna tendencia. El uso del cotrimoxazol o de la dapsona para la profilaxis frente al NPC, se asoció con una disminución del riesgo para el desarrollo de la toxoplasmosis cerebral, aunque con este último fármaco la reducción fue estadísticamente no significativa.

Joffe MM *et al*¹⁰⁵ valoraron el efecto de la ZDV sobre el desarrollo del SK en 1.847 pacientes del estudio MACS (1986-noviembre del 92). El riesgo relativo entre los sujetos que habían sido tratados con ZDV respecto a los no tratados fue de uno, es decir, que la zidovudina no influyó en la incidencia de este tumor.

Egger M *et al*¹⁰⁶ examinaron las tendencias en la progresión al SIDA y la supervivencia en una cohorte de 5.176 pacientes pertenecientes al Swiss HIV Cohort Study, según el periodo en el que los sujetos se incorporaron al estudio (1988-96). Asimismo valoraron la influencia del tratamiento antirretroviral sobre estos resultados. Respecto a 1988-90, observaron una disminución significativa del riesgo al SIDA del 18% en el periodo 91-92, 23% en el 93-94 y del 73% en el 95-96. Respecto a los no tratados, observaron una reducción de la progresión al SIDA en función de la intensidad del tratamiento antirretroviral recibido. Cuando el punto de partida del seguimiento fue la fecha de enrolarse en el estudio, la monoterapia se asociaba con un incremento del riesgo, mientras que la biterapia y la triple terapia lo disminuían. Si el punto de inicio era cuando los pacientes tenían unos CD4 < 200, en los tres tipos de

tratamiento se observó una reducción del riesgo: 16% para la monoterapia, 24% para la biterapia y del 42% para el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).

Baldeweg *et al*¹⁰⁷ analizaron retrospectivamente si el uso de ZDV, DDI, DDC y el d4T, tuvieron algún impacto sobre la incidencia de las enfermedades del SNC en 1.109 pacientes con SIDA seguidos en una unidad hospitalaria (1991-1994). Únicamente la ZDV se asociaba con una reducción en el riesgo de presentarse cualquiera de esas enfermedades, y en particular, del complejo demencia-SIDA, la LMP, la toxoplasmosis cerebral y no significativamente del linfoma cerebral primario. Observaron que el efecto de la ZDV era tiempo dependiente, con una disminución de su eficacia del 21% cada 6 meses, no obteniéndose un beneficio significativo más allá de los 18 meses de tratamiento.

Uno de los estudios de mayor trascendencia que ha constatado el beneficio de las nuevas combinaciones de tratamiento fue el de Palella FJ *et al*.¹⁰⁸ Estos autores analizaron los cambios en las tasas de mortalidad y de las enfermedades oportunistas entre enero de 1994 y junio del 97, en una cohorte de 1.255 pacientes pertenecientes al HIV Outpatient Study que estaban gravemente inmunodeprimidos (CD4 < 100). Objetivaron una disminución en la incidencia de cualquier enfermedad indicativa de SIDA, que de 50 casos por 100 pacientes/año en 1994 pasó a 28,6 en 1996. En conjunto, la NPC, el MAC y la retinitis por CMV disminuyeron un 83% en el segundo trimestre de 1997 respecto a 1994. La reducción más marcada en la incidencia global de las infecciones oportunistas ocurrió en el último año del análisis, paralelo al incremento en la frecuencia de uso de los inhibidores de la proteasa. En 1994 el 25% de los pacientes utilizaron combinación con dos o más fármacos antirretrovirales frente al 94% en 1997, y a mediados del 95 sólo en el 2% de los casos los inhibidores de la proteasa formaron parte de esa combinación, frente al 84% en junio del 97. Así mismo observaron que el beneficio sobre la morbimortalidad aumentaba conforme el régimen terapéutico utilizado era más potente, íntimamente ligado con la mejoría en los parámetros virológicos e inmunológicos. Respecto a los no tratados, el riesgo de padecer alguna de las tres infecciones oportunistas señaladas previamente se reducía un 47% para los pacientes que utilizaron la monoterapia, un 58% para los que utilizaron la combinación de varios análogos de nucleósidos y un 77% en los sujetos con TARGA. No existieron diferencias significativas cuando se compararon las tasas

de incidencia entre los sujetos que recibieron tratamiento combinado que no incluía los inhibidores de la proteasa con respecto a aquellos que recibieron monoterapia, pero sí cuando se compararon ambos esquemas de tratamiento con el TARGA, con un menor riesgo para este último.

En un estudio reciente, Moore RD *et al*¹⁰⁹ observaron en una cohorte de 3.211 pacientes VIH positivos con CD4 < 500, en su mayoría afro-americanos y en más del 50% de los casos UDVP, una disminución en la incidencia global para el conjunto de las enfermedades oportunistas (de 23,7 eventos por 100 pacientes/año en 1994 se pasó a 14 eventos en 1998), y para la mayor parte de los eventos, a excepción del linfoma, síndrome consuntivo y carcinoma de cérvix que prácticamente no sufrieron cambios. Objetivaron que estos descensos fueron debidos al uso de la terapia combinada, y en particular del TARGA. Respecto a los no tratados, el riesgo de presentarse un evento oportunista o la muerte para los sujetos que recibieron biterapia o triple terapia (incluyendo un inhibidor de la proteasa), fue del 0,74 y 0,66. La monoterapia también mostraba un efecto protector, pero no significativo.

II.B.1.2. Tendencia de las enfermedades oportunistas asociadas al SIDA. Efecto periodo

Moore RD *et al*,¹¹⁰ en una cohorte de 1.246 pacientes VIH/SIDA, compararon las tasas de incidencia de las enfermedades oportunistas entre 1989-92 y 1993-abril del 95. Observaron un descenso significativo para la meningitis criptocócica y para el segundo episodio de NPC. Objetivaron una reducción del riesgo para: a) la candidiasis esofágica y la criptococosis en los pacientes que habían recibido fluconazol (RR=0,61 y 0,45); b) para el primer y segundo episodio de NPC en aquellos que utilizaron el cotrimoxazol (RR=0,55 y 0,33); y c) para el MAC en los individuos bajo tratamiento con rifabutina (RR=0.37).

Porter K *et al*¹¹¹ examinaron si hubo cambios en la condición inicial diagnóstica de SIDA antes de la introducción de los tratamientos y profilaxis, en 9.653 casos de SIDA informados a varios centros de vigilancia epidemiológica (1982-septiembre del 94). A partir de 1988, la NPC y la criptosporidiosis disminuyeron, mientras que

aumentaron significativamente el síndrome caquético, la LMP, el MAC y la tuberculosis pulmonar. El incremento del MAC y el LNH fue proporcional a la disminución de la NPC. Para los pacientes que conocían su condición de infectados, y por tanto tuvieron más opciones de recibir tratamiento, era más probable un diagnóstico de candidiasis esofágica, síndrome caquético, MAC, CMV, LMP y criptosporidiosis, mientras que la NPC y la tuberculosis pulmonar fueron más frecuentes en los que no conocían su seropositividad.

Castilla J *et al*¹² observaron variaciones en la frecuencia de las enfermedades indicativas de 22.894 casos de SIDA informados al Centro Nacional de Epidemiología entre 1983-93. La tendencia fue decreciente significativamente para la candidiasis invasiva, herpes muco-cutáneo crónico, tuberculosis extrapulmonar, isosporidiosis, NPC, complejo demencia-SIDA, síndrome caquético y septicemia por *Salmonella no typhi*, mientras que fue creciente para la LMP, el MAC, y no significativamente para el CMV. En opinión de los autores, este estudio muestra una reducción principalmente de aquellas enfermedades para las cuales existían pautas recomendadas de profilaxis primarias durante el periodo analizado.

Buirá E *et al*¹³ estudiaron en 1.187 pacientes diagnosticados de SIDA y seguidos en una Unidad Hospitalaria de Barcelona (1985-92), los cambios y tendencias en el tiempo de las enfermedades oportunistas surgidas en cualquier momento de su evolución. Dividieron arbitrariamente la cohorte en tres periodos coincidiendo con la introducción de los tratamientos antirretrovirales y de las profilaxis: a) 1985-87, se introdujo la ZDV para los pacientes con SIDA; b) 1988-90, se instauró la profilaxis primaria y secundaria frente al NPC y la toxoplasmosis cerebral; y c) 1991-92, se inicia el tratamiento precoz con ZDV en los pacientes VIH asintomáticos con CD4 < 500. Observaron un descenso en el porcentaje global de la tuberculosis extrapulmonar, NPC, toxoplasmosis cerebral y candidiasis esofágica, mientras que la prevalencia del CMV y MAC permanecían sin cambios. El sarcoma de Kaposi y el LNH como forma de presentación experimentaron también una ligera reducción, y el síndrome caquético un incremento.

En un estudio retrospectivo multicéntrico europeo, Hermans P *et al*¹⁴ observaron una disminución en la incidencia del SK como presentación inicial de

SIDA en 6.546 casos diagnosticados entre 1979 y 1989, pero no un descenso en los pacientes con SIDA que desarrollaban esta neoplasia en algún momento de su evolución.

Sin embargo Dore GJ *et al*¹⁵ en una cohorte de 2.580 pacientes con SIDA (1983-94), observaron que el porcentaje de sujetos que desarrollaron SK disminuyó (como 1^{er} evento o posterior), pasando del 43% en el periodo 83-87 al 21% en el 91-94. En opinión de los autores, este descenso sugiere la disminución en la prevalencia o en la virulencia del cofactor asociado a esta enfermedad.

En Alemania, Brodt HR *et al*¹⁶ en una cohorte de 1.003 pacientes VIH/SIDA homo/bisexuales del Frankfurt AIDS Cohort Study con CD4 < 200, encontraron una tendencia decreciente en las tasas de incidencia para el conjunto de todas las enfermedades oportunistas (de 143,5 eventos por 100 personas/año en 1992 se pasó a 38,3 eventos en el 96), y en particular de la NPC, candidiasis esofágica, enfermedad por CMV, SK, toxoplasmosis cerebral y LNH. El MAC aumentó hasta 1994 para posteriormente disminuir y la tuberculosis se mantuvo sin cambios. Paralelamente analizaron la utilización de los diferentes tratamientos y profilaxis observando un incremento en el uso de la doble y triple terapia en los últimos años de ese periodo.

Low N *et al*¹⁷ evaluaron en 6.052 pacientes VIH/SIDA del Swiss HIV Cohort Study (1987-95), la tendencia, supervivencia y factores de riesgo para el desarrollo del MAC. La proporción del MAC como enfermedad indicativa de SIDA aumentó significativamente, pasando del 1,7% en 1987-89 al 7,3% en 1993-95. Para los sujetos con CD4 < 100, la probabilidad acumulada a los 2 años de desarrollar MAC se incrementaba significativamente con el tiempo, que los autores relacionaron con la mayor inmunodepresión de los pacientes que entraron en el estudio en los últimos años.

Carré N *et al*¹⁸ en una cohorte de 616 pacientes VIH positivos con conocida fecha de seroconversión reclutados desde 1983 y seguidos hasta enero del 95, encontraron una tendencia decreciente no significativa en el riesgo de desarrollar SIDA desde 1991, para los sujetos que adquirieron la infección a través de relaciones homosexuales o heterosexuales, pero no en los UDVP. Estas diferencias

lo relacionan con variaciones en la accesibilidad a los tratamientos y cuidados de salud en general: la ZDV fue utilizada antes de 91 por el 11% de sus pacientes con CD4 < 200 pertenecientes a la categoría de transmisión sexual frente al 0% en los UDVP, y se incrementaba al 53% y 14% respectivamente después del 92. También observaron una disminución no significativa de la NPC como enfermedad indicativa de SIDA.

Franceschi S *et al*¹⁹ a través de los datos facilitados por los sistemas de vigilancia europeos y de los Estados Unidos, observaron un descenso del SK como diagnóstico inicial de SIDA en el periodo 87-94.

El estudio francés de Mouton *et al*²⁰ que agrupa 7.749 pacientes atendidos en varios centros hospitalarios entre septiembre del 95 y octubre del 96, objetivó una caída en el número de nuevos casos de SIDA del 35%, coincidiendo con el aumento del número de pacientes que recibían tratamiento antirretroviral, incluyendo el TARGA.

En España, desde el Centro Nacional de Epidemiología²¹ se ha informado sobre una tendencia decreciente de los nuevos casos de SIDA que se inició en 1995, con caídas respecto a 1994 del 2,5%, 6,7% en el 96 y 25,6% en el 97, observándose en este último año y por primera vez, una disminución en todas las categorías de transmisión.

Dore GJ *et al*²² en 2.580 pacientes diagnosticados de SIDA pertenecientes al Australian AIDS Cohort (1983-94), compararon la incidencia de las enfermedades oportunistas surgidas tras el diagnóstico del SIDA dividiendo la muestra en tres subcohortes de acuerdo a la introducción del tratamiento antirretroviral y de la profilaxis anti-NPC: 83-87, 88-90 y 91-94. Observaron una disminución en el nivel medio de CD4 al diagnóstico del SIDA con el tiempo. El riesgo acumulado a los dos años para desarrollar NPC en los pacientes diagnosticados de SIDA entre 1983-87 fue de 70% y para el SK del 48%, que disminuyeron al 48% y 32% respectivamente en los sujetos diagnosticados en el periodo 91-94. Por el contrario, el riesgo para el MAC se incrementaba del 47% al 50%, para el CMV del 34% al 40% y para la candidiasis esofágica del 26% al 33%. Aunque no significativamente, disminuyeron otras enfermedades oportunistas como el complejo demencia-SIDA, la criptococosis y la toxoplasmosis cerebral, mientras que el LNH mostraba una tendencia creciente.

Sin embargo, Wallace JM *et al*¹²³ en una cohorte de 1.130 pacientes VIH, observaron un aumento en la incidencia de la NPC entre 1988 y marzo del 94 (incluyendo recidivas), a pesar del elevado número de pacientes que utilizaban la profilaxis frente a esta enfermedad. Los autores sugieren que la progresiva deplección de los CD4 fue la principal causa del fracaso de la profilaxis anti-NPC.

Saillour F *et al*¹²⁴ observaron en 3.525 pacientes VIH pertenecientes al Aquitaine Cohort, un incremento en la incidencia del primer episodio de CMV entre 1987 y 1993, coincidiendo con un número creciente de pacientes bajo tratamiento con ZDV: de 7,5% en 1987 al 17,2% en 1993.

Mocroft A *et al*¹²⁵ en una muestra de 4.883 pacientes VIH/SIDA atendidos en el Hospital de Chelsea (1982-julio del 95) y en el Royal Free Hospital de Londres (1986-agosto del 94), observaron una disminución en la incidencia de la NPC coincidiendo con la introducción de la profilaxis anti-NPC, pero sólo en aquellos pacientes que mantuvieron unos CD4 >100. Por el contrario, el MAC experimentó un incremento en los últimos años de seguimiento.

Detels R *et al*¹²⁶ analizaron en una cohorte de 536 homosexuales pertenecientes al estudio MACS en los que se conocía la fecha de seroconversión, las tasas de progresión al SIDA y a muerte, comparando distintos periodos de seguimiento que coincidían con la disponibilidad de diferentes opciones terapéuticas: a) 1984-90, la mayor parte de los pacientes no recibieron tratamiento; b) 1990-93, se disponía de la monoterapia; c) 1993-julio95, biterapia; y d) julio95-julio97, del TARGA. Tomando de referencia el periodo 90-93, observaron un aumento del riesgo de desarrollar SIDA para los sujetos seguidos antes del 90, y una reducción significativa para los enfermos seguidos entre julio del 95 y julio del 97. No encontraron un beneficio en el periodo inmediatamente anterior (1993-julio95), cuando comenzaba a utilizarse la combinación con análogos de nucleósidos, porque las diferencias entre ambos periodos con relación al porcentaje de uso de este tratamiento fueron pequeñas.

En un estudio de cohortes retrospectivo, Forrest DM *et al*¹²⁷ valoraron la evolución en la incidencia de las enfermedades indicativas de SIDA en 2.533 pacientes VIH positivos participantes en el British Columbia Drug Treatment

Program y a quienes se les prescribió algún tratamiento antirretroviral (enero del 94-diciembre del 96). Las tasas de incidencia de las enfermedades oportunistas diagnósticas de SIDA disminuyeron con el tiempo, alcanzando su valor más bajo en los últimos meses: de 80 casos por 1.000 pacientes tratados en el primer semestre del 94, se pasó a 22 casos en el último semestre del 96. Hubo una disminución significativa para la mayoría de los eventos: NPC, SK, candidiasis esofágica, síndrome caquético, demencia-SIDA y LMP, excepto para el MAC, CMV y herpes muco-cutáneo crónico. Estos descensos, explican los autores, coinciden con la introducción de nuevos agentes antirretrovirales y más amplio uso del tratamiento combinado, especialmente a partir del 95. Sin embargo no encontraron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que debutaron con las distintas enfermedades indicativas de SIDA durante ese periodo.

Gebhardt M *et al*¹²⁸ extrayendo datos de 4.915 pacientes del Swiss HIV Cohort Study (con CD4 < 200 o que en estadio B), construyeron un modelo matemático para estimar la incidencia esperada de casos SIDA entre 1994 y 1996 en ausencia de terapia combinada y la compararon con la incidencia observada. El uso de la terapia combinada (2 o más fármacos antirretrovirales) fue del 6% en 1994, 13% en el 95 y 48% en el 96. Concluyeron que cerca del 50% del descenso observado en los casos SIDA informados al sistema de vigilancia nacional suizo entre 1995 y 1996 respecto a los años previos, fue atribuible a la introducción del tratamiento combinado.

En Estados Unidos, Fleming PL *et al*¹²⁹ observaron una estabilización en la incidencia de los casos SIDA registrados en el CDC entre 1993 y 1995, y un descenso del 6% en 1996 respecto al 95. Esta disminución se observó para los UDVP y homosexuales, pero no para los pacientes que adquirieron la infección VIH a través de relaciones heterosexuales. También existieron diferencias según la raza y el área geográfica. Por su parte Jacobson MA *et al*¹³⁰ revisando los casos que habían sido notificados hasta entonces, objetivaron una disminución en 1996 de la NPC, MAC y retinitis por CMV como enfermedades indicativas de SIDA del 27%, 30% y 33% respectivamente, respecto a 1994.

Jones JL *et al*¹³¹ examinaron la incidencia anual de las infecciones oportunistas asociadas al SIDA más frecuentes en 15.558 homosexuales y 4.475

UDVP pertenecientes al Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease, así como la tendencia en la prescripción de los tratamientos antirretrovirales y de las profilaxis primarias (1991-96). En los homosexuales observaron un descenso significativo en las tasas de la mayor parte de las enfermedades oportunistas, con excepción de la criptosporidiosis y la neumonía de repetición. En los UDVP, disminuían la NPC, tuberculosis, candidiasis esofágica, criptosporidiosis y herpes simple crónico, mientras que se incrementaba la neumonía recurrente y el MAC, ésta última especialmente a partir del 94. Los autores explican estas tendencias como consecuencia del incremento a lo largo del periodo en la prescripción de las profilaxis anti-NPC, MAC e infecciones causadas por hongos, así como del tratamiento antirretroviral combinado. El distinto comportamiento según el grupo de riesgo traduce diferencias en los cuidados médicos y en la adherencia a los tratamientos. La prescripción de la profilaxis frente al MAC fue del 2% en 1991 y aumentaba al 47% en el 96 para los homo/bisexuales frente al 29% en los UDVP. En este último año el porcentaje de prescripciones de la terapia combinada en los homo/bisexuales era del 52% mientras que en los UDVP fue del 29%. El descenso de la NPC en los homosexuales no fue debido a un aumento en la prescripción de la profilaxis frente a esta enfermedad, ya que se mantuvo constante durante el periodo de estudio, sino a una creciente utilización del cotrimoxazol como fármaco de elección, que pasó del 42% en el 91 al 68% en el 96.

Estos autores analizaron también la incidencia de las neoplasias oportunistas asociadas al SIDA en 19.684 pacientes VIH/SIDA (junio del 94-junio del 97).¹³² El SK y el linfoma cerebral primario (LCP) disminuyeron significativamente a lo largo del periodo de estudio: de 49,9 casos y 8 casos por 1.000 pacientes/año respectivamente en el primer semestre del 94, se pasó a 25,7 y 2,3 eventos por 1.000 pacientes/año en el primer semestre del 97. Paralelamente la prescripción del tratamiento antirretroviral combinado se incrementó del 16% al 57%. Aunque no hubo diferencias significativas en las tasas de descenso para el SK entre los pacientes tratados y no tratados, en aquellos la disminución fue más acusada y rápida, especialmente en el último periodo de seguimiento coincidiendo con el TARGA. De este modo, concluyen los autores, el descenso en parte se debe al efecto del tratamiento antirretroviral enlenteciendo la progresión del VIH.

Pezzotti P *et al*¹³³ en 36.638 casos de SIDA registrados en Italia entre 1982 y 1996, muestra un patrón similar a España excepto que el LNH y la criptococosis extrapulmonar también descendieron en ese periodo, la toxoplasmosis cerebral no disminuyó hasta el 95 y las enfermedades causadas por micobacterias se incrementaron.

Vittinghoff E *et al*¹³⁴ en 622 pacientes homo/bisexuales con conocida fecha de seroconversión pertenecientes al estudio del San Francisco City Clinic Cohort, compararon la tasa de progresión al SIDA (incluido el criterio inmunológico) y a muerte entre 1993-95 y 1996. En 1993 el 22% de los sujetos utilizaban la terapia combinada mientras que en el 96 alcanzaba el 49%. Los inhibidores de la proteasa representaban el 4% en 1995 y aumentaba al 30% en el año siguiente. Observaron una disminución significativa en el riesgo de progresar al SIDA en el 96 respecto al periodo 93-95, que relacionaron con los cambios terapéuticos.

Rabkin CS *et al*¹³⁵ valoraron el impacto del tratamiento antiviral frente al VIH y al CMV sobre la incidencia del SK y del LNH en los participantes de varios ensayos clínicos (ACTG y Studies of Ocular Complications of AIDS). Compararon la incidencia de estas dos neoplasias basados en los periodos de seguimiento de los diferentes estudios, que correspondían con los distintos tratamientos que recibieron los pacientes. En 1987-91 (monoterapia) la incidencia del SK fue de 9,6 eventos por 100 pacientes/año, en 1992-95 (biterapia) de 2,7 y en 1996-97 (inhibidores de la proteasa) de 0,3 eventos por 100 pacientes/año. Para el LNH las tasas fueron de 3,1, 0,6 y 0,4 en cada uno de esos periodos respectivamente, no siendo significativas las diferencias entre los dos últimos.

Jones JL *et al*¹³⁶ extrayendo datos del Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease (1992-97), observaron una menor frecuencia del MAC, tuberculosis y herpes muco-cutáneo crónico como enfermedades diagnósticas de SIDA, y un incremento de la candidiasis esofágica, síndrome caquético, LMP y LNH. Además existían variaciones en el porcentaje de los diferentes eventos oportunistas que se desarrollaron en algún momento de la evolución de los pacientes con SIDA (12.982), de tal manera que la NPC, toxoplasmosis cerebral y tuberculosis extrapulmonar disminuyeron significativamente en ese periodo, mientras que la

neumonía recurrente, la tuberculosis pulmonar y el síndrome caquético aumentaban. En 22.558 pacientes VIH, la tasa de incidencia global de las enfermedades oportunistas asociadas al SIDA disminuyó significativamente: de 273,9 casos por 1.000 personas/año en 1992 se pasó a 147,7 en el 97. Específicamente decrecieron la NPC, MAC, CMV, síndrome caquético, SK, demencia-SIDA, criptococosis, criptosporidiosis, toxoplasmosis cerebral, tuberculosis y el herpes muco-cutáneo crónico. Aunque no fue significativo la tendencia para el conjunto de todo el periodo, la candidiasis esofágica, la neumonía recurrente, la LMP y los linfomas también descendieron, especialmente en el último año. En opinión de los autores, estos cambios son consecuencia de los avances en el manejo terapéutico de estos enfermos. Cuando analizaron el porcentaje de prescripción de los diferentes tratamientos, encontraron que el uso de la triple terapia en los pacientes con CD4 < 500 aumentaba de cero por ciento en 1992 al 40% en el 97. La profilaxis anti-NPC permanecía estable, pero la profilaxis frente al MAC en los sujetos con CD4 < 50 pasaba del 9% en 1992 al 44% en el 97.

Jacobson LP *et al*¹³⁷ en 1.813 homo/bisexuales pertenecientes al estudio MACS (1984-julio del 97), objetivaron un incremento en las tasas de incidencia globales del SK hasta 1994, iniciándose un descenso significativo a partir de entonces. De 25,6 eventos por 1.000 pacientes/año en el periodo 89-95 se pasó a 7,5 en el 96-97, lo que suponía una reducción del 71%. Esta dramática disminución la atribuyen los autores al tratamiento antirretroviral de mayor potencia utilizado en los últimos años. Por el contrario, la incidencia del LNH se incrementó significativamente a lo largo del periodo de estudio, con un promedio anual del 24% desde 1984.

Buchbinder SP *et al*¹³⁸ evaluaron retrospectivamente la incidencia global del SK y de los linfomas en una cohorte de 622 homosexuales con conocida fecha de seroconversión (1990-96). El SK pasó de 3,5 eventos por 100 personas/año en 1993-95 a cero en el 96, mientras que la incidencia de los linfomas permanecía estable. Paralelamente aumentó el uso de la doble terapia y de los inhibidores de la proteasa. Estos últimos fueron empleados por el 4% de los pacientes en 1995 y se incrementó hasta el 39% en el 96. Señalan varias causas para explicar el descenso del SK, como la disminución del virus relacionado con su patogénesis y la eficacia

de los tratamientos de gran actividad antirretroviral. En opinión de los autores, debido a que las alteraciones inmunológicas de los linfomas aparecen años antes de establecer su diagnóstico, es necesario esperar varios años para ver cual es el verdadero impacto que los nuevos tratamientos tienen sobre esta neoplasia.

En España, datos más actuales extraídos del Registro Nacional de SIDA⁶ parecen confirmar la tendencia decreciente en la frecuencia de la candidiasis esofágica, toxoplasmosis cerebral, sarcoma de Kaposi, enfermedades por *Mycobacterium tuberculosis* y NPC, aunque con un ligero incremento en 1997 respecto al 94 de esta última enfermedad, y un aumento de la LMP y el LNH. El MAC y CMV siguen una tendencia ascendente hasta 1996 para comenzar a disminuir en el 97 coincidiendo con la difusión de los inhibidores de la proteasa.

II.B.2. Mortalidad y supervivencia

II.B.2.1. Efecto del tratamiento antirretroviral y de la profilaxis anti-NPC sobre la supervivencia de pacientes VIH/SIDA

El estudio observacional de Graham NMH *et al*¹³⁹ fue uno de los primeros que evaluó el impacto que sobre la historia natural de la infección VIH tuvo la incorporación de los nuevos inhibidores de la transcriptasa inversa y su combinación con ZDV. Estos autores observaron en una cohorte de 1.077 pacientes del estudio MACS que estaban tomando ZDV y que no habían desarrollado SIDA, una reducción significativa del 32% en el riesgo de muerte para los sujetos que cambiaron a monoterapia con DDI o DDC (n=318), y del 45% para aquellos que combinaron alguno de estos fármacos con la ZDV (n=263). Sin embargo en términos absolutos, el incremento en la mediana de supervivencia fue modesto (de 3 a 6 meses), y a largo plazo el resultado era muy pobre. El uso de la profilaxis anti-NPC se asoció igualmente a un menor riesgo de muerte (RR=0.77). Una de las conclusiones de este artículo de gran interés metodológico es que, en opinión de los autores, el ajuste en los modelos multivariantes de supervivencia del tratamiento y de los factores pronósticos como variables dependientes del tiempo, son una de las estrategias más adecuadas para

estimar sin sesgos el efecto de los cambios de tratamientos en los estudios observacionales.

Egger M *et al*¹⁰⁶ examinaron las tendencias en la supervivencia de 5.176 pacientes pertenecientes al Swiss HIV Cohort Study, clasificando a los sujetos según la fecha en la que se incorporaron al estudio. Estos autores objetivaron una progresiva reducción de la mortalidad de la cohorte a lo largo del tiempo. Respecto al periodo 88-90, aquellos que iniciaron el seguimiento en 1991-92 tuvieron un 19% menos riesgo de fallecer, los que lo hicieron en 1993-94 un 26%, y para los pacientes que se incorporaron en 1995-96 la disminución alcanzó el 62%, coincidiendo con la introducción del tratamiento antirretroviral combinado. También analizaron el efecto del tratamiento antirretroviral sobre el riesgo de muerte y encontraron que cuando el punto de partida en el análisis de supervivencia fue la fecha de enrolarse en el estudio, la monoterapia lo incrementaba (aunque no significativamente) y la biterapia y la triple terapia lo disminuían (RR=0,72 y RR=0,35). Si el punto de partida era unos CD4 < 200 o desde el 1^{er} diagnóstico del SIDA, en las tres modalidades de tratamiento se observó una disminución del riesgo de muerte (RR=0,77, RR=0,69 y RR=0,35 respectivamente).

Sin embargo, uno de los estudios más relevantes sobre el beneficio del tratamiento antirretroviral combinado sobre la morbimortalidad, y que ya ha sido mencionado previamente es el de Palella FJ *et al*.¹⁰⁸ Estos autores observaron una disminución de la tasa de mortalidad a partir de 1995: de 29,4 muertes por 100 personas/año en el 95 se pasó a 16,7 en el 96 y a 8,8 en junio del 97. Objetivaron que el riesgo de muerte variaba con relación al tipo de tratamiento antirretroviral empleado, siendo menor para los pacientes con TARGA. Los sujetos que recibieron monoterapia, biterapia y triple terapia presentaron una reducción del riesgo de muerte del 0,52, 0,41 y 0,22 respectivamente frente a los no tratados. Los individuos que tomaban dos o más fármacos antirretrovirales pero que no incluía a los inhibidores de la proteasa, presentaban 1,5 veces mayor riesgo que aquellos en los que sí estaban incluidos, y los pacientes bajo monoterapia tuvieron 1,9 mayor probabilidad de fallecer con respecto a los de la terapia combinada (sin inhibidor de la proteasa) y 3 veces mayor frente a los sujetos con TARGA.

Phillips AN *et al*¹⁴⁰ analizaron la supervivencia en una muestra de 2.367 pacientes VIH/SIDA previamente tratados con ZDV pertenecientes al estudio multicéntrico EuroSIDA (mayo94-febrero96), cuando iniciaban tratamiento con otros análogos de nucleósidos en terapia secuencial o combinada. En conjunto el riesgo de muerte se redujo un 39%, obteniéndose el mayor beneficio con el 3TC (RR=0,41), seguido del d4T (RR=0,67), DDC (RR=0,74) y DDI (RR=0,79).

Igualmente, Hogg RS *et al*¹⁴¹ en una cohorte de 1.178 pacientes VIH/SIDA con CD4 < 350 (octubre 92-junio97) observaron un menor riesgo de muerte para los sujetos que iniciaron tratamiento combinado de ZDV con lamivudina o estavudina, respecto a los que lo hicieron con ZDV, DDI, DDC, o su asociación (RR=0,51). El uso de la profilaxis anti-NPC se asoció a una disminución de la mortalidad, pero sin alcanzar la significación estadística.

Más recientemente Pezzotti P *et al*¹⁴² objetivaron un aumento de la supervivencia en 2.118 pacientes diagnosticados de SIDA (1985-marzo del 97). La mediana de supervivencia fue de 2,9 meses para los casos SIDA anteriores a 1987, de 12,3 meses entre 1987-90, 13,4 meses entre 1991-93, 11,4 meses en 1994, y 17,6 meses en 1995. No hubo diferencias significativas entre 1987 y 1994. Tomando como referencia 1994, se observó una disminución del riesgo de muerte a partir del 95 que fue estadísticamente significativo desde la segunda mitad del 96. Todas las enfermedades oportunistas mostraban una reducción del riesgo de muerte a partir del 94 con la excepción de los linfomas. Encontraron que el uso de la doble (RR=0,61) y triple terapia (RR=0,30) se asociaba a una reducción significativa del riesgo de muerte, mientras que la monoterapia lo incrementaba (RR=1,54).

McNaghten AD *et al*¹⁴³ observaron en 19.656 pacientes diagnosticados de SIDA (1990-1997), que la prescripción de cualquier régimen de tratamiento antirretroviral se asociaba a una disminución del riesgo de muerte, siendo mayor la reducción conforme el régimen de tratamiento era más potente: monoterapia (RR=0,38), biterapia (RR=0,24) y triple terapia (RR=0,15). Además la probabilidad de fallecer fue 2,5 veces y 1,6 veces más baja en estos últimos, con relación a la monoterapia y biterapia respectivamente. De igual modo, la profilaxis anti-NPC se

asoció a una reducción significativa del riesgo de muerte ($RR=0,79$), y también la profilaxis frente al MAC ($RR=0.76$). Para los pacientes diagnosticados en 1990-92 la mediana de supervivencia fue de 31 meses, y aumentó a 35 meses para los casos que se dieron en el 93-95, coincidiendo con cambios en el tipo de esquema terapéutico que más frecuentemente era utilizado en cada uno de esos periodos.

II.B.2.2. Tendencia de la mortalidad y supervivencia de pacientes VIH/SIDA. Efecto periodo

Enger C *et al*¹⁴⁴ estimaron la supervivencia de los pacientes VIH/SIDA seguidos en el periodo 85-88 ($n=1.683$) y la compararon con la de los pacientes seguidos en el 89-junio93 ($n=1.188$), observando que el riesgo de muerte era entre 0,64 y 0,81 veces inferior en este último periodo. Escogieron esos dos periodos de calendario como medidas subrogadas de la intensidad relativa de la exposición al tratamiento antirretroviral y de las profilaxis disponibles en aquellos momentos. En opinión de los autores, este enfoque es más adecuado porque no está sujeto a factores de confusión residuales que pudieran conducir a resultados distorsionados en la estimación de los efectos del tratamiento debido al sesgo de indicación.

En el estudio de Buirá E *et al*¹¹³ al que ya hemos hecho referencia con anterioridad, los autores observaron una mejoría significativa en la supervivencia de los pacientes con SIDA a lo largo del tiempo. Esto se debió al mejor pronóstico de la NPC y SK en el último periodo, mientras que la supervivencia para los pacientes que desarrollaron una toxoplasmosis cerebral o una tuberculosis permaneció estable.

Barchielli A *et al*¹⁴⁵ en 1.014 pacientes con SIDA informados al registro nacional italiano entre 1985 y 1992, encontraron que la mediana de supervivencia aumentaba de 7 meses para los casos diagnosticados en el periodo 85-87 a 14 meses en el 91-92.

Mocroft A *et al*,¹⁴⁶ en una cohorte de 2.625 pacientes diagnosticados de SIDA (1982-julio del 95) en dos hospitales londinenses, observaron que el riesgo de muerte era menor para los casos de SIDA posteriores a 1987 (tomados en

conjunto) respecto a los previos (RR=0,44), pero únicamente dentro de los tres primeros meses tras el diagnóstico de la enfermedad. No encontraron diferencias significativas en la supervivencia cuando compararon los casos de SIDA de 1988-90, 1991-93 y 1994-95. Los autores opinan que el pronóstico más favorable a corto plazo es consecuencia de las mejoras en el tratamiento de las enfermedades oportunistas asociadas al SIDA.

Colford JM *et al*¹⁴⁷ valoraron la tendencia en la supervivencia de 19.607 pacientes diagnosticados inicialmente de NPC (1983-92). La mediana de supervivencia fue de 9 meses para los casos que se dieron entre 1983-junio86, de 16 meses para julio86-marzo88 y de 19 meses para julio89-abril91. No calcularon la mediana en el último periodo por ser corto el seguimiento. Esta tendencia coincidía con la introducción de la ZDV y la profilaxis primaria anti-NPC.

Detels R *et al*¹²⁶ analizaron la mortalidad en una cohorte de 536 homosexuales pertenecientes al MACS, ajustando por la fecha de seroconversión y comparando distintos periodos de seguimiento según la disponibilidad y prescripción de diferentes antirretrovirales. Respecto a 1990-93 (monoterapia), observaron una disminución del riesgo de muerte en el periodo 1993-julio95 (RR=0,87) en el que predominaba la biterapia, y en julio95-julio97 (RR=0,62) coincidiendo con la introducción del TARGA. Debido a ello, la supervivencia se incrementó un 21% en este último periodo.

En un trabajo multicéntrico europeo, Mocroft A *et al*,¹⁴⁸ en 4.270 pacientes VIH/SIDA (septiembre94-marzo98), objetivaron una disminución en la tasa de mortalidad del 80% al comparar el último semestre de ese periodo con el primero. Estos descensos coincidieron con la incorporación progresiva de la terapia combinada en la cohorte: a) el porcentaje de pacientes que utilizaron tratamiento con 2 o más fármacos antirretrovirales pasaba del 8% en septiembre del 95 al 73% en septiembre del 97, b) los inhibidores de la proteasa aumentaron del 0,3% al 50% en esas mismas fechas, y c) el 44% de los individuos seguidos entre septiembre del 94 y marzo del 95 tomaban monoterapia, mientras que a finales del periodo de estudio apenas alcanzaba el 6%. Además objetivaron que estas reducciones fueron más pronunciadas en aquellos sujetos que recibieron tratamientos que

incorporaban más de un fármaco o de mayor potencia. Entre marzo del 97 y septiembre de ese mismo año, p. ej., las tasas de mortalidad fueron de 65,4 muertes por 100 personas/año en los pacientes que no recibieron tratamiento antirretroviral, 12,1 para aquellos que recibieron monoterapia, 7,5 si era doble terapia y de 2,9 muertes por 100 pacientes/año en el grupo de sujetos con triple terapia. Por último, la tendencia decreciente de la mortalidad a lo largo del tiempo desaparecía cuando se ajustaba por el tipo de modalidad terapéutica empleada, lo que sugería, según los autores, que la mayor parte de la disminución observada en los últimos semestres del seguimiento fueron consecuencia de los nuevos tratamientos y la forma en el que eran combinados.

Datos de vigilancia epidemiológica de la Comunidad de Madrid⁷ muestran una disminución de la tasa de mortalidad por SIDA a partir de 1995, con una reducción del 11% en 1996 respecto a ese año, y del 51% en 1997 respecto al 96. En el primer semestre de 1998 fue del 46% con relación al mismo periodo del 97.

En los Estados Unidos Fleming PL *et al*,¹²⁹ informaron de una estabilización en el número de muertes por SIDA en el año 1995, reduciéndose un 24% en 1996. Paralelamente el número de personas que permanecían vivas se incrementó un 12% en ese año, siendo el impacto mayor entre los homosexuales.

También en muchos países de la Unión Europea se observaron descensos de las tasas de mortalidad, principalmente a partir de 1995.¹⁴⁹

En el estudio de Vittinghoff E *et al*¹³⁴ la tasa de mortalidad alcanzó su punto máximo en 1995, con 13,8 muertes por 100 pacientes/año, disminuyendo a 6,2 muertes en el 96. Respecto al periodo 93-95 la reducción fue del 55% para los pacientes seguidos en el año 96. Estos cambios lo relacionaron con el incremento en la utilización del tratamiento antirretroviral combinado, como ya se especificó con anterioridad.

En otro artículo ya mencionado y publicado recientemente, Moore RD *et al*¹⁰⁹ en una cohorte de 3.211 pacientes, también observaron una reducción de la tasa de mortalidad coincidiendo con la implantación del tratamiento combinado. De 20,2 muertes por 100 pacientes/año en 1994 se pasó a 8,4 muertes en 1998.

Porta D *et al*¹⁵⁰ investigaron los cambios en la supervivencia de 2.862 casos de SIDA registrados en la ciudad italiana de Lazio entre 1993 y junio del 97, observando un descenso del riesgo de muerte para los pacientes diagnosticados de SIDA en 1995 (RR=0,82), 1996 (RR=0,44) y primer semestre del 97 (RR=0,47). Globalmente la tendencia decreciente de la mortalidad a lo largo del tiempo fue más acusada y significativa entre los hombres que en las mujeres.

García de Olalla P *et al*¹⁵¹ en 4.801 casos de SIDA registrados en el Servicio de Epidemiología del Instituto Municipal de Salud Pública de Barcelona entre 1991 y 1997, observaron que la tasa de mortalidad alcanzó su máxima incidencia en el 95, disminuyendo a partir de entonces. En 1997 se redujo en un 55% la mortalidad respecto al 96. La probabilidad acumulada de supervivencia a los 18 meses para los casos de SIDA diagnosticados antes del 88 fue del 38%, mientras que para los casos de 1997 fue del 80%.

Por último, en un estudio publicado muy recientemente, Castilla J *et al*² señalaron que en España la mortalidad de enfermos de SIDA presentó un crecimiento progresivo hasta 1995, en 1996 se detuvo esta tendencia y en los dos años siguientes se redujo a menos de la mitad. La proporción que representan los casos de SIDA con respecto al total de personas vivas infectadas por el VIH ha ido aumentando a lo largo del tiempo, superando el 10% en 1994 y el 14% en 1998. A finales del 98 se estima en unas 19.000, las personas con SIDA que permanecen vivas, aproximadamente el doble que a principios de la década.

II

JUSTIFICACIÓN

Constatar cambios en el curso clínico de la infección VIH a lo largo del tiempo, tanto en lo que se refiere a los diversos eventos asociados al SIDA como a la supervivencia, indirectamente refleja el nivel de cuidados de salud proporcionados por los sistemas sanitarios, el grado de implantación y cumplimiento de las medidas preventivas y terapéuticas y la accesibilidad de la población a estos recursos.¹¹² Se ha señalado también, que la actuación médica y experiencia profesional en el manejo de estos enfermos son factores que influyen en la morbilidad.^{152,153} Además, como consecuencia de la efectividad de los tratamientos, es importante identificar y cuantificar los procesos morbosos que puedan ocurrir en individuos con prolongada supervivencia y más avanzada inmunodepresión, para priorizar las enfermedades que han de ser objeto de prevención o diagnóstico precoz.¹⁵⁴ Por último, monitorizar los cambios en el perfil clínico a nivel local o regional permite promover líneas de investigación y planificar las necesidades sanitarias.⁶⁷

I. ¿QUÉ PUEDE APORTAR ESTA TESIS?

Tras la primera revisión de la literatura efectuada al inicio de esta tesis y que ha sido ampliamente comentada en la introducción (véase apartado IIA), podría extraerse la siguiente conclusión: como consecuencia de las mejoras en el manejo del paciente VIH/SIDA, y en particular, tras la amplia disponibilidad de la ZDV y de la profilaxis anti-NPC, su perfil clínico estaba cambiando, aumentaba su supervivencia, disminuía la incidencia de algunas enfermedades oportunistas y se incrementaba la de otras.

Sin embargo, observamos algunas limitaciones y problemas metodológicos en esos trabajos, que constituyeron las bases argumentales para la puesta en marcha de nuestro estudio:

1.- En la mayoría de los casos la población objeto del estudio eran varones homo/bisexuales y de otros países. Como se comentó previamente, en nuestro medio el colectivo principalmente afectado por el VIH/SIDA es el de los UDVP, tanto en hombres como en mujeres, y la frecuencia de las enfermedades asociadas a esta infección pueden variar según el sexo, raza, área geográfica y categoría de transmisión.^{136,155-158} Además los estudios más relevantes están realizados en una cohorte de sujetos muy motivados, por tratarse de voluntarios,¹⁵⁹ lo que les hace no representativos de la población VIH general.

2.- Aunque algunos autores han analizado las enfermedades oportunistas surgidas en cualquier momento de la evolución de la infección y no sólo aquellas que representan la primera manifestación de SIDA, en general los trabajos suelen limitarse al segundo evento y a unos pocos procesos.^{61,63,64,70,72,79,84-86} En consecuencia, no permiten extraer conclusiones sobre el conjunto de enfermedades que se presentan en la historia natural de estos pacientes, ya que los eventos que se dan preferentemente en contextos más avanzados de inmunodepresión son detectados en menor medida,¹⁶⁰ y tampoco se analiza la posible influencia que una específica enfermedad puede tener en el desarrollo de otras.^{161,162} Tampoco se han tenido en cuenta las recidivas, cuyo análisis nos permite valorar indirectamente la efectividad de las profilaxis secundarias y la carga asistencial real que representan los diferentes cuadros clínicos.

3.- El periodo de observación para la mayor parte de los estudios no va más allá de 1992, por lo que básicamente sólo se obtiene información sobre el impacto de la ZDV y de la profilaxis anti-NPC en la morbimortalidad. Los avances en el manejo terapéutico de estos pacientes, como la biterapia que ya era una realidad cuando se diseñó esta tesis, y la progresiva implantación de pautas profilácticas frente a la tuberculosis, toxoplasmosis cerebral y candidiasis esofágica, que junto a la neumonía por *Pneumocystis carinii* representaban las infecciones oportunistas más frecuentes en España,¹⁵⁸ justificaban un nuevo análisis. Por otro lado, no se ha analizado

suficientemente la influencia que pudiera tener: a) el propio tratamiento antirretroviral sobre el desarrollo de algunos procesos morbosos;¹⁶⁴ y b) la administración de las profilaxis sobre otros eventos para los que no están indicadas, como consecuencia de un efecto competitivo (al disminuir unas enfermedades aparecen otras).^{62,158,163} Se sabe además, que la administración de cotrimoxazol para la prevención de la NPC (y toxoplasmosis cerebral) disminuye el riesgo de otras infecciones como la isosporidiosis, salmonelosis y neumonía bacteriana.¹⁶⁵

4.- Pocos estudios que han evaluado los cambios con el tiempo de las enfermedades definitorias de SIDA, han tenido en cuenta el estado inmunológico al diagnóstico ajustando por el nivel de linfocitos CD4.^{61,63-65} Teniendo en cuenta que las manifestaciones clínicas asociadas al SIDA guardan una relación estrecha con el grado de inmunodepresión celular,¹⁶⁶ sería interesante diferenciar si las tendencias observadas se deben a un efecto directo de los tratamientos, y/o indirectamente son consecuencia del aumento en la supervivencia que producen, sin llegar a frenar el deterioro progresivo de la función inmune, favoreciendo la aparición de enfermedades que son más comunes en estadios más tardíos de la infección VIH/SIDA.⁶¹⁻⁶³

5.- Tampoco son muchos los trabajos que han analizado la eficacia de los tratamientos sobre la morbilidad de un modo directo, es decir, considerándolos como variables independientes.^{61-65,67} En la mayor parte de los casos se ha valorado lo que Hessol NA *et al*¹⁹ denominaron como efecto periodo, es decir, se definen y comparan diferentes intervalos de tiempo en función de la disponibilidad e implantación de determinadas medidas terapéuticas. Además, no siempre se especifican con claridad los criterios empleados para asignar a los pacientes al grupo de tratamiento (sí/no) en cuanto a dosis o duración, ni se tiene en cuenta el grado de adherencia al mismo.

6- Pocos estudios han analizado la efectividad de los tratamientos sobre la supervivencia, han utilizado las estrategias adecuadas para reducir el sesgo de selección, ya que los pacientes que intrínsecamente tienen mayor supervivencia presentan más probabilidad de recibirlos, lo que puede llevar a una sobrestimación de su verdadero efecto.^{37,167} Como ocurría con la morbilidad, tampoco se ha evaluado el cumplimiento del tratamiento, y además, no siempre se ha tenido en cuenta a la hora de valorar los cambios de la supervivencia en el tiempo, el tipo de enfermedad

oportunistas definitorias de SIDA, que es uno de los factores que más influyen sobre la misma.¹⁶⁸

7.- Prácticamente no se han encontrado estudios observacionales realizados en nuestro país, en donde se analizara el efecto del tratamiento antirretroviral y de la profilaxis anti-NPC sobre las enfermedades asociadas al SIDA o sobre la mortalidad y en una amplia cohorte de pacientes⁹². Los trabajos publicados únicamente comparaban la morbilidad en diferentes periodos de tiempo, pero uno era una carta al director,⁷³ otro se refería a los cambios en los motivos de ingreso hospitalario⁷⁵ y el tamaño muestral del más cercano a nuestro propósito era pequeño.⁸¹

En conclusión, existían suficientes razones que justificaban la realización de un estudio de seguimiento, que aportara información más actualizada sobre la influencia que estaban teniendo los avances y logros conseguidos en el tratamiento de estos pacientes hasta ese momento.

Sin embargo, con posterioridad a la puesta en marcha de nuestro trabajo y durante su desarrollo, han ido surgiendo numerosas publicaciones de estudios observacionales que analizan el impacto de la doble y/o triple terapia sobre la morbimortalidad (que están detallados en la introducción dentro del apartado II.B).^{106,108-110,116,120,126,131,134,135,137-143,148,150,151} Como en nuestro caso la recogida de datos se hizo durante los meses de junio, julio y agosto de 1997, únicamente podemos valorar la repercusión de los inhibidores de la proteasa en terapia combinada durante los primeros 6 meses después de su introducción en España. Esto podría restar cierto interés a la tesis, pero nuestro objetivo no se centraba en este último aspecto, entre otras razones porque en aquel momento no se conocía la importancia y alcance real de estos fármacos.

Además, muchos de los trabajos que han ido apareciendo siguen presentando alguna o varias de las limitaciones esbozadas con anterioridad, entre otras: a) la escasa representatividad de las mujeres y de las categorías de transmisión distinta de los homosexuales;^{108,115,116,122,123,125,127,134,135,137,138} y b) que el periodo de observación comprende como máximo hasta la mitad de los noventa.^{111-115,117-119,122-125,146} A esto se añade la escasez de estudios, previos a la época del tratamiento antirretroviral de gran actividad, que hayan enfocado la efectividad de los tratamientos desde el punto de

vista de la adherencia y durante largos periodos de tiempo. Tampoco hay artículos que analicen las variaciones en la incidencia de todo el espectro de enfermedades oportunistas surgidas en cualquier momento de la evolución del VIH/SID (incluyendo recidivas), y para el caso concreto de nuestro país, no tenemos referentes de un estudio de morbimortalidad realizado sobre una cohorte numerosa de pacientes y durante un periodo amplio de observación (más de 8 años), siendo además todavía escasa la información actualizada sobre la supervivencia.¹⁶⁸

Por último, teniendo en cuenta que el sistema sanitario español garantiza una cobertura universal, también sería interesante cotejar la hipótesis de que las diferencias en la mortalidad con relación a diferentes variables demográficas encontradas en algunos estudios, pueden reflejar más bien diferencias de acceso a los tratamientos y cuidados de salud.¹⁶⁹

III

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Esta tesis comenzó a elaborarse en otoño de 1995 al observar en la práctica clínica diaria, que nuestros pacientes infectados por el VIH presentaban menos procesos oportunistas, y que no eran inhabituales los casos de sujetos que, a pesar del grave deterioro de su función inmunológica, permanecían vivos manteniendo una aceptable calidad de vida. Los ensayos clínicos ya habían demostrado la eficacia de los tratamientos antirretrovirales y las profilaxis en retardar la progresión de la infección y mejorar la supervivencia, aunque se trataba de estudios realizados bajo condiciones ideales y, por razones éticas, de corta duración. Se hacía necesario entonces, recurrir a los estudios observacionales para evaluar a más largo plazo el impacto de los tratamientos, estudios que además se ajustan mejor a la realidad clínica y suponen una medida de la eficacia en el ámbito poblacional, es decir, de la efectividad.⁵⁵

Partimos de la siguiente hipótesis de trabajo: el desarrollo conseguido en la terapia antirretroviral a mediados de la década de los 90 (principalmente la combinación de varios análogos de nucleósidos), la aplicación sistemática de profilaxis para determinadas enfermedades oportunistas, y los avances en el diagnóstico y tratamiento de muchas de ellas, han ido modificando la historia natural de la infección VIH/SIDA, disminuyendo la mortalidad y las manifestaciones clínicas asociadas (que son criterio diagnóstico del SIDA).

IV

OBJETIVOS

El objetivo general de esta tesis es evaluar en una cohorte de pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana atendidos entre 1989 y 1997 en la Unidad VIH del Hospital 12 de Octubre de Madrid, los cambios producidos en las manifestaciones clínicas que son diagnósticas de SIDA y en la mortalidad, como consecuencia de los avances diagnósticos y terapéuticos en este periodo. Esto implica:

- 1.- Describir y analizar las características epidemiológicas de 1.115 pacientes atendidos en la Unidad VIH del Hospital 12 de Octubre de Madrid, entre enero de 1989 y mayo de 1997.
- 2.- Describir la frecuencia e incidencia de cada una de las enfermedades oportunistas asociadas al SIDA surgidas en cualquier momento de la evolución de la infección VIH, y analizar su tendencia a lo largo del tiempo.
- 3.- Analizar si se ha producido modificación en la tasa de progresión al SIDA entre los pacientes con infección VIH pertenecientes a los grupos A o B del CDC,¹⁷⁰ durante el periodo de observación.
- 4.- Valorar el efecto de la adherencia o cumplimiento del tratamiento antirretroviral y de la profilaxis anti-NPC sobre la morbilidad. Valorar la efectividad de la profilaxis con isoniazida en la prevención de la tuberculosis.
- 5.- Examinar la supervivencia, sus variaciones en el tiempo, los factores pronósticos y el efecto de los tratamientos.
- 6.- Analizar si la incorporación progresiva de la terapia combinada en la cohorte durante el seguimiento ha contribuido a mejorar su pronóstico.

V

PACIENTES Y MÉTODOS

I. PACIENTES

I.A. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes que ingresaron en la Unidad VIH del Hospital 12 de Octubre de Madrid, entre el 1 de enero de 1989 y el 31 de diciembre de 1994, que cumplían los siguientes criterios:

- 1.- tener una serología confirmatoria positiva al VIH-1;
- 2.- en algún momento durante el periodo de observación: a) su nivel medio de linfocitos CD4 en dos determinaciones consecutivas, separadas por un intervalo mínimo de 3 meses, fue ≤ 500 ; o b) cumplen criterios de SIDA;
- 3.- se dispone de una historia clínica que incluya información sobre:
 - a) características personales y epidemiológicas: fecha de nacimiento, sexo y categoría de transmisión.
 - b) realización de pruebas complementarias: linfocitos CD4, serología frente al CMV y toxoplasmosis, prueba de Mantoux.
 - c) medicación antirretroviral y preventiva utilizada.
 - d) enfermedades oportunistas durante el periodo de seguimiento y fecha en la que tienen lugar;
- 4.- el tiempo de seguimiento de los pacientes no debe ser inferior a 6 meses, y han acudido a más del 50% de las revisiones teóricas planificadas.

I.B. TIPO DE ESTUDIO Y PERIODO DE OBSERVACIÓN

Se trata de un estudio observacional de cohortes retrospectivo. Los datos fueron recogidos durante los meses de junio a agosto de 1997. El periodo de observación comprende desde enero de 1989 hasta mayo de 1997. El inicio de seguimiento comienza: a) para los pacientes en estadio A o B, cuando su nivel medio de CD4 es ≤ 500 ; b) para los pacientes con SIDA, desde la fecha de ingreso en la Unidad. El tiempo de seguimiento se contabiliza desde la fecha de inicio de seguimiento hasta la fecha de la última observación (pérdida, muerte) o cierre del estudio (mayo del 97).

I.C. VARIABLES

I.C.1. Apertura de la historia clínica

- 1) Fecha de nacimiento y de entrada en la Unidad.
- 2) Sexo.
- 3) Categoría de transmisión: a) usuario de drogas por vía parenteral; b) heterosexual; c) homosexual; d) receptor de hemoderivados; y e) causa desconocida.
- 4) Nivel de anticuerpos frente al *toxoplasma gondii* y citomegalovirus, medidos por la técnica de ELISA y expresados en unidades internacionales (UI).
- 5) Prueba de la tuberculina y situación inmunológica en el momento de su realización. Se ponen 2 unidades de PPD RT 23 intradérmicas en cara extensora de antebrazo según técnica de Mantoux y se leen a las 48-72 horas, considerando positivo un valor igual o superior a 5 milímetros.¹⁷¹
- 6) Número absoluto de linfocitos CD4 (n°/mm^3) medidos por citometría de flujo.
- 7) Tratamiento previo con antirretrovirales y profilaxis frente a la neumonía por *Pneumocystis carinii*: duración y tipos de fármacos empleados.

I.C.2. Seguimiento

Los pacientes son controlados periódicamente en la Unidad (cada 6 meses para aquellos en estadio A o B y 4 meses para los enfermos con SIDA), recogándose las siguientes variables:

- 1) Número absoluto de linfocitos CD4: el valor más cercano a la fecha del control dentro de los 3 meses anteriores o posteriores, priorizando siempre la determinación previa a la visita.
- 2) Tratamientos empleados, posología y dosis de antirretrovirales, antifúngicos, profilaxis frente a la NPC y la tuberculosis.
- 3) Adherencia a los tratamientos: a) *buena*, cuando en la historia clínica no consta el incumplimiento de las indicaciones terapéuticas prescritas y, en el caso de la ZDV debido a que en más del 95% de los casos produce macrocitosis,¹⁷² en dos determinaciones consecutivas el volumen corpuscular medio (VCM) es superior a 100 fl en valor absoluto o el incremento es mayor de 5 fl; b) *regular*, cuando el tratamiento se ha interrumpido por un periodo inferior a 3 meses, o las dosis empleadas son inferiores a las recomendadas; c) *mala*, en la historia clínica consta que el paciente no sigue el tratamiento, o su interrupción es superior a tres meses.
- 4) Enfermedades o infecciones oportunistas que son criterio de SIDA surgidas durante el seguimiento, incluyendo las recidivas: fechas en las que se producen y CD4 dentro de los 3 meses anteriores o posteriores al diagnóstico.
- 5) Para los pacientes que desarrollaron toxoplasmosis cerebral o enfermedad por CMV se recogieron los niveles de anticuerpos frente a estos dos procesos, en los 3 meses previos a su diagnóstico.
- 6) Final del estudio: a) *perdido*, paciente del que no disponemos de datos clínicos o analíticos más allá de los 3 meses anteriores a la fecha de cierre del estudio, y no consta que halla fallecido; b) *superviviente*, paciente que a 31 de mayo de 1997 sigue vivo; c) *muerte por SIDA*, paciente infectado por el VIH en el contexto de una profunda inmunodepresión, o que ha desarrollado una enfermedad oportunista y no existe otra causa que justifique el fallecimiento; d)

muerte por otros motivos, p. ej., suicidio, sobredosis de heroína o hepatopatía grave.

I.D. DEFINICIÓN DE CASO SIDA

La definición de las diferentes enfermedades oportunistas indicativas de SIDA se basa en las recomendaciones europeas,¹⁷³ adoptadas por España desde enero de 1994.¹⁷⁴ No hemos considerado el criterio biológico (linfocitos CD4 \leq 200) para el diagnóstico del SIDA, siguiendo la propuesta del Centro de Colaboración de la OMS en Europa,¹⁷⁵ porque nuestro interés se centra en valorar el impacto de las intervenciones terapéuticas sobre la evolución temporal de los procesos oportunistas.

Estos criterios se aplicaron con independencia del momento en el que se produjeron los distintos eventos, a fin de evitar los sesgos que podrían derivarse de la evolución histórica de las clasificaciones internacionales sobre la definición de SIDA.

Dada la elevada incidencia de la tuberculosis pulmonar en nuestro medio y en particular en los pacientes VIH,^{176,177} un cuadro clínico y radiológico compatible junto a una respuesta adecuada al tratamiento tuberculostático, se ha considerado criterio presuntivo de enfermedad tuberculosa.

La mayoría de las infecciones oportunistas que queremos evaluar tienden a recidivar si no se instaura la profilaxis específica. Se han contabilizado las recidivas que aparecen más allá de las 4 semanas del último diagnóstico.

II. ANÁLISIS DE LOS DATOS

El análisis de la información se ha realizado con los paquetes estadísticos SPSS 7.5 para Windows, EPINFO V.6 y PRESTA/PC V.2.2. Las tablas y gráficos se han construido con los programas Excel 97 y SPSS 7.5 para Windows.

Los estadísticos empleados para describir las variables cualitativas han sido los porcentajes de sus categorías, y para las cuantitativas la media y desviación estándar (\bar{x} , DE), o la mediana (Md) y percentiles 25 y 75 (P_{25-75}) si existía asimetría manifiesta. En algunos casos se ha dado la media geométrica por ser una medida de tendencia central adecuada para distribuciones con fuerte asimetría positiva,¹⁷⁸ además empleada en algunos estudios.^{13,62,66} La precisión en todas las cifras será del 95%. El tamaño de la muestra (n) se adjunta en todos los casos. La normalidad de las distribuciones se ha estudiado mediante el test de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors, y con la prueba de Shapiro-Wilk para muestras pequeñas.

El diagrama de caja se ha empleado para describir la distribución del nivel de CD4 en distintos grupos y para observar su evolución en diferentes momentos temporales, contrastando a través de un análisis de regresión múltiple su tendencia a lo largo de los años.

La hipótesis de relación entre variables cualitativas se han contrastado con el test de ji-cuadrado (χ^2), aplicándose, cuando el caso lo exigía, la prueba exacta de Fisher. En variables ordinales o con categorías ordenadas se ha utilizado el test de tendencia lineal de Mantel-Haenszel (χ^2_{TL}).

La t-Student, el análisis de la variancia con contrastes a priori o posteriori (Fisher, Scheffé y Dunnett) y las pruebas no paramétricas U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis han servido para comparar medias; previamente se ha verificado el supuesto de homogeneidad de variancias con la prueba de Levene. Aunque el supuesto de normalidad se ha analizado con los test descritos previamente, para muestras superiores a los 30 casos, el teorema central del límite permite asumir que la distribución muestral de las diferencias se aproxima a una ley Normal.¹⁷⁹

Para todos los resultados el nivel de significación se asume en $p \leq 0,05$. Se

ofrece además el valor exacto de P con 3 decimales, en los casos que alcancen la significación estadística.

La diferencia entre proporciones o medias junto a sus intervalos de confianza del 95% (IC), se ofrecerán como medidas de la importancia clínica en las relaciones significativas detectadas que sean relevantes.

II.A. MORBILIDAD

II.A.1. Tasas de incidencia

Se han estudiado las enfermedades oportunistas surgidas durante el periodo de seguimiento, no contabilizándose los procesos previos a la entrada del paciente en el estudio. Asimismo se han tenido en cuenta las recidivas.

Las tasas de incidencia se han calculado multiplicando por cien el cociente que resulta de dividir, el número de enfermedades oportunistas aparecidas en un periodo de tiempo (habitualmente un año), entre el número de personas a riesgo en dicho periodo (expresadas como número de eventos por 100 pacientes/año). Se ha estimado la incidencia para el conjunto de la cohorte y para la submuestra de pacientes que mantuvieron niveles medios anuales de CD4 por debajo de 200, donde el riesgo de enfermar se incrementa.¹⁶⁶

Aunque no comparten un mecanismo fisiopatológico común, se han agrupado bajo la denominación genérica de enfermedad neurológica las siguientes patologías del sistema nervioso central (SNC): complejo demencia-SIDA, leucoencefalopatía multifocal progresiva, linfoma cerebral primario y cuadros “no definidos” con lesiones en el escáner (que hemos llamado atípicas) que no encajaban en los eventos anteriores y de los que no pudo disponerse de biopsia para su identificación. Para simplificar los análisis también se ha agrupado en una sola entidad a la retinitis y la enfermedad diseminada por CMV.

Se han establecido tres periodos de seguimiento: 1989-1992 (de referencia), 1993-1994 y 1995-1997, basándonos en los resultados del estudio sobre el tipo de

tratamiento antirretroviral al que han estado expuestos los pacientes a lo largo del periodo de observación (figura 3, p.75). La comparación entre las tasas de incidencia se ha efectuado a través del riesgo relativo (RR) ofreciéndose en general la diferencia de riesgos e intervalos de confianza del 95%, para aquellas que han resultado significativas.

II.A.2. Beneficio de la profilaxis con isoniazida

Se ha calculado la tasa de incidencia de tuberculosis entre los pacientes con prueba de Mantoux positiva que recibieron profilaxis con isoniazida y los que no la recibieron. El riesgo relativo ajustado fue estimado a través de un modelo de riesgos proporcionales de Cox en el que se introdujeron como variables de ajuste las siguientes: edad, sexo, categoría de transmisión, estadio clínico y nivel basal de CD4.

II.A.3. Análisis multivariante

Las tasas de incidencia pueden ser tratadas como variables de Poisson, e introducirse en un modelo de regresión que estima riesgos.¹⁸⁰ De esta manera se construyeron diferentes modelos para analizar la tendencia, el efecto de los tratamientos y la influencia de variables clínico-epidemiológicas sobre las tasas de incidencia anuales de las enfermedades oportunistas surgidas en cualquier momento de la evolución del VIH (incluidas recidivas), y para aquellas que son la primera manifestación de SIDA. En todos ellos se ha incluido el año de seguimiento, codificado como variable continua, con un valor inicial de cero para el periodo 89-91, uno para 1992, dos para 1993, y así sucesivamente hasta el año 1997. Un riesgo de 0,84 por año para la toxoplasmosis cerebral, p. ej., significa que la incidencia de esa enfermedad en un año dado se espera que sea el 84% de la tasa del año precedente, o lo que es igual, un 16% menor. Como el modelo de Poisson no es lineal, ya que el valor del riesgo relativo es igual al exponencial del coeficiente de la variable, el resultado ha de tomarse como un promedio.

En los modelos que analizan la tendencia de las tasas de incidencia anuales de todas las enfermedades oportunistas, el año de seguimiento fue ajustado por el efecto de confusión de las siguientes variables: a) el *estadio clínico* del paciente al comienzo de cada año, codificado como 0, si es VIH en estadio A o B (que denominaremos asintomáticos), y 1 si cumple criterios de SIDA; b) nivel medio de *linfocitos CD4* en ese año, codificado como 0 si es ≤ 200 , y 1 si es entre 201 y 500; c) la *edad* al inicio del seguimiento codificado como 0 ≤ 30 años y 1 $>$ de 30 años; d) el *sexo*; y e) la *categoría de transmisión*, tomando como categoría de referencia a los UDVP. En el caso del 1^{er} evento, no se incluyó el estadio clínico.

El efecto de los tratamientos sobre las tasas de incidencia, se analizó en los pacientes con $CD4 \leq 200$. El *tratamiento* antirretroviral y la profilaxis, se han codificado como variables binarias que toman el valor 1, si en los controles de seguimiento de ese año la adherencia al tratamiento ha sido buena, o como máximo en uno de ellos es regular (p.52).

Los resultados se ofrecen en términos de riesgo relativo junto a sus intervalos de confianza y se analizan específicamente las enfermedades que suman más de 25 casos a lo largo de todo el periodo de estudio. En cada uno de los modelos se efectuó el diagnóstico de colinealidad.

Para comprobar si el desarrollo de los nuevos casos de SIDA se ha ido retrasando con el tiempo, construimos un modelo de riesgos proporcionales de Cox, valorando el efecto del año de inicio del tratamiento antirretroviral (hasta 1994 incluido) sobre el riesgo de evolucionar al SIDA. Las variables de ajuste incluidas fueron: edad, CD4 (introducida como variable continua), sexo, categoría de transmisión y cumplimiento del tratamiento. Se ha considerado que un paciente ha recibido adecuadamente un tratamiento, si en $\geq 80\%$ de las visitas de control realizadas hasta que se produce el evento que se quiere evaluar (muerte, enfermedad oportunista), o hasta el final del seguimiento, la adherencia al tratamiento ha sido buena (p.52).

II.B. MORTALIDAD Y SUPERVIVENCIA

II.B.1. Tasas de mortalidad

Las tasas de mortalidad se han calculado multiplicando por 100 el cociente que resulta de dividir, el número de muertes relacionadas con el SIDA aparecidas en un periodo de tiempo (año o semestre), entre el número de personas a riesgo en dicho periodo. Se ha analizado la tasa global anual desde 1989-91 hasta mayo de 1997 y las tasas específicas según las siguientes variables: edad (≤ 30 años y > 30 años), sexo, categoría de transmisión (UDVP, heterosexual y homosexual), estadio clínico (A-B y C), nivel de CD4 (≤ 100 y $>$ de 100) y adherencia al tratamiento (ya definida previamente).

El análisis multivariante se ha restringido al periodo 1994-1997 por ser a partir de 1994 cuando se observó un cambio en la evolución de la mortalidad. Las tasas representan la variable dependiente en un modelo de regresión de Poisson y como variables independientes se han introducido: edad, sexo, categoría de transmisión, nivel de CD4, adherencia al tratamiento antirretroviral y a la profilaxis anti-NPC.

En este mismo periodo se ha comparado el riesgo de muerte entre los pacientes que han tomado antirretrovirales, respecto a los pacientes que no han seguido un tratamiento específico. La variable tratamiento se ha introducido en un modelo de Poisson con categorías: 1) *no-tratamiento*; 2) *monoterapia* con ZDV, DDI o DDC; 3) *biterapia* o combinación de dos análogos de nucleósidos entre los siguientes: ZDV, DDI, DDC, 3TC y D4T; y 4) *triple terapia* o combinación de dos análogos de nucleósidos más un inhibidor de la proteasa. Los inhibidores de la proteasa comenzaron a utilizarse en el 2º semestre del 95 dentro de los programas de tratamiento compasivo y en octubre del 96 se empezaron a aplicar en los esquemas terapéuticos. Un paciente era asignado a un tipo de tratamiento en un periodo determinado (semestre) cuando lo había tomado al menos durante 2 meses. Cuando coincidían dos o más tratamientos diferentes en un mismo periodo se ha considerado la pauta más potente. Las variables de ajuste fueron los CD4 y el estadio clínico al inicio del seguimiento en cada semestre. Las restantes variables demográficas y la profilaxis anti-NPC fueron retiradas del modelo por no ser significativas.

II.B.2. Supervivencia

Para la estimación de la probabilidad acumulada de supervivencia y su mediana se han utilizado indistintamente el método actuarial y el de Kaplan-Meier. La comparación de curvas de supervivencia se ha realizado con la prueba de Mantel-Haenszel (logrank) y el test exacto de Wilcoxon (Gehan).¹⁸¹

Hemos incluido los casos SIDA previos al periodo de observación pero sólo si el diagnóstico se realizó próximo a la fecha en la que se incorporaron al estudio (no más allá de 3 meses), a fin de asegurar que todos los pacientes han recibido la misma atención y evitar sesgos de supervivencia.

El riesgo de muerte para cada una de las enfermedades oportunistas (con más de 3 casos), se ha calculado en dos modelos de riesgos proporcionales de Cox: 1) para el primer evento diagnóstico del SIDA; y 2) para los procesos que se dan en los pacientes que son SIDA. Las variables de ajuste introducidas en los modelos fueron: a) nivel de CD4, edad en el momento de darse el evento y año de diagnóstico, como variables continuas; b) sexo, categoría de transmisión, cumplimiento del tratamiento antirretroviral y del preventivo, como variables discretas. En el primer modelo se ha tomado como categoría de referencia a la tuberculosis, mientras que en el segundo modelo el tipo de enfermedad oportunista y los CD4 al diagnóstico se han introducido como variables tiempo-dependientes.¹⁸² Este último análisis representa el riesgo de muerte en los pacientes con SIDA que desarrollaron una enfermedad específica en su evolución, respecto a los sujetos que no la presentaron.

En todos los modelos la introducción de las variables que son teóricamente importantes obedece no sólo a criterios estadísticos sino de ajuste, permaneciendo aquellas que aún no siendo significativas, producen cambios clínicamente relevantes en la estimación del riesgo si son eliminadas.¹⁸³ En el análisis multivariante, la supervivencia ha sido estimada a través del índice pronóstico centrado para un sujeto promedio, es decir, utilizando el valor medio de las variables introducidas en los modelos. Asimismo se ha efectuado un análisis de residuales y se ha comprobado el supuesto de proporcionalidad utilizando un modelo estratificado y variables dependientes del tiempo.

Por último, la calidad del seguimiento se ha evaluado a través de la proporción de sujetos perdidos y la duración del seguimiento (mediana), para el total de sujetos y para los casos con tiempos incompletos (casos censurados).¹⁸¹

II.B.3. Evolución de la supervivencia en los pacientes con SIDA

Se ha valorado si el pronóstico variaba a lo largo del tiempo en los pacientes que desarrollaron SIDA durante el seguimiento, y en los que ya lo eran al incorporarse al estudio. Para ello se codificó el año en el que se producía el diagnóstico del SIDA, hasta 1995 incluido, como una variable continua y se introdujo en un modelo de regresión de Cox junto a las variables de ajuste descritas previamente, además del momento del diagnóstico (anterior o no al inicio del estudio) y el tipo de enfermedad oportunista, agrupada en tres categorías según el resultado previo sobre el riesgo de muerte al compararlas con la tuberculosis (tabla XXII; p.106):

- 1) Riesgo bajo ($RR \leq 2$): tuberculosis, candidiasis esofágica, NPC, MAC, herpes muco-cutáneo crónico, complejo demencia-SIDA y neumonía de repetición.
- 2) Riesgo intermedio (RR entre 2 y 4): SK, enfermedad diseminada y retinitis por citomegalovirus, síndrome consuntivo, LMP y toxoplasmosis cerebral.
- 3) Riesgo alto ($RR > 4$): linfoma cerebral primario, linfoma no Hodgkin, criptosporidiosis y criptococosis.

La exclusión de los casos de SIDA diagnosticados después de 1995 se debe a que están muy próximos a la fecha del final del estudio y pueden sesgar la tendencia, sobrestimando la supervivencia.

II.B.4. Variación del pronóstico de la cohorte con el tiempo

Se analizó si el pronóstico de los pacientes que comenzaron con un tratamiento antirretroviral se ha modificado durante el seguimiento. Para ello se valora el efecto del año en el que inician el tratamiento sobre el riesgo de muerte, construyendo un modelo de regresión de Cox en el que se incluyen: edad, estadio clínico (A-B y C), nivel de CD4 (codificado como $0 \Rightarrow \leq 100$, $1 \Rightarrow 101-200$ y $2 \Rightarrow >200$) y adherencia al tratamiento como variables de control. El sexo y la categoría de transmisión se excluyeron por no influir significativamente en las estimaciones.

Por las mismas razones expuestas con anterioridad, el efecto del año se valoró únicamente hasta 1994 incluido.

II.B.5. Efecto de diferentes pautas de tratamiento antirretroviral sobre la supervivencia

Se analizó si la supervivencia de los pacientes variaba en función del tipo de tratamiento antirretroviral. Se ha construido un modelo de regresión de Cox en el que se introdujo la variable tratamiento codificada como: 1) pacientes que inician tratamiento con ZDV entre enero de 1989 y diciembre de 1994 y lo mantienen a lo largo del seguimiento; 2) igual, en pacientes con DDI o DDC; y 3) igual, en sujetos con ZDV + DDI/DDC. El riesgo de muerte se calcula con relación a los pacientes del grupo 1. Las variables de ajuste incluidas en el modelo fueron las mismas que en el apartado anterior.

II.B.6. Análisis basados en la intención de tratar: efecto de recibir y modificar el tratamiento antirretroviral sobre la supervivencia

Los pacientes iniciaron el tratamiento antirretroviral en diferentes momentos y un pequeño porcentaje no recibió tratamiento específico frente al VIH durante el seguimiento. Para analizar las posibles diferencias en la mortalidad, se construyó un modelo de regresión de Cox utilizando variables dependientes del tiempo.¹⁸² El

tratamiento fue modelado como una variable tiempo-dependiente que, toma el valor 0 mientras el paciente no recibe tratamiento, y 1 cuando lo inicia, permaneciendo en esta situación aunque interrumpa o modifique la medicación. De esta forma, el tiempo desde que el paciente tiene indicado el tratamiento hasta que lo comienza, contribuye a la supervivencia de los individuos que no lo reciben. Otras variables incluidas como tiempo-dependientes fueron la edad, el estadio clínico y CD4, que toman sus respectivos valores cuando el sujeto comienza la medicación. El sexo y la categoría de transmisión se introdujeron como variables independientes.

Por otro lado, los enfermos han podido beneficiarse a lo largo del seguimiento de la incorporación progresiva al arsenal terapéutico de nuevos fármacos antirretrovirales. Para evaluar si el cambio del tratamiento contribuyó a mejorar su supervivencia, fue necesario recurrir al modelo de Cox con variables tiempo-dependientes, ya que los sujetos que se encuentran en mejor situación clínica son precisamente los que más probabilidades tienen de recibir estos nuevos fármacos. Se ha analizado si el riesgo de muerte en los pacientes que iniciaron tratamiento con ZDV se modificó cuando cambiaban a: 1) monoterapia con DDI o DDC; o 2) biterapia con ZDV+DD/DDC, o 3TC+D4T. El tratamiento se consideró como variable tiempo-dependiente que, toma el valor 0 mientras el paciente está con monoterapia con ZDV, y 1 cuando inicia alguna de las otras pautas de tratamiento, permaneciendo en esta situación aunque modifique la medicación o la interrumpa. Únicamente se excluyeron los casos con más de un cambio de tratamiento, si era hacia un régimen terapéutico más potente. El estadio clínico, los CD4, la edad y el uso de profilaxis anti-NPC también se incorporaron al modelo como variables tiempo-dependientes. El año de inicio del tratamiento con ZDV se introdujo como variable independiente.

VI

RESULTADOS

I. MUESTRA

Un total de 2.011 pacientes acudieron a la Unidad VIH del Hospital 12 de Octubre de Madrid entre el 1 de enero de 1989 y el 31 de diciembre de 1994, de los cuales 896 (44,5%) fueron excluidos del estudio por los motivos que se especifican en la tabla I. Mas de la mitad de estos pacientes tenían un tiempo de seguimiento inferior a 6 meses, y

el 64% de estos habían acudido en una sola ocasión a la Unidad. No existía una historia clínica completa, o bien no fue recuperada, en

un 20% de los casos excluidos. El 14% de los pacientes mantuvieron durante el periodo de observación unos CD4 > 500, no desarrollando ninguna enfermedad oportunista diagnóstica de SIDA.

Los 1.115 pacientes restantes constituyen la cohorte de seguimiento objeto de nuestro trabajo. En la tabla II (p.65) se resumen y comparan las principales características clínico-epidemiológicas de los sujetos que han sido excluidos e incluidos en el estudio.

Tabla I. Causas de exclusión del estudio

	n	%
Seguimiento < de 6 meses	494	55,1%
Faltan > 50% de las visitas	97	10,8%
Linfocitos CD4 > de 500	122	13,6%
Historia clínica no disponible	177	19,7%
VIH-1 negativo	6	0,7%
Total	896	100%

Tabla II. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes al ingreso en la Unidad VIH del Hospital 12 de Octubre de Madrid, entre enero de 1989 y diciembre de 1994.

Características	Pacientes excluidos del estudio		Pacientes incluidos en el estudio		Significación estadística ¹
	n	Estadístico [IC95%]	n	Estadístico [IC95%]	
Edad	756	\bar{x} = 29 [28,5-29,5] DE=6,41 rango:16-62	1.115	\bar{x} = 30,5 [30,1-30,9] DE=6,94 rango=17-78	p<0,001
Sexo					ns
. Varón	609	77,4% [74,5%-80,3%]	842	75,5% [73%-78,%]	
. Mujer	178	22,6% [19,7%-25,5%]	273	24,5% [22%-27%]	
Categoría de transmisión					p<0,001 $\chi^2 = 53,46$
. UDVP	644	85,5% [83%-88%]	792	71,0% [68,4%-73,7%]	
. Heterosexual	51	6,8% [5%-8,6%]	150	13,5% [11,4%-15,5%]	
. Homosexual/bisexual	41	5,4% [3,8%-7,1%]	130	11,7% [9,8%-13,5%]	
. Otra ²	17	2,3% [1,2%-3,3%]	43	3,9% [2,7%-5%]	
Estadio clínico					p<0,001 $\chi^2 = 3,87$
. A o B	585	74,4% [71,3%-77,5%]	784	70,3% [67,3%-73%]	
. C	201	25,6% [22,5%-28,6%]	331	29,7% [27%-32,34%]	
Enfermedad diagnóstica de SIDA ³					p=0,016; $\chi^2 = 5,73$
. Tuberculosis	96	47,8% [40,9%-54,7%]	154	46,5% [41,1%-51,9%]	ns
. Candidiasis esofágica	32	15,9% [10,9%-21%]	42	12,7% [9,1%-16,3%]	ns
. NPC	28	13,9% [9,1%-18,7%]	74	22,4% [17,9%-26,8%]	ns
. Toxoplasmosis cerebral	13	6,5% [3,1%-9,9%]	19	5,7% [3,2%-8,2%]	ns
. Sarcoma de Kaposi	8	4,0% -	15	4,5% [2,3%-6,8%]	ns
Linfocitos CD4 (n ^o /mm ³) ⁴					p<0,001
. Pacientes VIH (estadio A o B)	346	624 (366-927)	747	336 (190-520)	p=0,007
. Pacientes SIDA	129	70 (28-194)	311	109 (52-298)	p<0,001
. Total muestra	475	496 (171-810)	1.058	279,5 (112,7-464,2)	
Total	896		1.115		

1. Test de ji-cuadrado para variables cualitativas. Según la normalidad de la distribución, T de Student o U de Mann-Whitney para las cuantitativas. No significativo (ns).

2. Receptor de hemoderivados y desconocido. Un caso fue debido a tatuaje.

3. Se incluyen las 5 enfermedades más frecuentes. Un mismo paciente puede debutar con más de una enfermedad oportunista.

4. Mediana (P₂₅-P₇₅).

I.A. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

El rango de edad al inicio del seguimiento comprende entre los 17 y 78 años con una media de 31,1 años (IC=30,7-31,4; DE=6,8; n=1.115). La media en los varones es de 31,4 años (IC=31-31,9; DE=6,85; rango=17-78) y en las mujeres de 30 años (IC=29,2-30,8; DE=6,54; rango=19-72). La distribución de la edad según la

Tabla III. Edad al inicio del seguimiento y sexo, por categoría de transmisión y estadio clínico.

Categoría de transmisión	Edad		Sexo		
	n	Estadístico [IC95%]		n	Estadístico [IC95%]
UDVP	792	\bar{x} = 29,6 [29,3-29,9] DE=4,4 rango:17-45	varón	626	79,0% [76,2%-81,9%]
			mujer	166	21,0% [18,1%-23,8%]
Heterosexual	150	\bar{x} = 32,9 [31,4-34,4] DE=9,2 rango:19-78	varón	57	38% [30,2%-45,8%]
			mujer	93	62% [54,2%-69,8%]
Homo/bisexuales	130	\bar{x} = 35 [35,1-38,4] DE=9,7 rango:19-64	varón	130	100%
Otras ¹	43	\bar{x} = 34,9 [31,7-38] DE=10,3 rango:21-63	varón	29	67,4% [53,4%-81,4%]
			mujer	14	32,6% [18,5%-45,6%]
Estadio clínico					
Estadio A o B	784	\bar{x} = 30,7 [30,3-31,1] DE=6,3 rango:17-78	varón	567	72,3% [69,2%-75,4%]
			mujer	217	27,7% [24,5%-30,8%]
Estadio C	331	\bar{x} = 31,5 [30,6-32,3] DE=7,8 rango:19-65	varón	275	83,1% [79%-87,1%]
			mujer	56	16,9% [12,9%-21%]
Total	1.115			1.115	

1.Receptor de hemoderivados, tatuajes y desconocida.

categoría de transmisión y el estadio clínico se presenta en la tabla III. El análisis de la variancia resultó significativo ($p < 0,001$), y los contrastes realizados tomando como categoría de referencia al grupo de toxicómanos, muestran que heterosexuales, homosexuales y otros grupos de riesgo tienen una edad media mayor: 3,3 años [IC=1,8-4,8], 7,2 años [IC=5,5-8,9] y 5,2 años [IC=2-8,4]

respectivamente (todos con $p < 0,001$).

El 75,5% de los pacientes son varones (IC=73%-78,1%; $n=1.115$), y el 24,5% restante mujeres [IC=22%-27%]. La relación hombre/mujer (razón de masculinidad) es de 3,08/1. El predominio del sexo masculino es manifiesto en todas las categorías de transmisión excepto en los heterosexuales, quienes tienen un 24% más de mujeres (IC=13%-35%; $p=0,004$; $\chi^2=8,02$), y su relación se invierte con 1,63 mujeres por cada hombre (tabla III). La proporción de varones fue significativamente mayor en los sujetos que son SIDA al inicio del seguimiento respecto a los VIH asintomáticos ($p < 0,001$; $\chi^2=14,57$). El porcentaje de mujeres varía con la edad siendo un 24,5% mayor en el rango comprendido entre los 19 y 30 años (IC=16,4%-32,7%; $p < 0,001$; $\chi^2=12,46$).

El 71% de los pacientes adquirieron la infección del VIH a través del uso de drogas por vía intravenosa (IC=68,4%-73,7%; $n=1.115$) (tabla II, p.65), siendo el mecanismo de transmisión más frecuente tanto en hombres (74,3%; IC=71,4%-77,3%; $n=842$) como en mujeres (60,8%; IC=55%-66,6%; $n=273$) (tabla III, p.66). La transmisión heterosexual ocupa el segundo lugar en importancia como vehículo de contagio, especialmente en las mujeres (34,1%; IC=28,4%-39,7%), y es significativamente mayor en los pacientes asintomáticos que en los sujetos con SIDA al inicio del seguimiento (14,8% y 10,3% respectivamente, $p=0,043$; $\chi^2=4,09$). En cambio en los varones, las relaciones homo/bisexuales ocupan el segundo lugar en importancia (15,4%; IC=13%-17,9%).

I.B. ESTADO SEROLÓGICO FRENTE A LA INFECCIÓN POR TOXOPLASMA GONDII Y CMV

El 90,1% de los pacientes (IC=88,3%-93%; $n=1.013$) tuvieron una serología IgG positiva frente al CMV, variando entre el 89,5% en los sujetos que no presentaron enfermedad por CMV, y el 97,1% en los que sí la desarrollaron ($n=104$; $p=0,011$; $\chi^2=6,36$). El nivel mediano de anticuerpos para el primer grupo fue de 124 UI ($P_{25-75}=82-174$) y para el segundo de 137 UI ($P_{25-75}=88,5-189$; ns).

Tabla IV. Estado serológico frente al *Toxoplasma gondii* y CMV con relación a la edad.

IgG positiva	<i>Toxoplasma gondii</i>				Estadístico	<i>Citomegalovirus</i>				
	≤ 30 años		> 30 años			≤ 30 años		> 30 años		Estadístico
	n	%	n	%		n	%	n	%	
	195	33,9	225	51,5	$p < 0,001$ $\chi^2 = 31,83$	501	87,0	407	94,2	
Total	576		437			576		432		

El 41,4% de los sujetos (IC=38,4%-44,5%; n=1.018) son reactivos frente al *Toxoplasma gondii*, variando entre el 38,2% en los pacientes que nunca desarrollaron toxoplasmosis cerebral y el 91,9% en los que sí lo hicieron (n=62; $p < 0,001$; $\chi^2 = 60,34$). La mediana de anticuerpos fue de 185 UI ($P_{25-75} = 108-299,5$) en el primer grupo y de 283 UI ($P_{25-75} = 194,5-375,5$; $p < 0,001$) en el segundo.

No se apreciaron diferencias estadísticas con relación al estadio clínico y al sexo, excepto para el CMV, para el que las mujeres presentaron una seroprevalencia del 94,7% frente al 88,7% de los varones ($p = 0,005$; $\chi^2 = 7,57$;). Los homosexuales tuvieron un 51,7% y 96,6% de anticuerpos contra el *Toxoplasma gondii* y CMV respectivamente, frente al 39,4% y 88,9% en los UDVP ($p = 0,001$; $\chi^2 = 6,35$ y $p = 0,011$; $\chi^2 = 6,56$). Estas diferencias desaparecían al estratificar por edad, variable ésta relacionada con el estado serológico de los sujetos (tabla IV), al tener los UDVP una edad media inferior a la de los homosexuales (p.66). No se han encontrado variaciones significativas en la seroprevalencia frente a las dos infecciones a lo largo del seguimiento.

I.C. PRUEBA DE MANTOUX

El 21,9% de los pacientes (IC=19,3%-24,5%; n=947) tuvieron reactividad positiva a la tuberculina, siendo del 33% en los sujetos con tuberculosis (IC=26,2%-39,7%; n=185), y del 19,2% en el resto (IC=16,4%-21,9%; n=762). No se encontraron diferencias significativas con relación al sexo y la edad, pero sí respecto al estadio clínico y la categoría de transmisión: los pacientes en estadio A o B tuvieron un 24,2% de Mantoux positivos frente al 15,7% de los sujetos con

SIDA ($p=0,004$; $\chi^2=7,98$), y en UDVP hubo un 24,7% frente al 18,1% de otros grupos de riesgo ($p=0,01$; $\chi^2=11,18$). En la siguiente tabla puede verse la importancia del estado inmunológico en el momento de la realización de la prueba.

Tabla V. Resultado de la prueba de Mantoux según el nivel de CD4 en el momento de su realización.

Mantoux positivo ($\geq 5\text{mm}$)	Linfocitos CD4 ($\text{n}^\circ/\text{mm}^3$)						Significación estadística
	> 200		100-200		< 100		
	n	%	n	%	n	%	
	138	26,9	21	16,7	5	3,3	$p<0,001$ $\chi^2 = 43,56$
Total	513		134		153		

I.D. USO Y BENEFICIO DE LA PROFILAXIS CON ISONIAZIDA EN PACIENTES CON MANTOUX POSITIVO

El 15,9% de los pacientes con prueba de Mantoux positiva a su ingreso en la Unidad ($n=207$) desarrollaron tuberculosis en los 3 meses siguientes. Para valorar el efecto de la profilaxis sobre el riesgo de padecer esta enfermedad se excluyeron estos casos del análisis.

De los 174 pacientes restantes, tras un seguimiento mediano de 46,5 meses ($P_{25-75}=29,7-67$), recibieron profilaxis con isoniazida durante 9 a 12 meses (grupo A) el 66,1% [IC=59,1%-73,1%], entre 6 y 9 meses (grupo B) el 7,5% [IC=3,6%-11,4%], y no tomaron el tratamiento o lo hicieron irregularmente (grupo C) el 26,4% [IC=19,9%-32,9%].

La probabilidad de padecer tuberculosis disminuye en función del tiempo de exposición a la profilaxis (tabla VI, p.70). La tasa de incidencia para el grupo C fue de 11 episodios por 100 pacientes/año, para el grupo B de 3,6 episodios por 100 pacientes/año (RR=3 respecto al grupo C; IC=0,68-13,36; $p=0,127$), mientras que

en el grupo A fue de 2,1 por 100 pacientes/año (RR=5,24 respecto al grupo C; IC=2,35-11,69; $p < 0,001$).

En el análisis multivariante, el riesgo ajustado de desarrollar tuberculosis para los pacientes que no tomaron profilaxis o la hicieron de forma irregular, fue 3,64 veces mayor (IC=1,34-9,85; $p = 0,011$) que en los individuos que recibieron isoniazida durante más de 9 meses. No existen diferencias significativas en las pérdidas de seguimiento al comparar las dos subcohortes. El riesgo fue también menor para los pacientes que tomaron isoniazida entre 6-9 meses, aunque sin alcanzar significación estadística (RR=3,7; IC=0,45-31,13).

Más de dos tercios de las tuberculosis en los individuos que no recibieron isoniazida (que en nuestro caso representan los expuestos al factor de riesgo) fueron debidas a no tomar profilaxis (fracción atribuible en los expuestos = 67,6%; IC=33,2%-84,3%).

Tabla VI. Riesgo de tuberculosis en los pacientes con Mantoux positivo¹, según la duración del tratamiento con isoniazida.

Tuberculosis	Profilaxis con isoniazida						Significación estadística ²
	Nula o irregular		6 a 9 meses		9 a 12 meses		
	n	%	n	%	n	%	
No	31	70,5	11	84,6	104	90,4	p=0,002 $\chi^2_{TL} = 9,68$
Si	13	29,6	2	15,4	11	9,6	
Total	44		13		115		

1. En dos pacientes no fue posible determinar el estado de la profilaxis.

2. Los resultados han de tomarse con cautela porque una casilla tiene una frecuencia esperada < de 5.

I.E. ESTADO INMUNOLÓGICO

I.E.1. Situación al inicio del seguimiento

Para el total de la muestra, la mediana de CD4 fue de 255 ($P_{25-75}=75-380$; $n=1.080$). En la tabla VII y figura 1 (p.72 y p.73) se describen la distribución de esta variable según: año de comienzo del seguimiento, categoría de transmisión, estadio clínico, sexo y edad.

El análisis de la variancia muestra diferencia en el nivel medio de linfocitos CD4 basales con relación al año de inicio del seguimiento. En el periodo 89-91, la media fue de 288,4 frente a los 239,8 del año 92 (Dif=48,6; IC=12,8-84,4; $p=0,004$) y los 243,9 del 93 (Dif=44,5; IC=7,7-81,2; $p=0,012$). No se encontraron diferencias significativas respecto a la categoría de transmisión y el sexo. Los pacientes en estadio A o B tuvieron una media de 282,5 frente a los 203,7 de los sujetos con SIDA (Dif=78,8; IC=49,4-108,1). Los individuos menores de 30 años tienen 270,6 frente a los 246,4 en los mayores de esta edad (Dif=24,22; IC=2,61-45,84).

I.E.2. Situación a lo largo del seguimiento

En la tabla VIII (p.74) se muestran los estadísticos que describen la distribución del nivel medio anual de CD4 durante el periodo de estudio, observándose una disminución progresiva y significativa hasta 1996 (figura 2, p.74). Así, los pacientes seguidos en los años 92, 93, 94, 95 y 96 tuvieron respectivamente un promedio menor de CD4 de 45,2 (IC=12,9-77,5; $p=0,002$), 44,9 (IC=14,3-74,6; $p=0,001$), 61,6 (IC=32,3-91; $p<0,001$), 46,6 (IC=16,3-76,9; $p=0,001$) y 36,1 (IC=5-67,2; $p=0,012$) que los sujetos seguidos durante el periodo 89-91. En los últimos meses de seguimiento se produce un incremento de 54,3 CD4 (IC=28,7-79,9; $p<0,001$) respecto a 1996.

Tabla VII. Estudio descriptivo de los pacientes con análisis de linfocitos CD4 (nº/mm³) al inicio del seguimiento.

Estadísticos	Año de inicio ¹				Categoría de transmisión ²				Estadio clínico ³		Sexo ⁴		Edad ⁵	
	1989-91	1992	1993	1994-96	UDVP	Htx	Hmx	Otros	A o B	C	Varón	Mujer	≤ 30	>30
Mediana	275	233,5	249	271	275,5	255	238,5	218	294	100	243	284,5	271	239
P ₂₅₋₇₅	117-396	107-353	222-273	110-387	112-379	112-386	99-364	69-423	180-395	49,5-273	110-375	142-404	121-388	100-375
P ₅₋₉₅	35-737	24-469	21-473	13-480	23-486	15-474	23-487	9-485	40-473	9-797	21-486	24-475	24-493	18-486
Media aritmética	288,4	239,8	243,9	256,0	261,2	264,4	248,2	245,4	282,5	203,7	254,7	272,3	270,6	246,4
DE	217,5	169,5	155,7	160,7	185,1	177,7	160,1	181,4	133,5	252,9	186,5	162,9	188,1	172,4
IC95% { inferior superior	264,4	218,9	223,8	237,0	248,1	232,6	220,2	188,2	273,0	175,9	241,9	252,7	255,0	231,5
	312,4	260,7	264,1	274,9	274,3	290,2	276,2	302,7	292,0	231,5	267,6	291,9	286,2	238,3
Media geométrica	205,0	170,2	170,1	175,5	184,3	174,2	152,4			100,5	175,5	199,4	193,6	168,1
IC95% { inferior superior	184,1	150,2	149,3	154,1	171,5	144,4	155,5	-	-	87,0	163,3	176,8	178,4	153,2
	228,1	192,8	194,8	199,8	198,0	210,1	214,2			116,2	188,5	224,8	210,2	184,5
Rango	0-1320	0-1548	3-943	3-946	0-1548	2-1080	13-810	3-621	7-499	0-1548	0-1548	0-1140	0-1548	0-1320
Pacientes	317	254	232	279	764	149	128	41	761	321	814	268	565	517

1. Se han agrupado los años 94-96 por haber solo 51 casos. Tendencia: p=0,035. Análisis de la varianza (ANOVA) p=0,005.

2. Htx= heterosexual; Hmx= homosexual/bisexual; Otros= receptores de hemoderivados y desconocido. ANOVA: no diferencias significativas.

3. T-Student: p<0,001.

4. T-Student: no diferencias significativas.

5. T-Student: p=0,028.

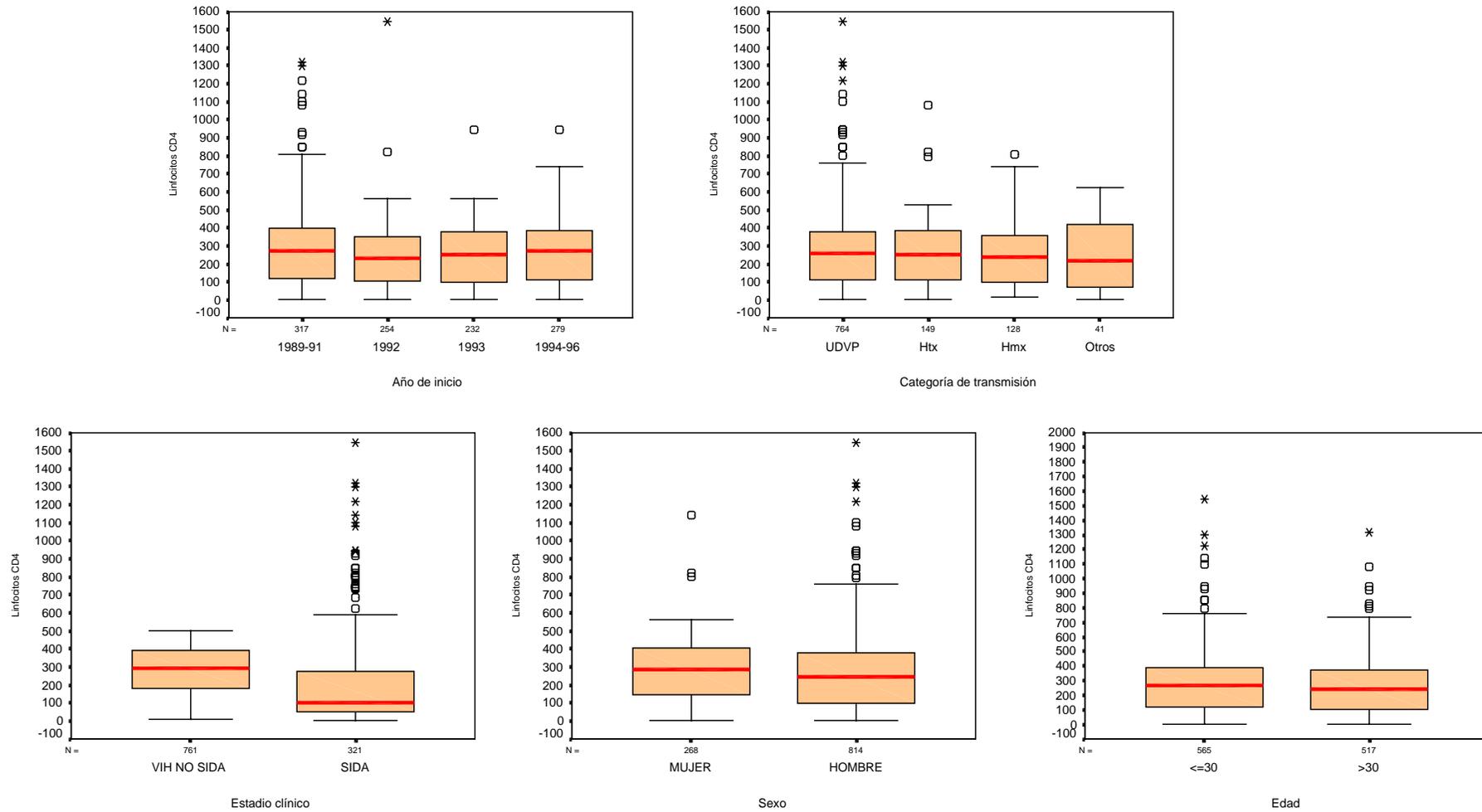


Figura 1. Diagramas de cajas. Distribución del nivel medio basal de linfocitos CD4 (n°/mm^3) según: año de inicio del seguimiento, categoría de transmisión, estadio clínico, sexo y edad.

Tabla VIII. Estudio descriptivo de los pacientes con análisis de linfocitos CD4 (nº/mm³) a lo largo del seguimiento.

Estadísticos	Año de seguimiento ¹							Periodo de seguimiento ²			
	1989-91	1992	1993	1994	1995	1996	mayo-97	1989-92	1993-94	1995-97	
Mediana	259,2	210	205	186,50	200	208	262	229	194	221	
P ₂₅₋₇₅	105-383	190-234	181-224	169-207	176-228	181-231	123-438	98-361	56-465	206-235	
P ₅₋₉₅	26-623	26-486	12-560	5-502	4-595	5-603	18-683	26-539	7-535	5-618	
Media aritmética	274,8	229,6	230,4	213,2	228,2	238,7	293,0	251,5	221,1	249,2	
DE	208,7	168,0	196,0	176,3	197,2	202,5	209,8	190,0	185,8	204,1	
IC95% {	inferior	255,5	214,6	215,3	200,6	213,0	221,9	273,4	239,3	211,5	239,3
		superior	294,2	244,7	245,4	225,7	243,5	255,4	312,5	263,7	230,8
Media geométrica	189,1	160,2	135,9	113,0	108,4	119,3	194,7	173,6	123,1	131,0	
IC95% {	inferior	171,9	146,4	123,5	102,0	95,9	105,0	175,4	162,6	114,7	122,0
		superior	208,0	175,2	149,6	125,3	122,6	135,4	216,1	185,8	132,2
Rango	0-1349	0-1512	2-1764	1-1290	0-922	0-1073	2-1124	0-1512	1-1764	0-1124	
Pacientes a riesgo	450	481	656	758	646	565	445	931	1.414	1.656	

1. ANOVA: p<0,001.

2. ANOVA: p<0,001. Por grupos la única diferencia significativa es entre los periodos 93-94 respecto a 89-91: -30,33 (IC=-48,36; -12,29; p<0,001).

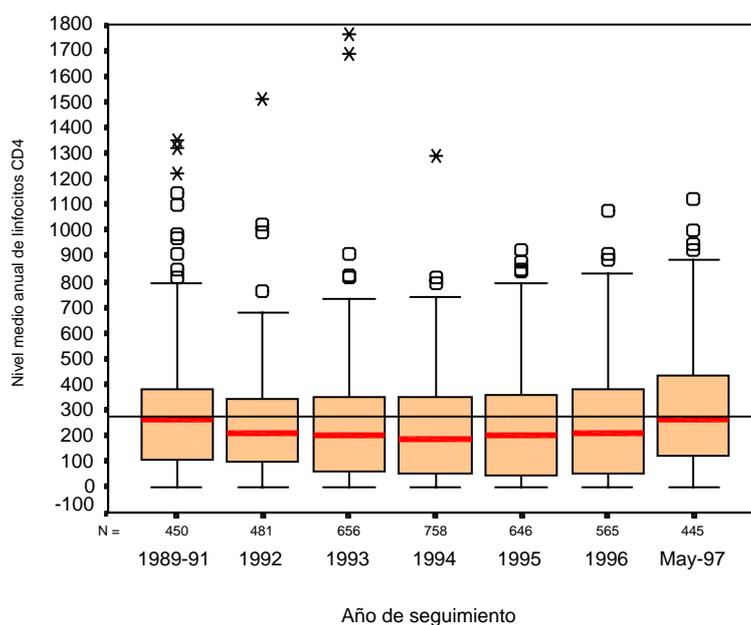


Figura 2. Diagrama de cajas: distribución de los linfocitos CD4 durante el seguimiento.

I.F. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL Y PROFILAXIS ANTI-NPC

El 10,8% de los pacientes (IC=36%-44,1%; n=1.115) refieren haber recibido tratamiento antirretroviral (principalmente ZDV) en el año anterior a de su ingreso en la Unidad, siendo el 56,7% SIDA y el 43,3% VIH en estadios A o B ($p=0,003$; $\chi^2=4,27$). También un 6,6% (IC=5,2%-8,1%; n=1.115) había tomado cotrimoxazol para la prevención de la NPC, en su mayoría sujetos con SIDA (60,8%) ($p=0,008$; $\chi^2=6,92$). Han participado en los diferentes ensayos clínicos realizados en nuestra Unidad un 5,7%, siendo el colectivo de los UDVP el más representado (48,4%),

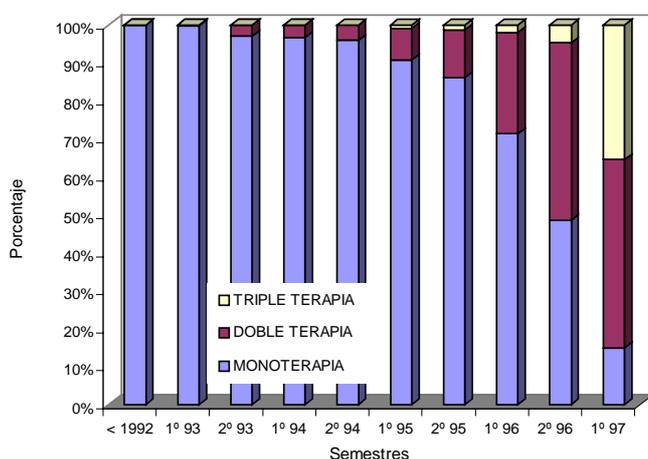


Figura 3. Modalidad terapéutica antirretroviral a lo largo del seguimiento.

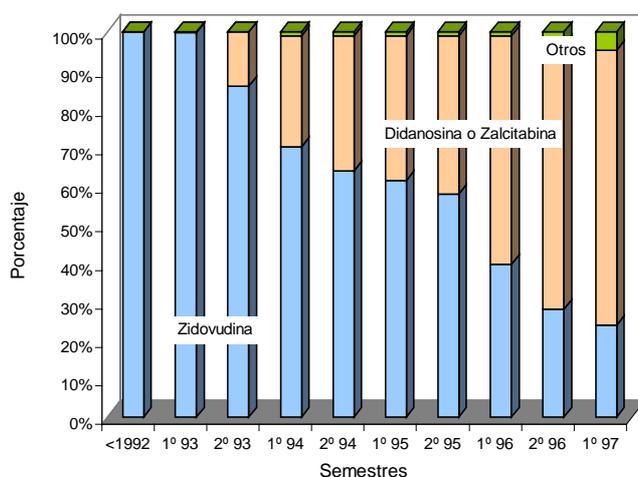


Figura 4. Evolución en la prescripción de la monoterapia.

seguido de los homosexuales (25%).

El tratamiento antiviral de la infección VIH ha ido variando a lo largo del seguimiento (figuras 3 y 4). Hasta el primer semestre de 1993, la monoterapia con ZDV fue la principal modalidad terapéutica empleada. A partir de esa fecha, nuevos fármacos análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (DDI y DDC) van reemplazando progresivamente a la zidovudina, y la biterapia se va instaurando en los esquemas terapéuticos, pasando del 3,9% a

finales de 1994 al 46,7% de las prescripciones a mediados de 1996. En el primer semestre de 1997 la monoterapia supone el 14,9% de los planes terapéuticos, la biterapia el 49,5%, la triple terapia el 35,5% y globalmente los inhibidores de la proteasa representan el 44,3% de las prescripciones en este último periodo.

A lo largo del seguimiento se observa un incremento en la utilización del cotrimoxazol para la profilaxis primaria y secundaria de la NPC en detrimento de la pentamidina (figura 5). La dapsona y la combinación sulfadiacina-pirimetamina (empleada en la profilaxis secundaria de la toxoplasmosis cerebral) se mantienen prácticamente constantes.

El porcentaje de pacientes a quienes se les prescribió antifúngicos imidazólicos se mantuvo entre el 13% y 16% anual hasta la primera mitad de 1997, cuando disminuyó a un 6% (figura 6, p.77). Sin embargo entre los pacientes que recibían imidazoles, su uso para la profilaxis secundaria frente a la candidiasis orofaríngea y esofágica recurrentes, pasó del 9,5% en los años previos a 1991, al 70% durante el primer semestre del año 1997 ($p < 0,001$; $\chi^2_{TL} = 35,23$).

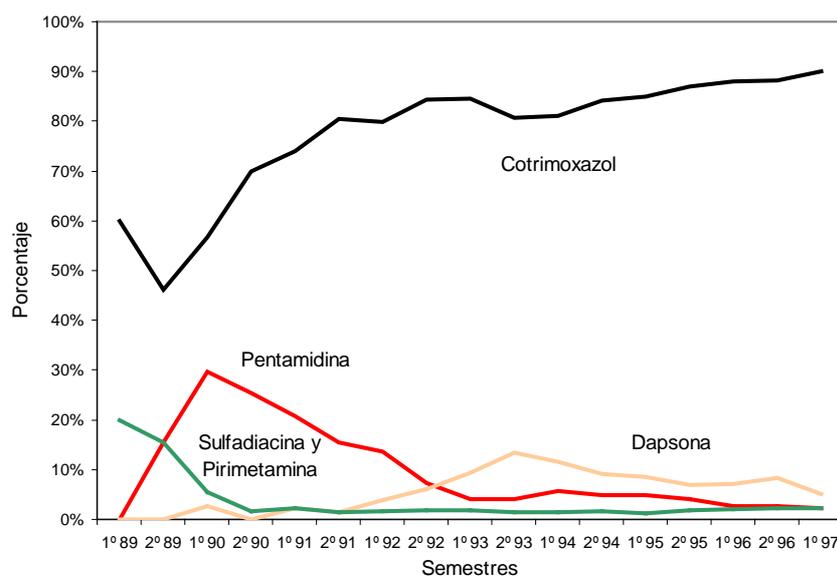


Figura 5. Fármacos más frecuentemente indicados en la profilaxis primaria y secundaria de la neumonía por *Pneumocystis carinii*.

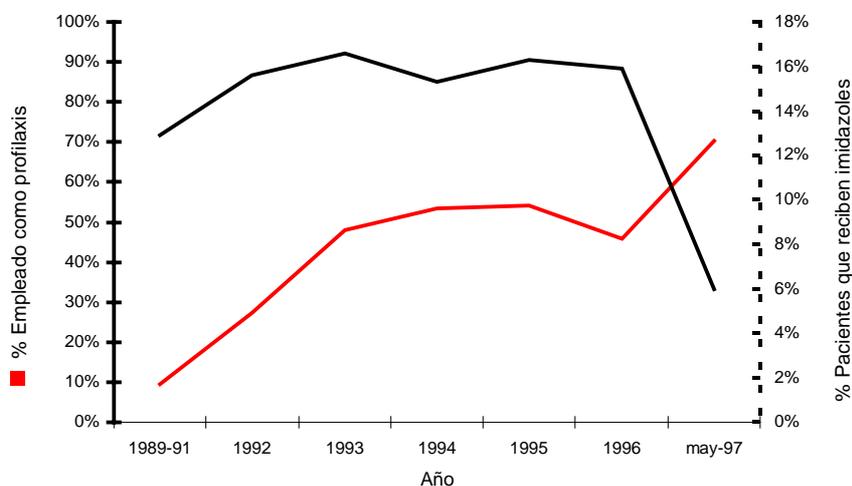


Figura 6. Uso anual de antifúngicos imidazólicos y porcentaje empleado en la profilaxis de la candidiasis oral o esofágica recurrentes.

I.G. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS CASOS SIDA

El número total de pacientes con criterios de SIDA asciende a 609 (54,6%; IC=51,7%-57,5%; n=1.115), de los cuales 331 fueron diagnosticados de SIDA antes de su entrada en el estudio (primer grupo) y 278 nuevos casos se desarrollaron durante el periodo de seguimiento (segundo grupo) (35,4%; IC=32,1%-38,8%; n=784).

La edad media en el primer grupo es de 31,5 años (IC=30,6-32,3; DE=7,8) frente a los 33,2 años (IC=32,4-34,1; DE=7,5) del segundo grupo ($p=0,005$). En el primer grupo el 83,1% son hombres [IC=79%-87,1%] y el 16,9% mujeres [IC=12,9-21%], frente al 77,3% [IC=72,4-82,3%] y 22,7% [IC=17,7%-27,6%] respectivamente del segundo grupo ($p<0,001$; $\chi^2=14,57$). Para ambos sexos, el mayor porcentaje de casos se dio en el rango de edades entre 19 y 39 años, pero con diferencias entre los dos grupos: el 53,5% del primer grupo presenta una edad inferior a los 30 años, el 24,5% entre los 30-34 años y el 10,3% entre los 35-39 años, frente al 35,3%, 34,5% y 19,4% respectivamente en los casos diagnosticados durante el

seguimiento (figura 7 y figura 8, p.79). Para los casos nuevos, la edad media pasó de 31,7 años en el periodo 1989-1992 a 34,4 años en 1995-1997 (Dif=2,7; IC=0,5-5,1; $p=0,018$).

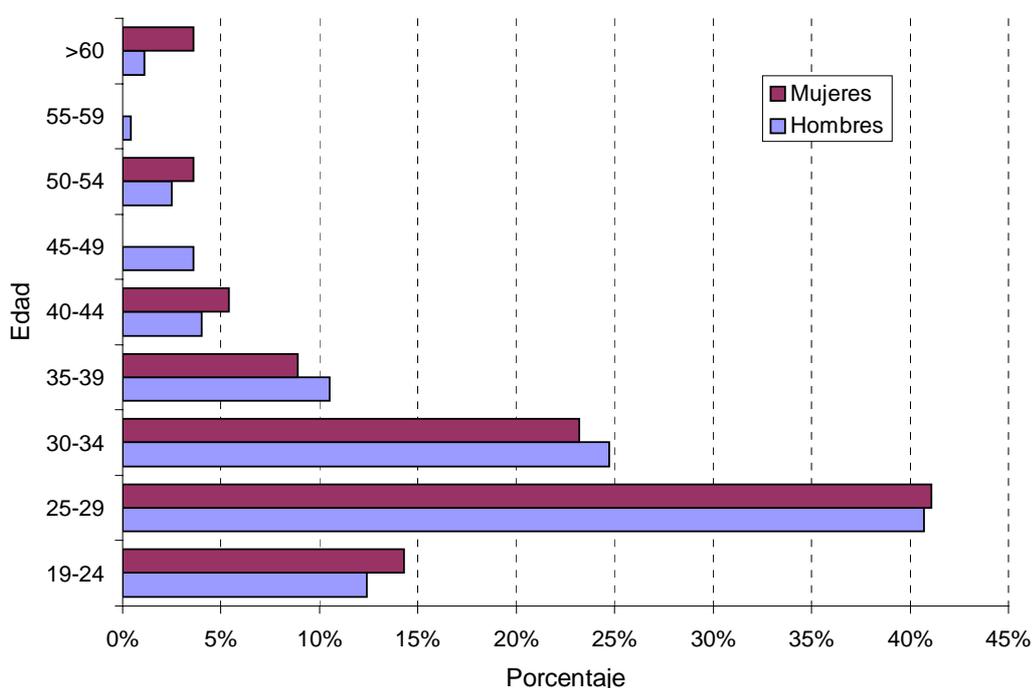


Figura 7. Distribución de casos SIDA previos al inicio del seguimiento (n= 331) por edad y sexo.

No existen diferencias significativas en cuanto a la categoría de transmisión al comparar ambos colectivos. Los UDVP representan el 71,3% [IC=66,4%-76,2%] y el 67,3% [IC=61,7%-72,8%] de los casos SIDA, en el primer y segundo grupo respectivamente; los heterosexuales el 10,3% [IC=7%-13,5%] y 15% [IC=10,9%-19,3%]; los homo/bisexuales el 13% [IC=9,4%-16,6%] y 14,4% [IC=10,3%-15,5%]; y otras categorías el 5,4% [IC=3%-7,9%] y 3,2% [IC=1,2%-5,3%].

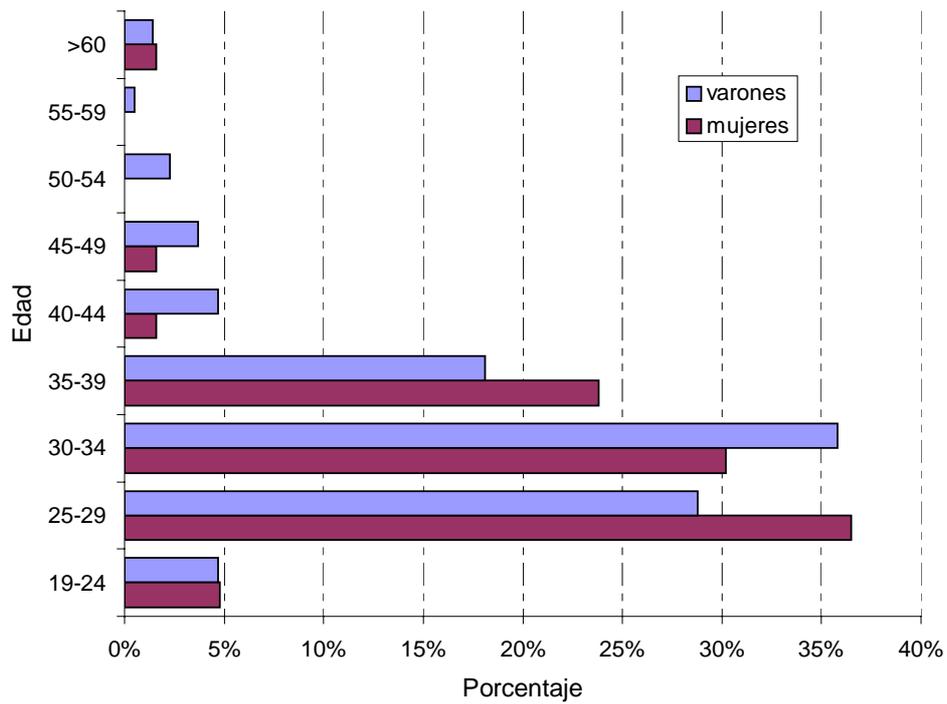


Figura 8. Distribución de casos SIDA diagnosticados durante el periodo de seguimiento (n= 278), por edad y sexo (enero 1989-mayo 1997).

II. MORBILIDAD

II.A. ENFERMEDADES OPORTUNISTAS ASOCIADAS AL SIDA

La frecuencia de todas las enfermedades oportunistas surgidas durante el periodo de estudio, como presentación inicial en los nuevos casos de SIDA (1^{er} evento) o posterior al diagnóstico del SIDA (2^o o más eventos), se muestra por orden decreciente en la tabla IX (p.81). En promedio, el número de eventos diferentes por paciente fue de 1,2, y de 1,5 si se incluyen las recidivas.

Tabla IX. Frecuencia de las enfermedades oportunistas diagnosticadas en los pacientes con SIDA¹ (n=609).

Infecciones y neoplasias oportunistas	En una sola ocasión ²		Incluidas recidivas	
	n	Porcentaje ³	n	Porcentaje
Candidiasis esofágica	164	26,9%	208	34,2%
Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>	94	15,4%	118	19,4%
Retinitis por citomegalovirus	93	15,3%	112	18,4%
Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar	84	13,8%	120	19,7%
<i>Mycobacterium avium complex</i>	56	9,2%	58	9,5%
Toxoplasmosis cerebral	39	6,4%	52	8,5%
Enfermedad diseminada por citomegalovirus	36	5,9%	40	6,6%
Sarcoma de Kaposi	29	4,8%	35	5,7%
Criptosporidiosis	27	4,4%	28	4,6%
Síndrome consuntivo	26	4,3%	26	4,3%
LMP	21	3,4%	22	3,6%
Neumonías de repetición	17	2,8%	17	2,8%
Linfoma no Hodgkin	16	2,6%	23	3,8%
Complejo demencia-SIDA	16	2,6%	16	2,6%
Criptococosis	11	1,8%	12	2,0%
Linfoma cerebral primario	11	1,8%	12	2,0%
Herpes muco-cutáneo crónico	11	1,8%	11	1,8%
Enfermedad neurológica no definida ⁴	9	1,5%	9	1,5%
Herpes visceral	2	0,3%	2	0,3%
Carcinoma invasivo de cérvix	2	0,3%	2	0,3%
Número total de eventos	764		923	

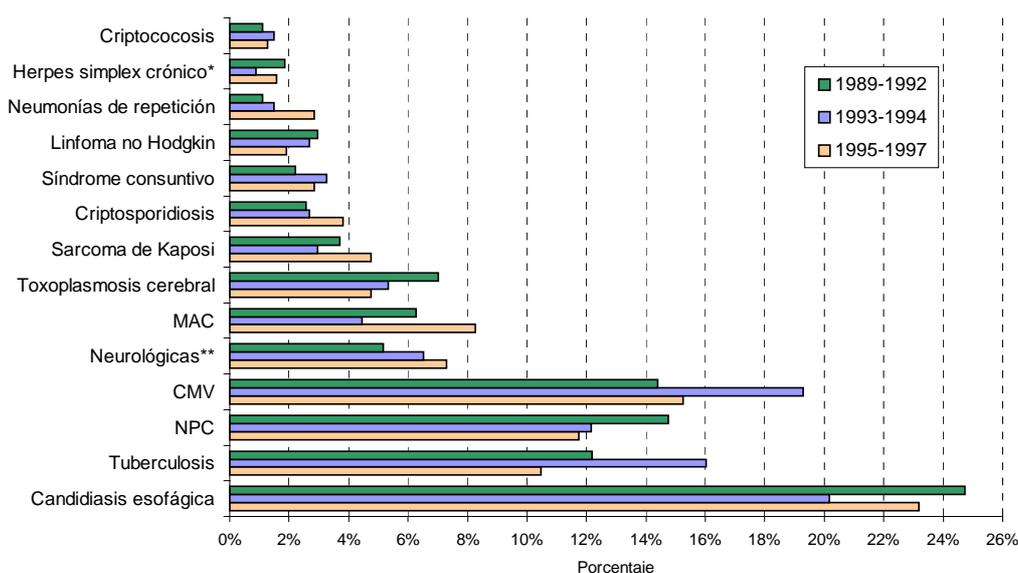
1. Pacientes con SIDA al inicio del estudio (n=331) y pacientes que desarrollaron SIDA durante el periodo de seguimiento (enero 1989-mayo 1997).

2. Enfermedades oportunistas diferentes que presentan los pacientes a lo largo del periodo de observación.

3. Los porcentajes suman más del 100% porque un mismo sujeto puede padecer varias enfermedades diagnósticas de SIDA.

4. Véase *Pacientes y métodos* p.55.

La candidiasis esofágica es la infección oportunista asociada al SIDA más frecuente, seguida de la retinitis por CMV, la NPC, las enfermedades causadas por el *Mycobacterium tuberculosis* y el MAC. El orden varía ligeramente cuando se incluyen las recidivas, ocupando la tuberculosis y la NPC el segundo y tercer lugar respectivamente, aunque si consideramos en conjunto los cuadros clínicos causados por el citomegalovirus se colocarían por encima de estas dos últimas enfermedades. Nueve pacientes sufrieron un cuadro de focalidad neurológica con lesiones cerebrales atípicas en el escáner. El linfoma no Hodgkin fue la enfermedad oportunista con mayor tendencia a recurrir después del primer episodio, con un 43,7% de recidivas durante su seguimiento (en un mismo individuo pueden darse más de una recidiva). Le siguen por orden de importancia: la tuberculosis (42,8% tras un seguimiento mediano de 15 meses), la toxoplasmosis cerebral (33,3% tras una mediana de seguimiento de 7 meses), la candidiasis esofágica (26,8% tras un seguimiento mediano de 10 meses), la NPC (25,5% tras una mediana de seguimiento de 9 meses) y la retinitis por CMV (20,4% tras un seguimiento mediano de 7 meses).



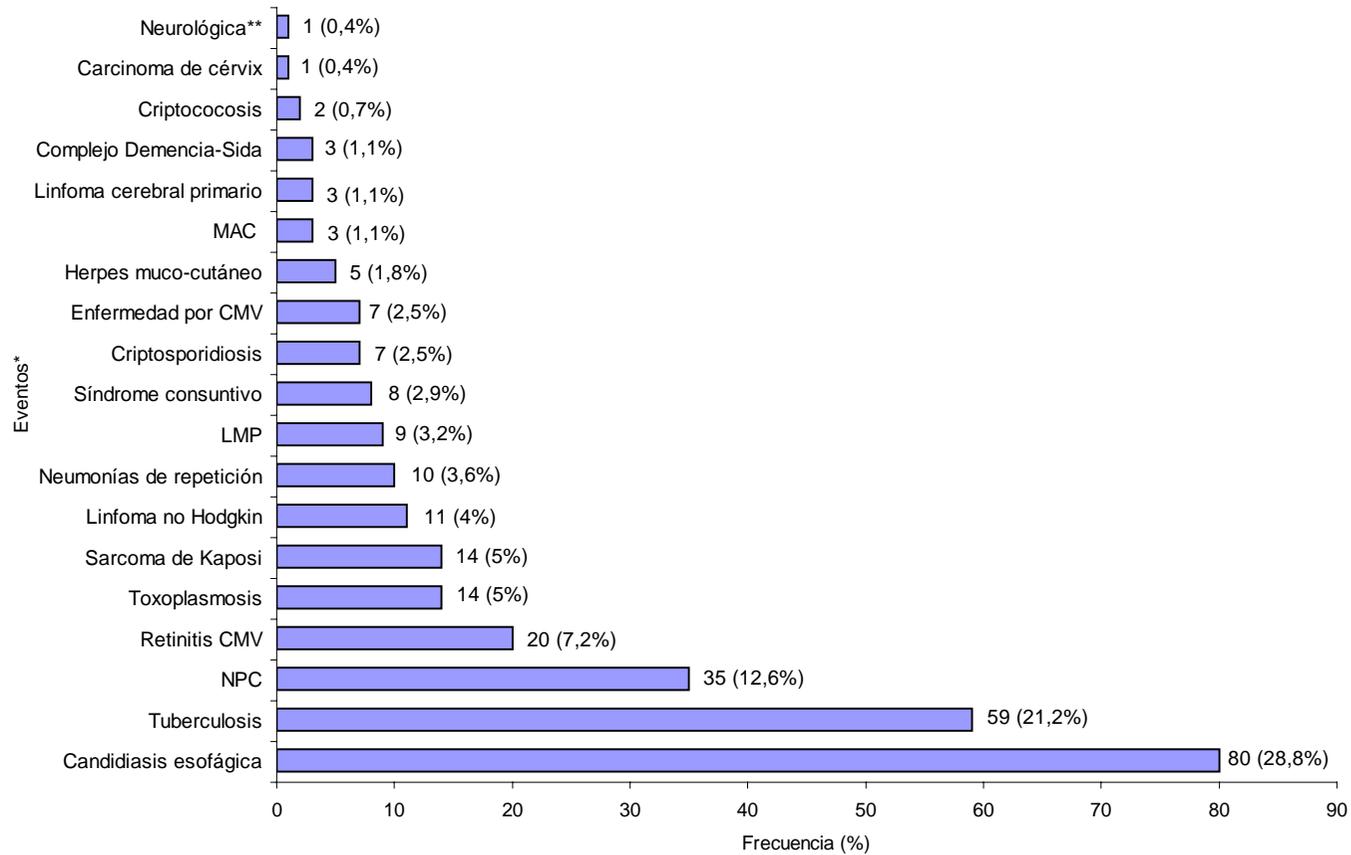
* Muco-cutáneo y visceral.
 ** Véase *Pacientes y métodos*, p.55.

Figura 9. Contribución porcentual de las enfermedades oportunistas (incluidas recidivas), respecto al total de eventos diagnosticados en diferentes periodos de tiempo.

A lo largo del seguimiento se observan variaciones, aunque no estadísticamente significativas, en los porcentajes de las diferentes enfermedades oportunistas, respecto al total de eventos diagnosticados en distintos intervalos de tiempo (figura 9). Comparando los periodos 89-92 y 95-97 se aprecia una disminución de: a) la NPC (14,8% y 11,7% respectivamente), pasando de ser la segunda infección oportunista más frecuente a la tercera; b) la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (12,2% y 10,5%); c) la toxoplasmosis cerebral (7% y 4,8%); d) el linfoma no Hodgkin (3% y 1,9%); y e) la candidiasis esofágica (24,7% y 23,2%). Por el contrario, aumentan el resto de enfermedades neurológicas (5,2% y 7,3%), el MAC (6,3% y 8,3%), el sarcoma de Kaposi (3,7% y 4,8%), la criptosporidiosis (2,6% y 3,8%) y la neumonía de repetición (1,1% y 2,9%). Las enfermedades causadas por el citomegalovirus representan el 19,2% de todas las infecciones oportunistas en el periodo 1993-1994, acercándose a la candidiasis esofágica (20,2%) y situándose en segundo lugar por encima de la tuberculosis (16%).

En la figura 10 se exponen las enfermedades oportunistas que son la primera manifestación en los pacientes diagnosticados de SIDA durante el seguimiento, ordenadas de menor a mayor frecuencia. La candidiasis esofágica, tuberculosis, NPC y retinitis por CMV, suman el 69,8% de todas las enfermedades y constituyen las infecciones oportunistas más frecuentes.

A lo largo del tiempo, también los porcentajes de algunas enfermedades indicativas de SIDA respecto al total de eventos diagnosticados en distintos periodos, presentaron pequeñas variaciones no significativas. La candidiasis esofágica, la tuberculosis y la toxoplasmosis cerebral disminuyeron porcentualmente, pasando del 28,9%, 20,5% y 6% en el periodo 89-92, al 26,1%, 15,3% y 3,6% en el 95-97 respectivamente. El resto de enfermedades del SNC y el sarcoma de Kaposi aumentaron del 4,8% para ambos procesos en el primer periodo al 7,2% y 6,3% en el segundo. En 1993-1994 las enfermedades por CMV representaban el 13,3% de todos los procesos diagnosticados, ocupando el tercer lugar en orden de frecuencia, frente al 7,2% de 1995-1997. Por el contrario la NPC en ese mismo periodo ocupaba el cuarto lugar con el 7,1%, aumentando al 14,4% en los últimos años.



* Un mismo paciente puede debutar con más de una enfermedad oportunista diagnóstica de SIDA.

** Véase *Pacientes y métodos*, p.55.

Figura 10. Frecuencia de los eventos oportunistas como presentación inicial en los pacientes que desarrollaron SIDA (n=278) durante el periodo de seguimiento (enero1989-mayo1997).

II.B. LINFOCITOS CD4 AL DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES OPORTUNISTAS

El nivel medio de linfocitos CD4 en los 3 meses previos y posteriores al diagnóstico de todas las enfermedades oportunistas asociadas al SIDA (1^{er} evento y siguientes) y de aquellas que fueron indicativas de los casos SIDA surgidos durante el periodo de seguimiento (figura 11 y 12, p.85), siguieron una tendencia decreciente en el tiempo ($\beta=-9,15$; $p=0,030$ y $\beta=-12,12$; $p<0,001$ respectivamente). En las tablas X y XI (p.86 y p.87) se muestra el análisis descriptivo correspondiente y se comparan los periodos 89-92 y 95-97.

El diagnóstico de los eventos asociados al SIDA se realiza en un contexto de mayor inmunodepresión a lo largo del seguimiento. En conjunto, los pacientes que sufrieron algún evento oportunista en el periodo 89-92 lo hicieron con un valor mediano de CD4 = 60 frente a los 17 en los años 95-97 ($p<0,001$). Si se trata del primer diagnóstico del SIDA, los valores son de 100 para el primer periodo y de 33,5 para el segundo ($p<0,001$).

Para la mayoría de las enfermedades oportunistas (excepto la toxoplasmosis cerebral y el SK), se observó un menor nivel significativo de CD4 al diagnóstico del SIDA al comparar los casos en el periodo 95-97 respecto a 89-92 (tabla X, p.86). En el 1^{er} evento sólo se observaron diferencias para la candidiasis esofágica.

El promedio de CD4 para los pacientes con SIDA al inicio del estudio fue de 108 ($P_{25-75}=52-252$; $n=267$) frente a los 57 ($P_{25-75}=21-152$; $n=280$) en los sujetos que desarrollaron SIDA durante el periodo de seguimiento ($p<0,001$).

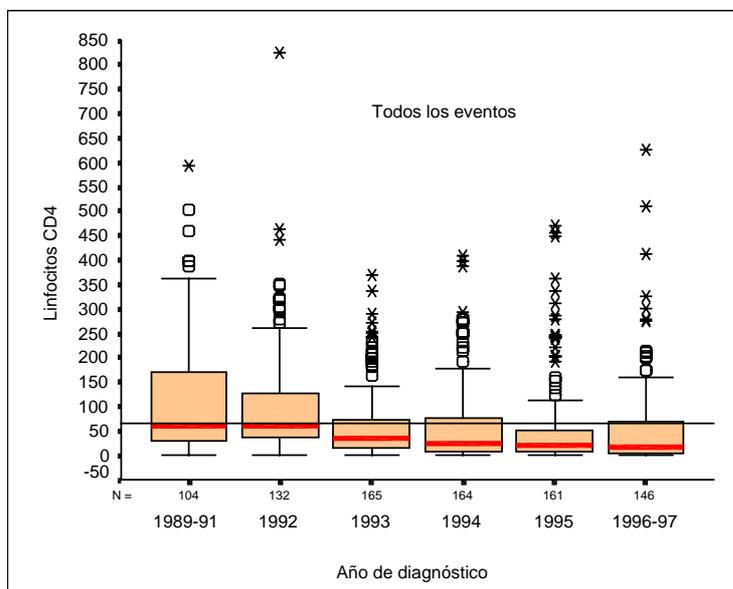


Figura 11. Diagrama de cajas: distribución anual de los linfocitos CD4 al diagnóstico de todos los eventos.

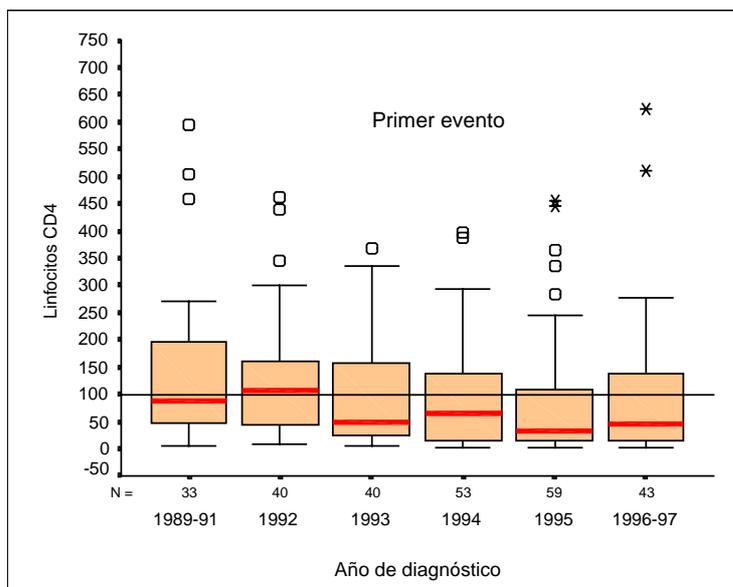


Figura 12. Diagrama de cajas: distribución anual de los linfocitos CD4 al diagnóstico de SIDA.

Tabla X. Nivel mediano de linfocitos CD4/mm³ al diagnóstico de las enfermedades oportunistas¹ en los pacientes con SIDA².

Enfermedades oportunistas	Año de diagnóstico											Significación estadística ³	
	1989-1992			1993-1994			1995-mayo de 1997			1989-1997			
	n	Md	(P ₂₅₋₇₅)	n	Md	(P ₂₅₋₇₅)	n	Md	(P ₂₅₋₇₅)	n	Md		(P ₂₅₋₇₅)
Candidiasis esofágica	59	70	(40-195)	67	39	(18-729)	71	19	(7-49)	197	39	(15,5-83)	p<0,001
NPC	35	60	(27-108)	40	16,5	(6-42,2)	36	16,5	(7-71,5)	111	27	(9-72)	p=0,021
Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar	28	150	(67-332,2)	50	76,5	(20,7-187,5)	31	71	(33-214)	109	89	(32,5-222,5)	p=0,018
Síndrome consuntivo	5	56	(31-76)	11	44	(14-88)	9	34	(14-51)	25	36	(18-69)	-
Toxoplasmosis cerebral	17	54	(20,5-127)	18	40	(12-89,2)	14	17,5	(9-141,5)	49	40	(14-105,5)	p=0,138
Sarcoma de Kaposi	9	88	(50-158,5)	10	13	(10-101,5)	15	16	(5-52)	34	28	(10-100,2)	p=0,080
Enfermedad neurológica	11	63	(48-112)	21	16	(8,5-34,5)	23	11	(2-85)	55	24	(8-72)	p=0,023
. Complejo demencia-SIDA	3	100	-	6	20	(7-48)	6	17,5	(5,7-67)	15	24	(8-72)	-
. LMP	5	112	(36,5-290)	8	15	(9,5-37,7)	9	81	(12,5-159,5)	22	33,5	(10,7-129)	-
. Linfoma cerebral primario	1	-	-	3	8	-	6	2	(0,75-3,5)	10	4	(1,7-13,2)	-
. No definida ⁴	2	51	-	4	21	(15,7-57)	2	88,5	-	8	36	(15,7-64,5)	-
Enfermedad por CMV	35	40	(14-60)	64	18,5	(9-34,5)	48	11	(6-23,7)	147	16	(8-37)	p=0,001
. Retinitis	25	36	(12-65,5)	43	19	(8-35)	40	11,5	(5,2-23,7)	108	16	(8-36,7)	p=0,001
. Enfermedad diseminada	10	42	(19-48,5)	21	15	(9-33,5)	8	10	(6,2-26,5)	39	19	(9-40)	-
MAC	13	63	(28-172,5)	15	15	(4-44)	25	6	(4-12,5)	53	12	(5-45,5)	p<0,001
Linfoma no Hodgkin	7	84	(60-460)	9	112	(59,5-216,5)	6	172	(88-421,5)	22	121	(78-287,5)	-
Criptosporidiosis	7	45	(9-204)	9	10	(4,5-45)	12	15,5	(6,7-51,2)	28	22	(7,2-58,5)	-
Herpes muco-cutáneo crónico y visceral	5	40	(17,5-38)	3	66	-	5	12	(2-35)	13	25	(7-48)	-
Neumonía de repetición	2	116	-	5	20	(11-80)	8	109	(16,5-187,5)	15	78	(16-139)	-
Criptococosis	3	36	-	5	52	(20-140)	4	40	(6,7-72,5)	12	44	(6,7-72,5)	-
Carcinoma invasivo de cérvix	-	-	-	2	178	-	-	-	-	2	178	-	-
Todos los eventos	282	60	(35,2-142,2)	329	28	(12-75)	307	17	(7-60)	872	33	(12-88)	p<0,001

1. Nivel de linfocitos CD4 en los tres meses previos y posteriores a la fecha de diagnóstico.

2. Pacientes con SIDA al inicio del estudio (n=331) y pacientes que desarrollaron SIDA durante el periodo de observación (n= 278).

3. U de Mann-Whitney comparando el periodo 95-97 respecto a 89-92. Sólo se analizan las enfermedades que suman más de 9 casos en ambos periodos.

4. Véase p. 55.

Tabla XI. Nivel mediano de linfocitos CD4/mm³ al diagnóstico de la primera enfermedad oportunista¹, en los pacientes que desarrollaron SIDA (n=278) durante el periodo de seguimiento (enero 1989-mayo 1997).

Enfermedades oportunistas	Año de diagnóstico										Significación estadística ²		
	1989-1992			1993-1994			1995-mayo 1997			1989-1997			
	n	Md	(P ₂₅₋₇₅)	n	Md	(P ₂₅₋₇₅)	n	Md	(P ₂₅₋₇₅)	n		Md	(P ₂₅₋₇₅)
Candidiasis esofágica	22	82,5	(36,7-174,7)	27	39	(21-64)	27	28	(12-53)	76	40	(19,2-104,2)	p=0,003
NPC	11	102	(60-170)	7	23	(12-105)	15	24	(13-102)	33	68	(15,5-152,5)	ns
Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar	16	141,5	(58-258,3)	24	113,5	(71,2-232,7)	16	112,5	(27,5-234,5)	56	135,5	(59,7-233,7)	ns
Síndrome consuntivo	1	-	-	4	60	(11,2-102,7)	3	34	-	8	35	(24-82)	-
Toxoplasmosis cerebral	5	192	(71-235)	5	40	(9,5-213)	4	27,5	(10-219)	14	76	(15,2-223,6)	-
Sarcoma de Kaposi	4	84	(32,5-127,2)	3	271	-	7	32	(7-112)	14	84	(9,5-163,2)	-
Enfermedad neurológica ³	4	59	(45,5-99,7)	4	11,5	(6,7-15,5)	8	52,5	(8,2-162,2)	16	32	(10,2-104,2)	-
Enfermedad por CMV ⁴	6	29	(12-51)	13	35	(11,5-105)	8	28,5	(12-33)	27	30	(12-60)	-
MAC	-	-	-	1	-	-	2	29	-	3	11	-	-
Linfoma no Hodgkin	3	460	-	4	191	(85,7-360,5)	4	171,5	(61-382,2)	11	192	(130-447)	-
Criptosporidiosis	2	215	-	2	51,5	-	3	60	-	7	71	(32-225)	-
Herpes muco-cutáneo crónico y visceral	2	34	-	1	-	-	2	23,5	-	5	45	(11-76,5)	-
Neumonía de repetición	1	-	-	1	-	-	6	61,5	(5,7-212,7)	8	88	(16,5-179,5)	-
Criptococosis	1	-	-	-	-	-	1	-	-	2	67,5	-	-
Todos los eventos	78	100	(45-192,7)	96	59	(21-151)	106	33,5	(14-123)	280	57	(21-152)	p<0,001

1. Nivel de linfocitos CD4 en los tres meses previos y posteriores a la fecha de diagnóstico. Un paciente puede debutar con más de un evento.

2. U de Mann-Whitney comparando el periodo 95-97 respecto a 89-92. Sólo se analizan las enfermedades que suman más de 9 casos en ambos periodos. NS= no significativo.

3. Complejo demencia-SIDA, linfoma cerebral primario, LMP y enfermedad neurológica inespecífica (véase p. 55).

4. Retinitis y enfermedad diseminada.

II.C. MÉTODO DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES OPORTUNISTAS

En la tabla XII se muestra el procedimiento diagnóstico de las enfermedades definitorias de SIDA. La mayor parte de los eventos fueron diagnosticados por criterios presuntivos (62,8%; n=923). No existen diferencias significativas a lo largo del periodo de estudio con relación al método empleado.

Tabla XII. Procedimiento diagnóstico de las enfermedades oportunistas asociadas al SIDA

Enfermedades oportunistas	Método diagnóstico (%)				n
	Presuntivo	Cultivo	Biopsia	Otros	
Candidiasis esofágica	85,2		5,3	9,6 ^a	208
NPC	79,8		20,2 ^b		118
Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar	29,4	49,4	8,3	12,9 ^d	120
Síndrome caquéctico ^e				100,0	26
Toxoplasmosis cerebral	96,2		3,8		52
Sarcoma de Kaposi	30,4		69,6		35
Complejo demencia-SIDA ^e				100,0	16
LMP	86,4		13,6		22
Linfoma cerebral primario	25,0		75,0		12
Enfermedad neurológica no definida ^g	100,0				9
Retinitis por CMV ^h	100,0				112
Enfermedad diseminada por CMV	23,7	13,2	63,2		40
MAC		100,0			58
Linfoma no Hodgkin			100,0		23
Criptosporidiosis			8,3	91,7 ⁱ	28
Neumonía de repetición ^e				100,0	17
Criptococosis ⁱ				100,0	12
Herpes muco-cutáneo y visceral		100,0			13
Carcinoma invasivo de cérvix			100,0		2
Número total de eventos (incluidas recidivas)					923

a) Endoscopia; b) Biopsia transbronquial y/o lavado broncoalveolar positivo; c) Cuadro clínica y radiológico compatible con respuesta al tratamiento; d) Tinción de Ziehl-Neelsen; e) Criterios clínicos; f) Lesiones típicas en piel o mucosas; g) Véase p. 55.
h) Lesiones características en visión oftalmoscópica; i) Presencia de ooquistes en heces mediante tinción de Ziehl-Neelsen;
j) Tinción con tinta china.

II.D. TASAS DE INCIDENCIA: ANÁLISIS UNIVARIANTE

En la tabla XIII (p.90) se muestran las tasas de incidencia anuales no ajustadas, de todas las infecciones oportunistas y neoplasias asociadas al SIDA surgidas durante el seguimiento (incluidas recidivas), y en la página siguiente se expone la evolución con el tiempo de las más frecuentes (figura 13, p.92).

En conjunto, todos los eventos siguieron una tendencia decreciente a lo largo del seguimiento. La diferencia de tasas y el riesgo relativo no ajustado entre los periodos 89-92 y 95-97 fueron significativas para la candidiasis esofágica, NPC, tuberculosis y toxoplasmosis cerebral (tabla XIV). La enfermedad por CMV y el linfoma no Hodgkin muestran también un menor riesgo, pero en el límite de la significación.

El resto de las enfermedades oportunistas no sufrieron variaciones

Tabla XIV. Comparación de las tasas de incidencia no ajustadas de las enfermedades oportunistas, entre los periodos 89-92 y 95-97.

Enfermedades oportunistas	Diferencia de riesgos ¹ [IC95%]	Riesgo relativo ² [IC95%]	Estadístico p (χ^2)
Candidiasis esofágica	3,5 [1,1-5,9]	0,61 [0,44-0,85]	p=0,003 (8,5)
Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>	2,59 [0,8-4,3]	0,52 [0,33-0,81]	p=0,003 (8,47)
Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar	1,95 [0,3-3,6]	0,56 [0,35-0,91]	p=0,018 (5,59)
Toxoplasmosis cerebral	1,43 [0,3-2,6]	0,44 [0,23-0,87]	p=0,015 (5,82)
Todos los eventos	14,17 [8,8-19,6]	0,69 [0,59-0,79]	p<0,001 (26,3)

1. Diferencia entre las tasas de incidencia de los periodos 89-92 y 95-97. Nº de eventos por 100 pacientes expuestos/año.

2. 95-97 respecto a 89-92.

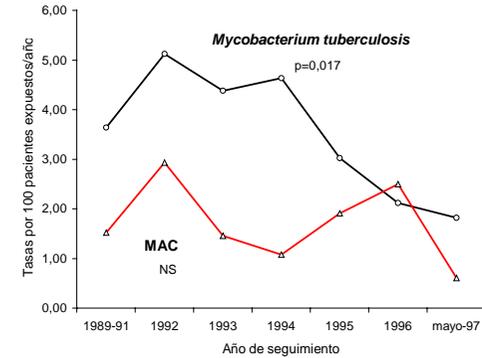
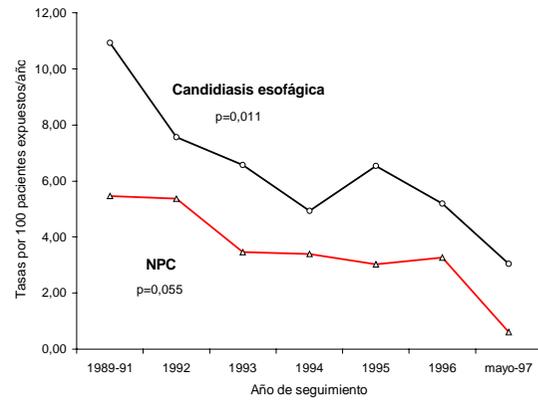
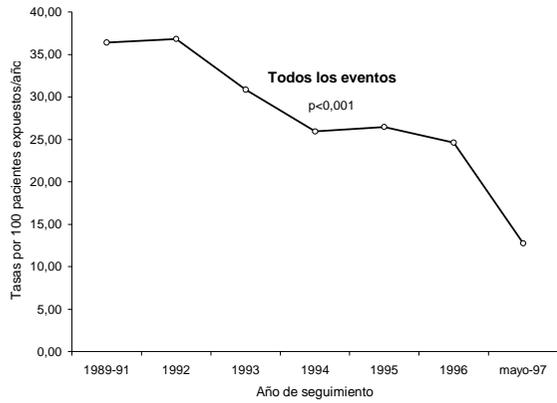
significativas con los años, si bien en el primer semestre del 97 no se describe ningún caso de complejo demencia-SIDA, LMP, linfoma cerebral primario y sarcoma de Kaposi.

Tabla XIII. Tasas de incidencia no ajustadas de las enfermedades oportunistas (incluidas recidivas),¹ diagnosticadas durante el periodo de seguimiento (enero 89-mayo 97).

Infecciones y neoplasias oportunistas	Año de seguimiento										Periodo de seguimiento													
	1989		1990		1991		1992		1993		1994		1995		1996		mayo-97		1989-92		1993-94		1995-97	
	n	tasas	n	tasas	n	tasas	n	tasas	n	tasas	n	tasas	n	tasas	n	tasas	n	tasas	n	tasas	n	tasas	n	tasas
Candidiasis esofágica	5	19,4	14	14,7	17	8,2	31	7,6	36	6,6	32	4,9	41	6,5	27	5,2	5	3,0	67	9,1	68	5,7	73	5,6
NPC	3	11,6	4	4,2	11	5,3	22	5,4	19	3,5	22	3,4	19	3,0	17	3,3	1	0,6	40	5,4	41	3,4	37	2,8
Tuberculosis	1	3,9	4	4,2	7	3,4	21	5,1	24	4,4	30	4,6	19	3,0	11	2,1	3	1,8	33	4,5	54	4,5	33	2,5
Síndrome caquético			2	2,1			4	1,0	8	1,5	3	0,5	4	0,6	4	0,8	1	0,6	6	0,8	11	0,9	9	0,7
Toxoplasmosis cerebral	1	3,9	4	4,2	2	1,0	12	2,9	13	2,4	5	0,8	7	1,1	5	1,0	3	1,8	19	2,6	18	1,5	15	1,1
Sarcoma de Kaposi			3	3,2	2	1,0	5	1,2	3	0,5	7	1,1	11	1,8	4	0,8			10	1,4	10	0,8	15	1,1
Enfermedad neurológica			2	2,1	3	1,4	9	2,2	12	2,2	10	1,5	9	1,4	14	2,7			14	1,9	22	1,8	23	1,8
. Complejo demencia-SIDA							4	1,0	4	0,7	2	0,3	3	0,5	3	0,6			4	0,5	6	0,5	6	0,5
. LMP			2	2,1			3	0,7	3	0,6	5	0,8	4	0,6	5	1,0			5	0,7	8	0,7	9	0,7
. Linfoma cerebral primario					2	1,0	1	0,2	2	0,4	1	0,2	2	0,3	4	0,8			3	0,4	3	0,3	6	0,5
. No definida ²					1	0,5	1	0,2	3	0,6	2	0,3			2	0,4			2	0,3	5	0,4	2	0,2
Enfermedad por CMV	1	3,9	11	11,6	10	4,8	17	4,1	33	6,0	32	4,9	26	4,1	19	3,7	3	1,8	39	5,3	65	5,4	48	3,7
. Retinitis			10	10,5	9	4,3	9	2,2	22	4,0	22	3,4	23	3,7	14	2,7	3	1,8	28	3,8	44	3,7	40	3,0
. Enfermedad diseminada	1	3,9	1	1,1	1	0,5	8	2,0	11	2,0	10	1,5	3	0,5	5	1,0			11	1,5	21	1,8	8	0,6
MAC	1	3,9	1	1,1	3	1,4	12	2,9	8	1,5	7	1,1	12	1,9	13	2,5	1	0,6	17	2,3	15	1,3	26	2,0
Linfoma no Hodgkin			3	1,4	5	1,2	2	0,4	7	1,1	3	0,5	2	0,4	1	0,6			8	1,1	9	0,8	6	0,5
Criptosporidiosis			1	1,1	1	0,5	5	1,2	3	0,6	6	0,9	4	0,6	8	1,5			7	0,9	9	0,8	12	0,9
Neumonía de repetición			1	1,1			2	0,5	5	0,9			6	1,0	1	0,2	2	1,2	3	0,4	5	0,4	9	0,7
Criptococosis					3	0,7	2	0,4	3	0,5	2	0,3	1	0,2	1	0,6			3	0,4	5	0,4	4	0,3
Herpes mucocutáneo y visceral			1	1,1	1	0,5	3	0,7	1	0,2	2	0,3	3	0,5	2	0,4			5	0,7	3	0,3	5	0,4
Carcinoma invasivo de cérvix									2	0,3											2	0,2		
Todos los eventos	12	50,3	48	64,1	60	35,0	151	43,2	169	39,0	168	32,4	166	32,0	128	30,9	21	14,6	271	36,7	337	28,2	315	24,0
Pacientes-año a riesgo	25,8		95,2		208,6		409,8		548,2		648,1		627,8		520,4		164,6		739,3		1196,3		1312,8	

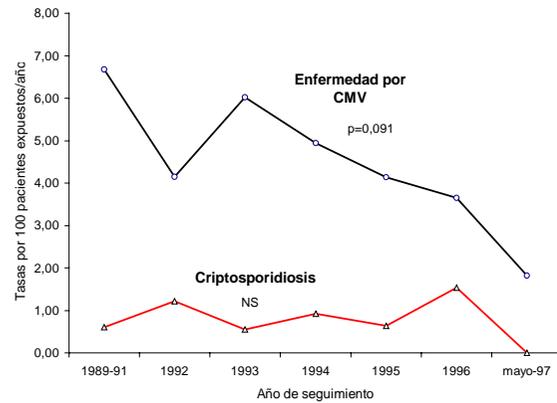
1. Número de eventos por 100 pacientes expuestos/año.

2. Véase p. 55.



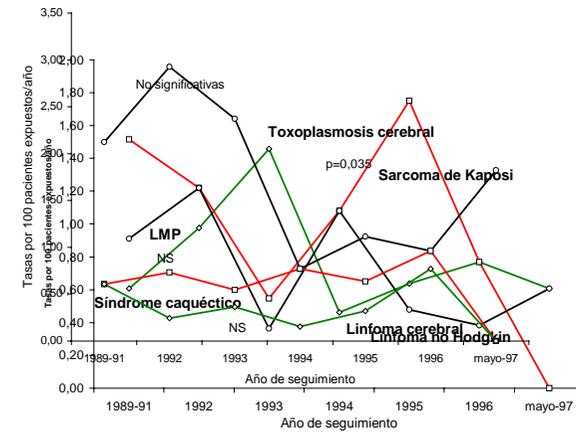
(a)

(b)



(d)

(e)



(f)

Figura 13. Evolución con el tiempo de las tasas de incidencia no ajustadas de las enfermedades oportunistas (incluidas recidivas), diagnosticadas durante el periodo de seguimiento (enero 89-mayo 97).

Las tasas de incidencia para los pacientes con $CD4 \leq 200$, donde el riesgo de enfermar es mayor, se muestran para algunas enfermedades en la tabla XV (p.93). Los pacientes seguidos durante los años 95 a 97 tuvieron una incidencia de cualquier evento oportunista de 63,2 episodios por 100 pacientes/año, frente a los 48,8 episodios por 100 pacientes/año durante el periodo 89-92 (Dif=14,4; IC=4,1-24,6; $p=0,006$; $\chi^2=7,52$;) (RR=0,77; IC=0,64-0,93). De 1995 a 1997 se produjeron 8,8 casos de NPC frente a los 5,2 de 1989 a 1992 (Dif=3,6; IC=0,1-7,2; $p=0,044$ $\chi^2=4,03$;) (RR=0,59; IC=0,35-0,99).

La toxoplasmosis cerebral presenta una tendencia descendente significativa a lo largo del tiempo ($p=0,039$), aunque no se observa diferencias al comparar los dos periodos anteriores, mientras que la disminución observada en la incidencia de la tuberculosis, la candidiasis esofágica y la enfermedad por citomegalovirus se encuentra en el límite de la significación.

El riesgo de desarrollar SIDA para los pacientes VIH en estadio clínico A o B disminuyó significativamente a lo largo del periodo de estudio. Los sujetos seguidos durante el periodo 89-92 tuvieron una incidencia de 16,9 casos de SIDA por 100 pacientes/año frente a los 11,2 en el periodo 95-97 (Dif=5,7; IC=1,5-10,3; $p=0,008$; $\chi^2=6,85$), lo que supone un riesgo 0,70 veces menor en este último periodo [IC=0,54-0,92] (tabla XVI p.94 y figura 15 p.95).

Por enfermedad, la candidiasis esofágica decreció significativamente como manifestación inicial de SIDA durante el seguimiento ($p=0,041$) y la tuberculosis presentó una tendencia descendente pero en el límite de la significación ($p=0,051$). El riesgo de NPC disminuyó significativamente durante el periodo 93-94, con una incidencia de 0,8 casos frente a los 2,4 entre 1989 y 1992 (Dif=1,6; IC=0,2-2,9; $p=0,020$; $\chi^2=5,33$;) (RR=0,34; IC=0,13-0,89).

Tabla XV. Tasas de incidencia de las enfermedades oportunistas (incluidas recidivas),¹ diagnosticadas en pacientes con un nivel medio anual de linfocitos CD4 ≤ 200 /mm³.

Infecciones oportunistas	Año de seguimiento								Periodo de seguimiento											
	1989-91		1992		1993		1994		1995		1996		may-97		1989-92		1993-94		1995-97	
	n	tasas	n	tasas	n	tasas	n	tasas	n	tasas	n	tasas	n	tasas	n	tasas	n	tasas	n	tasas
Candidiasis esofágica	21	17,1	25	14,6	34	13,8	28	9,2	36	12,8	27	11,5	5	8,0	46	15,6	62	11,2	68	11,8
NPC	12	9,8	14	8,2	17	6,9	20	6,6	15	5,3	14	6,0	1	1,6	26	8,8	37	6,7	30	5,2
Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar	7	5,7	12	7,0	16	6,5	21	6,9	12	4,3	7	3,0	3	4,8	19	6,5	37	6,7	22	3,8
Enfermedad por CMV ²	17	13,8	14	8,2	31	12,6	32	10,5	25	8,9	19	8,1	3	4,8	31	10,5	63	11,4	47	8,1
Toxoplasmosis cerebral	5	4,1	9	5,2	12	4,9	5	1,6	6	2,1	5	2,1	2	3,2	14	4,8	17	3,1	13	2,2
Todos los eventos	77	62,6	109	63,5	153	62,0	147	48,2	144	51,2	119	50,8	19	30,5	186	63,2	300	54,4	282	48,8
Pacientes-año a riesgo	122,9		171,6		246,9		304,9		281,4		234,3		62,3		294,5		551,8		578,1	

1. Número de eventos por 100 pacientes expuestos/año.
 2. Retinitis y enfermedad diseminada.

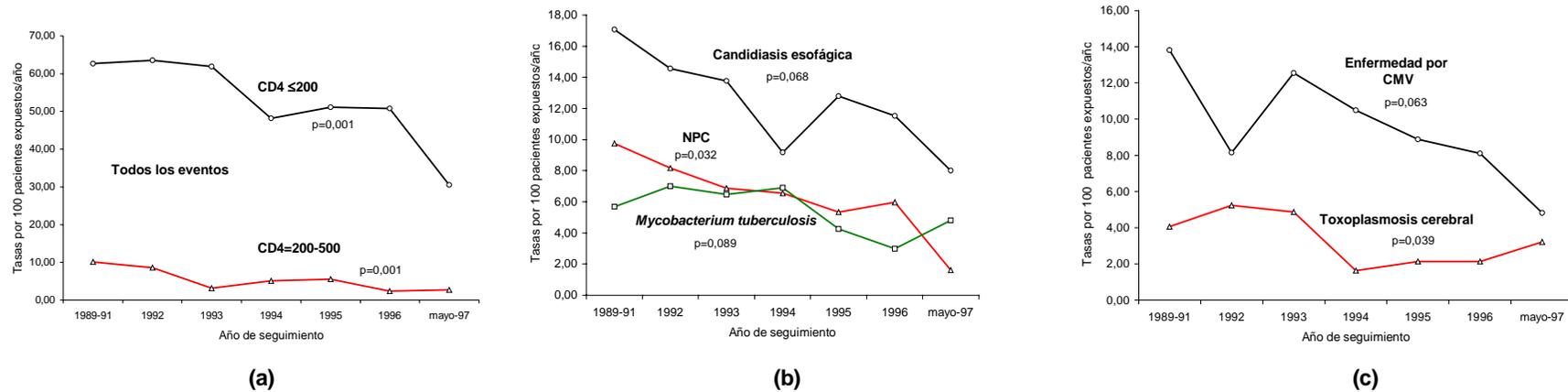


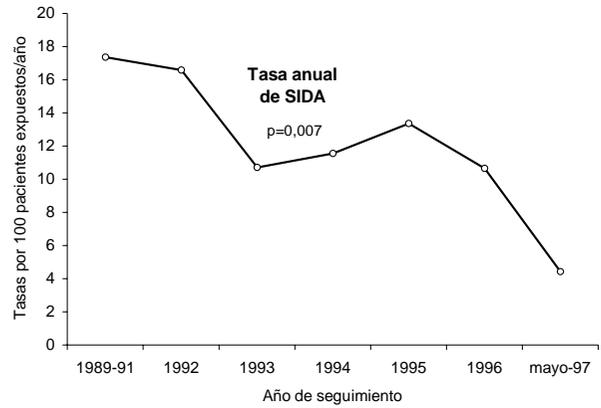
Figura 14. Tendencia con el tiempo de las tasas de incidencia de las enfermedades oportunistas, en los pacientes con un nivel medio anual de linfocitos CD4 ≤ 200 /mm³.

Tabla XVI. Tasas de incidencia no ajustadas de las enfermedades oportunistas como primera manifestación de SIDA,¹ durante el periodo de seguimiento.

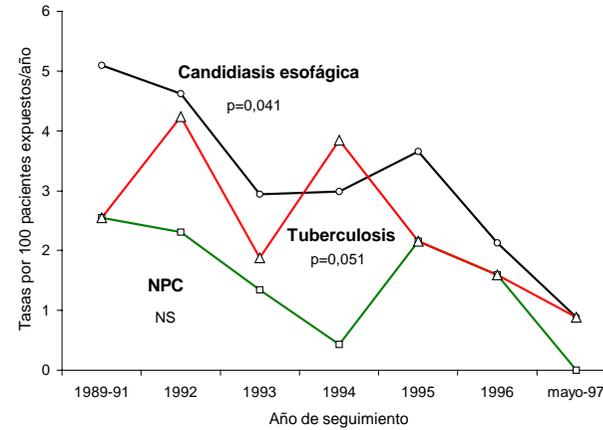
Infecciones y neoplasias oportunistas	Año de seguimiento								Periodo de seguimiento											
	1989-91		1992		1993		1994		1995		1996		mayo-97		1989-92		1993-94		1995-97	
	n	tasas	n	tasas	n	tasas	n	tasas	n	tasas	n	tasas	n	tasas	n	tasas	n	tasas	n	tasas
Candidiasis esofágica	10	5,1	12	4,6	11	2,9	14	3,0	17	3,7	8	2,1	1	0,9	22	4,8	25	3,0	26	2,7
NPC	5	2,5	6	2,3	5	1,3	2	0,4	10	2,2	6	1,6			11	2,4	7	0,8	16	1,7
Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar	5	2,5	11	4,2	7	1,9	18	3,8	10	2,2	6	1,6	1	0,9	16	3,5	25	3,0	17	1,8
Síndrome caquético	1	0,5			3	0,8	1	0,2	2	0,4	1	0,3			1	0,2	4	0,5	3	0,3
Toxoplasmosis cerebral	2	1,0	3	1,2	3	0,8	2	0,4	1	0,2	3	0,8			5	1,1	5	0,6	4	0,4
Sarcoma de Kaposi	2	1,0	1	0,4	1	0,3	1	0,2	6	1,3	1	0,3			3	0,7	2	0,2	7	0,7
Enfermedad neurológica	2	1,0	2	0,8	2	0,5	2	0,4	1	0,2	6	1,6			4	0,9	4	0,5	7	0,7
. Complejo demencia-SIDA			1	0,4							1	0,3			1	0,2			1	0,1
. LMP			1	0,4	1	0,3	2	0,4	1	0,2	4	1,1			1	0,2	3	0,4	5	0,5
. Linfoma cerebral primario	1	0,5			1	0,3					1	0,3			1	0,2	1	0,1	1	0,1
. No definida ²	1	0,5													1	0,2				
Enfermedad por CMV	2	1,0	3	1,2	7	1,9	5	1,0	4	0,9	3	0,8	1	0,9	5	1,1	12	1,4	8	0,8
. Retinitis	2	1,0	1	0,4	6	1,6	3	0,6	4	0,9	2	0,5	1	0,9	3	0,7	9	1,1	7	0,7
. Enfermedad diseminada			2	0,8	1	0,3	2	0,4			1	0,3			2	0,4	3	0,4	1	0,1
MAC							1	0,2			1	0,3	1	0,9			1	0,1	2	0,2
Linfoma no Hodgkin	2	1,0	1	0,4			4	0,9	3	0,6	1	0,3			3	0,7	4	0,5	4	0,4
Criptosporidiosis	1	0,5	1	0,4			2	0,4	1	0,2	2	0,5			2	0,4	2	0,2	3	0,3
Neumonía de repetición	1	0,5	1	0,4	1	0,3			5	1,1	1	0,3	1	0,9	2	0,4	1	0,1	7	0,7
Criptococosis			1	0,4							1	0,3			1	0,2			1	0,1
Herpes mucocutáneo y visceral	1	0,5	1	0,4			1	0,2	2	0,4		0,0			2	0,4	1	0,1	2	0,2
Carcinoma invasivo de cérvix							1	0,2									1	0,1		
Todos los eventos	34	19,4	43	18,5	40	13,1	54	13,0	62	14,4	40	13,0	5	5,3	77	16,9	94	11,2	107	11,2
Pacientes-año a riesgo	196,08		259,58		373,42		468,08		464,67		376,08		113,17		455,67		841,5		953,92	

1. Número de eventos por 100 pacientes expuestos/año.

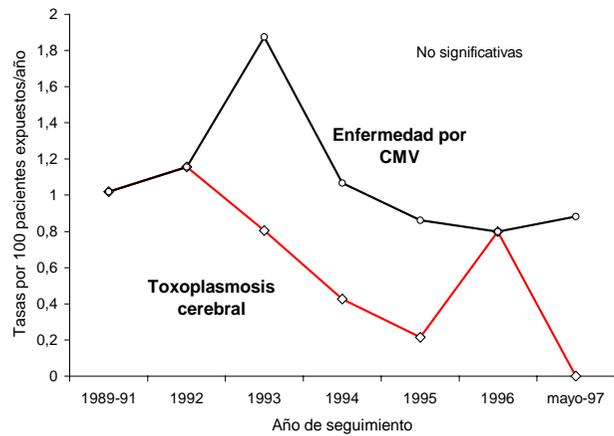
2. Véase p. 55.



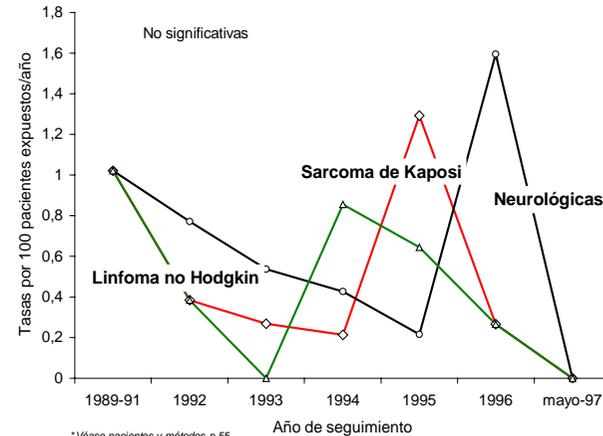
(a)



(b)



(c)



(d)

Figura 15. Evolución de las tasas de incidencia de las enfermedades oportunistas como primera manifestación, en los pacientes diagnosticados de SIDA durante el seguimiento (n=278).

II.E. MORBILIDAD: ANÁLISIS MULTIVARIANTE

II.E.1. Conjunto de enfermedades asociadas al SIDA

II.E.1.1. Variación del riesgo de enfermar con el tiempo

La incidencia anual de padecer alguna infección o neoplasia oportunista disminuyó en promedio un 8% [IC=4%-12%] (tabla XVII). Respecto a 1989-92 la probabilidad de desarrollar un evento oportunista en los pacientes seguidos en los periodos 93-94 y 95-97 fue de 0,86 [IC=0,72-1,02] y 0,77 [IC=0,65-0,92] respectivamente. Las enfermedades que mostraron una tendencia decreciente significativa fueron: 1) la toxoplasmosis cerebral, con una disminución del riesgo

Tabla XVII. Efecto ajustado del año de seguimiento sobre el riesgo de desarrollar una enfermedad diagnóstica de SIDA.¹

Enfermedades oportunistas	Tendencia anual ²			1995-97/1989-92 ³		
	RR	[IC 95%]	p	RR	[IC 95%]	p
Candidiasis esofágica	0,88	[0,81-0,96]	0,005	0,66	[0,46-0,94]	0,021
NPC	0,89	[0,79-1,01]	0,055	0,62	[0,36-1,06]	ns
Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar	0,86	[0,77-0,96]	0,012	0,57	[0,34-0,97]	0,036
Toxoplasmosis cerebral	0,82	[0,69-0,98]	0,028	0,47	[0,22-1,01]	0,048
Sarcoma de kaposi	0,97	[0,80-1,19]	ns	0,93	[0,41-2,15]	ns
Enfermedad neurológica ⁴	1,04	[0,88-1,23]	ns	1,46	[0,67-3,17]	ns
Enfermedad por CMV ⁵	0,84	[0,71-0,98]	0,025	0,77	[0,19-1,83]	ns
MAC	1,01	[0,87-1,19]	ns	1,07	[0,55-2,11]	ns
Criptosporidiosis	1,08	[0,86-1,37]	ns	1,15	[0,43-3,09]	ns
Todos los eventos	0,92	[0,88-0,96]	<0,001	0,77	[0,65-0,92]	0,004

1. Enfermedades oportunistas (incluidas recidivas) diagnosticadas durante el periodo de observación (enero 89-mayo 97).

Variables de ajuste: linfocitos CD4 y estadio clínico al inicio de cada año, edad, sexo y categoría de transmisión.

2. Cambio medio anual en el riesgo de padecer una enfermedad oportunista tomando como referencia el periodo 89-91, excepto para el CMV que es 1993.

3. Riesgo de enfermar en los pacientes seguidos en el periodo 95-97 respecto al 89-92.

4. Véase p. 55.

5. Retinitis y enfermedad diseminada.

anual del 18% [IC=2%-31%] la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, con una reducción del 14% [IC=4%-23%], 3) la candidiasis esofágica, con una disminución del 12% [IC=4%-19%]; y 4) las enfermedades por CMV, con una reducción del 16% [IC=2%-29%] desde 1993.

Cuando se introdujo en los modelos el cumplimiento del tratamiento

antirretroviral y de la profilaxis anti-NPC, la estimación de la tendencia anual prácticamente no experimentó modificaciones relevantes (tabla XVIII, p.98).

II.E.1.2. Variables clínico-epidemiológicas y morbilidad

La edad y el sexo no influyen significativamente en las tasas de incidencia. Los pacientes con criterios de SIDA tienen 1,7 veces más posibilidades de presentar un evento (IC=1,5-2; $p<0,001$), que los sujetos VIH en estadio A o B. Los sujetos con un nivel medio anual de $CD4 \leq 200$, presentan un riesgo 7,7 veces mayor (IC=5,9-10; $p<0,001$) que los que tenían $CD4 > 200$. Los homosexuales tuvieron más riesgo que los UDVP en presentar un sarcoma de Kaposi (RR=22,6; IC=8,1-62,8; $p<0,001$) y una enfermedad por CMV (RR= 3,3; IC=2,1-5; $p<0,001$). Por el contrario, los UDVP tuvieron 2,3 veces más probabilidad de presentar tuberculosis que los homosexuales (IC=1,1-5; $p=0,041$). El riesgo de sarcoma de Kaposi es menor en los pacientes que adquieren la infección por vía heterosexual que en los UDVP (RR=10,9; IC=3,2-37,1; $p<0,001$).

II.E.1.3. Efecto del tratamiento antirretroviral y de la profilaxis anti-NPC sobre el riesgo de enfermar

Globalmente, los pacientes que cumplen adecuadamente con el tratamiento antirretrovírico presentan un menor riesgo de desarrollar cualquier evento oportunista (RR=0,55; IC=0,47-0,65), y en particular, neumonía por *Pneumocystis carinii*, tuberculosis pulmonar o extrapulmonar, toxoplasmosis cerebral, enfermedades por CMV y el resto de enfermedades del SNC (tabla XVIII, p.98). Este efecto protector se incrementó a lo largo del seguimiento: RR=0,68 para el periodo 89-92 [IC=0,51-0,90], RR=0,63 para el 93-94 [IC=0,50-0,80] y RR=0,59 para el 95-97 [IC=0,47-0,75].

Los pacientes que siguieron una profilaxis adecuada anti-NPC tuvieron un mayor riesgo significativo de padecer una candidiasis esofágica, enfermedad por CMV y MAC. Se observó un efecto beneficioso frente a la toxoplasmosis cerebral,

con una disminución de riesgo del 0,32 [IC=0,16-0,67], pero no se encontró efecto protector frente a la neumonía por NPC.

Tabla XVIII. Efecto ajustado de la profilaxis anti-NPC, el tratamiento antirretroviral y el año de seguimiento, sobre el riesgo de desarrollar una enfermedad diagnóstica de SIDA.¹

Enfermedades oportunistas	Profilaxis ²			Tratamiento antirretroviral ³			Tendencia anual ⁴		
	RR	[IC 95%]	p	RR	[IC 95%]	p	RR	[IC 95%]	p
Candidiasis esofágica	1,48	[1,01-2,16]	0,042	0,82	[0,59-1,13]	ns	0,9	[0,82-0,98]	0,021
NPC	1,05	[0,65-1,17]	ns	0,43	[0,26-0,69]	<0,001	0,9	[0,78-1,01]	0,059
Tuberculosis	0,96	[0,57-1,31]	ns	0,47	[0,21-0,79]	0,005	0,9	[0,78-1,03]	ns
Toxoplasmosis cerebral	0,32	[0,16-0,67]	0,002	0,62	[0,82-1,35]	ns	0,9	[0,71-1,03]	0,094
Sarcoma de kaposi	1,11	[0,42-2,98]	ns	1,03	[0,48-2,19]	ns	1	[0,78-1,18]	ns
Enfermedad neurológica ⁵	1,74	[0,84-3,62]	ns	0,40	[0,21-0,77]	0,005	1,1	[0,90-1,29]	ns
Enfermedad por CMV ⁶	2,34	[1,46-3,76]	<0,001	0,47	[0,33-0,67]	<0,001	0,9	[0,80-0,98]	0,018
MAC	5,10	[1,78-14,64]	0,002	0,55	[0,31-0,97]	0,038	1	[0,85-1,19]	ns
Criptosporidiosis	1,83	[0,82-4,09]	ns	0,32	[0,15-0,67]	0,002	1,1	[0,86-1,37]	ns
Todos lo eventos	1,38	[1,15-1,65]	<0,001	0,55	[0,47-0,65]	<0,001	0,92	[0,88-0,96]	<0,001

1. Enfermedades oportunistas (incluidas recidivas) diagnosticadas durante el período de observación (enero 89-mayo 97), en pacientes con linfocitos CD4 \leq 200. Variables incluidas en los modelos: edad, sexo, estadio clínico al inicio de cada año, categoría de transmisión, cumplimiento del tratamiento antirretroviral y de la profilaxis anti-NPC y año de seguimiento.

2. Riesgo de enfermar en los pacientes con buen cumplimiento vs. mal cumplimiento de la profilaxis.

3. Riesgo de enfermar en los pacientes con buen cumplimiento vs. mal cumplimiento del tratamiento antirretroviral.

4. Cambio medio anual en el riesgo de padecer una enfermedad oportunista tomando como referencia el período 89-91.

5. Véase p. 55.

6. Retinitis y enfermedad diseminada.

II.E.2. Enfermedades diagnósticas de los nuevos casos SIDA

II.E.2.1. Variación del riesgo de desarrollar SIDA con el tiempo

Durante el seguimiento se observó una tendencia descendente significativa en el riesgo anual de desarrollar SIDA para los sujetos en estadio A o B al inicio de cada año, con una disminución del 10% anual en promedio [IC=3%-17%] (tabla XIX, p. 99). Respecto a 1989-1992, los pacientes seguidos en los periodos 93-94 y 95-97 tuvieron 0,73 (IC=0,53-1; p=0,049) y 0,72 (IC=0,53-0,99; p=0,042) menos probabilidad de evolucionar al SIDA respectivamente. Como presentación inicial de SIDA, la candidiasis esofágica y la tuberculosis fueron las únicas enfermedades oportunistas que muestran una disminución con el tiempo, si bien en esta última el intervalo de confianza incluye el uno.

II.E.2.2. Variables clínico-epidemiológicas y riesgo de SIDA

El riesgo de SIDA fue 7,5 veces mayor en los pacientes con $CD4 \leq 200$, respecto a los que tenían más de 200 (IC=5,4-10,5; $p < 0,001$). Los homosexuales tuvieron 32,5 veces más probabilidad de presentar un sarcoma de Kaposi que los UDVP (IC=8,4-125,3; $p < 0,0001$). Para los heterosexuales y homosexuales, el riesgo de debutar con una enfermedad por CMV fue 4,2 y 3 veces mayor que en los UDVP (IC=1,5-11,3; $p = 0,005$ e IC=1,2-8,72; $p = 0,036$, respectivamente).

II.E.2.3. Efecto del tratamiento antirretroviral y de la profilaxis primaria anti-NPC sobre el riesgo de desarrollar SIDA

Los pacientes que siguieron adecuadamente el tratamiento antirretrovírico a lo largo del estudio, tuvieron un 45% menor probabilidad de evolucionar al SIDA [IC=29%-58%] (tabla XIX), que aquellos que no cumplieron correctamente con el tratamiento. Este efecto beneficioso se observó también para la tuberculosis, NPC y enfermedades causadas por el CMV.

Tabla XIX. Efecto ajustado del año de seguimiento, el tratamiento antirretroviral y la profilaxis primaria anti-NPC, sobre el riesgo de desarrollar SIDA (1^{er} evento).¹

Enfermedades oportunistas	Tendencia anual ²			Tratamiento antiviral ³			Profilaxis primaria ⁴		
	RR	[IC 95%]	p	RR	IC 95%	p	RR	[IC 95%]	p
Candidiasis esofágica	0,85	[0,73-0,99]	0,031	1,04	[0,63-1,70]	ns	2,09	[1,05-4,16]	0,032
NPC	0,86	[0,69-1,07]	ns	0,27	[0,11-0,64]	0,003	0,61	[0,24-1,52]	ns
Tuberculosis	0,85	[0,72-1,00]	0,049	0,38	[0,21-0,69]	<0,001	1,25	[0,59-2,63]	ns
Enfermedad por CMV ⁵	0,91	[0,72-1,16]	ns	0,48	[0,21-1,09]	0,076	18,6	[2,41-142,5]	0,005
Todos los eventos	0,90	[0,83-0,97]	0,006	0,55	[0,42-0,71]	<0,001	1,71	[1,24-2,37]	0,001

1. Variables de ajuste: linfocitos CD4 al inicio de cada año, edad, sexo, categoría de transmisión y año de seguimiento (en los modelos que valoran los tratamientos).

2. Cambio medio anual en el riesgo de desarrollar SIDA.

3. Riesgo de desarrollar un primer evento diagnóstico de SIDA, en los pacientes con buen cumplimiento vs. mal cumplimiento del tratamiento antirretroviral.

4. Riesgo de desarrollar un primer evento de SIDA en los pacientes con $CD4 \leq 200$ y buen cumplimiento vs. mal cumplimiento de la profilaxis primaria frente a la NPC.

5. Retinitis y enfermedad diseminada.

Los pacientes que cumplieron bien con la prevención primaria del *Pneumocystis carinii* presentaron un mayor riesgo de padecer una candidiasis esofágica y enfermedad por CMV como diagnósticas de SIDA. Por otra parte se observó un efecto protector frente a la NPC, pero no significativo.

II.E.2.4. Tendencia en la progresión al SIDA

El riesgo de desarrollar SIDA para los pacientes en estadio A o B que comenzaron el tratamiento en 1994 fue 0,57 veces menor que los que lo hicieron en 1989-91 (IC=0,39-0,84; $p=0,004$, figura 16). La proporción acumulada de supervivencia (permanecer libres de SIDA) a los 3 años de seguimiento fue del 66,6% y 48,5% respectivamente ($p=0,001$; Wilcoxon=10,06). El 50% de los sujetos que iniciaron el tratamiento en el periodo 89-91 habían desarrollado SIDA a los 35 meses del seguimiento [IC=28-42], frente a los 40 meses en los pacientes del año 1994 [IC=35-45].

En la tabla XX (p.101) se describen y comparan las características basales de estos pacientes y las pérdidas de seguimiento.

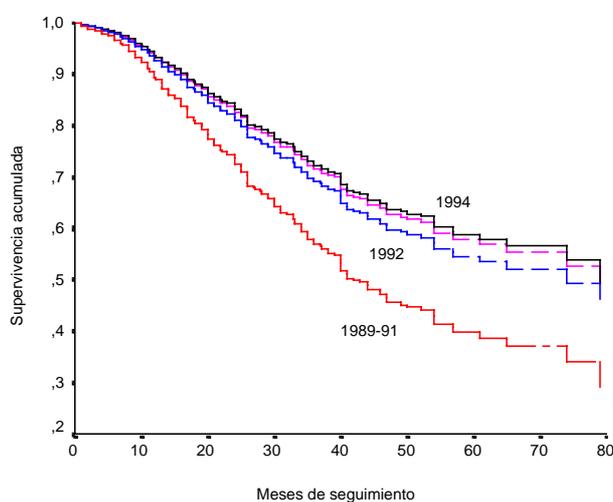


Figura 16. Supervivencia libre de SIDA para los VIH en estadio A o B del CDC, en función del año en el que se inició el tratamiento antirretroviral.

Tabla XX. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes en estadio A o B, según el año de inicio del tratamiento antirretroviral.

Características	Año				Dif.estad ¹ .
	1989-91	1992	1993	1994	
Linfocitos CD4 { Md P ₂₅ -P ₇₅	230	255	279,5	281	ns ²
	110-343,5	144-357	181-369,5	179-387	
Edad					
. ≤30 años	51,1%	55,8%	56,2%	39,3%	p<0,001 $\chi^2 = 12,69$
. > 30 años	48,9%	44,3%	43,8%	60,7%	
Sexo					
. Varón	73,7%	77,4%	66,7%	75,1%	ns
. Mujer	26,3%	22,6%	33,3%	24,9%	
Categoría de transmisión					
. UDVP	65,7%	75,1%	71,5%	67,6%	p=0,040 $\chi^2 = 17,64$
. Heterosexual	11,0%	11,9%	15,2%	19,7%	
. Homosexual/bisexual	20,4%	9,0%	10,3%	11,0%	
Cumplimiento del tratamiento antirretroviral ³	32,1%	33,3%	33,3%	29,7%	ns
Calidad del seguimiento					
. Pérdidas	22,6%	17,5%	23,6%	18,5%	ns
. Duración ⁴ { Total T.censurados	25	37	35	29	-
	52	55	41	31	-
Pacientes (n)	137	177	165	173	652

1. Diferencias estadísticas: test de ji-cuadrado para variables cualitativas y Kruskal-Wallis para las cuantitativas.

2. Respecto al periodo 89-91 se detectan diferencias significativas en el año 93 (p=0,046) y 94 (p=0,029)

3. En el 80% o más de las visitas a lo largo del seguimiento, se registra una buena adherencia al tratamiento (véase p. 52 y p. 57).

4. Mediana de seguimiento en meses para el conjunto de sujetos (total) y para los pacientes que no desarrollan SIDA (tiempos censurados).

III. MORTALIDAD Y SUPERVIVENCIA

III.A. TASAS DE MORTALIDAD

La tasa de mortalidad anual para la cohorte de pacientes VIH-1 en el periodo de seguimiento aumentó hasta 1994, cuando alcanzó su punto máximo, para después disminuir paulatinamente con una caída más pronunciada al final del periodo de estudio (figura 17). Así, de 13,7 muertes por 100 pacientes/año en 1994, se pasó a 4,2 muertes en los primeros 5 meses de 1997, lo que supone una disminución del 69% ($p=0,001$; $\chi^2=9,98$).

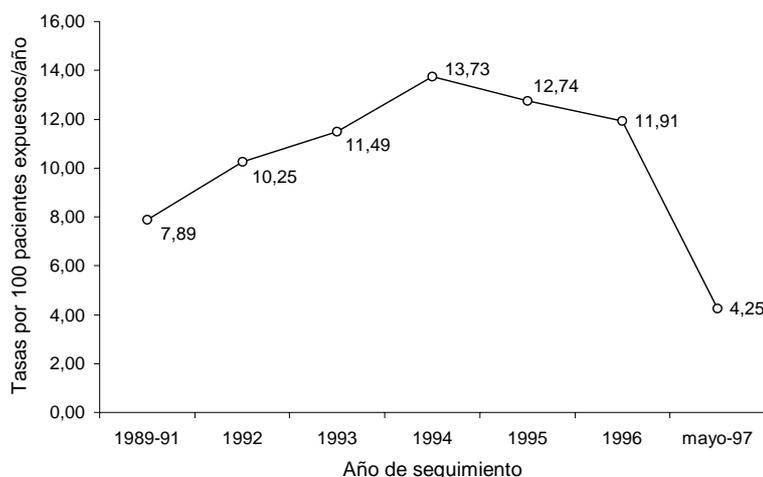


Figura 17. Evolución de las tasas de mortalidad anuales por SIDA (1989-1997).

En el análisis multivariante respecto a 1994 se confirman estos resultados, observándose un cambio en la evolución de las tasas con una disminución progresiva del riesgo de muerte de 0,95 [IC=0,69-1,32], 0,88 [IC=0,62-1,24] y 0,47 [IC=0,21-1,03] para los pacientes seguidos en los años 1995, 1996 y primer

semestre de 1997 respectivamente, sin diferencias con relación al sexo, edad, categoría de transmisión, estadio clínico y uso de profilaxis frente a la NPC. Existe una interacción entre los CD4 y el año de seguimiento, de forma que sólo los sujetos con $CD4 > 100$ seguidos en los años 1995 y 1996 presentaron una disminución significativa del riesgo de muerte ($RR=0,29$; $IC=0,09-0,90$ y $RR=0,31$; $IC=0,10-0,96$ respectivamente), mientras que en el año 1997 la reducción fue independiente del nivel de CD4.

En conjunto, los pacientes con buena adherencia al tratamiento antirretroviral presentaron un menor riesgo de muerte ($RR=0,47$; $IC=0,37-0,67$), así como los que tuvieron un buen cumplimiento de la profilaxis anti-NPC ($RR=0,51$; $IC=0,36-0,71$). Cuando en el modelo se introdujo el tipo de modalidad terapéutica empleada, se observó que la magnitud en la disminución del riesgo de muerte dependía de la intensidad del tratamiento antirretroviral utilizado (tabla XXI, p.104). Así, los pacientes con monoterapia, biterapia y triple terapia presentaron un riesgo de 0,47 [$IC=0,35-0,66$], 0,32 [$IC=0,16-0,62$] y 0,14 [$IC=0,04-0,60$] veces menor respecto a los pacientes no tratados.

Aunque no significativamente, seguía observándose una tendencia decreciente residual del año de seguimiento ($RR=0,96$; $IC=0,89-1,04$).

III.B. SUPERVIVENCIA

El 33,1% de la cohorte falleció por causas relacionadas con el SIDA ($IC=30,3\%-35,9\%$; $n=1.115$). La mediana de supervivencia para los enfermos con SIDA es de 23 meses ($IC=21-25$; $n=512$) (figura 18, p.105), siendo la probabilidad acumulada de supervivencia al año del 75,1% [$IC=71,2\%-78,9\%$], a los 2 años del 49,9% [$IC=45,2\%-54,7\%$] y al tercer año del 33,5% [$IC=28,6\%-38,3\%$]. Cuando se cerró el estudio, el 56% de estos sujetos habían fallecido [$IC=51,8\%-60,3\%$] (mediana de seguimiento =17 meses; rango =9-29 meses) y el 16,2% de los casos se perdieron durante el seguimiento.

Tabla XXI. Tasas de mortalidad¹ con relación al tratamiento antirretroviral y al periodo de seguimiento (1994- mayo 1997).

Año y semestre	No tratamiento			Monoterapia			Biterapia			Triple terapia ²			Total periodo		
	n ³	pac.año ⁴	tasas	n	pac.año	tasas	n	pac.año	tasas	n	pac.año	tasas	n	pac.año	tasas
1994 1 ^{er}	29	114,6	25,3	17	185,4	9,2	0	12,9	0,0	-	-	-	46	312,9	14,7
1994 2 ^o	25	119,2	21,0	17	202,7	8,4	1	13,3	7,5	-	-	-	43	335,2	12,8
total	54	233,8	23,1	34	388,1	8,8	1	26,3	3,8	-	-	-	89	648,1	13,7
1995 1 ^{er}	20	114,2	17,5	16	187,0	8,6	1	26,9	3,7	-	-	-	37	328,1	11,3
1995 2 ^o	30	110,3	27,2	11	154,0	7,1	1	32,5	3,1	1	2,9	34,3	43	299,8	14,3
total	50	224,5	22,3	27	341,0	7,9	2	59,4	3,4	1	2,9	34,3	80	627,8	12,7
1996 1 ^{er}	21	88,8	23,6	12	121,4	9,9	3	58,0	5,2	0	6,5	0,0	36	274,8	13,1
1996 2 ^o	18	68,3	26,3	4	74,6	5,4	4	93,3	4,3	0	9,5	0,0	26	245,7	10,6
total	39	157,2	24,8	16	196,0	8,2	7	151,3	4,6	0	16,0	0,0	62	520,4	11,9
1997 1 ^{er}	7	42,9	16,3	0	12,4	0,0	0	62,6	0,0	0	46,6	0,0	7	164,5	4,3
Total	150	659,3	22,8	77	937,5	8,2	10	299,5	3,3	1	66,5	1,5	238	1960,8	12,1

1. Nº de muertes por 100 pacientes expuestos/año en cada una de las categorías de tratamiento y en un periodo (semestre o año completo).

2. Los inhibidores de la proteasa son empleados en programas de tratamiento compasivo desde el 2º semestre de 1995, y en octubre de 1996 comienzan a formar parte de los esquemas de tratamiento.

3. Número de muertes.

4. Pacientes/año a riesgo.

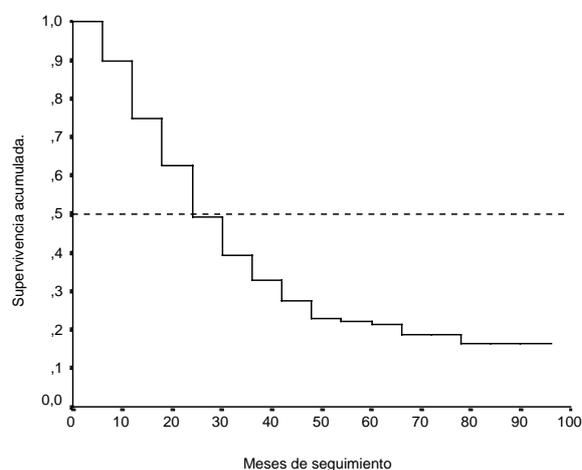


Figura 18. Supervivencia global de los pacientes con SIDA (n=512).

En el análisis univariante, no se detectaron diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes con SIDA con relación al sexo. Respecto a la categoría de transmisión, los heterosexuales tuvieron peor supervivencia con una mediana de 20 meses frente a los 27 meses en los UDVP ($p=0,05$; Wilcoxon =3,83). Los pacientes con más de 30 años tenían una supervivencia de 21 meses frente a los 28 meses de los sujetos con 30 años o menos ($p=0,002$; logrank=9,87).

En el análisis multivariante, los factores relacionados con la supervivencia al diagnóstico del SIDA fueron: a) la edad, por cada año de más al diagnóstico del SIDA la mortalidad se multiplica por 1,03 [IC=1,01-1,04]; b) los linfocitos CD4, por cada incremento de 50 CD4 en el momento del diagnóstico, el riesgo de muerte disminuye un 83% [IC=82%-84%]; y c) el tipo de evento oportunista, la mediana y proporción acumulada de supervivencia, y el riesgo relativo ajustado de muerte para las enfermedades indicativas del SIDA y para las que se desarrollaron a lo largo de su evolución se describen en las tablas XXII y XXIII respectivamente (p.106 y 107).

Como presentación inicial de SIDA, el linfoma cerebral primario fue la enfermedad oportunista con peor pronóstico, con una mediana de supervivencia de

2 meses y una proporción acumulada de supervivencia de tan solo el 20% al año de seguimiento.

Tabla XXII. Supervivencia y riesgo de muerte según el 1^{er} evento diagnóstico de SIDA.¹

Enfermedades oportunistas	Supervivencia (meses)				% acumulado de supervivencia ²			Riesgo de muerte ³		
	n	Md	P ₇₅	P ₂₅	≥ 12	≥ 24	≥ 36	RR	[IC95%]	p
Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar	150	45	22	-	86,5	72,2	57,6	1,00	-	
Complejo demencia-SIDA	4	30	2	30	71,4	71,4	0,0	1,36	[0,32-5,74]	ns
Herpes muco-cutáneo y visceral	7	21	5	39	66,7	44,4	44,4	1,45	[0,51-4,07]	ns
Neumonía de repetición	14	30	11	-	68,0	68,0	68,0	1,47	[0,52-4,18]	ns
Candidiasis esofágica	110	22	12	42	74,3	45,1	32,3	1,54	[1,04-2,28]	0,023
NPC	97	25	19	39	86,7	57,6	30,9	1,60	[1,07-2,42]	0,029
MAC	10	25	8	32	66,7	53,3	38,1	1,74	[0,68-4,44]	ns
Toxoplasmosis cerebral	30	19	12	27	71,4	37,8	23,6	2,04	[1,20-3,48]	0,008
Enfermedad diseminada por CMV	10	10	9	26	47,4	35,5	21,3	2,38	[1,06-5,36]	0,034
Retinitis por CMV	23	15	6	22	62,8	20,9	9,0	2,52	[1,41-4,54]	0,001
Sarcoma de Kaposi	24	23	12	29	77,3	42,9	21,5	2,65	[1,47-4,79]	0,001
Síndrome caquético	11	17	4	23	70,0	19,1	19,1	2,89	[1,21-6,92]	0,017
LMP	13	17	3	22	65,2	26,1	26,1	3,32	[1,31-8,46]	0,011
Criptosporidiosis	10	13	4	22	57,9	23,2	23,2	4,25	[1,70-9,5]	<0,001
Criptococosis	5	3	9	14	75,0	0,0	0,0	7,62	[2,30-25,2]	<0,001
Linfoma cerebral primario	5	2	4	8	20,0	0,0	-	8,2	[2,48-27,2]	<0,001
Linfoma no Hodgkin	18	5	2	22	37,1	24,8	12,4	11,14	[5,84-22,25]	<0,001

1. Pacientes VIH que desarrollaron SIDA a lo largo de su seguimiento (n=278) y los casos SIDA cuyo diagnóstico se efectuó en los 3 meses previos a su incorporación al estudio (n=234). Sólo se incluyen las enfermedades oportunistas con más de 3 casos. En un mismo paciente pueden coincidir más de una enfermedad como presentación inicial de SIDA.

2. Proporción de sujetos que sobreviven un mínimo de 12, 24 o 36 meses.

3. Ajustado por: edad y nivel de linfocitos CD4 al diagnóstico de SIDA, cumplimiento del tratamiento antirretroviral y de la profilaxis frente a la NPC, año de diagnóstico y si es previo o no al inicio del seguimiento. La tuberculosis se tomó como categoría de referencia.

En el otro extremo se encuentran la tuberculosis y la neumonía de repetición, con una Md de supervivencia de 45 y 30 meses respectivamente, sobreviviendo más del 50% de estos pacientes por encima de los 3 años desde su diagnóstico. En el análisis multivariante el linfoma no Hodgkin presentó el mayor riesgo de muerte al compararla con la tuberculosis (RR=11,14; IC=5,8-22,2), seguido del linfoma cerebral primario (RR=8,2; IC=2,5-27,2), la criptococosis (RR=7,62; IC=2,3-25,2) y la criptosporidiosis (RR=4,25; IC=1,7-9,5). La candidiasis esofágica (RR=1,54; IC=1,1-2,3) y la NPC (RR=1,6; IC=1,1-2,4) fueron las enfermedades con menor riesgo relativo de muerte significativo.

En los pacientes con SIDA, el desarrollo en cualquier momento evolutivo de

un cuadro de demencia-SIDA, un linfoma no Hodgkin, una clínica neurológica con lesiones atípicas en el escáner o un linfoma cerebral primario se asociaron con un pronóstico infausto, oscilando las medianas de supervivencia entre 1 y 4 meses. En el caso de los dos primeros eventos, ningún paciente sobrevivió más de 12 meses. Por otro lado, el desarrollo de una tuberculosis pulmonar se relaciona con un mejor pronóstico, sobreviviendo el 30% de los sujetos más de 3 años desde su diagnóstico.

En el análisis multivariante, el linfoma no Hodgkin representa el proceso oportunista asociado a un mayor riesgo de mortandad (RR=26,1; IC=0,2-563), seguido de la toxoplasmosis cerebral (RR=12,5; IC=5,7-27,5), el linfoma cerebral primario (RR=8,52; IC=1,7-42,9) y la LMP (RR=7,15; IC=3,2-16,1). Por el contrario, la neumonía de repetición (RR=1,66; IC=0,4-6,1), el herpes muco-cutáneo crónico (RR=1,09; IC=0,1-8,8) y la tuberculosis (RR=2,09; IC=1,1-4,3) presentaron un menor riesgo de muerte.

Tabla XXIII. Supervivencia y riesgo de muerte en los pacientes SIDA (n=512),¹ según las diferentes enfermedades oportunistas surgidas durante el seguimiento.

Enfermedades oportunistas	Supervivencia (meses)				% acumulado de supervivencia ²			Riesgo de muerte ³		
	n	Md	P ₇₅	P ₂₅	≥ 12	≥ 24	≥ 36	RR	[IC95%]	p
Herpes muco-cutáneo y visceral	8	7	2	18	50,0	0,0	-	1,09	[0,14-8,82]	ns
Neumonía de repetición	6	18	9	21	63,6	21,2	21,2	1,66	[0,45-6,09]	ns
Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar	25	23	9	39	66,0	45,7	32,6	2,09	[1,02-4,30]	0,043
NPC	49	7	2	19	41,3	17,7	11,8	2,22	[1,34-3,69]	0,002
Candidiasis esofágica	78	11	6	20	50,7	16,2	9,0	2,47	[1,65-3,70]	<0,001
Sarcoma de Kaposi	13	16	5	26	52,0	33,1	6,6	3,35	[1,42-7,93]	0,005
Retinitis por CMV	50	8	4	12	29,7	6,6	3,3	3,56	[2,34-5,43]	<0,001
Enfermedad diseminada por CMV	15	5	3	10	17,2	0,0	-	4,32	[1,59-11,72]	0,004
Criptococosis	9	8	4	11	25,0	0,0	-	4,58	[1,81-11,56]	0,001
MAC	50	8	3	13	30,4	6,8	6,8	4,79	[2,77-8,26]	<0,001
Síndrome caquético	14	4	2	14	30,8	10,3	10,3	4,89	[2,04-11,71]	<0,001
Complejo demencia-SIDA	8	2	1	3	0,0 ²	-	-	5,13	[1,47-17,92]	0,011
Criptosporidiosis	18	5	2	15	27,3	5,4	-	5,52	[2,64-11,52]	<0,001
Enfermedad neurológica no definida ⁴	7	1	0,1	7	9,5	0,0	-	5,54	[1,78-17,28]	0,003
LMP	12	6	2	18	30,4	18,3	18,3	7,15	[3,17-16,15]	<0,001
Linfoma cerebral primario	7	1	0,9	10	14,3	14,3	0,0	8,52	[1,69-42,94]	0,009
Toxoplasmosis cerebral	24	8	4	12	24,4	17,5	8,7	12,47	[5,66-27,46]	<0,001
Linfoma no Hodgkin	4	4	2	8	0,0 ²	-	-	26,10	[0,51-563,25]	ns

1. Pacientes VIH que desarrollaron SIDA a lo largo de su seguimiento (n=278) y casos SIDA cuyo diagnóstico se efectuó en los 3 meses previos a su incorporación al estudio (n=234). Sólo se incluyen las enfermedades con más de 3 casos.

2. Proporción de sujetos que sobreviven un mínimo de 12, 24 o 36 meses. Para los pacientes con complejo demencia-SIDA o linfoma no Hodgkin, la supervivencia a los 6 meses fue de 12,5% y de 42,9% respectivamente.

3. Riesgo de muerte para los pacientes con SIDA que desarrollaron una enfermedad oportunista específica en algún momento de su evolución, respecto a los sujetos que no la desarrollaron. Variables de ajuste: edad y linfocitos CD4 al diagnóstico, cumplimiento del tratamiento antirretroviral y de la profilaxis anti-NPC, año de diagnóstico y si fue previo o no al inicio del seguimiento. El nivel de CD4 y el tipo de enfermedad oportunista fueron modelados como variables tiempo-dependientes.

4. Véase *Pacientes y métodos* p.55.

III.B.1. Evolución de la supervivencia en los pacientes con SIDA

En la tabla XXIV (p.109) se resume el análisis univariante de las características clínico-epidemiológicas basales de los pacientes según el año del diagnóstico del SIDA.

La tendencia con el tiempo fue hacia un mejor pronóstico en los pacientes con SIDA en los últimos años, pero sin alcanzar la significación estadística (RR=0,95; IC=0,87-1,05). Los enfermos que al diagnóstico tienen más de 30 años presentan 1,38 veces más probabilidad de muerte que aquellos con menos de esa edad (IC=1,07-1,78; p=0,012). El riesgo de muerte fue mayor para los casos de SIDA diagnosticados durante el seguimiento que para los sujetos que ya lo eran al comienzo del estudio (RR=2,09; IC=1,62-2,7; p<0,001): las medianas de supervivencia fueron de 17 meses [IC=14,6-19,4] y 29 meses [IC=24,9-33,2], y las proporciones acumuladas de supervivencia a los 3 años del 26,2% [IC=19,5%-62,9%] y del 41,4% [IC=34,3%-48,4%] respectivamente (p<0,001; logrank=40,7).

III.B.2. Variación en el pronóstico de la cohorte con el tiempo

La supervivencia global de los pacientes con infección VIH mejoró a medida que el tratamiento antirretrovírico se iniciaba en años más posteriores (figura 19, p.110), pero sólo alcanzó la significación estadística si el nivel de CD4 era mayor de 100 al comienzo del tratamiento (RR=0,79; IC=0,68-0,92; p=0,002). La estimación de la supervivencia a los 36 meses de seguimiento en estos pacientes fue del 70,3% para los que iniciaron los antirretrovirales en el periodo 89-91 y del 80,6% para aquellos que lo hicieron en 1994.

Los sujetos que tienen más de 30 años al comienzo del tratamiento presentan 1,34 veces más probabilidad de muerte que los pacientes con menor edad (IC=1,07-1,66; p=0,009).

Tabla XXIV. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes SIDA¹ según el año de su diagnóstico.

Características	Año					Dif.estad ² .
	1989-91	1992	1993	1994	1995	
Linfocitos CD4 al diagnóstico { Md P ₂₅ -P ₇₅	117 60-255,5	110 48-240	61 24-133	67,5 17-158,2	33 14-123	p<0,001
Edad						
. ≤ 30 años	60,6%	50,6%	39,7%	31,5%	35,8%	p<0,001
. > 30 años	39,4%	49,5%	60,3%	68,5%	64,2%	$\chi^2 = 24,1$
Sexo						
. Varón	83,9%	83,5%	69,6%	73,0%	85,1%	p=0,028
. Mujer	16,1%	16,5%	30,4%	27,0%	16,9%	$\chi^2 = 10,9$
Categoría de transmisión						
. UDVP	73,7%	64,9%	60,8%	65,2%	65,7%	ns
. Heterosexual	6,6%	11,0%	17,7%	20,2%	16,4%	
. Homosexual/bisexual	16,1%	16,5%	17,7%	10,1%	14,9%	
Cumplimiento del tratamiento antirretroviral ³	19,7%	21,1%	21,1%	23,8%	21,0%	ns
Cumplimiento de la profilaxis anti-NPC ⁴	42,3%	55,6%	69,7%	61,9%	68,3%	p<0,001 $\chi^2 = 21,9$
Enfermedad oportunista ⁵						
. Riesgo de muerte bajo	75,2%	74,7%	71,8%	70,5%	71,6%	ns
. Riesgo de muerte intermedio	18,2%	18,7%	23,1%	19,3%	22,4%	
. Riesgo de muerte alto	6,6%	6,6%	5,1%	10,2%	6,0%	
Casos SIDA						
. Previos al inicio del estudio	75,2%	52,8%	49,4%	39,3%	7,5%	p<0,001
. Durante el seguimiento	24,8%	47,3%	50,6%	60,7%	92,5%	$\chi^2 = 87,6$
Calidad del seguimiento						
. Pérdidas	21,9%	19,8%	8,9%	13,5%	14,9%	ns ⁶
. Duración ⁷ { Total	24	18	18	18	12	-
{ T. censurados	36	24	38	30	21	-
Pacientes SIDA (n)	137	91	79	89	67	463

1. Nuevos casos de SIDA y los que ya lo eran antes de su entrada en el estudio si su diagnóstico fue < 3 meses a la fecha de inicio del seguimiento.

2. Diferencias estadísticas: test de ji-cuadrado para variables cualitativas y Kruskal-Wallis para las cuantitativas.

3. Desde el diagnóstico de SIDA, en el 80% o más de las visitas a lo largo del seguimiento, se registra una buena adherencia al tratamiento antirretroviral.

4. Desde el diagnóstico de SIDA, en el 80% o más de las visitas, se registra una buena adherencia a la profilaxis anti-NPC.

5. Agrupadas según el riesgo de muerte al compararlas con la tuberculosis: bajo= entre 1 y 2 veces; intermedio= 2 y 4; alto= más de 4. (véase *pacientes y métodos* p.60).

6. Excepto en 1993, cuando el porcentaje de pérdidas fue significativamente menor respecto al periodo 89-91 y 1992.

7. Mediana de seguimiento en meses para el conjunto de sujetos (total) y para los pacientes que no fallecieron (tiempos censurados).

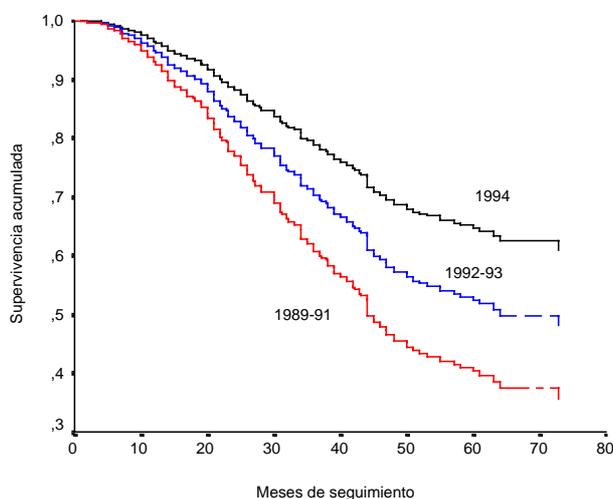


Figura 19. Supervivencia en los pacientes con más de 100 linfocitos CD4/mm³, según el año de inicio del tratamiento antirretroviral.

III.B.3. Efecto del tratamiento antirretroviral y de la profilaxis anti-NPC sobre la supervivencia

No recibieron medicación específica frente al VIH a lo largo de su seguimiento 79 pacientes (7,1%, n=1.115). Los sujetos que iniciaron cualquier tratamiento antirretrovírico en algún momento de su evolución tuvieron un riesgo 0,40 veces menor de morir [IC=0,20-0,81] que aquellos que nunca lo recibieron.

Los pacientes en estadio A o B al inicio de tratamiento que cumplieron con el mismo tuvieron un menor riesgo de muerte (RR=0,43; IC=0,29-0,66; p<0,001), sobreviviendo el 85,1% a los 3 años de seguimiento frente al 61,9% en los no cumplidores. También en los sujetos que ya eran SIDA, se observa un efecto protector, pero sin alcanzar la significación estadística (RR=0,88; IC=0,63-1,22).

Un análisis similar se hizo en la submuestra de sujetos con CD4 < 200 sin tener en cuenta su estadio clínico, observándose en conjunto una disminución del riesgo no significativo para aquellos que cumplían adecuadamente con la profilaxis

primaria frente a la NPC (RR=0,95; IC= 0,74-1,21; n=550). Sin embargo, cuando se seleccionaron todos los casos de SIDA independientemente del nivel de CD4, la profilaxis se asociaba a una reducción significativa de la mortalidad (RR=0,72; IC=0,55-0,95; p=0,019; n=609), no encontrándose diferencias respecto a la adherencia al tratamiento antirretroviral (RR=0,97; IC=0,71-1,34).

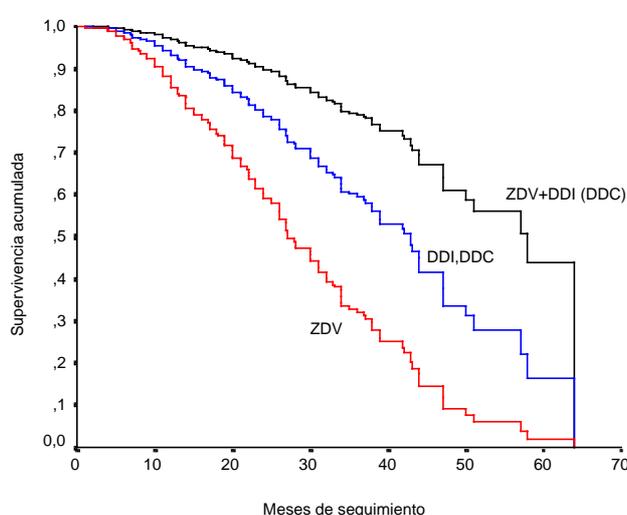


Figura 20. Supervivencia de los pacientes que iniciaron tratamiento antirretroviral entre 1989 y 1994, en función del tipo de fármaco empleado.

III.B.4. Efectividad del DDI/DDC y de la combinación ZDV+DDI/DDC sobre el riesgo de muerte

Independientemente del estadio clínico, los pacientes que comenzaron tratamiento con DDI o DDC (n=27) tuvieron un riesgo 0,46 veces menor de morir [IC=0,24-0,86] que los tratados con ZDV (n=407), mientras que en los sujetos que iniciaron tratamiento con una combinación de dos análogos de nucleósidos (ZDV+DDI o DDC; n=18) la probabilidad de muerte fue un 79% menor [IC=13%-99,5%] (figura 20, p.111). Considerando en conjunto a los pacientes en tratamiento con biterapia y monoterapia con DDI o DDC (n=45), la estimación de la

supervivencia a los 3 años de seguimiento y la mediana de supervivencia fueron del 64,9% y más de 36 meses para este grupo, y del 38,2% y 27 meses para los sujetos tratados únicamente con ZDV.

III.B.5. Efectos de cambiar a DDI/DDC y a una combinación de dos análogos de nucleósidos sobre la supervivencia

Los pacientes que iniciaron un tratamiento con ZDV y cambiaron durante su seguimiento a monoterapia con DDI (DDC) o a una combinación de dos análogos de nucleósidos, tuvieron un menor riesgo de fallecer que los sujetos que continuaron con la ZDV, aunque sin significación estadística (RR=0,48; IC=0,16-1,42 y RR=0,29; IC=0,09-0,98, respectivamente).

III.C. CALIDAD DEL SEGUIMIENTO: PÉRDIDAS Y DURACIÓN

El 25% de los pacientes abandonaron el estudio en algún momento a lo largo del seguimiento (IC=22,5%-27,6%; n=1.115) (tabla XXV), concentrándose el 81,7% de los casos entre 1993 y 1996.

Tabla XXV. Causas del final del seguimiento

	Frecuencia	%
Muerte por SIDA	369	33,1
Perdidos	279	25,0
Supervivientes	440	39,5
Muerte no SIDA	27	2,4
Total	1.115	100,0

En los sujetos con SIDA las pérdidas fueron del 17,4% (n=609), frente al 34,2% (n=506) en los VIH asintomáticos (Dif=16,8%; IC=11,7%-21,9%; $p < 0,001$; $\chi^2 = 41,5$).

No existieron diferencias significativas con relación al sexo, ni entre UDVP y homosexuales, pero el porcentaje de pérdidas fue significativamente superior en los UDVP respecto a los heterosexuales (Dif=10,2%; IC=3,3%-17,1%; $p = 0,009$; $\chi^2 = 6,7$) y otras categorías de transmisión (Dif=23,5%; IC=16,5%-30,5%; $p < 0,001$; $\chi^2 = 13,8$), y en los pacientes con < 30 años respecto a los de más edad (Dif=8,3%; IC=3,3%-13,4%; $p < 0,001$; $\chi^2 = 10,2$).

La mediana de seguimiento para toda la cohorte fue de 32 meses ($P_{25-75} = 18-46$). En los pacientes con SIDA la mediana fue de 28 meses ($P_{25-75} = 17-41$) y en los VIH asintomáticos de 37 meses ($P_{25-75} = 11-52$).

Para cada uno de los estudios de supervivencia se han ido especificado las pérdidas y duración del seguimiento (tablas XX, XXIV y XXVI; p.101 ,109 y 112). En la tabla XXVI se recogen además las características clínico-epidemiológicas basales de los pacientes que han intervenido en los análisis correspondientes a los apartados III.B.2, III.B.3, III.B.4 y III.B.5.

Tabla XXVI. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes en diferentes submuestras, según el objetivo del análisis de supervivencia.

Objetivo del análisis	Variación en el pronóstico de los pacientes con el tiempo, según el año de inicio del tratamiento antirretroviral					Efecto de diferentes pautas de tratamiento antirretroviral sobre la mortalidad ¹				Análisis basados en la intención de tratar						
	Recibe tratamiento		Cambio de tratamiento ²													
Características	1989-91	1992	1993	1994	Dif.estad ³ .	ZDV	DDI, DDC	Biterapia	Dif.estad.	No	Si	Dif.estad.	Continúan con ZDV	Cambio a DDI, DDC	Cambio a biterapia	Dif.estad.
Linf. CD4 { Md P ₂₅ -P ₇₅	195,5 88,7-341,7	220 99-345	238 89-348	228 94-374	ns	180 65,7-323,1	58,5 31,2-120,7	303,5 167,7-405	p<0,001	345 214,2-437,2	225,5 96-357	p<0,001	189 69-324	170 44,2-322	240 119-388	p=0,002
Estadio clínico . A o B . SIDA	53,2% 46,8%	64,7% 35,3%	67,9% 32,1%	70,1% 29,9%	p=0,001 $\chi^2=17,31$	50,4% 49,6%	33,3% 66,7%	88,9% 11,1%	p=0,001 $\chi^2=13,77$	74,7% 25,3%	64,5% 35,5%	ns	51,0% 49,0%	64,3% 35,7%	70,5% 29,5%	p<0,001 $\chi^2=21,6$
Edad . ≤ 30 años . > 30 años	52,7% 47,3%	53,4% 46,6%	53,9% 46,2%	37,2% 62,8%	p<0,001 $\chi^2=18,38$	52,8% 47,2%	34,6% 65,4%	38,9% 61,1%	ns	59,9% 40,5%	52,5% 47,5%	ns	52,7% 47,3%	31,6% 68,4%	26,8% 73,2%	p<0,001 $\chi^2=46,20$
Sexo . Varón . Mujer	77,2% 22,8%	80,0% 20,0%	71,0% 29,0%	75,6% 24,4%	ns	79,4% 20,6%	81,5% 18,5%	72,2% 27,8%	ns	74,7% 25,3%	75,6% 24,4%	ns	79,1% 20,9%	73,7% 26,3%	73,2% 26,8%	ns
Categoría de transmisión . UDVP . Heterosexual . Homosexual/bisexual	73,4% 10,5% 16,2%	75,4% 11,1% 13,5%	74,5% 13,9% 11,6%	67,8% 19,8% 12,3%	p=0,056 $\chi^2=12,27$	77,8% 9,6% 12,7%	70,4% 11,1% 14,8%	61,1% 16,7% 22,2%	ns	79,8% 10,1% 3,8%	70,4% 13,7% 12,3%	p=0,058 $\chi^2=7,46$	74,0% 9,1% 11,8%	68,1% 16,6% 12,9%	67,0% 15,2% 12,5%	p=0,020 $\chi^2=14,40$
Cumplimiento del tratamiento antirretroviral ⁴	21,0%	28,8%	25,3%	24,9%	ns	16,7%	37,0%	72,2%	p<0,001 $\chi^2=12,27$	-			-			
Calidad del seguimiento . Pérdidas	28,7%	22,4%	24,1%	18,8%	ns ⁵	36,5%	22,2%	11,1%	p=0,031 $\chi^2=6,93$	53,2%	22,9%	p<0,001 $\chi^2=36,35$	36,5%	16,1%	7,1%	p<0,001 $\chi^2=65,26$
. Duración total ⁶	31,0	38,0	33,5	29,5	-	18,0	16,0	29,0	-	13,0	31,0	-	19,0	21,0	12,0	-
. T. censurados	44,1	55,0	41,5	31,5	-	17,0	17,0	29,0	-	14,0	36,0	-	19,0	24,0	12,0	-
Pacientes (n)	237	255	224	234	950	407	27	18	452	79	1.036	1.115	416	222	103	741

1. Pacientes que iniciaron un tratamiento específico antirretroviral entre enero de 1989 y diciembre de 1994, y lo mantuvieron a lo largo del seguimiento. Biterapia: ZDV + DDI (DDC)
2. Los datos corresponden al momento en el que se produce el cambio del tratamiento. Biterapia: ZDV+DDI (DDC) o 3TC+D4T.
3. Diferencias estadísticas: test ji-cuadrado para variables cualitativas y Kruskal-Wallis para las cuantitativas.
4. En el 80% o más de las visitas a lo largo del seguimiento, se registra una buena adherencia al tratamiento (véase s. p. 52 y p. 57).
5. Excepto al comparar el año 94 respecto al periodo 89-91: p=0,011; $\chi^2=6,35$.
6. Mediana del seguimiento en meses para el conjunto de sujetos (total) y para los pacientes que no fallecieron (tiempos censurados).

VII

DISCUSIÓN

I. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Un total de 2.011 pacientes acudieron por primera vez a la Unidad VIH del Hospital 12 de Octubre de Madrid, entre enero de 1989 y diciembre de 1994. Se han excluido del estudio cerca del 45% de estos enfermos, principalmente por carecer de un seguimiento adecuado, que se ha establecido en: a) superior a 6 meses (un 35% de los casos excluidos correspondía a pacientes que se presentaron en una sola ocasión a la Unidad); y b) haber acudido a más del 50% de todas las visitas programadas. En una quinta parte de los casos no pudo disponerse de las historias clínicas.

Estos criterios pueden dejar fuera a sujetos con un pronóstico infausto a corto plazo (< 6 meses), o con características sociodemográficas distintas que pueden estar relacionadas con la morbilidad (marginación social, falta de recursos), lo que afectaría a la representatividad de la muestra de la población VIH que ingresó en la Unidad durante este periodo, y además sobrestimaría la supervivencia. Sin embargo, nuestro objetivo principal es evaluar los cambios que se han ido produciendo en la historia natural de la infección VIH a lo largo del tiempo y no una estimación puntual de la incidencia o mortalidad. Por otra parte, cuando se incluyeron en el análisis los casos de SIDA con un seguimiento inferior a los 6 meses, se observó que la estimación de la supervivencia no variaba significativamente.

Por otro lado, existen pocas diferencias clínico-epidemiológicas relevantes entre las dos submuestras (tabla II, p.65). Así: a) la proporción de UDVP es mayor en los pacientes que han sido excluidos del estudio, pero la distribución de las

diferentes categorías de transmisión entre ambos grupos es similar; b) el porcentaje de sujetos con criterios de SIDA fue levemente superior en los casos que conformaron la muestra final, aunque sin diferencias notables con respecto a las cinco enfermedades más prevalentes indicadoras de SIDA (a excepción de la NPC, que fue más frecuente en este último grupo); c) en conjunto, los casos excluidos presentan una mejor situación inmunológica basal porque uno de los criterios de selección es precisamente no incluir a los pacientes sin criterios de SIDA que mantengan una buena situación inmunológica a lo largo de su seguimiento ($CD4 > 500$), dado que nuestro interés se centra en valorar la influencia de las intervenciones terapéuticas sobre la morbilidad, y además las recomendaciones sobre el inicio del tratamiento antirretrovírico en todo el periodo de estudio se establecieron utilizando como umbral este valor.^{33,34}

A continuación se resumen las principales limitaciones y sesgos epidemiológicos de este estudio, y más adelante se especificarán y ampliarán algunas particularidades en los diferentes apartados.

1.- Sesgo de selección. Es uno de los problemas inherentes a los estudios de cohortes y una de sus principales limitaciones al medir el efecto de una intervención, ya que la asignación a los tratamientos no es controlada por el investigador sino que depende del individuo o del que lo prescribe.¹⁸⁴ Por tanto, los pacientes con mayor necesidad, motivación o accesibilidad a los cuidados de salud pueden tener más probabilidades de recibir un tratamiento y no ser totalmente representativos de la población VIH general. Aunque estos factores pueden estar presentes en nuestro estudio, pensamos que su impacto es mínimo debido a que: a) la prescripción de los tratamientos fue uniforme para todos los sujetos cuando sus $CD4$ caían por debajo de 500 o cumplían criterios de SIDA (criterios de inclusión del estudio) y tan sólo el 7% de los enfermos no recibieron antirretrovirales en algún momento a lo largo de su seguimiento; b) la accesibilidad a los mismos es universal; y c) el efecto del tratamiento se ha ajustado por el estadio clínico y situación inmunológica del paciente.⁵⁶

2.- La falta de un auténtico grupo control o de una cohorte sin ningún tipo de intervención. Este aspecto puede dificultar la evaluación de hipótesis etiológicas.¹⁸⁵

En realidad lo que comparamos son subcohortes en función de diferentes niveles de exposición, controlando por todas aquellas variables de interés pronóstico como son: el grado de inmunodepresión celular, el estadio clínico y factores demográficos (edad, sexo y categoría de transmisión).

3.- El uso de la historia clínica como fuente de información. La direccionalidad de este estudio es prospectiva, pero los datos se recogen retrospectivamente y proceden de los registros clínicos. Las principales limitaciones en la utilización de estas fuentes secundarias se deben a la ausencia de uniformidad de criterios en su recogida, lo que puede comprometer la validez interna de los resultados y hacer las inferencias más cuestionables.¹⁸⁶ Si bien durante el seguimiento regular de los enfermos han podido intervenir diferentes profesionales médicos, la solicitud de pruebas complementarias y los procedimientos diagnósticos y terapéuticos empleados han sido prácticamente los mismos para todos ellos, ya que se han seguido unos criterios consensuados. Además, se han revisado sistemáticamente todos los diagnósticos de las distintas enfermedades asociadas al SIDA e incorporado aquellos procesos que en algún periodo determinado no formaban parte de los criterios de SIDA, como la tuberculosis pulmonar. Sin embargo, aunque las preguntas sobre el cumplimiento del tratamiento forman parte habitual de la anamnesis, su recogida no ha sido sistematizada ni estandarizada.

4.- Las pérdidas de seguimiento. El 25% de los pacientes dejaron de acudir a la Unidad en algún momento del seguimiento, en los más de 8 años del estudio. En algunos análisis y en determinados subgrupos, el porcentaje de pérdidas fue aún mayor, por lo que se ha de ser muy cauto en la interpretación de sus resultados. Es difícil establecer comparaciones con otros trabajos por diferencias en el tiempo de estudio, y porque fuera de los ensayos clínicos no en todos ellos se especifica este dato. Entre el 15% y 17% de los pacientes que acudieron a consulta externa hospitalaria en nuestro país a lo largo de 6 años abandonaron el seguimiento.^{113,187} Fuera de nuestras fronteras y en estudios de más corta duración, el porcentaje de pérdidas oscila entre el 11% y 15%.^{39,110,123,131}

II. CARACTERÍSTICAS DE LA COHORTE

Nuestra cohorte está constituida por 1.115 pacientes con serología positiva al VIH-1, que acudieron a la Unidad en el periodo antes reseñado y que fueron seguidos regularmente hasta la fecha de su muerte, pérdida o cierre del estudio (mayo de 1997).

II.A. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Más de dos tercios de los pacientes adquirieron la infección por el uso de drogas inyectadas, siendo la categoría de transmisión más frecuente tanto en hombres como en mujeres (74% y 61% respectivamente). En conjunto, la transmisión heterosexual ocupa el segundo lugar en importancia sumando el 13% de los casos, principalmente en el sexo femenino (34%), mientras que en los varones lo es la transmisión homo/bisexual (15%). Existe un predominio de varones en todas las categorías de transmisión, más manifiesto en los sujetos con criterios de SIDA al inicio del seguimiento, que son casi el doble que la de los pacientes asintomáticos (4,9:1 y 2,6:1 respectivamente), excepto para la vía heterosexual en la que predominan las mujeres (1:1,6).

La edad media para toda la muestra a su ingreso en la Unidad es de 31 años, siendo ligeramente superior en los varones y pacientes con SIDA, y entre 3 y 7 años mayor en los demás grupos de transmisión respecto a los UDVP (tabla III, p.66).

Los casos notificados a los registros de la mayoría de las diferentes Comunidades Autónomas y España suelen corresponder a pacientes con SIDA, cuyas características epidemiológicas pueden diferir de los sujetos infectados por el VIH asintomáticos, como así se deduce inicialmente de nuestros resultados. Asturias, Navarra y la Rioja son las únicas Comunidades que han desarrollado desde el comienzo de la epidemia sistemas de notificación de casos de infección por VIH,¹⁸⁸ pero al tratarse de estudios poblacionales dificultan la comparabilidad con nuestros datos.

El patrón epidemiológico de nuestra cohorte, para el periodo de selección de la muestra (1989-1994), es prácticamente equiparable al que se obtiene de los datos de la Comunidad de Madrid (CAM)⁷ y de España,⁶ con algunas peculiaridades. El rasgo más significativo es que la razón de masculinidad para el conjunto de nuestros pacientes es inferior a la recogida por esas fuentes, aunque son comparables si nos referimos únicamente a los enfermos con criterios de SIDA. Estos resultados coinciden con algunos trabajos publicados sobre pacientes seguidos en Unidades Hospitalarias como la nuestra,^{187,189} y con los pocos estudios sobre infección VIH de ámbito poblacional realizados en España, en los que se observa que la relación hombre/mujer se ha mantenido prácticamente constante desde el principio de la epidemia, situándose en torno a 2,9.¹⁸⁸ La mayor proporción de varones en los sujetos que han desarrollado SIDA respecto a los pacientes VIH asintomáticos, podría tener relación con un acceso más tardío de las mujeres a los servicios de salud, por diferencias socioeconómicas, mayor responsabilidad del cuidado familiar y una menor percepción del riesgo,¹⁹⁰ o bien a distintos patrones en la epidemia de la infección.³ Otro aspecto que podría estar relacionado, es que las relaciones heterosexuales representan en conjunto la segunda vía de transmisión más frecuente, principalmente para las mujeres, mientras que en España este fenómeno no comienza a darse hasta 1994.³ Nuevamente los resultados son coincidentes si nos referimos sólo a los pacientes con SIDA.

II.B. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El 70% de los pacientes se encontraban en estadio clínico A o B al inicio del seguimiento. El tercio restante corresponde a sujetos con criterios de SIDA, siendo la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (46%), la NPC (22%) y la candidiasis esofágica (13%), las enfermedades indicativas más frecuentes. Estos tres procesos oportunistas son los que con mayor frecuencia se describen en los casos de SIDA notificados en la CAM y en España, con algunas matizaciones:

- 1) Debido a que la tuberculosis pulmonar no fue considerada criterio de SIDA hasta principios de 1994,¹⁷⁴ el porcentaje de enfermedad por

Mycobacterium tuberculosis es inferior al nuestro (26%) y la candidiasis esofágica superior (22%), lo que hace difícil la comparación, ya que la proporción de las diferentes enfermedades puede verse afectada por el número total de eventos. Así, considerando sólo el año 94, la tuberculosis de cualquier localización alcanza el 44% y la candidiasis esofágica el 14%, porcentajes similares a los nuestros.

- 2) Es llamativo sin embargo, que el síndrome consuntivo apenas llega al 1% en nuestros pacientes, mientras que representa la cuarta y quinta enfermedad indicativa de SIDA notificada en España y en la CAM respectivamente (13% y 5%); este último punto podría deberse a que el síndrome caquético es un diagnóstico de exclusión, los criterios clínicos que lo definen son inespecíficos y son compartidos por otros procesos oportunistas, que al ser detectados posteriormente, pueden quedar registrados como tales en un estudio de características retrospectivas como el nuestro.

Existe una alta prevalencia de infección por CMV (90%), como ya han descrito otros autores,^{85,191} y un 41% presentaron IgG positiva frente al *toxoplasma gondii*, con unos niveles de anticuerpos por encima de 150 UI en más de la mitad de los casos, lo que se ha relacionado con un mayor riesgo para el desarrollo posterior de toxoplasmosis cerebral, principalmente en sujetos con CD4 < 200.¹⁹² La prevalencia de la toxoplasmosis latente en la población VIH varía entre el 10% y 56% dependiendo del área geográfica, estilo de vida o país de origen.^{104,193-195} Los escasos estudios realizados en España muestran diferencias entre regiones oscilando del 27% al 65%.¹⁹⁶⁻¹⁹⁸

El 22% de los pacientes presentaron reactividad positiva a la tuberculina en el momento de su ingreso en la Unidad. Como ocurre con el toxoplasma, la prevalencia de la infección por *Mycobacterium tuberculosis* en los sujetos VIH positivos depende de múltiples factores como las condiciones socioeconómicas, hacinamiento (cárceles, chabolismo), hábitos sociales (marginación, indigencia) y prevalencia en la población general, con lo que pueden existir grandes diferencias entre países, regiones y diferentes colectivos.¹⁹⁹ La mayor parte de los estudios en

la población VIH española se han realizado en UDVP y sus resultados varían entre el 9% y 30% dependiendo del lugar en el que se han efectuado.²⁰⁰⁻²⁰⁵ En países con baja prevalencia de tuberculosis como Estados Unidos o Suiza, el porcentaje de pacientes VIH con infección tuberculosa varía entre el 2% en sujetos homo/bisexuales y el 15% en los UDVP.^{206,207} Tanto en los sujetos que han desarrollado SIDA, como en aquellos en estadio avanzado de inmunodepresión, es frecuente la anergia a diferentes test cutáneos, y por tanto, una disminución de la sensibilidad a la prueba de Mantoux, que en zonas con una elevada prevalencia de tuberculosis como la nuestra tienen alto riesgo de desarrollar la enfermedad.²⁰⁵ Así, el Mantoux ha presentado un menor porcentaje de resultados positivos en nuestros enfermos con SIDA (16% frente al 24% en los pacientes asintomáticos), y una relación directa con el nivel de CD4 (tabla V, p.69), como ya ha sido descrito por otros autores.²⁰⁶⁻²⁰⁸

En conclusión, los principales rasgos que en conjunto caracterizan la cohorte y que la diferencian de la mayor parte de los casos descritos en la literatura (con los que se comparan nuestros resultados) son: a) predominio de los UDVP en su composición, aunque estén representadas otras categorías de transmisión; b) incluye a un porcentaje importante de mujeres (25%); c) abarca todo el espectro clínico (estadios A, B y C) y un amplio grado de inmunodeficiencia celular al inicio del seguimiento (CD4 < 500 en VIH asintomáticos o cualquier nivel si son SIDA); d) presenta un elevado riesgo de desarrollar tuberculosis y toxoplasmosis cerebral; y e) el periodo de observación es amplio (más de 8 años), abarcando diversos intervalos temporales que coinciden con cambios en el manejo terapéutico de los pacientes.

II.C. EVOLUCIÓN EN LA PRESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO

El tratamiento antirretroviral ha ido variando a lo largo del periodo de seguimiento, acorde a la introducción y disponibilidad de los nuevos fármacos, según los ensayos clínicos probaban su eficacia y surgían recomendaciones consensuadas sobre su utilización.^{49,209} Hasta 1993 la monoterapia (principalmente

con ZDV) fue el principal esquema de tratamiento utilizado. La biterapia, habitualmente con dos análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa, comienza a emplearse de forma estandarizada cuando se dan a conocer por primera vez los resultados del ACTG 175 y del estudio Delta en septiembre y octubre de 1995, desplazando progresivamente a la monoterapia y alcanzando casi el 50% de las prescripciones en los primeros meses de 1997. Los inhibidores de la proteasa, solos o combinados con algún análogo de nucleósido, fueron utilizados en una escasísima proporción de pacientes desde finales de 1994 y dentro de programas de tratamiento compasivo y ensayos clínicos, y en el último semestre de seguimiento de nuestra cohorte representan el 36% de los tratamientos.

En otros estudios, sin embargo, se observa que la doble y triple terapia abarcan a un mayor porcentaje de pacientes y desde varios años antes,^{109, 128,134,137,210} probablemente por una mayor disponibilidad de estos fármacos y una mayor participación de los enfermos en los ensayos clínicos o usos compasivos. Por citar algunos ejemplos, el 21% de los sujetos de la cohorte de San Francisco se beneficiaron de la biterapia en 1993 y el 30% de los inhibidores de la proteasa en 1996.¹³⁸ En el estudio de Palella FJ *et al*,¹⁰⁸ la terapia combinada era utilizada por el 25% de los pacientes en 1994 y alcanzaba el 94% en la primera mitad de 1997, junto a la incorporación progresiva de los inhibidores de la proteasa. En Alemania, el 43% del Frankfurt AIDS Cohort Study recibieron en 1996 doble terapia y el 44% TARGA.¹¹⁶

El cotrimoxazol es el principal fármaco empleado para la profilaxis primaria y secundaria de la NPC en nuestros pacientes y a partir del segundo semestre de 1991 representa entre el 80%-90% de todas las prescripciones para este fin, siendo este porcentaje más alto que el descrito en otros estudios.^{131,210} En éstos, la proporción de pacientes a los que se les prescribió imidazoles supera el 40% mientras que en nuestra cohorte tan sólo fue el 15%, por ser la nistatina el tratamiento inicial de elección en nuestro medio para el muguet.²¹¹ Es llamativa no obstante, la tendencia hacia un mayor uso de estos medicamentos como profilaxis secundaria de la candidiasis orofaríngea y esofágica recurrentes (figura 6, p.77).

II.D. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS CASOS SIDA

El número total de pacientes con SIDA asciende a 609, de los cuales el 54% corresponde a sujetos con diagnóstico previo de SIDA a su entrada en el estudio, y el 46% restante a los nuevos casos surgidos durante el seguimiento. Se ha producido un incremento en la edad media al diagnóstico del SIDA y así, algo más del 50% de los casos de SIDA previos al estudio fueron diagnosticados en menores de 30 años, frente al 35% de los casos nuevos, y un 34% de los primeros se dieron entre los 30 y 39 años frente al 53% de los segundos (figuras 7 y 8; p.78 y p.79). Esta misma tendencia se ha observado en la CAM y en España. Una hipótesis sugerente, que posteriormente contrastaremos, podría ser una mayor supervivencia libre de SIDA en los sujetos asintomáticos como consecuencia de las mejoras en el manejo de estos pacientes, principalmente por el uso de los antirretrovirales. Sin embargo, al desconocer la fecha de seroconversión, la edad al diagnóstico del SIDA puede no ser más que el reflejo de diferencias en el momento y tiempo de evolución de la infección y no cambios en el pronóstico o tasa de progresión de la enfermedad.

Por último, las diferencias no parecen ser debidas a una mayor edad inicial de los pacientes VIH a su entrada en la Unidad, ya que por el contrario su edad es un año menor respecto a los casos de SIDA (29,9 años y 31,5 años respectivamente).

La relación hombre/mujer para los pacientes VIH asintomáticos que desarrollaron SIDA durante el estudio, fue similar a la distribución por sexo de estos pacientes globalmente, e inferior, como se explicó con anterioridad, a los casos de SIDA previos al inicio del estudio, y a los notificados en el ámbito regional o nacional.

III. MORBILIDAD

III.A. CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS

El estudio de la frecuencia de las diferentes enfermedades asociadas al SIDA es importante porque proporcionan las bases para estimar las necesidades preventivas y curativas de estos pacientes. Sin embargo, la manifestación de una determinada enfermedad en lugar de otra está condicionada por múltiples factores, como p. ej., el grado de inmunodepresión, las enfermedades más prevalentes en cada área geográfica, los agentes infecciosos y los factores de riesgo en función de su estilo de vida.¹⁵⁸ Esto puede dificultar la comparabilidad entre unas series y otras.

Por otro lado, la mayor parte de los estudios se han centrado en las enfermedades que son indicativas de SIDA y no en las que aparecen en su evolución posterior, por lo que no permiten extraer conclusiones sobre el conjunto de procesos que se presentan en la historia natural de estos enfermos, ya que los eventos que se dan preferentemente en contextos más avanzados de inmunodepresión son detectados en menor medida.¹⁶⁰ Tampoco se han tenido en cuenta las recidivas cuyo análisis, a nuestro modo de ver, permite valorar indirectamente la efectividad de las profilaxis secundarias, la carga asistencial real que representa cada enfermedad, cuál precisa de una mayor atención por parte de los clínicos para un adecuado manejo de los pacientes, y cuál más investigación para el desarrollo de nuevos fármacos preventivos.

Otro aspecto de gran interés, en el que se centrará esta revisión, es el análisis de los cambios en la proporción de los diversos eventos indicativos de SIDA a lo largo del tiempo, lo que permite una valoración aproximativa del grado de implantación y cumplimiento de las medidas preventivas y terapéuticas.¹¹² Este enfoque ha sido utilizado por diferentes autores y en general son datos que pueden extraerse de los registros regionales o nacionales de vigilancia epidemiológica. Se trata de comparar la frecuencia de las diversas enfermedades indicativas de SIDA a lo largo de los años, o en distintos periodos, los cuales se eligen en función de cambios en el manejo terapéutico de estos pacientes, como puede ser el inicio o

mayor disponibilidad de los diferentes tratamientos antirretrovíricos y de las profilaxis. Las principales limitaciones de estos estudios dependen de su diseño: a) la fuente de información utilizada, que en el caso de los registros está sujeta a subnotificaciones y retrasos;⁵⁵ b) no se tiene en cuenta el grado de inmunodeficiencia celular en el momento de su diagnóstico; y c) al tratarse de estudios descriptivos no pueden extraerse relaciones causales, aunque sí hipótesis etiológicas.²¹²

En un primer apartado se analizará brevemente la frecuencia de las enfermedades asociadas al SIDA que se han ido produciendo a lo largo del seguimiento de nuestros pacientes, y se comparará con las referidas en nuestro medio. Posteriormente se contrastará las variaciones en la distribución de los casos con el tiempo con los datos descritos en la literatura.

III.B. ENFERMEDADES OPORTUNISTAS ASOCIADAS AL SIDA

III.B.1. Frecuencia

Las infecciones oportunistas surgidas en cualquier momento de la evolución (1^{er} evento o posteriores) más frecuentes fueron la candidiasis esofágica, la enfermedad causada por CMV (retinitis y diseminada), la neumonía por *Pneumocystis carinii* y la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (tabla IX, p.81). El orden varía ligeramente al incluir las recidivas, ocupando los cuadros clínicos causados por el *Mycobacterium tuberculosis* el segundo lugar. Si nos referimos sólo a aquellas que son la primera enfermedad diagnóstica de SIDA, esas mismas cuatro enfermedades suman el 70% de todos procesos y constituyen también los eventos más frecuentes en ese mismo orden (figura 10, p.83).

Para hacer comparables estos resultados, nos referiremos únicamente a los primeros eventos definitorios de SIDA registrados a partir de 1994, año en el que comienza a aplicarse la ampliación de la definición de SIDA.¹⁷⁴ La tuberculosis es la manifestación inicial de SIDA más frecuente notificada en España y en la CAM durante el periodo 94-97, representando alrededor del 40% de los casos. En

nuestra serie supone el 21% de los casos de SIDA ocupando el segundo puesto. Este menor porcentaje podría tener relación con la utilización de la profilaxis con isoniazida en los sujetos PPD positivos de la muestra, en los que se ha objetivado una reducción de 3,6 veces en el riesgo de desarrollar tuberculosis (p.70). Como se ha señalado en otros estudios,^{71,199} los UDVP presentaron más riesgo de desarrollar tuberculosis que los homo/bisexuales (RR=2,3).

También es más baja nuestra proporción de pacientes que debutaron con una NPC (12%) respecto a España (20%), o la CAM (30%). Por el contrario, la candidiasis esofágica fue la primera enfermedad oportunista diagnóstica de SIDA en nuestra cohorte (28%), duplicando en porcentaje a la notificada nacionalmente (14%), aunque próxima a la registrada en nuestro ámbito regional. Esto podría ser consecuencia de un efecto competitivo (al disminuir unas enfermedades surgen otras) y reflejar diferencias en el patrón de enfermedades en cada grupo de población.^{156,158} Así, en los UDVP (colectivo algo más representado en nuestra cohorte y en la CAM) se ha descrito una frecuencia mayor de candidiasis invasiva que en el resto del territorio nacional.²¹³

Otro aspecto llamativo se refiere a que las enfermedades causadas por el CMV representan el cuarto lugar en importancia en nuestra casuística (10%), porcentaje similar al encontrado en la CAM, mientras que apenas alcanza el 4% en los casos notificados en España. Además de las consideraciones realizadas previamente (la enfermedad por CMV es más frecuente en los subgrupos de homosexuales, heterosexuales y mujeres), el progresivo deterioro de la inmunidad celular en la cohorte a lo largo del tiempo (figura 2, p.74), propia de la historia natural de la enfermedad, junto al inicio precoz del tratamiento antirretroviral y las profilaxis primarias que retrasan las manifestaciones clínicas del SIDA, pueden haber contribuido a que enfermedades, como el CMV que se presentan en contextos más avanzados de la infección VIH, adquieran mayor protagonismo.⁶¹ Reforzaría esta hipótesis el hecho de que el nivel mediano de CD4 al diagnóstico de la mayoría de los eventos oportunistas se realiza en una situación de mayor inmunodepresión durante el seguimiento (figuras 11 y 12, p.85 y p.85), que en el caso concreto de la primera manifestación de SIDA pasó de CD4 = 100 antes de 1992 a CD4 = 33,5 en el periodo 95-97.

En el otro extremo cabe destacar el escaso porcentaje de carcinomas invasivos de cuello uterino diagnosticados en nuestra cohorte (0,4%), a pesar de ser importante el número de mujeres que forman parte de la misma. Se ha señalado que el riesgo de desarrollar esta neoplasia es 10 veces más frecuente en estas pacientes y que entre el 25% y 50% de ellas desarrollan un carcinoma intraepitelial.¹⁹⁰ Recientemente se ha descrito en Cataluña en el periodo 94-96, que un 6,8% de la mujeres VIH presentaron un carcinoma invasivo de cérvix al diagnóstico del SIDA.²¹⁴ Por tanto, dado que en nuestra Unidad y desde 1989, toda paciente con infección VIH es remitida al ginecólogo para valoración y seguimiento, es posible que la detección y tratamiento precoz de las lesiones precursoras de esta neoplasia hayan contribuido a evitar su desarrollo.

III.B.2. Recidivas, recaídas o recurrencias

Las enfermedades oportunistas con mayor tendencia a recurrir tras su diagnóstico fueron: el linfoma no Hodgkin, la tuberculosis (en pacientes que hicieron un tratamiento incorrecto), la toxoplasmosis cerebral, la candidiasis esofágica, la NPC y la retinitis por CMV.

El linfoma no Hodgkin es una neoplasia de difícil control y tratamiento, con elevadas tasa de recurrencia,²¹⁵ por lo que no resulta extraño que se dieran un 44% de recidivas.

Después de un episodio inicial de tuberculosis y un seguimiento mediano de 15 meses, se produjeron un 43% de recidivas. La falta de adherencia al tratamiento antituberculoso y su abandono precoz pueden haber sido los factores más importantes, ya que la tuberculosis correctamente tratada se asocia con muy baja tasa de recurrencia (< 4%).²¹⁶ Así, en un estudio con pacientes de la misma Unidad VIH que nuestra cohorte se encontró una tasa de abandono del 16%, que llegaban hasta el 30% en algunos subgrupos (consumidores activos de drogas), estimándose la incidencia de recidiva de la tuberculosis tras el abandono del tratamiento en 78,8 reactivaciones por 100 pacientes/año.²¹⁷

En cualquier caso, el porcentaje de recidivas observado es muy elevado

haciendo necesaria la implantación de estrategias que mejoren el cumplimiento, como la administración del tratamiento directamente supervisado.²¹⁸

De los sujetos que desarrollaron toxoplasmosis cerebral, el 33% tuvo una recurrencia tras una mediana de seguimiento de 7 meses. Aún siendo elevado este porcentaje, un gran número de enfermos se ha podido beneficiar de la profilaxis secundaria de este evento, ya que es claramente inferior al que cabría esperar por la historia natural de la enfermedad: entre el 48% y 80% de estos sujetos presentan una recidiva a los dos meses de abandonar el tratamiento si no se instaura terapia supresiva de forma mantenida.²¹⁹ Además del incumplimiento del tratamiento, la posible aparición de resistencias y la inclusión de pautas menos efectivas cuando existía intolerancia a la sulfadiacina,²²⁰ pueden haber contribuido al alto porcentaje de recaídas.

Sin tratamiento profiláctico, después de un primer episodio de NPC las recidivas se dan en el 35% de los pacientes a los 6 meses de seguimiento y en el 60% al año,²²¹ aunque en otros estudios el porcentaje alcanza el 61% en sujetos tratados con ZDV exclusivamente después de una media de 9 meses de seguimiento.²²² Nosotros hemos encontrado un índice de recaídas del 25%, tras una mediana de seguimiento de 9 meses después del diagnóstico, porcentaje similar al descrito por otros autores.²²³

Sin embargo, donde más impacto ha tenido la profilaxis secundaria es en los pacientes que presentaron un primer episodio de retinitis por CMV. Se ha descrito que prácticamente el 100% de estos enfermos desarrollan una recidiva entre las 3 y 6 semanas tras su diagnóstico si no se establece tratamiento supresivo de forma continuada,¹⁹¹ mientras que en nuestra cohorte la tasa de recaídas fue del 20% después de un seguimiento mediano de 7 meses. Entre los factores que pudieron contribuir al éxito de la prevención hay que considerar no sólo la eficacia de los fármacos empleados, sino que el cumplimiento de tales medidas dependía en menor grado del paciente al ser instauradas en las propias Unidades Hospitalarias, ya que los preparados disponibles precisaban de la administración por vía intravenosa o intravítrea en una época anterior al ganciclovir oral.

Aunque actualmente se recomiendan pautas cortas intermitentes ante una

recidiva de candidiasis esofágica,⁵⁴ el tratamiento de mantenimiento ha ido adquiriendo un mayor protagonismo en los pacientes de nuestra cohorte a lo largo del tiempo (figura 6, p.77). Esto ha podido contribuir a que el índice de recidivas fuera más bajo (27%) de lo que cabría esperar (90% tras un seguimiento medio de 11 semanas),²²⁴ teniendo en cuenta que el seguimiento mediano en nuestros pacientes tras un episodio inicial fue de 10 meses.

III.B.3. Cambio en la frecuencia de las enfermedades asociadas al SIDA

A lo largo del tiempo se observan pequeñas variaciones en los porcentajes de las diferentes enfermedades oportunistas surgidas en cualquier momento de la evolución (incluidas recidivas), respecto al total de eventos diagnosticados (figura 9, p.81). Aunque estos cambios han sido estadísticamente no significativos, reflejan indirectamente el impacto y grado de implantación de las medidas preventivas (profilaxis primaria y secundaria), sobre la redistribución de las enfermedades en distintos periodos temporales. Así, hemos observado una disminución en la frecuencia de la NPC, la tuberculosis de cualquier localización, la toxoplasmosis cerebral y la candidiasis esofágica en el periodo 95-97 respecto al 89-92, enfermedades para las que disponemos de tratamientos preventivos. Al disminuir estos eventos, procesos que se dan con mayor frecuencia en contextos más avanzados de deterioro inmunológico como el MAC y CMV,¹²⁵ (cuya profilaxis primaria no se ha realizado sistemáticamente entre nuestros pacientes), o el sarcoma de Kaposi y el resto de enfermedades neurológicas que no cuentan con medidas específicas de prevención, sufrieron pequeños incrementos durante el periodo 95-97. Estos mismos hallazgos se dieron al analizar sólo las enfermedades que fueron la primera manifestación en los pacientes diagnosticados de SIDA a lo largo del seguimiento, excepto para la NPC, que tras una disminución importante como forma de presentación durante el periodo 93-94 se incrementó en los años siguientes. Más adelante discutiremos las posibles razones que explican estos resultados.

III.B.3.1. Revisión de la literatura. Comparación con otras publicaciones

La mayor parte de los trabajos que han analizado las variaciones en la frecuencia de las infecciones o neoplasias oportunistas se refieren al evento que representa la primera enfermedad diagnóstica de SIDA, y el periodo de estudio suele abarcar la década de los ochenta y primeros años de los noventa. A esto se añaden diferencias en el diseño, que hacen difícil la comparación con nuestros resultados. En el periodo reseñado y coincidiendo con la introducción de la profilaxis primaria anti-NPC³⁵ y el uso de zidovudina en pacientes asintomáticos con CD4 < 500,³⁴ muchos autores observaron descensos significativos en el porcentaje de la NPC como presentación inicial de SIDA y un aumento de la candidiasis esofágica, CMV, toxoplasmosis cerebral, síndrome caquético, MAC, LMP y de tuberculosis extrapulmonar.^{59,71,72,76,78,82,111} En el trabajo de Porter K *et al*¹¹¹ se muestra como el incremento en la frecuencia del MAC y de la LMP es proporcional al descenso de la NPC. Por último, diversos autores han descrito descensos del sarcoma de Kaposi como primer diagnóstico del SIDA,^{65,69,71,78,119} si en nuestro estudio limitáramos el seguimiento de la cohorte hasta 1994 también observaríamos esa disminución.

Los estudios realizados en España referidos a una época similar muestran algunas diferencias. Castilla J *et al*,¹¹² sobre 22.894 casos de SIDA informados al Centro Nacional de Epidemiología desde 1988 hasta 1993, observaron una disminución significativa a lo largo del tiempo en la proporción de pacientes con un diagnóstico inicial no sólo de la NPC, sino también de la tuberculosis extrapulmonar, candidiasis invasiva, complejo demencia-SIDA y síndrome caquético, y una tendencia descendente, aunque no significativa, de la toxoplasmosis cerebral, SK y LNH. En contraposición, si coinciden en señalar un aumento de la LMP, el MAC y aunque no significativo, de las enfermedades causadas por el CMV. Por su parte Buirá E *et al*¹¹³ estudiaron en 1.187 pacientes diagnosticados de SIDA seguidos en una Unidad Hospitalaria de Barcelona desde 1985 a 1992, las variaciones y tendencias en el tiempo de las enfermedades oportunistas surgidas en cualquier momento de su evolución. Dividieron arbitrariamente la cohorte en tres periodos coincidiendo con la introducción de los

tratamientos antirretrovirales y de las profilaxis, y observaron un descenso en el porcentaje global de la tuberculosis extrapulmonar, NPC, toxoplasmosis cerebral y candidiasis esofágica, mientras que la prevalencia del CMV y MAC permanecían sin cambios. El sarcoma de Kaposi y el LNH como forma de presentación experimentaron también una ligera reducción.

Desde 1989 los clínicos españoles generalmente prescriben isoniazida en pacientes VIH con reacción positiva a la tuberculina y esto puede haber contribuido a que la tuberculosis extrapulmonar aparezca en una proporción cada vez menor de casos, a diferencia de lo observado en otros países en el periodo analizado.¹⁹⁹ El mayor uso de cotrimoxazol para la prevención de la NPC en nuestro medio, puede haber hecho lo mismo respecto a la toxoplasmosis cerebral.

En un estudio más reciente, Forrest DM *et al*¹²⁷ no encontraron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que debutaban con las distintas enfermedades indicativas de SIDA desde 1994 a 1996. Sin embargo, Jones JL *et al*¹³⁶ observaron una menor frecuencia del MAC, tuberculosis y herpes mucocutáneo crónico y un incremento de la candidiasis esofágica, síndrome caquético, LMP y LNH como primeras manifestaciones de SIDA, en cerca de 13.000 pacientes diagnosticados entre 1992 y 1997. Además, existen variaciones en el porcentaje de los diferentes eventos oportunistas que se desarrollaron en algún momento de la evolución en los pacientes con SIDA, de tal manera que la NPC, toxoplasmosis cerebral y tuberculosis extrapulmonar disminuyeron significativamente en ese periodo, mientras que la neumonía recurrente, tuberculosis pulmonar y síndrome caquético aumentaban.

En España, datos más actuales extraídos del Registro Nacional de SIDA,⁶ parecen confirmar una frecuencia decreciente de la candidiasis esofágica, toxoplasmosis cerebral, sarcoma de Kaposi, enfermedades por *Mycobacterium tuberculosis* y NPC, aunque con un ligero incremento en 1997 respecto a 1994 de esta última enfermedad, y un aumento de la LMP y el LNH. El MAC y CMV siguen una tendencia ascendente hasta 1996 para comenzar a disminuir en 1997 coincidiendo con la difusión de los inhibidores de la proteasa.

Un artículo reciente¹³³ sobre 36.638 casos de SIDA del 82 al 96 registrados

en Italia, país con características epidemiológicas del VIH muy parecido al nuestro, muestra un patrón similar a España, excepto que la frecuencia del LNH y de la criptococosis extrapulmonar también decrecieron en ese periodo, la toxoplasmosis cerebral no disminuyó hasta 1995 y las enfermedades causadas por micobacterias (incluida la tuberculosis) aumentaron.

III.C. TASAS DE INCIDENCIA: EVOLUCIÓN CON EL TIEMPO Y EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL Y DE LAS PROFILAXIS

III.C.1. Consideraciones metodológicas

Las tasas son índices específicos y adecuados para análisis longitudinales como el nuestro, al incluir el tiempo que tarda en aparecer el evento, lo que permite medir el ritmo de aparición de los casos incidentes con relación al tamaño de la población expuesta, y además utilizan toda la información sobre el seguimiento siendo especialmente útiles para estimar la incidencia de una enfermedad cuando el tiempo de seguimiento es diferente en cada individuo.²²⁵ El análisis de su tendencia en un periodo determinado tiene interés para valorar el impacto que los cuidados médicos y las intervenciones terapéuticas tienen sobre la ocurrencia de las mismas, para así poder planificar mejor las necesidades clínicas e investigadoras.¹³¹ Por otro lado, la comparación absoluta de las tasas de incidencia (diferencia de riesgos), o relativa (riesgo relativo o razón de riesgo) permite evaluar el riesgo de enfermar en función de diferentes grados de exposición de interés (como pueden ser los tratamientos), siempre que se asegure la comparabilidad de los subgrupos. Se han diseñado diferentes estrategias estadísticas que intentan disminuir este sesgo como son el análisis estratificado o las técnicas de análisis multivariante.¹⁸⁶ Dentro de este último, existen varios procedimientos para estimar tasas de incidencia.²²⁶ La forma más tradicional está basada en la asunción de una distribución de Poisson uniforme para los eventos que ocurren en un intervalo de tiempo. Bajo esta premisa se pueden comparar las tasas de incidencia medias

entre grupos ajustando por diferentes variables de confusión.

El modelo de regresión de Poisson asume que el riesgo es constante en un periodo determinado pero permite cambiar entre distintos periodos. Esto significa que un mismo individuo puede contribuir con distintos niveles de riesgo en función de los cambios que sufra en aquellas variables de interés pronóstico, como puedan ser el estadio clínico, número de linfocitos CD4 y si recibe tratamiento antirretroviral o profilaxis, lo que es muy apropiado para estudios de cohortes donde la situación del paciente varía a lo largo de su seguimiento. Esta metodología ha sido utilizada por diversos autores,^{64,104,110,123,131,137} expertos epidemiólogos como Muñoz A *et al*,⁶¹ o Graham NMH *et al*¹⁵⁵ y más recientemente por Palella FJ *et al*¹⁰⁸ y Moore RD *et al*.¹⁰⁹

Como se ha comentado al inicio de la discusión, uno de los principales sesgos epidemiológicos que pueden darse en los estudios observacionales que pretenden medir la efectividad de un tratamiento, es que intrínsecamente los pacientes con mayor supervivencia o con mejor acceso a los servicios de salud tienen más posibilidades de recibir un tratamiento, lo que puede distorsionar su verdadero efecto.³⁷ A esto se añade que son los propios pacientes los que en general deciden tomar o no una medicación. Sin embargo, la mayoría de nuestros pacientes recibieron antirretrovirales en algún momento de su seguimiento, por lo que el objetivo no se centraría en comparar la efectividad de aquellos que reciben un tratamiento respecto a los que no lo reciben, sino de evaluar el impacto que el grado de cumplimiento (o adherencia) al mismo tiene sobre las tasas de incidencia de las enfermedades oportunistas asociadas al SIDA. Por último, no hay que olvidar que un 25% de los pacientes abandonaron el seguimiento y en más del 80% de los casos se dieron entre 1993 y 1996, lo que puede infraestimar la verdadera incidencia de los diversos procesos oportunistas.

El problema de la adherencia ha cobrado gran interés en la actualidad con la implantación de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad, porque el mal cumplimiento representa el factor más importante de fracaso terapéutico. Es un tema complejo, sujeto a controversia y en el que existen diferentes procedimientos para evaluarlo.²²⁷ El método más sencillo, menos costoso y más empleado

habitualmente en la práctica clínica diaria es la autoestimación del cumplimiento del paciente, cuyo rendimiento se puede mejorar a través de cuestionarios estructurados. Recientemente se ha constatado su valor en la predicción de la respuesta inmunológica y virológica al tratamiento.²²⁸ Sin embargo, uno de los principales problemas de esta técnica es que tiende a sobrestimar el cumplimiento, aunque es fiable cuando el enfermo asegura no tomar la medicación.²²⁹

Dado el carácter retrospectivo en la recogida de datos de nuestro estudio y que la fuente de información son las historias clínicas, se añade un componente de gran variabilidad interobservador, porque en muchas ocasiones han sido diferentes médicos los que han entrevistado a los pacientes a lo largo de su seguimiento y preguntado de una forma no estandarizada sobre el cumplimiento terapéutico, pudiendo comprometer la validez interna de nuestros resultados. Para intentar mejorar este aspecto: a) se han contrastado los informes clínicos con la información disponible en otros registros, como los del personal de enfermería, que tienen un contacto más continuado con los enfermos; y b) en los pacientes tratados con ZDV nos hemos apoyado en la elevación del VCM, que ha mostrado ser un indicador sensible y específico sobre su uso, utilizado además en otros estudios.^{56,89,105,230}

Teniendo en cuenta todas estas limitaciones hemos definido en cada visita (habitualmente semestral) tres categorías de cumplimiento: bueno, regular y malo con los criterios especificados en la p.52. Como las tasas de incidencia están calculadas anualmente se ha considerado que un sujeto ha seguido adecuadamente el tratamiento en un año si, en todos los controles sucesivos realizados en ese periodo (dos o más) la adherencia ha sido buena, admitiéndose en una de ellas que fuese regular. Este planteamiento se ajusta más a la realidad cotidiana, ya que resulta difícil que un paciente mantenga un tratamiento durante un tiempo prolongado debido a los frecuentes efectos secundarios de los fármacos. Por otro lado, un criterio más restrictivo (en todas las visitas la adherencia debe ser buena) seleccionaría sólo a un pequeño grupo de buenos cumplidores, que al ser comparados con la mayoría de los pacientes (cumplidores parciales), puede no ser lo suficientemente discriminatorio como para detectar diferencias significativas entre ambas subcohortes, sobre todo si la magnitud del efecto del tratamiento no es muy grande.

Bajo las condiciones establecidas previamente, el porcentaje de buenos cumplidores por año en nuestra cohorte para el tratamiento antirretrovírico oscila entre el 34% para el periodo 89-92 y el 57% en el 95-97, y para la profilaxis anti-NPC entre el 48% y 74% respectivamente. Resulta difícil comparar estos porcentajes con lo descrito en la literatura, ya que son escasos los estudios sobre adherencia realizados en la era previa a los inhibidores de la proteasa, la metodología empleada es diferente y suelen referirse a cortos periodos de tiempo, a excepción de un trabajo reciente¹⁸⁷ que será comentado en otro apartado de la discusión (p.163). Salvando estas cuestiones, nuestros resultados son semejantes a los referidos para otras enfermedades crónicas y también del propio VIH,^{187,231} aunque ligeramente inferior a lo descrito por otros autores.^{232,233}

La mayor parte de los estudios de cohortes que han analizado la efectividad de los tratamientos han empleado también la información suministrada por el paciente para asignar a los sujetos al grupo de tratamiento (sí/no) en un intervalo de tiempo. Sin embargo, no siempre se especifican con claridad los criterios de cumplimiento en ese periodo concreto en cuanto a dosis o duración, tal y como los hemos definido nosotros u otros autores aunque con diferencias en cuanto al nivel de exigencia. Así p. ej., para Brodt HR *et al*¹¹⁶ un paciente que había tomado correctamente un tratamiento al menos 1/4 del tiempo en un año era asignado al grupo de los tratados, mientras que para Palella FJ *et al*¹⁰⁸ los sujetos tenían que haberlo tomado durante al menos 1/3 del tiempo en un trimestre.

Por último, no hay que olvidar que la mayor parte de los pacientes que tomaron antirretrovirales también recibieron profilaxis anti-NPC en algún momento de su evolución. Esta fuerte colinealidad, descrita también por otros autores,^{61,62,130} dificulta la valoración del efecto específico de cada uno de ellos a pesar del ajuste. En nuestro caso además, de los sujetos que cumplieron correctamente con el tratamiento antirretroviral (según los criterios expuestos previamente), y tenían indicada la quimioprofilaxis, más del 90% cumplieron también con ella. Sin embargo, en los cumplidores de la profilaxis anti-NPC, el 68% tomaban adecuadamente la medicación antirretrovírica.

III.C.2. Tasas de incidencia de las enfermedades oportunistas

En conjunto, las tasas de incidencia de las diferentes infecciones oportunistas y neoplasias asociadas al SIDA, incluidas las recidivas, muestran una tendencia decreciente significativa a lo largo del seguimiento (figura 13, p.92). Respecto a 1989-92, la probabilidad de que los pacientes seguidos entre 1993-94 y 1995-97 desarrollen cualquier evento es un 14% y 23% inferior respectivamente (p.96).

El descenso global se debió principalmente a la disminución de la candidiasis esofágica, tuberculosis pulmonar, toxoplasmosis cerebral, NPC y enfermedades causadas por el CMV (aunque estas dos últimas en el límite de la significación), que tienen un mayor peso específico al ser los eventos más frecuentes entre nuestros enfermos (tabla IX, p.81). El resto de los procesos no siguieron una línea clara, aunque las enfermedades del SNC (excluida la toxoplasmosis) muestran una tendencia ascendente no significativa hasta el año 1996, para posteriormente disminuir de un modo importante en los primeros meses de 1997, cuando junto al sarcoma de Kaposi, no se describió ningún caso de complejo demencia-SIDA, LMP y linfoma cerebral primario. El MAC muestra un patrón en forma de "M" con dos picos de máxima incidencia (años 92 y 96) y dos descensos importantes (años 94 y primer semestre del 97).

Resultados similares se obtuvieron al analizar las tasas en los pacientes que permanecieron con < 200 durante su evolución (figura 14, p.93), o cuando se ajustó por aquellas variables que pudieron influir sobre la morbilidad (tabla XVII, p.96), aunque con pequeñas variaciones en algunas de las enfermedades oportunistas que se refieren al nivel de significación estadística y que posteriormente se comentarán.

La probabilidad de presentar una enfermedad oportunista no difiere significativamente con relación a la edad y el sexo. Considerados en su conjunto, se observa que los homo/bisexuales tienen un mayor riesgo que los UDVP (RR=1,24), pero si se excluye al sarcoma de Kaposi y al CMV este exceso de riesgo desaparece. Al comparar la tasa de progresión al SIDA entre estas dos subpoblaciones y no de todos los eventos que aparecen a lo largo de su evolución,

la mayoría de los estudios señalan un discreto incremento del riesgo para los homo/bisexuales.²³⁴ Sin embargo, tal y como se desprende de nuestros hallazgos y coincidiendo con otros autores,²³ es necesario considerar el tipo de enfermedad oportunista como punto final del estudio epidemiológico y otros factores, como la mortalidad previa al diagnóstico del SIDA, a la hora de dilucidar si realmente existen diferencias entre las dos categorías de transmisión.

El riesgo de desarrollar SIDA para los pacientes VIH en estadio A o B también decreció significativamente a lo largo del tiempo (figura 15a, p.94), siendo la probabilidad un 27% menor para los sujetos seguidos en los últimos años respecto a 1989-1992 (p.98). Tan sólo la candidiasis esofágica muestra una disminución significativa como primera manifestación de SIDA en el periodo de estudio, aunque una tendencia descendente se observó para la mayor parte de las infecciones oportunistas señaladas previamente. El número de casos de cada una de estas enfermedades fue demasiado pequeño por lo que la potencia estadística es baja y no permite detectar diferencias.

Aunque la comparación de la progresión al SIDA entre diferentes subpoblaciones se ve dificultada porque no sabemos el tiempo exacto de evolución de la infección VIH al no disponer de la fecha de la seroconversión, el ajuste por los CD4 posibilita una adecuada aproximación.²³⁵ Con esta limitación y coincidiendo con otros estudios,^{22,106,234} no se han observado diferencias significativas en el riesgo de progresar al SIDA según las categorías de transmisión, la edad y el sexo.

En cualquier caso, la tendencia observada se contrapone a lo que cabría esperar por la propia historia natural del VIH, que llevaría a un incremento en el riesgo de enfermar, por los cambios en el estadio clínico de los pacientes conforme avanza la infección y el progresivo deterioro inmunológico que sufre la cohorte a lo largo del seguimiento (figura 2, p.74). Por tanto, existen una serie de factores externos a la propia infección que tendrían que ser considerados:

a) Una posibilidad es que las tasas de incidencia estuvieran infraestimadas en los últimos años, debido a que las pérdidas de seguimiento se concentraron en su mayor parte entre 1993 y 1996. Sin embargo, su repercusión probablemente no es muy importante, ya que en más del 70% de los casos se trata de pacientes en

estadio A o B y cerca de la mitad mantenían unos niveles de CD4 > 200 cuando abandonaron el estudio.

b) Las mejoras en el cuidado general de los pacientes y en el diagnóstico y tratamiento más eficaces de las enfermedades asociadas al SIDA. Apoyaría esta hipótesis la observación de que el efecto del año de seguimiento sobre la incidencia de muchos de los eventos oportunistas, variaba muy poco cuando en los modelos se ajustó por el tratamiento antirretroviral y la profilaxis anti-NPC (tablas XVII y XVIII, p.96 y p.98).

c) La efectividad de las medidas terapéuticas y preventivas. Los datos que corroboran esta hipótesis son:

- 1) el cumplimiento del tratamiento antirretrovírico se asocia a un menor riesgo en la incidencia de la mayor parte de las enfermedades oportunistas, salvo el SK (tabla XVIII, p.98).
- 2) la profilaxis anti-NPC disminuye el riesgo de la toxoplasmosis cerebral y del primer episodio de NPC.
- 3) los pacientes con prueba de Mantoux positiva que recibieron más de 9 meses tratamiento con isoniazida presentan un menor riesgo de desarrollar tuberculosis (p.70).
- 4) la magnitud en que disminuye el riesgo de enfermar se acentúa con la utilización de esquemas terapéuticos más eficaces a lo largo del seguimiento, siendo mayor el efecto protector para los sujetos que siguieron adecuadamente el tratamiento en el periodo 95-97 (RR=0,59), coincidiendo con una discreta recuperación del estado inmunológico (figura 2, p.74) por el mayor uso de la terapia combinada (figura 3, p.75), que en el 89-92 (RR=0,68), donde la monoterapia representaba el principal tratamiento.
- 5) se ha producido un retraso paulatino en la progresión al SIDA en los pacientes VIH asintomáticos que iniciaron el tratamiento en los últimos años (figura 16, p.100); y
- 6) como consecuencia de todo lo anterior, el diagnóstico del SIDA y de las

enfermedades oportunistas que surgieron en cualquier momento de la evolución, se desarrollaron en unos niveles de CD4 cada vez más bajos (figuras 11 y 12; p.85 y p.85)

También se ha observado que la profilaxis anti-NPC se asocia con un incremento en el riesgo global del MAC, CMV, SK, candidiasis esofágica, criptosporidiosis y enfermedades del SNC (tabla XVIII, p.98). Este efecto no puede ser atribuido a una acción directa de la quimioprofilaxis, sino que al prevenirse con ella otras infecciones oportunistas y prolongar la supervivencia junto al tratamiento antirretroviral, sin frenarse el deterioro de la función inmune, surgen con mayor prevalencia manifestaciones clínicas que son más comunes en estadios más tardíos de la infección VIH.⁶¹⁻⁶³

Primeramente se hará una revisión de las publicaciones que han estudiado de un modo global la morbilidad y posteriormente se analizarán detalladamente y por separado la evolución de las tasas de incidencia de las enfermedades oportunistas más frecuentes en nuestros enfermos, y el impacto que han tenido los tratamientos y profilaxis sobre las mismas.

III.C.3. Revisión de la literatura. Comparación con otras publicaciones *

III.C.3.1. Progresión al SIDA

Fuera de los ensayos clínicos controlados, diversos estudios observacionales y epidemiológicos han constatado la efectividad de los tratamientos antirretrovirales y de las profilaxis sobre el riesgo de desarrollar SIDA. En una cohorte de 2.516 pacientes homo/bisexuales pertenecientes al estudio MACS (octubre del 86-octubre del 90), Graham NMH *et al*⁶⁶ observaron que la ZDV y la profilaxis anti-NPC reducían significativamente el riesgo de progresión al SIDA en los pacientes con CD4 < 350. Debido al escaso número de eventos en los sujetos por encima de esta cifra, observaron también un efecto protector en esta

* Un resumen detallado de los artículos puede verse en los apartados II.A.1 y II.B.1 de la introducción (p. 7 y 21)..

categoría pero no estadísticamente significativo. En un periodo similar, Selwyn PA *et al*⁶⁷ en UDVP, y Ragni MV *et al*⁶⁹ en hemofílicos observaron igualmente una reducción del riesgo de progresión al SIDA con relación al tratamiento con ZDV.

Otra manera de evaluar la efectividad de las intervenciones terapéuticas no es individualmente, sino testando lo que Hessel NA *et al*¹⁹ denominaron como efecto periodo, es decir, se definen y comparan diferentes intervalos de tiempo en función de la disponibilidad e implantación de determinadas medidas terapéuticas. Son muchos los estudios que han utilizado este método, incluido el nuestro; así, Carré N *et al*¹⁸ en una cohorte de 616 pacientes con conocida fecha de seroconversión, reclutados en 1983 y seguidos hasta enero del 95, encontraron una tendencia descendente, aunque no significativa, en el riesgo de desarrollar SIDA a partir de 1991 para los homosexuales y heterosexuales, pero no en los UDVP. Estas diferencias lo relacionan con variaciones en la accesibilidad a los tratamientos y cuidados de salud en general: antes de 1991, la ZDV fue utilizada por el 11% de sus pacientes pertenecientes a la categoría de transmisión sexual frente al 0% en los UDVP, y se incrementó al 53% y 14% respectivamente después de 1992.

Más recientemente, Detels R *et al*¹²⁶ y de Vittinghoff E *et al*,¹³⁴ sobre 536 y 622 pacientes homo/bisexuales respectivamente, en los que también se conocía la fecha de seroconversión, muestran una disminución en la progresión al SIDA en función del periodo de seguimiento considerado. En el primer estudio, tomaron como referencia al periodo 90-93 cuando mayoritariamente se prescribía monoterapia, y observaron un aumento del riesgo de desarrollar SIDA para los sujetos seguidos antes de 1990, en que la mayoría no recibía antirretrovirales, y una reducción significativa para los enfermos seguidos entre julio del 95 y julio del 97, coincidiendo con la mayor disponibilidad del TARGA (RR=0,35). No encontraron un beneficio en el periodo anterior (1993-julio del 95), cuando comenzaba a utilizarse la combinación con análogos de nucleósidos, porque las diferencias entre ambos periodos en el porcentaje de uso de este tratamiento fueron pequeñas. En el segundo estudio, los autores observaron una disminución significativa en la incidencia de SIDA (incluido el criterio inmunológico) para los pacientes seguidos en 1996 respecto a 1993-1995 (RR=0,19), que lo relacionan con un aumento en la

utilización de los tratamientos combinados.

En una cohorte de 5.176 pacientes pertenecientes al Swiss HIV Cohort Study, con características demográficas similares a la nuestra, Egger M *et al*¹⁰⁶ examinaron las tendencias en la progresión al SIDA y la supervivencia desde 1988 hasta 1996, según el periodo en el que los sujetos se incorporaron al estudio. Respecto a 1988-90, encontraron una disminución significativa del riesgo al SIDA con el tiempo: 18% en 1991-92, 23% en 1993-94 y 73% entre 1995-96. Estas reducciones fueron muy superiores a las nuestras (p.98) pero hay que tener en cuenta varios aspectos: a) el periodo de referencia que ellos utilizaron fue algo más corto y corresponde a los albores del uso de la ZDV en pacientes VIH asintomáticos; y b) entre 1993 y 1994 cerca del 40% de sus enfermos recibían doble terapia, mientras que apenas alcanzaba el 3% en nuestra serie. Respecto a los no tratados, también observaron una reducción del riesgo en función de la intensidad del tratamiento antirretroviral recibido, siendo del 16% para la monoterapia y del 24% y 42% para la biterapia y triple terapia respectivamente. Por su parte Gebhardt M *et al*¹²⁸ extrayendo datos de esa misma cohorte y a través de un modelo matemático, concluyeron que cerca del 50% del descenso observado en los casos de SIDA informados al sistema de vigilancia nacional de Suiza entre 1995 y 1996 respecto a los años previos, puede ser atribuible a la introducción del tratamiento combinado (doble terapia con análogos de nucleósidos y triple terapia incluyendo un inhibidor de la proteasa).

El estudio francés de Mouton *et al*,¹²⁰ que agrupa 7.749 pacientes atendidos en varios centros hospitalarios entre septiembre de 1995 y octubre de 1996, muestra una caída en el número de nuevos casos de SIDA de un 35%, coincidiendo con el aumento del número de pacientes que recibían tratamiento antirretroviral, incluyendo el TARGA.

Desde el punto de vista epidemiológico, en los últimos años se describen disminuciones en las tasas de incidencia de SIDA en muchos países desarrollados. En Estados Unidos, se observó una estabilización en la incidencia de casos entre 1993-95 y un descenso en 1996 de un 6% (respecto a 1995), aunque con diferencias geográficas, raciales y por grupos de riesgo.¹²⁹ Todos los países de la

Unión Europea excepto Portugal, muestran disminuciones en la incidencia de nuevos casos SIDA desde 1996.¹⁴⁹ En el caso concreto de España se observa una tendencia descendente que se inicia en 1995, con caídas respecto a 1994 del 2,5%, 6,7% en 1996 y 25,6% en 1997, observándose en este último año y por primera vez, una disminución en todas las categorías de transmisión.¹²¹

III.C.3.2. Tendencia de las enfermedades oportunistas asociadas al SIDA

Uno de los primeros estudios observacionales que analizaron los cambios en las tasas de incidencia de las enfermedades oportunistas y el impacto de las profilaxis y tratamientos sobre las mismas fue el de Muñoz A *et al.*⁶¹ En el estudio MACS, 2.627 pacientes homo/bisexuales fueron seguidos desde 1985 a 1991. Estos autores observaron una disminución significativa en la incidencia de la NPC como diagnóstico inicial de SIDA a lo largo del tiempo, y objetivaron un efecto protector de la profilaxis primaria frente a esta enfermedad (RR=0,32). El resto de enfermedades oportunistas se incrementaba con el tiempo como consecuencia del deterioro de la función inmunológica. Aunque no significativamente, los pacientes que recibieron tratamiento con ZDV o DDI tuvieron un menor riesgo de desarrollar NPC, SK y cualquier enfermedad neurológica, y un mayor riesgo de CMV y de otras infecciones oportunistas. La principal crítica a este trabajo es que agruparon en una misma categoría a enfermedades oportunistas que no tienen ninguna relación fisiopatológica, además de impedir vislumbrar por separado el comportamiento de alguna de ellas. En esta misma cohorte, Bacellar H *et al.*⁶³ analizaron el efecto de los tratamientos sobre las enfermedades surgidas en cualquier momento de la evolución en los pacientes con CD4 < 100 seguidos hasta 1993. Observaron un efecto protector significativo del tratamiento antirretroviral sobre la incidencia de la NPC (RR=0,45) y del SK (RR=0,49), y no significativo sobre las enfermedades neurológicas (LMP, linfoma cerebral y complejo demencia-SIDA). La profilaxis anti-NPC no pudo ser valorada aisladamente porque la mayoría de los pacientes que la tomaban también recibían antirretrovirales. En conjunto, ambos tratamientos se asociaron con una mayor reducción en el riesgo de presentar NPC (RR=0,27), toxoplasmosis y LNH, mientras que se incrementaba significativamente el riesgo de

MAC (RR=2,14), CMV (RR=1,97), candidiasis esofágica (RR=1,39) y síndrome caquético (RR=1,41).

En un periodo similar y en diferentes países, con datos procedentes de los sistemas de vigilancia nacionales, Montaner JSG *et al*⁷⁸ en 6.641 casos de SIDA registrados en Canadá (1981-91), Schwartländer B *et al*⁷¹ en 6.932 casos de SIDA diagnosticados en Alemania (1986-91) y Castilla J *et al*¹¹² en 22.894 casos de SIDA registrados en España (1988-93), observaron cambios en la incidencia y espectro de las enfermedades indicativas de SIDA. En otro apartado de la discusión ya se analizó con detenimiento los resultados de este último estudio (p. 131). Respecto al primer trabajo, los autores describieron una disminución leve y no significativa en la incidencia de la NPC a partir de 1989, una estabilización del SK y un aumento significativo de la candidiasis esofágica, CMV, síndrome caquético, toxoplasmosis cerebral y MAC. Mayor interés tiene la observación de Schwartländer B *et al*⁷¹ de que el diagnóstico del SIDA se producía en niveles más bajos de CD4 a lo largo del periodo, que posteriormente ha sido también descrito por otros autores,^{62,110,122} y que se ha confirmado en nuestro estudio (figuras 11 y 12, p.85 y p.85). Estos hallazgos indirectamente reflejan el impacto de la intervención precoz en la historia natural del VIH mediante el tratamiento antirretroviral y la prevención de algunas enfermedades oportunistas, que permite a los pacientes llegar a estadios de mayor deterioro inmunológico sin que las desarrollen. En un estudio más reciente, Jacobson MA *et al*¹³⁰ revisan los casos de SIDA notificados al CDC (1994-96) y observan una disminución en las enfermedades indicativas de SIDA del 27% para la NPC, 30% para el MAC y del 33% para la retinitis por CMV.

Entre los estudios que analizan lo que antes definimos como efecto periodo, destaca el de Dore GJ *et al*¹²² en 2.580 pacientes con SIDA pertenecientes al Australian AIDS Cohort. Estos autores compararon la incidencia de las enfermedades oportunistas surgidas tras el diagnóstico del SIDA, dividiendo la muestra en tres subcohortes, de acuerdo a la introducción del tratamiento antirretroviral y de la profilaxis anti-NPC: 83-87, 88-90 y 91-94. Para los pacientes diagnosticados de SIDA en el 83-87, el riesgo acumulado a los dos años de desarrollar NPC fue del 70% y para el SK del 48%, disminuyendo al 48% y 32% respectivamente en los sujetos diagnosticados en el 91-94. Por el contrario, el

riesgo para el MAC se incrementaba del 47% al 50%, para el CMV del 34% al 40%, y para la candidiasis esofágica del 26% al 33%. Aunque no significativamente, disminuían otras enfermedades, como el complejo demencia-SIDA, la criptococosis y la toxoplasmosis cerebral, aumentando el LNH.

Riera M *et al*⁸¹ en 379 pacientes diagnosticados de SIDA en Mallorca e Ibiza (1986-92), comparan las tasas de incidencia de las enfermedades oportunistas en dos periodos: 86-89 y 90-92, coincidiendo con la instauración de la profilaxis primaria anti-NPC y del tratamiento con ZDV en pacientes asintomáticos. Encontraron una disminución de la tuberculosis extrapulmonar, un aumento de la candidiasis esofágica y, sorprendentemente un incremento de la NPC en el segundo periodo. Este último hallazgo lo atribuyen a la existencia de pacientes que no seguían un control adecuado de su enfermedad.

Moore RD *et al*,¹¹⁰ en una cohorte de 1.246 sujetos con características clínico-epidemiológicas muy similares a las nuestras, compararon las tasas de incidencia de las enfermedades oportunistas surgidas durante el periodo 93-abril del 95, respecto al 89-92. Excepto la tuberculosis, los eventos que se dieron con mayor incidencia entre sus pacientes coinciden con nuestros resultados, siendo la candidiasis esofágica la más frecuente. Sin embargo, únicamente objetivaron un descenso significativo de la meningitis criptocócica y del segundo episodio de NPC. Observaron una reducción del riesgo para la candidiasis esofágica y la criptococosis en los pacientes que tomaban fluconazol (RR=0,61 y 0,45 respectivamente), del 1^{er} y 2^o episodio de NPC en aquellos que utilizaban el cotrimoxazol (RR=0,55 y 0,33 respectivamente) y del MAC en los individuos bajo tratamiento con rifabutina (RR=0.37).

Jones JL *et al*¹³¹ calcularon la incidencia anual de las infecciones oportunistas más frecuentes desde 1991 hasta 1996, en 15.558 homosexuales y 4.475 UDVP pertenecientes al Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease. En el primer grupo, observaron un descenso significativo en las tasas de la mayor parte de ellas, excepto para la criptosporidiosis y la neumonía de repetición. En los UDVP disminuían la NPC, tuberculosis, candidiasis esofágica, criptosporidiosis y herpes muco-cutáneo crónico, mientras que se incrementaba la neumonía recurrente y el

MAC, sin cambios significativos en el resto. Los autores explican estas tendencias como consecuencia del incremento en la prescripción de las profilaxis anti-NPC, MAC e infecciones causadas por hongos, así como del tratamiento antirretroviral combinado. El distinto comportamiento según el grupo de riesgo traduce diferencias en los cuidados médicos y en la adherencia a los tratamientos, p. ej., la prescripción de la profilaxis frente al MAC era del 2% en 1991 y aumentó al 47% en 1996 para los homo/bisexuales frente al 29% en los UDVP. En este último año, el porcentaje de prescripciones de la terapia combinada en los homo/bisexuales prácticamente duplicaba a la de los UDVP. Entre junio de 1994-junio del 97, estos autores analizaron también específicamente la incidencia de las neoplasias oportunistas asociadas al SIDA en 19.684 pacientes VIH/SIDA, observando un descenso significativo del SK y del LCP.¹³² Recientemente publican otro estudio que recoge la evolución en las tasas de incidencia de todos los eventos que se dieron como primera manifestación de SIDA en más de 22.500 pacientes infectados por el VIH (enero 92-diciembre del 97),¹³⁶ objetivando un descenso global en la incidencia de cualquier enfermedad oportunista indicativa de SIDA a lo largo del periodo de estudio y en particular de la NPC, MAC, CMV, síndrome caquético, SK, complejo demencia-SIDA, criptococosis, criptosporidiosis, toxoplasmosis cerebral, tuberculosis y herpes muco-cutáneo crónico. Mostraron un descenso no significativo para el conjunto de todo el periodo, la candidiasis esofágica, la neumonía de repetición, la LMP y los linfomas, especialmente en 1997.

En Alemania, Brodt HR *et al*¹¹⁶ en una cohorte de 1.003 pacientes homo/bisexuales con CD4 < 200 describieron una disminución en las tasas de incidencia (1992-96) para el conjunto de todas las enfermedades oportunistas, y en particular para la NPC, candidiasis esofágica, enfermedad por CMV, SK, toxoplasmosis cerebral y LNH. El MAC aumentó hasta 1994 para posteriormente disminuir, y la tuberculosis se mantuvo sin cambios. Paralelamente analizaron la utilización de los diferentes tratamientos y profilaxis observando un incremento en el uso de la doble y triple terapia en los últimos años del periodo.

Uno de los estudios más concluyentes sobre el beneficio de las nuevas combinaciones del tratamiento antirretrovírico en pacientes gravemente inmunodeprimidos fue el de Palella FJ *et al*,¹⁰⁸ en una cohorte de 1.255 pacientes,

en su mayoría homo/bisexuales, con CD4 <100. Objetivaron una disminución en la incidencia de cualquier enfermedad indicativa de SIDA de 1994 a 1996, y en particular de la NPC, MAC y retinitis por CMV, que en conjunto disminuyeron un 83% en el segundo trimestre de 1997 respecto a 1994. La reducción más marcada en la incidencia global de las infecciones oportunistas ocurrió en el último año del análisis, paralelo al incremento de uso de los inhibidores de la proteasa. Asimismo observaron que el beneficio en la disminución de la morbimortalidad aumentaba conforme era más intenso el régimen terapéutico empleado, íntimamente ligado con la mejoría en los parámetros virológicos e inmunológicos. Respecto a los no tratados, el riesgo de padecer alguna de las tres infecciones oportunistas señaladas previamente se redujo un 47% para los pacientes que utilizaron la monoterapia, un 58% para los que utilizaban la combinación de varios análogos de nucleósidos, y un 77% en los sujetos con TARGA.

Los dos últimos trabajos muestran descensos más acusados de la morbilidad que los observados por nosotros. En el primer caso, las tasas de incidencia para todas las enfermedades oportunistas se redujeron un 70% entre 1992 y 1996,¹¹⁶ frente al 29% de nuestra cohorte. En el estudio de Palella FJ *et al*,¹⁰⁸ la progresión al SIDA disminuía un 43% de 1994 a 1996, mientras que apenas encontramos cambios en ese periodo en nuestros pacientes. Aunque no contabilizaron las recurrencias, el principal factor que puede explicar estas diferencias es la distinta prevalencia en el uso del tratamiento combinado en cada una de las poblaciones. Más del 80% de los pacientes pertenecientes al Frankfurt AIDS Cohort Study¹¹⁶ y al HIV Outpatient Study¹⁰⁸ recibieron doble o triple terapia, mientras que el 47% de nuestros enfermos recibía biterapia. De hecho, en los últimos meses de seguimiento de nuestro estudio, en que el porcentaje de pacientes con tratamiento combinado (incluyendo un inhibidor de la proteasa) se asemeja bastante al descrito por estos autores en 1996, las reducciones en las tasas de incidencia y la progresión al SIDA son muy parecidas (66% y 59% respectivamente).

Forrest DM *et al*¹²⁷ describen en una cohorte de 2.238 pacientes participantes del British Columbia Drug Treatment Program, una disminución en la incidencia de la mayoría de las enfermedades indicativas de SIDA (1994-96),

excepto para MAC, CMV e infección crónica por herpes simplex, coincidiendo con la introducción de nuevos agentes antirretrovirales y la mayor utilización de la terapia combinada.

En un estudio publicado recientemente, Moore RD *et al*¹⁰⁹ en una cohorte de 3.211 pacientes, en su mayoría afro-americanos y en más del 50% de los casos UDVP, observaron una disminución de la mortalidad y de las tasas de incidencia de la mayor parte de los eventos oportunistas durante el periodo 94-98, a excepción del linfoma, síndrome consuntivo y carcinoma de cérvix. Estos descensos fueron debidos al uso de la terapia combinada y en particular del TARGA: así, respecto a los no tratados, el riesgo de presentar un evento oportunista o la muerte para los sujetos que recibieron biterapia o triple terapia (incluyendo un inhibidor de la proteasa), fue del 0,74 y 0,66 respectivamente. La monoterapia también mostró un efecto protector, pero no significativo.

III.C.3.2.1. Candidiasis esofágica

Las tasas de incidencia no ajustadas de la candidiasis esofágica surgidas en cualquier momento de la evolución disminuyeron significativamente con el tiempo. Esta tendencia no fue estadísticamente significativa en los pacientes que mantuvieron unos niveles medios anuales de $CD4 \leq 200$ durante el seguimiento (figura 14, p.93). Sin embargo en el análisis multivariante, el cambio medio anual ajustado en el riesgo de padecer una candidiasis esofágica decreció significativamente un 15% como presentación inicial de SIDA, y un 12% en cualquier etapa del seguimiento. Publicaciones más recientes^{109,116,127,131} y que abarcan un periodo parecido al nuestro corroboran estos hallazgos.

Uno de los factores que más ha podido influir en este descenso, como señalan otros autores,^{110,131,236} es la utilización de los imidazoles en el tratamiento y prevención de la candidiasis orofaríngea, que es la manifestación habitual más precoz de la infección y de la candidiasis esofágica.^{237,238} Ya se ha comentado previamente como el tratamiento de mantenimiento fue adquiriendo un mayor protagonismo en los sujetos de nuestra cohorte con el tiempo (figura 6, p.77).

El grado de recuperación inmunológica que haya podido conseguirse en nuestros pacientes con los fármacos disponibles, puede explicar en parte el efecto protector que hemos observado con los tratamientos antirretrovirales frente a esta enfermedad (RR=0,82), aunque probablemente sólo refleje un mayor cuidado y mejor cumplimiento de su tratamiento y pautas preventivas específicas. Los sujetos que siguieron adecuadamente la profilaxis anti-NPC presentaron un mayor riesgo de padecer candidiasis esofágica, que se duplicaba cuando se trataba de la primera manifestación de SIDA (tabla XIX, p.99). Este efecto ha sido descrito en otros trabajos^{62,63} y no puede atribuirse directamente a la profilaxis, sino que al prevenirse con ella otras enfermedades oportunistas (como la NPC y toxoplasmosis cerebral) se incrementa el riesgo para todas aquellas en las que no resulta eficaz.⁶¹

III.C.3.2.2. Neumonía por *Pneumocystis carinii*

En conjunto, la incidencia global de esta enfermedad oportunista ha disminuido a lo largo del estudio, si bien el grado de significación estadística varía en función del tipo de análisis efectuado. Cuando se consideran todos los casos (figura 13b, p.91) la tendencia decreciente es casi significativa ($p=0,055$), mientras que si el estudio se restringe a los pacientes con valores mantenidos de $CD4 \leq 200$ durante el seguimiento (figura 14b, p.93), se alcanzaba el nivel de significación ($p=0,032$).

Estas pequeñas variaciones pueden ser debidas a las modificaciones que se producen en las tasas de incidencia según se tenga en cuenta el nivel medio anual de CD4. Como hasta un 15% de las NPC se dieron en sujetos en los que no se disponía de CD4 y la mayor parte corresponde a los periodos iniciales de seguimiento, cuando se estratifica por esta variable, comparativamente las tasas son menores al comienzo del periodo de observación respecto al final, haciendo que el gradiente no sea lo suficientemente importante como para que el modelo de regresión detecte diferencias significativas. Estas variaciones podrían reflejar indirectamente el impacto de la profilaxis (cuya indicación se realiza sistemáticamente con $CD4 \leq 200$) y el grado de adherencia a la misma, que se

incrementó a lo largo del tiempo (p.136).

En el análisis multivariante la reducción promedio anual en la incidencia global de la NPC fue del 11%, pero no es significativo (tabla XVII, p.96).

Aunque no significativamente, la tendencia de la NPC como manifestación inicial de SIDA también disminuyó durante el periodo de observación. Llama la atención que el descenso más pronunciado de su incidencia se produjera entre 1993 y 1994, para aumentar posteriormente (figura 15b, p.95). Teniendo en cuenta que a partir de ese periodo no existen diferencias clínicamente importantes en el porcentaje de pacientes que cumplen adecuadamente la profilaxis primaria anti-NPC, cabría pensar inicialmente en un fracaso de la profilaxis al final del seguimiento. Por otra parte, como la mayoría de los diagnósticos de NPC son presuntivos (tabla XII, p.88) es posible un sobrediagnóstico de esta enfermedad en los últimos años. Así, cerca del 27% de los casos se dieron entre 1995-97 fue en sujetos con CD4 > 200, mientras que ningún episodio fue diagnosticado por encima de este umbral en 1993-1994. Por tanto, incluso bajo el supuesto que todos los diagnósticos fueran correctos, tampoco pudieron ser prevenidos por darse en una situación inmunológica en la que no está indicada la profilaxis. Sobre este aspecto, varios autores¹²³ han llamado la atención en un incremento importante del número de NPC en los pacientes con CD4 entre 200 y 499.

En 1989 se recomendó la utilización de cotrimoxazol y pentamidina en la profilaxis primaria y secundaria de la NPC.³⁵ Desde entonces, numerosos estudios señalaron una disminución en la frecuencia e incidencia de la NPC en los años posteriores a la creciente utilización de la profilaxis.^{61,71,76,79,82,110,112,118,122} La implantación sistemática de esta medida entre nuestros pacientes (figura 5, p.77) y el grado progresivo de adherencia a la misma (p.136), son sin duda los factores más importantes que han podido contribuir en la disminución global de esta enfermedad. Publicaciones que estudian un periodo más reciente corroboran estos hallazgos.^{108,109,116,127,131,136}

Sin embargo, se ha constatado un efecto beneficioso al comparar las tasas de incidencia totales entre los sujetos que siguieron adecuadamente las profilaxis y los que no (tabla XVIII, p.98). En cambio sí se ha observado un efecto protector

sobre la NPC como diagnóstico inicial de SIDA (RR=0,61), como ha sido descrito en otros estudios.^{56,61,110} Se ha señalado que el seguimiento de las pautas preventivas en general es menos completo que en los procesos curativos.¹¹² Por tanto, es posible también que se haya sobrestimado el buen cumplimiento de las profilaxis, del que por otra parte no disponemos de un marcador indirecto de su uso como el VCM en la ZDV, y en consecuencia, no puede detectarse diferencias significativas.

Diversos trabajos han encontrado fracasos en la profilaxis a pesar de su cumplimiento adecuado. En el contexto de ensayos clínicos controlados, se han descrito tasas de fallo entre el 9% y 23%, dependiendo del fármaco empleado.^{239,240} En un estudio de cohortes retrospectivo, Moorman AC *et al*²²³ en 2.842 pacientes pertenecientes al HOPS (1992-marzo del 96), objetivaron que el 67% de los episodios de NPC fueron debidos a fracaso de la profilaxis. Además, el 29% de los sujetos que desarrollaron NPC experimentaron nuevamente dos o más episodios, indicando fallos repetidos de la quimioprofilaxis debidos posiblemente a una incompleta erradicación del *Pneumocystis carinii*. En otros estudios observacionales se ha señalado que entre el 20% y 28% de los pacientes que recibieron profilaxis anti-NPC desarrollaron esta enfermedad en algún momento de su evolución.^{62,241} Mocroft A *et al*¹²⁵ en una muestra de 4.883 pacientes atendidos en dos hospitales londinenses (1982-94) observaron una disminución de la NPC a partir de la introducción de la profilaxis anti-NPC, pero sólo en aquellos sujetos que mantuvieron niveles de CD4 > 100. Wallace JM *et al*¹²³ por su parte, en una cohorte de 1.130 pacientes VIH (1988-marzo del 94), apreciaron un incremento en la incidencia de esta enfermedad (incluyendo recidivas) a pesar del elevado número de pacientes que utilizaban la profilaxis, señalando los autores que el principal motivo de este fracaso fue la deplección progresiva de los CD4.

Por tanto, el fracaso descrito de la profilaxis puede explicar en gran parte la ausencia de un efecto protector de la misma en nuestro estudio. Los principales factores que han podido contribuir en mayor o menor medida y que han sido señalados como determinantes son: 1) una historia previa de NPC; 2) un bajo nivel de CD4; 3) el desarrollo de resistencias; y 4) el uso de un fármaco distinto del cotrimoxazol.^{223,241} Respecto a este último punto, no hay que olvidar que hemos

evaluado e incluido en un mismo grupo a fármacos de distinta eficacia.⁵⁴ Otro aspecto, ya comentado en la metodología, se refiere a que el punto de corte para la detección de un efecto fue el grado de adherencia y no la utilización de un determinado medicamento (p.134).

En contraposición, el tratamiento antirretrovírico muestra una reducción significativa del riesgo, entre el 60% y 70%, según consideremos la incidencia global o el 1^{er} evento. Resultados similares han sido descritos por otros autores.⁶³ No obstante, este efecto no puede ser atribuido completamente a los antirretrovirales, ya que la recuperación inmunológica que puede conseguirse con éstos es parcial y limitada en el tiempo. Como ya se comentó, la alta colinealidad entre aquellos y la profilaxis anti-NPC, dificulta enormemente la valoración del efecto específico de cada uno de ellos.

III.C.3.2.3. Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar

Su incidencia global disminuyó significativamente durante el periodo de estudio, principalmente a partir de 1994 (figura 13c, p.91), aunque no se detectaron diferencias significativas en el subgrupo de sujetos con CD4 < 200 (figura 14b, p.93).

En el análisis multivariante, la reducción promedio en el riesgo anual de desarrollar tuberculosis en cualquier momento de la evolución es del 14% (tabla XVII, p.96) y como manifestación inicial de SIDA está alrededor del 11% (tabla XIX, p.99), si bien en este caso el intervalo de confianza incluye al uno.

Los UDVP presentaron un mayor riesgo de padecer esta enfermedad que los homo/bisexuales (RR=2,3), como ya ha sido señalado en diferentes estudios.^{136,158,199}

Los pacientes que cumplieron adecuadamente con el tratamiento antirretrovírico tuvieron menos riesgo de desarrollar tuberculosis (RR=0,47). Es posible que indirectamente esta variable haya seleccionado también a los individuos que cumplieron con la profilaxis primaria. Como era de esperar, la

prevención de la NPC no ejercía un efecto protector sobre la tuberculosis, sino que al contrario, provocó un incremento no significativo como presentación inicial de SIDA, debido posiblemente a la disminución de otros procesos oportunistas.

Diversos autores han señalado a la prevención primaria con isoniazida como el factor que más ha podido contribuir a la disminución de la tuberculosis entre los pacientes VIH en la pasada década.^{131,163} Nosotros además de haber observado una reducción significativa en el riesgo de padecer esta enfermedad, en aquellos sujetos que realizaron correctamente la profilaxis (RR=0,32) (como previamente se ha demostrado en ensayos clínicos²⁴² y en estudios de cohortes²⁴³), hemos objetivado que este efecto protector fue proporcional a la duración de la misma (tabla VI, p.70). No obstante, este descenso resulta aún insuficiente y la tuberculosis representa todavía la segunda enfermedad oportunista en los sujetos que debutan con SIDA (figura 10, p.83) y una de las más frecuentes que se presentan en cualquier momento de la evolución de la infección VIH/SIDA (tabla IX, p.81). Varios factores pueden estar implicados en ello: a) cerca del 44% de nuestros pacientes con una reacción positiva a la tuberculina no recibieron profilaxis, o fue incompleta; b) en los sujetos PPD negativos a los que se les hizo el test de hipersensibilidad cutánea (aproximadamente a la mitad), se encontró que el 40% eran anérgicos y tan sólo al 12% se les prescribió isoniazida. Aunque en estos pacientes no hay estudios concluyentes que evidencien la necesidad de realizar profilaxis de una forma estandarizada, algunos autores han descrito un riesgo incrementado de tuberculosis en los pacientes VIH con anergia cutánea;²⁰⁵ y c) la elevada tasa de recurrencias entre nuestros enfermos (p.81) indica una mala adherencia al tratamiento curativo.

Por tanto, son necesarias implementar medidas que mejoren tanto el cumplimiento de las pautas de profilaxis, como la adherencia al tratamiento.²¹⁸

III.C.3.2.4. Enfermedad por citomegalovirus

Desde el inicio del seguimiento, las enfermedades por CMV han ido disminuyendo de un modo paulatino aunque no significativo, iniciándose este descenso en 1994 (figura 13d, p.91). En el análisis multivariante y tomando como referencia 1993, la reducción estimada del riesgo anual en la incidencia global de esta enfermedad es en promedio del 16% (tabla XVII, p.96).

Este hallazgo es compatible con la observación de un incremento de este evento durante los primeros años de la epidemia del SIDA,^{61,62,71,78,79,122,124} paralelo a la introducción de la ZDV y profilaxis primaria anti-NPC, que prolongaban la supervivencia de los pacientes sin detener el deterioro inmunológico, mientras que estudios más recientes,^{108,109,116,130,131,136} describen una disminución en la incidencia del CMV coincidiendo con la generalización del tratamiento combinado que permite una restitución parcial del sistema inmunológico, más acusado en los regímenes que incorporan los inhibidores de la proteasa.

Los pacientes que adquirieron la infección VIH a través de relaciones homo/bisexuales tuvieron un mayor riesgo de padecer esta enfermedad (RR=3,3), como ya ha sido señalado en otros estudios.^{85,124} Esto no ha de extrañar si tenemos en cuenta que en ellos es también más frecuente la infección latente por CMV.¹⁹¹

En cualquier caso, el descenso observado es opuesto al patrón esperable para una enfermedad que tendería a aumentar debido al progresivo deterioro inmunológico y estadio más avanzado de la infección VIH en nuestra cohorte,⁸⁵ siendo además el segundo evento que con más frecuencia se dio entre nuestros pacientes durante su evolución (tabla IX, p.81). Como la seroprevalencia de la infección no sufrió variaciones significativas a lo largo del seguimiento (p.68), las variables que quizás más han influido en este fenómeno son los antirretrovirales y la profilaxis secundaria. En relación al primer punto, se ha observado en los sujetos que cumplieron adecuadamente con el tratamiento antirretrovírico, una reducción significativa próxima al 50% en el riesgo de padecer esta enfermedad a lo largo de su evolución. De igual magnitud fue el efecto cuando se trataba del 1^{er} evento, aunque en el límite de la significación, probablemente porque al ser pequeño el número de casos en esta categoría la potencia estadística es baja como para detectar diferencias. Aunque el aumento de CD4 asociados a los antirretrovirales

puede prevenir la enfermedad por CMV, dependiendo sobre todo del recuento inicial del que parta el paciente,¹⁹¹ resulta llamativa la protección observada en una época en la que la mayoría de fármacos empleados por nuestros enfermos no corresponde al TARGA. La búsqueda más activa de la retinitis por CMV a través de las revisiones rutinarias oftalmológicas en el seguimiento de los pacientes, sobre todo cuando los CD4 caen por debajo de 50, permiten un diagnóstico más precoz y tratamiento más eficaz de la enfermedad, que junto a la terapia de mantenimiento, constituyen los factores que más han podido influir en la disminución de este proceso. Respecto a este último aspecto, ya se comentó que la tasa de recurrencia del CMV fue relativamente baja en nuestros pacientes (p. 129).

La profilaxis anti-NPC se asoció con un incremento del riesgo global de enfermedad por CMV (RR=2,3), también como diagnóstico inicial de SIDA (RR=18,6). Estos hallazgos han sido descritos por otros autores.⁶² Como se ha comentado previamente, esto no se debe a un efecto directo de la profilaxis, sino que al prevenir otras infecciones oportunistas y prolongar la supervivencia, surgen con mayor prevalencia aquellas manifestaciones clínicas que son más comunes en estadios más tardíos de la infección VIH, como es el caso del CMV.^{85,124} Así, la mediana de CD4 al diagnóstico de esta enfermedad disminuyó significativamente durante el seguimiento, pasando de 40 en los casos diagnosticados entre 1989-92 a 11 en 1995-97 (tabla X, p.86).

III.C.3.2.5. Toxoplasmosis cerebral

La incidencia global de la toxoplasmosis cerebral ha disminuido significativamente a lo largo del seguimiento, debido sobre todo a un descenso abrupto e importante en 1994 respecto a los años precedentes, experimentando posteriormente un pequeño incremento al final del periodo de estudio (figura 13f, p.91). En el análisis multivariante la reducción estimada del riesgo anual es en promedio del 18%. Como presentación inicial de SIDA, la tendencia fue también decreciente aunque sin alcanzar la significación estadística (hay pocos casos). Estos descensos han sido descritos igualmente por otros autores.^{109,116,131,136}

Alguno de los fármacos empleados en la profilaxis de la NPC, en especial el cotrimoxazol, han demostrado ser también efectivos para la prevención de la toxoplasmosis cerebral.^{239,244} Esto explica nuestro hallazgo de una reducción cercana al 70% en el riesgo de esta enfermedad para los pacientes que siguieron adecuadamente esta profilaxis, y quizás sea una de las principales causas que justifiquen el descenso en su incidencia, como señalan otros autores,¹³⁶ y que se diagnostique en contextos más evolucionados de la infección VIH/SIDA (tabla X y XI, p.86 y p.87). Una vez ajustado por esta variable, el tratamiento antirretroviral muestra un efecto protector aunque no significativo (tabla XVIII, p.98), relacionado posiblemente con la restitución parcial del sistema inmunológico, sin olvidar la ya comentada alta colinealidad entre ambos tratamientos. Otros estudios señalan una reducción entre el 50% y 78% en el riesgo de desarrollar una toxoplasmosis cerebral para los pacientes que recibían cotrimoxazol o dapsona,^{63,64,104,245} y del 50% en los tratados con ZDV.¹⁰⁷

El aumento en la incidencia al final del periodo de seguimiento puede ser debido al fracaso de la profilaxis secundaria de esta enfermedad, responsable de un importante porcentaje de recurrencias (p.81), y en el que intervienen múltiples factores como el desarrollo de resistencias, el cambio a pautas menos eficaces cuando aparecen efectos secundarios a los fármacos de elección²²⁰ y el mayor deterioro de la inmunidad celular.^{104,245}

III.C.3.2.6. *Mycobacterium avium complex*

Esta infección oportunista suele manifestarse principalmente en estadios muy avanzados de la infección VIH.⁸⁶ De hecho, tan sólo representa el 1% de las enfermedades indicadoras de SIDA en nuestros pacientes, mientras que representa el 10% cuando se consideran los eventos que se desarrollan en cualquier momento de la evolución del VIH (tabla IX y figura 9, p.81 y p.81).

En conjunto, su incidencia muestra una tendencia ascendente en el tiempo, aunque no significativa, con una curva en forma de "M" alargada correspondiendo el punto medio a 1994. A partir de esta fecha, comienza de nuevo a aumentar

coincidiendo con una disminución de la tuberculosis (figura 13c, p.91). Algunos autores han señalado un efecto protector de esta última enfermedad frente al MAC, posiblemente por una estimulación de la inmunidad frente a las micobacterias,^{246,247} y en otro trabajo se observó también una divergencia en la incidencia de estas dos enfermedades con el tiempo, coincidiendo el punto de corte, con la utilización generalizada de la profilaxis con isoniazida en los pacientes con reacción tuberculínica positiva.¹⁶³

La mayor parte de los estudios referidos al periodo comprendido entre los últimos años de la década de los ochenta y primera mitad de los noventa, muestran un incremento en la incidencia del MAC.^{63,66,79,117,125,163} Aunque se ha señalado la posibilidad de un infradiagnóstico en los primeros años de la epidemia del VIH, debido a la falta de reconocimiento del mismo y a las dificultades técnicas en el aislamiento de esta micobacteria,^{117,125} estos hallazgos se han relacionado sobre todo con la acción de los antirretrovirales disponibles entonces y con la prevención de otras infecciones oportunistas, que al prolongar la supervivencia de los pacientes sin frenar el deterioro inmunológico, los sitúa en un contexto de mayor inmunodepresión, factor de riesgo principal para el desarrollo de esta enfermedad.^{72,86} Así, la mediana de CD4 al diagnóstico del MAC entre nuestros pacientes disminuyó significativamente durante el seguimiento, pasando de 63 en los casos diagnosticados en el periodo 89-92 a 6 en el 95-97 (tabla X, p.86). Esto explica además la observación de que la profilaxis anti-NPC se asocia con un mayor riesgo de desarrollar MAC (RR=5), como así lo corroboran otros estudios.^{62,66,163} Por el contrario, el tratamiento antirretrovírico muestra un efecto protector con una reducción del riesgo de un 45% (tabla XVIII, p.98).

En publicaciones más recientes se constata una estabilización o descenso de esta enfermedad en los últimos años coincidiendo con la instauración del tratamiento antirretroviral combinado y de la profilaxis primaria con rifabutina o azitromicina en los pacientes gravemente inmunodeprimidos.^{108,109,116,131,136}

III.C.3.2.7. Sarcoma de Kaposi

En general, la prevalencia e incidencia de este tumor son bajas, tanto en nuestra cohorte como en el resto de España.⁶ Apenas representa el 5% como primera enfermedad diagnóstica de SIDA y tan sólo el 4% de nuestros pacientes lo presentó durante su evolución. Esto se debe a que es una neoplasia que afecta preferentemente a individuos homo/bisexuales,^{114,248} colectivo que sólo supone el 12% de nuestros enfermos. En estos pacientes, el riesgo de desarrollar SK fue 23 veces mayor que en los UDVP (p.97).

De su patogénesis se han propuesto diversas teorías y recientemente se ha descubierto un nuevo tipo de herpes virus (tipo 8) estrechamente relacionado con esta enfermedad y que se transmite vía sexual.²⁴⁹ Probablemente debido a la promiscuidad sexual y al frecuente recurso a la prostitución como fuente de financiación de las drogas,³ el riesgo en nuestros UDVP fue superior al de los sujetos que adquirieron el VIH a través de relaciones heterosexuales (RR=11).

Ya que el número de casos es pequeño, resulta difícil extraer conclusiones sobre los cambios en la incidencia de este tumor a lo largo del seguimiento, aunque se observa una discreta tendencia descendente no significativa (tabla XVII, p.96).

Son numerosos los artículos publicados sobre la evolución de la incidencia del sarcoma de Kaposi en la epidemia del VIH, con resultados algo contradictorios. En términos generales, la mayoría de ellos ya señalaban un descenso de esta neoplasia como presentación inicial de SIDA a finales de los ochenta y principio de los noventa, pero prácticamente no se modificaba o incluso aumentaba su incidencia global,^{65,79,114,119} aunque otros autores observaron una disminución.¹¹⁵ El principal argumento que se ha sugerido para explicar estos descensos ha sido la disminución en la prevalencia y virulencia del cofactor asociado al SK por cambios en el comportamiento sexual de los pacientes.

Sin embargo, recientemente Jacobson LP *et al*¹³⁷ en 1.813 homo/bisexuales pertenecientes al estudio MACS (1984-julio del 97), objetivaron un aumento en la tasa de incidencia anual del SK hasta 1994 (como 1^{er} evento y posterior), iniciándose un descenso significativo a partir de entonces. Ellos no observaron una

disminución en la seroprevalencia del herpes virus 8 asociado al SK y el número de parejas sexuales en sus pacientes se mantuvo constante a lo largo del tiempo, por lo que el descenso se atribuyó al incremento progresivo en el uso de la terapia antirretroviral combinada, y en particular al TARGA, que en su cohorte comenzó en 1995. Otros autores encuentran resultados similares que corroboran estos datos^{116,127,131,135,136,138} y en los últimos meses de seguimiento de nuestros pacientes, cuando más de un tercio de ellos utiliza la triple terapia, no hemos observado ningún caso de SK. También se ha sugerido que los fármacos empleados para el tratamiento del CMV, como el foscarnet o el ganciclovir, pueden prevenir esta neoplasia.²⁵⁰ Los posibles mecanismos biológicos por los que el tratamiento antirretroviral más potente puede disminuir este tumor pueden ser: a) la mejora de la función inmune; b) la modificación en la producción de citoquinas; y c) si el VIH está involucrado en la patogénesis de esta enfermedad, la supresión de la replicación viral de este enlentecería el proceso.

Hemos observado un aumento del riesgo de padecer un sarcoma de Kaposi en los pacientes que llevaban correctamente la profilaxis anti-NPC, y un leve incremento en los sujetos que cumplían con el tratamiento antirretroviral, aunque no significativos (tabla XVIII, p.98). Respecto al primer punto, sirven los mismos argumentos ya expuestos para el CMV o el MAC, y posiblemente sean también válidos para el segundo aspecto, ya que excepto en el trabajo de Bacellar H *et al*,⁶³ donde se muestra un efecto protector del tratamiento con ZDV o DDI sobre la probabilidad de desarrollar SK, la mayoría de los autores no encuentran este beneficio e incluso algunos observan un ligero aumento del riesgo.^{65,105,114,115} Por tanto, la respuesta del SK a los fármacos antirretrovirales que más se han utilizado durante el periodo de estudio probablemente haya sido pobre y además con frecuencia debían ser interrumpidos cuando se aplicaban junto a la quimioterapia.^{137,251} Como ocurre con otras enfermedades oportunistas, la mediana de CD4 al diagnóstico de esta neoplasia ha ido descendiendo con el tiempo (tabla X, p.86), debido a una mayor supervivencia de los pacientes como consecuencia de las terapias empleadas. Otros estudios también han descrito que el sarcoma de Kaposi se produce en estadios más avanzados.^{65,115}

III.C.3.2.8. Otras enfermedades oportunistas

En un mismo apartado se analizarán brevemente algunas de las infecciones y neoplasias oportunistas restantes, al ser su incidencia muy baja en nuestro estudio (tabla IX, p.81). Esto no ha permitido extraer conclusiones consistentes sobre la evolución de su incidencia o sobre el efecto de los tratamientos, debido a la baja potencia estadística.

El linfoma no Hodgkin sistémico fue la forma de presentación inicial de SIDA en el 4% de nuestros pacientes, porcentaje algo superior al descrito para Madrid⁷ o el resto de España,⁶ y en una proporción similar se dio en los sujetos con SIDA durante su seguimiento (tabla IX, p.81). Esta mayor frecuencia puede estar relacionada con el grado de inmunodeficiencia celular,⁸⁴ que probablemente es más acentuado en nuestra cohorte. Con el tiempo su incidencia muestra una tendencia descendente no significativa (figura 13e, p.91) y aquí los datos publicados en la literatura no son concluyentes: hay estudios recientes que muestran tanto aumento,¹³⁷ disminución,¹¹⁶ como no cambios en la incidencia.^{109,136,138} Actualmente se piensa que la replicación del VIH no tiene un efecto directo en el desarrollo del LNH (tumor de naturaleza policlonal), y que las alteraciones inmunológicas aparecen años antes del inicio del diagnóstico, haciendo necesario un tratamiento más precoz y un largo seguimiento para valorar realmente el impacto del TARGA sobre la incidencia de este tumor.¹³⁸

Si bien fisiopatológicamente las distintas enfermedades oportunistas del SNC asociadas al SIDA no tienen mucho que ver unas con otras, se agruparon en una sola entidad (excepto la toxoplasmosis cerebral y la criptococosis) para aumentar el número de casos y porque el diagnóstico preciso de cada una de ellas no siempre fue posible debido a que se presentaban en enfermos con grave inmunodepresión celular. Esto dificulta la comparación con otros estudios. Su incidencia muestra una leve tendencia ascendente en el tiempo aunque no significativa. Nuevamente y como ocurre con otros eventos que se dan con mayor frecuencia en estadios más avanzados del VIH, el uso de la profilaxis anti-NPC se asocia a un incremento de su riesgo, aunque no significativo (RR=1,74). Por el contrario, el cumplimiento del tratamiento antirretroviral disminuye en más del 50%

la probabilidad de desarrollar un cuadro neurológico, lo que sin duda guarda relación con el empleo de la ZDV.^{107,252} Bacellar H *et al*⁶⁴ en 2.641 pacientes pertenecientes al estudio MACS (1985-92), observaron una tendencia ascendente en la incidencia de la LMP y del LCP como consecuencia de la progresiva inmunodepresión de la cohorte. El complejo demencia-SIDA mostraba un leve descenso, pero el tratamiento antirretrovírico incrementaba el riesgo de padecer este evento aunque no significativamente. Esto, explican los autores, no sugiere que el uso del tratamiento esté asociado a este proceso, sino que los pacientes que se encuentran en estadios más avanzados tienen mayor probabilidad de recibir antirretrovirales y también de desarrollar demencia. De hecho estos mismos autores,⁶³ en otro estudio realizado sobre la misma cohorte pero en pacientes con CD4 < 100 seguidos hasta 1993, describen un efecto protector del tratamiento antirretroviral sobre la incidencia de las enfermedades neurológicas (LCP, LMP y complejo demencia-SIDA). Dore GJ *et al*¹²² observaron una reducción no significativa del riesgo de presentar una demencia en los pacientes seguidos en el periodo 91-94 comparado con el 83-87. Más recientemente, Forrest DM *et al*¹²⁷ describieron una disminución en la incidencia de la LMP y demencia como primer diagnóstico del SIDA en más de 2.500 pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral entre 1994 y 1996, y Jones JL *et al*¹³⁶ obtuvieron los mismos resultados en más de 22.500 sujetos VIH pertenecientes al Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease (1992-97). En España, datos extraídos del Registro Nacional de SIDA muestran desde 1994 un ligero aumento en la frecuencia de la LMP y la encefalopatía por VIH, y una estabilización del LCP, como manifestaciones iniciales del SIDA.⁶

Por último, el 2,5% de nuestros pacientes desarrollaron una criptosporidiosis como enfermedad diagnóstica de SIDA, porcentaje similar al registrado en España,⁶ y cerca del 5% la presentaron en algún momento de su evolución. Su incidencia se mantiene prácticamente constante a lo largo del tiempo, con una ligera tendencia ascendente no significativa. Como en otros estudios,²⁵³ hemos observado un efecto protector del tratamiento antirretroviral (RR=0.32), relacionado posiblemente con la mejora en la funcionalidad del sistema inmunológico.²⁵⁴ Otros autores señalan recientemente un descenso en la incidencia de este evento.^{109,131}

IV. MORTALIDAD Y SUPERVIVENCIA

IV.A. CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS

Se ha analizado si el tratamiento antirretroviral puede explicar la evolución observada de la tasa de mortalidad anual a lo largo del tiempo. Para este fin se ha utilizado el modelo de regresión de Poisson, siguiendo un esquema muy similar al descrito por Palella FJ *et al*,¹⁰⁸ excepto que las tasas fueron calculadas por semestres. El periodo de estudio se inicia en enero de 1994, porque es a partir de este año cuando se produce un descenso de la mortalidad (figura 17, p.102) y la terapia antirretroviral combinada comienza a instaurarse progresivamente en la cohorte (figura 3, p.75). El criterio para la asignación de un paciente a una modalidad terapéutica (monoterapia, biterapia o triple terapia) en un intervalo de tiempo (semestre) fue menos restrictivo que para la morbilidad, de tal manera que se compara la mortandad entre los sujetos cuya adherencia a un régimen en concreto ha sido buena o regular con los que fue mala, que a efectos prácticos es como si no hubiera sido tratados (p.52). Así, se puede detectar cualquier mínimo efecto beneficioso del tratamiento, porque la autoestimación del cumplimiento por parte del enfermo es fiable cuando asegura no tomar la medicación.²²⁹

Uno de los principales sesgos a tener en cuenta en los estudios de supervivencia es el de selección, ya que los pacientes con mayor supervivencia *per se* tienen más probabilidades de recibir un tratamiento, lo que puede llevar a una sobrestimación de su verdadero efecto. Esto es especialmente cierto cuando el objetivo es evaluar la efectividad que sobre la mortalidad tiene la instauración de cualquier fármaco antirretroviral en un mismo sujeto en algún momento a lo largo de su evolución, respecto a aquellos que no inician un tratamiento o continúan con el mismo. La solución más adecuada para minimizar este sesgo es la introducción en los modelos de supervivencia de la variable tratamiento como tiempo-dependiente.^{37,166} Esta estrategia es la que se ha aplicado, al igual que lo han hecho otros autores,^{41,106,139,140,142,143,148,255,256} y también se ha utilizado para valorar el riesgo de muerte en un individuo cuando surge una determinada enfermedad oportunista en algún punto de su seguimiento.²⁵⁵

Por otro lado, se ha comparado la supervivencia de los pacientes en función del grado de adherencia a los tratamientos durante su seguimiento. Como se ha comentado previamente, en este caso el problema viene dado por las dificultades en definir adecuadamente este aspecto. Además el abordaje habitual en los estudios de supervivencia para evaluar la eficacia de un tratamiento se ha basado en los análisis de intención de tratar y prácticamente no hemos encontrado referentes en la literatura, previos a la instauración del TARGA, que hayan analizado el efecto de la adherencia al tratamiento sobre la mortalidad en amplios periodos de tiempo.

Con estas limitaciones, se ha establecido que un individuo ha cumplido correctamente un tratamiento determinado durante todo el tiempo que permanecía en el estudio, si la adherencia al mismo fue buena en el 80% o más de las visitas durante su seguimiento (p.52). Por las dificultades que entrañaba, se evaluó y consideró en una sola entidad al tratamiento antirretrovírico, sin tener en cuenta el tipo de fármaco empleado, y del mismo modo a la profilaxis anti-NPC.

Bajo estas condiciones, sólo el 21% de nuestros pacientes cumplieron con la medicación antirretroviral y el 57% con la profilaxis anti-NPC. Aunque estos porcentajes probablemente se ajusten bien a la realidad, dejan fuera a muchos enfermos que serían malos cumplidores o cumplidores parciales,²²⁷ es decir, pacientes que pueden haber tomado correctamente estos fármacos en algún momento de su seguimiento, estrechándose el posible margen de beneficio cuando se comparan ambos grupos.

De los pocos estudios que evalúan la adherencia en un amplio periodo de tiempo destaca el de Knobel H *et al*,¹⁸⁷ en una cohorte de 567 pacientes de características similares a la nuestra, seguidos en una consulta externa hospitalaria (febrero del 90- febrero del 96). Aunque los criterios utilizados por estos autores son diferentes, la proporción de buenos cumplidores del tratamiento antirretroviral fue del 48%, casi el doble que la recogida por nosotros.

Por tanto, es posible que el punto de corte elegido haya sido demasiado exigente y aunque de algún modo puede contrarrestar la tendencia a la sobrestimación del buen cumplimiento,²²⁹ dificulta la detección de posibles

diferencias, máxime si la magnitud del efecto no es muy importante. Este aspecto ha de ser tenido en cuenta a la hora de interpretar los resultados. De hecho, cuando se han repetido algunos análisis utilizando diferentes criterios, conforme el grado de exigencia ha ido siendo menor, la intensidad en el efecto se incrementaba y el valor P de significación estadística se iba haciendo menor. Así, en los pacientes con SIDA al inicio del seguimiento, el cumplimiento del tratamiento antirretroviral se asociaba a una reducción de la mortalidad del 0,88 pero sin alcanzar la significación estadística. Cuando el umbral utilizado para definir el buen cumplimiento fue el 60% (es decir, si en el 60% o más de las visitas la adherencia fue buena el paciente siguió adecuadamente el tratamiento), la reducción del riesgo fue más acusada (RR=0,67) y alcanzaba la significación estadística ($p < 0,001$). Al hacer el estudio de la adherencia encontramos que con el criterio del 80% cumplían el 21% mientras que con el del 60% se elevaba al 39%.

Al igual que ocurría con la morbilidad, no se debe pasar por alto la fuerte colinealidad entre los distintos tratamientos, lo que dificulta la valoración real de cada uno de ellos. Sin embargo, con los criterios que aquí se han utilizado, el 83% de los pacientes que cumplieron con los antirretrovirales también siguieron adecuadamente la profilaxis anti-NPC, mientras que sólo el 31% de los individuos que hicieron bien la quimioprofilaxis cumplieron con el tratamiento antirretroviral. Esto permite discriminar algo mejor el efecto de la profilaxis del de los antirretrovirales.

Por último, hay que considerar los abandonos y la duración del seguimiento en determinados subgrupos cuando se ha comparado su supervivencia, porque puede afectar a la validez y consistencia de algunas conclusiones.¹⁸¹ Sin embargo, en general el mayor porcentaje de pérdidas y el menor tiempo de seguimiento suele corresponder al grupo que se ha tomado de referencia (tabla XXIV, p.109), por lo que si la proporción de muertes fuera aún más alta en éste (supuesto más probable), la magnitud del efecto puede estar infraestimada.⁸⁹

IV.B. TASAS DE MORTALIDAD

La tasa de mortalidad anual aumentó hasta el año 94, cuando alcanzó su pico máximo, disminuyendo paulatinamente desde entonces con una caída marcada en el último periodo del seguimiento (figura 17, p.102). De 13,7 muertes por 100 pacientes/año en 1994 se pasó a 4,2 muertes en los primeros cinco meses de 1997, lo que supuso una reducción del 69%. Por tanto, deben existir una serie de factores externos a la propia historia natural de la enfermedad que expliquen este punto de inflexión, ya que por el progresivo deterioro de la función inmune y envejecimiento de la cohorte se tendería hacia un incremento de la mortalidad.

El análisis multivariante confirma estos resultados y respecto a 1994 se observó una disminución progresiva del riesgo de muerte para los pacientes seguidos en los años 95, 96 y primer semestre del 97, del 0,95, 0,88 y 0,47 respectivamente. Sin embargo, la reducción del riesgo en los años 95 y 96 se produjo principalmente en los sujetos con CD4 >100, mientras que en el año 97 esta reducción fue independiente del número de linfocitos. Esto podría deberse al tipo de tratamiento antirretroviral utilizado en esos años, ya que el TARGA representaba únicamente el 2% en 1995 y el 4% en 1996, frente al 36% en los primeros meses de 1997. Así, cuando se introdujo en el modelo la modalidad terapéutica empleada, se observó que la magnitud en la disminución del riesgo de muerte variaba en función de la intensidad del mismo, de tal manera que respecto a los no tratados, los pacientes con monoterapia, biterapia y triple terapia presentaron una reducción del riesgo del 0,47, 0,32 y 0,14 respectivamente. Aunque no significativa, persistía una tendencia decreciente residual del periodo de observación, que podría estar relacionada con las mejoras en la atención y cuidados médicos en general de estos enfermos, incluidas las profilaxis. Respecto a este último punto, los pacientes que cumplieron correctamente con la profilaxis anti-NPC tuvieron menos probabilidad de fallecer (RR=0,51).

IV.B.1. Revisión de la literatura. Comparación con otras publicaciones*

Datos extraídos del sistema de vigilancia epidemiológica VIH/SIDA de la Comunidad de Madrid⁷ muestran una disminución en la tasa de mortalidad por SIDA a partir de 1995, con una reducción del 11% en 1996 respecto al año previo, y del 51% en 1997 respecto al 96. En Barcelona se describen resultados similares¹⁵¹ y en el ámbito de todo el territorio nacional, la mortalidad de enfermos de SIDA presentó un crecimiento progresivo hasta 1995, en 1996 esta tendencia se detuvo y en los dos años siguientes se ha reducido a menos de la mitad.² En otros países de la Unión Europea¹⁴⁹ y en los Estados Unidos,¹²⁹ también se han señalado reducciones de la mortalidad en los últimos años.

Vittinghoff E *et al*¹³⁴ en 622 sujetos homo/bisexuales en los que se conocía la fecha de seroconversión, observaron una reducción en la tasa de muerte del 55% para los pacientes seguidos en 1996 respecto a 1993-95, que relacionaron con el incremento en la utilización de la terapia combinada.

En un estudio de seguimiento realizado en nuestro país en una cohorte de 1.900 pacientes, se observó un descenso de la mortalidad global del 64% y de la mortalidad precoz (en los seis primeros meses después del diagnóstico del SIDA) de un 92%, al comparar los 11 primeros meses de 1996 con los de 1997, todo ello coincidiendo con un importante incremento en el número de pacientes con tratamiento antirretrovírico y sobre todo con TARGA.²⁷

En un trabajo multicéntrico europeo, Mocroft A *et al*,¹⁴⁸ en 4.270 pacientes (septiembre 94-marzo 98), objetivaron una disminución en la tasa de mortalidad del 80%, coincidiendo con la incorporación progresiva de la terapia combinada en la cohorte. Además estos descensos fueron más pronunciados en aquellos sujetos que recibían tratamientos que incorporaban más de un fármaco o de mayor potencia, desapareciendo la tendencia cuando se ajustaba por el tipo de modalidad terapéutica empleada. Esto sugería que la mayor parte de la reducción de la mortandad en los últimos periodos se debía a los nuevos tratamientos y a la manera en que eran combinados.

* Un resumen más detallado puede verse en los apartados IIA.2 y II.B.2 de la introducción (p, 15 y 32).

Pero quizás uno de los primeros estudios observacionales en el que quedó más patente el beneficio del tratamiento antirretroviral combinado sobre la morbimortalidad fue el de Palella FJ *et al.*¹⁰⁸ Este además presenta similitudes con el nuestro ya que hemos aplicado su misma metodología. Estos autores detectaron una disminución de la tasa de mortalidad del 70% entre 1995 y primera mitad de 1997 y observaron que el riesgo de muerte es menor en función de la intensidad del tratamiento antirretroviral empleado, de tal forma que respecto a los no tratados, los pacientes que recibieron monoterapia, biterapia y triple terapia presentaron una reducción del riesgo del 0,52, 0,41 y 0,22 respectivamente. Estos valores son inferiores a los que nosotros hemos obtenido, pero hay que tener en cuenta que se han realizado en pacientes con CD4 < 100 al inicio del seguimiento.

Más recientemente, Moore RD *et al.*¹⁰⁹ en 3.211 pacientes con un gran porcentaje de UDVP, también observaron una reducción de la tasa de mortalidad coincidiendo con la implantación del tratamiento combinado: de 20,2 muertes por 100 pacientes/año en 1994 se pasó a 8,4 muertes en 1998.

IV.C. SUPERVIVENCIA

Tras un seguimiento mediano de 17 meses, el 56% de los pacientes con SIDA fallecieron a lo largo del periodo de estudio. La mediana de supervivencia para estos sujetos fue de 23 meses y la probabilidad acumulada de supervivencia al año del 75%, a los 2 años del 50% y a los 3 años del 33%. Las variables que en el análisis multivariante se asociaron significativamente a un peor pronóstico fueron: a) mayor edad al diagnóstico del SIDA; b) bajo nivel de CD4; y c) tipo de evento oportunista. Respecto a este último aspecto, los sujetos que debutaron con un linfoma cerebral primario presentaban una mayor mortalidad, con una supervivencia mediana de 2 meses y una proporción acumulada de supervivencia de tan solo el 20% al año de seguimiento. En el otro extremo, más del 50% de los pacientes con tuberculosis o neumonías bacterianas de repetición sobrevivieron a los 3 años de su diagnóstico. Respecto a la tuberculosis, en el análisis multivariante el LNH y LCP fueron las enfermedades con mayor riesgo de muerte (RR=11 y RR=8), mientras

que la candidiasis esofágica y la NPC son las que presentaron un menor riesgo (RR=1,5 y RR=1,6).

Cuando estudiamos en los pacientes con SIDA el efecto que sobre la mortalidad tiene el desarrollo de las diferentes enfermedades oportunistas en algún momento de su evolución, la demencia-SIDA, el LNH, una clínica neurológica con lesiones atípicas en el escáner y el LCP, se asociaron con un pronóstico infausto a corto plazo oscilando las medianas de supervivencia entre 1 y 4 meses. En el análisis multivariante, el LNH representa el proceso oportunista asociado a un mayor riesgo de mortandad (RR=26), seguido de la toxoplasmosis cerebral (RR=12), el LCP (RR=8) y la LMP (RR=7). Independientemente de la propia agresividad de la toxoplasmosis cerebral, su elevada mortalidad también puede deberse a que bajo su diagnóstico, que fue presuntivo prácticamente en el 100% de los casos (tabla XII, p.88), se hayan pasado por alto otras patologías de pronóstico más sombrío, como el linfoma cerebral, o que incluso puedan coincidir varias de ellas. Por otro lado, un 25% de los linfomas cerebrales se diagnosticaron también presuntivamente, por lo que es posible que procesos más benignos estén también incluidos bajo esta neoplasia. Esto puede explicar porque ocupa el tercer lugar en el riesgo de mortalidad por detrás de la toxoplasmosis (tabla XXIII, p.107).

IV.C.1. Revisión de la literatura. Comparación con otras publicaciones

A pesar de la importancia del SIDA en muchos países occidentales, existe poca información actualizada sobre los patrones de supervivencia en estos pacientes. La mayor parte de los estudios se refieren a casos de SIDA diagnosticados en la primera década de la epidemia de esta enfermedad, y en el caso particular de España se trata de series con pocos enfermos, siendo escasos los estudios que superan los 1000 pacientes.¹⁶⁸

Además, uno de los factores que más influyen en la supervivencia y que ha de ser tenido muy en cuenta a la hora de cotejar los resultados, es el tipo de enfermedad oportunista definitoria de SIDA.¹⁶⁸ Algunos autores proponen incluso clasificar las enfermedades en función de su pronóstico para poder comparar

series.²⁵⁷ En nuestro medio p. ej. , un gran porcentaje de pacientes presentó tuberculosis como diagnóstico inicial de SIDA,⁶ enfermedad que suele manifestarse en etapas tempranas de la infección VIH, lo que hace que la supervivencia no sea totalmente comparable con la de países que presentan un espectro de patología asociada al SIDA diferente. Esto explica en general porque cuando se comparan los datos de supervivencia referidos a un periodo similar entre las publicaciones internacionales y nacionales, los resultados suelen ser más favorables en los estudios españoles.^{168,258} Por último, la comparabilidad con respecto a las series españolas también se ve dificultada porque la tuberculosis pulmonar no fue considerada criterio de SIDA hasta 1994.¹⁷⁴

Teniendo en cuenta estas limitaciones, podría decirse que el patrón de supervivencia en nuestra cohorte es superior a la descrita para los pacientes diagnosticados de SIDA en la década de los ochenta y primeros años de los noventa, y muy similar a la casuística más reciente. Así fuera de nuestras fronteras, la mediana de supervivencia de los sujetos con SIDA en los primeros años de la epidemia oscilaba entre 9,5 y 17 meses, y la probabilidad acumulada de supervivencia al año entre el 52%-67%, a los 2 años entre el 20%-33% y a los 3 años entre el 13%-22%.^{87,97,99-101,145,259,260,261} Estudios más recientes señalan una mediana cercana a los 20 meses y un pronóstico más favorable en los 2 primeros años tras el diagnóstico, alcanzando el porcentaje de pacientes que permanecen vivos al año el 71% y a los dos años el 42%.^{143,146}

En España y para los casos SIDA diagnosticados antes de 1992, la mediana de supervivencia variaba entre 12,8 y 24 meses. La probabilidad acumulada de supervivencia al año fue prácticamente similar a la encontrada en otros países, pero el pronóstico a medio plazo era mayor, oscilando la proporción de pacientes que permanecían vivos a los 2 años del 35% al 46%, y a los 3 años del 20% al 32%.^{81,113,168,258,262} Trabajos más actuales sobre datos de vigilancia epidemiológica, sitúan la mediana de supervivencia en 24 meses,¹⁵¹ y en un estudio retrospectivo Saiz E *et al*²⁶³ observan una mediana de 36 meses, aunque debido al elevado porcentaje de pérdidas en su cohorte los resultados han de tomarse con cautela.

En términos generales, también la supervivencia de nuestros pacientes fue

superior a la descrita en otros estudios referidos a la primera década de los ochenta para la mayor parte de los eventos oportunistas diagnósticos de SIDA,^{87,97-100,110,147,257,259,264-267} con la excepción del LNH y el LCP, cuyos pronósticos prácticamente no han variado a lo largo del tiempo,^{84,97,100,110,215,257,268} y la criptococosis y criptosporidiosis que en algunos trabajos se muestra superior.^{100,257,259} Es llamativo no obstante, que la mediana de supervivencia en nuestros pacientes que presentaron un MAC como enfermedad definitoria de SIDA, casi triplica a la descrita en la literatura (tabla XXII, p.106).^{117,265,266} El pequeño tamaño de la muestra (n=10) no permite extraer conclusiones. Tampoco han de tenerse muy en cuenta los datos de supervivencia con relación al complejo demencia-SIDA como manifestación inicial de SIDA (tabla XXII, p.106), por ser escasísimo el número de casos y tratarse de un diagnóstico clínico en el 100% de las ocasiones.

Sin embargo, cuando analizamos el riesgo de muerte asociado al desarrollo de las distintas enfermedades asociadas al SIDA en algún momento de su evolución, nuestros resultados prácticamente son equiparables a los descritos en la literatura,^{85,117,245,255,257,269,270} coincidiendo la mayor parte de los estudios en señalar al LNH como uno de los procesos oportunistas de peor pronóstico.^{97,271-273,255,257}

Son numerosas las investigaciones sobre las distintas variables que influyen en la mortalidad. Aunque algunos trabajos señalan diferencias respecto a la raza, el sexo y la categoría de transmisión, éstas suelen reflejar diferencias de acceso a los tratamientos y cuidados de salud, o en el patrón de enfermedades diagnósticas de SIDA.^{143,169,234,274} En un artículo publicado recientemente, Pehrson P *et al*²⁷⁵ encuentran una más lenta progresión al SIDA y a muerte en los UDVP respecto a los homosexuales, pero este estudio presenta importantes limitaciones y sesgos que ponen en tela de juicio sus conclusiones.²⁷⁶

Coincidiendo con nuestros datos, los factores que han mostrado mayor consistencia y que se asocian a un peor pronóstico en los pacientes que desarrollaron SIDA son: mayor edad al diagnóstico, bajo nivel de CD4 y, como ya se ha comentado, tipo de evento oportunista.^{145,146,169,255,258,261,272,273,277}

IV.C.2. Tendencia de la supervivencia para el conjunto de la cohorte y para los pacientes con criterios de SIDA

La supervivencia global de los pacientes con infección VIH ha ido aumentando significativamente conforme su incorporación a la cohorte e inicio del tratamiento se produjo en fechas más posteriores, pero sólo en la submuestra de sujetos con CD4 > 100 al inicio de su seguimiento (figura 19, p.110). En estos pacientes, la estimación de la supervivencia a los 3 años de seguimiento fue del 70% para los que iniciaron el tratamiento en el periodo 89-91, y del 80% para aquellos que lo hicieron en 1994. En los sujetos con CD4 < 100 no se observó beneficio alguno (RR=1).

La mejora en el pronóstico de los pacientes en años más recientes puede estar relacionado con los cambios sucesivos en el manejo terapéutico, en particular la instauración de la terapia combinada. Los sujetos que se han incorporado más tardíamente a la cohorte tienen más probabilidades de haber recibido en su evolución estos tratamientos. Esta circunstancia posiblemente se ha dado más en aquellos con un mejor pronóstico a medio plazo a priori y justifica porque el beneficio se ha observado únicamente cuando el sistema inmunológico todavía no está muy deteriorado. Por otra parte, también en varios ensayos clínicos²⁷⁸⁻²⁸⁰ se observó que el cambio de tratamiento de ZDV a monoterapia con DDI/DDC o a biterapia mejoraba la supervivencia, pero en aquellos con CD4 > 100-150.

Para los pacientes con criterios de SIDA el pronóstico ha variado a lo largo del periodo de observación. Aunque sin alcanzar la significación estadística, la tendencia observada fue una reducción en promedio del 5% anual en el riesgo de muerte respecto del año precedente. Asimismo, la mortalidad ajustada para los casos de SIDA que se desarrollaron durante el seguimiento fue significativamente más alta respecto a los pacientes con este diagnóstico al comienzo del estudio (RR=2), siendo las medianas de supervivencia de 17 meses y 29 meses, y las probabilidades acumuladas de supervivencia a los 3 años del 26% y 41%, respectivamente. Estas diferencias pueden deberse a que los nuevos casos de SIDA que se desarrollaron en los pacientes VIH asintomáticos al inicio del estudio, se produjeron en estadios cada vez más avanzados de inmunodeficiencia celular

(p.84 y tabla XI, p.87), como consecuencia de los tratamientos antirretrovirales y de las profilaxis. De esta manera, la ocurrencia de SIDA en etapas más tardías de la infección VIH puede llevar a una disminución de la supervivencia, especialmente si no se dispone de fármacos eficaces frente a las enfermedades que surgen en contextos de mayor deterioro de la función inmune.^{37,71,142,146,281}

IV.C.2.1. Revisión de la literatura. Comparación con otras publicaciones

Las modificaciones que han ido surgiendo desde el inicio de la epidemia en los criterios diagnósticos y ampliación de las enfermedades asociadas al SIDA, dificultan el análisis sobre los cambios en la supervivencia con el tiempo y sus factores determinantes.^{97,146} En el caso de España, la incorporación de la tuberculosis pulmonar como enfermedad diagnóstica a partir de 1994, llevaría a un aumento relativo de la supervivencia en los pacientes con SIDA a partir de esta fecha respecto a años precedentes, que es independiente de la aplicación o desarrollo de los avances terapéuticos.¹⁶⁸ Para solventar este problema es necesario ajustar por el tipo de enfermedad diagnóstica²⁷¹ y en nuestro caso se siguió esta recomendación, a pesar de que se habían revisado y utilizado los mismos criterios diagnósticos durante todo el periodo de estudio.

Numerosos estudios observaron una mejora en la expectativa de vida de los pacientes con SIDA en los últimos años de los ochenta,^{70,81,87,88,93,95-97,99,100,103,144,145} sobre todo para el SK y la NPC,^{93,97,101,102,113,147} coincidiendo con la introducción de la ZDV y de la profilaxis anti-NPC.

Mocroft A *et al*¹⁴⁶ en una cohorte de 2.625 pacientes diagnosticados de SIDA (1982-julio del 95) observaron un incremento de la supervivencia en los casos de SIDA posteriores a 1987 (tomados en conjunto) respecto a los previos, pero únicamente dentro de los tres primeros meses tras el diagnóstico de la enfermedad, y no encontraron diferencias significativas cuando compararon los casos del 88-90, 91-93 y 94-95.

Egger M *et al*¹⁰⁶ examinaron las tendencias en la supervivencia de 5.176 pacientes pertenecientes al Swiss HIV Cohort Study, clasificando a los sujetos

según la fecha en la que se incorporaron al estudio. Estos autores observaron una progresiva reducción de la mortalidad de la cohorte con el tiempo, de tal manera que respecto al periodo 88-90, aquellos que iniciaron el seguimiento en 91-92 tuvieron un 19% menos riesgo de fallecer, los que lo hicieron en el 93-94 un 26%, y para los pacientes que se incorporaron en el 95-96 la disminución alcanzó el 62%, coincidiendo con la introducción del tratamiento antirretroviral combinado.

Detels R *et al*¹²⁶ analizaron la mortalidad en una cohorte de 536 homosexuales pertenecientes al MACS, ajustando por la fecha de seroconversión y comparando distintos periodos de seguimiento según la disponibilidad y prescripción de diferentes antirretrovirales. Respecto a 1990-93 (monoterapia), observaron una disminución del riesgo de muerte en el periodo 93-julio95 (RR=0,87) en el que predominaba la biterapia, y en julio95-julio97 (RR=0,62) coincidiendo con la introducción del TARGA. Debido a ello, la supervivencia se incrementó un 21% en este último periodo.

Más recientemente, Pezzotti P *et al*¹⁴² objetivan un aumento de la supervivencia a lo largo del tiempo en 2.118 pacientes diagnosticados de SIDA (1985-marzo del 97). La mediana de supervivencia fue de 3 meses en los casos anteriores al 87 y de 18 meses en el 94-95. Tomando como referencia el año 94, se observó una disminución del riesgo de muerte a partir de 1995, coincidiendo con la incorporación de la terapia combinada, que fue estadísticamente significativo desde la segunda mitad de 1996.

Igualmente, Porta D *et al*¹⁵⁰ investigaron los cambios en la supervivencia de 2.862 casos de SIDA (1993-junio del 97) observando un descenso del riesgo de muerte para los pacientes diagnosticados de SIDA en 1995 (RR=0,82), 1996 (RR=0,44) y primer semestre de 1997 (RR=0,47).

En nuestro país, García de Olalla *et al*¹⁵¹ observaron un aumento en la proporción de pacientes que permanecen vivos al año y medio de ser diagnosticados de SIDA, pasando del 38% en los casos anteriores a 1988, al 80% en 1997.

IV.C.3. Efecto del tratamiento antirretroviral y de la profilaxis sobre la supervivencia

Globalmente los sujetos que decidieron iniciar cualquier tratamiento antirretroviral en algún momento de su evolución presentaron un riesgo menor de morir (60%) que aquellos que nunca fueron tratados.

Para la cohorte que inició tratamiento, su buen cumplimiento se ha asociado a una reducción de la mortalidad. Este efecto es más acusado y significativo en los sujetos en estadio A o B cuando comenzaron el seguimiento (RR=0,43) que en aquellos que ya eran SIDA (RR=0,88).

Para los pacientes con CD4 < 200, la adherencia a la profilaxis anti-NPC muestra una disminución del riesgo de muerte no significativa (p.111), pero en la submuestra de sujetos con SIDA, independientemente de los CD4, esta reducción es estadísticamente significativa (RR=0,72).

Se ha encontrado un aumento de la supervivencia con relación a la potencia del tratamiento antirretroviral empleado (figura 20, p.111). Así, respecto a los sujetos que iniciaron y mantuvieron tratamiento con ZDV, los enfermos que comenzaron con DDI o DDC presentaron una reducción del riesgo de muerte del 54%, y del 79% para aquellos que lo hicieron con una combinación de varios análogos de nucleósidos. El beneficio conjunto para estos dos grupos de pacientes fue más de 9 meses en la mediana de supervivencia que los tratados con ZDV. No obstante, hay que tener especial precaución en la interpretación de estos resultados, porque la proporción de pérdidas fue significativamente mayor en este último subgrupo, el tiempo total de seguimiento menor y el tamaño de la muestra de los dos primeros grupos de tratamiento no fueron suficientemente grandes (tabla XXVI, p.114). Además, aunque se ajustó por el grado de adherencia al tratamiento, éste fue muy inferior para los sujetos tratados con ZDV, hecho que puede inicialmente sorprender por la mayor comodidad posológica de la monoterapia, pero teniendo en cuenta el escaso número de pacientes asignados al grupo de la biterapia y que su inicio suele corresponder a fechas más próximas, es más fácil que superen los criterios de cumplimiento establecidos (p.163). Sin embargo,

debido al efecto limitado y transitorio de la ZDV,^{38,40,41,89,94} es de esperar que la mayor parte de los individuos que abandonaron el seguimiento mientras estaban bajo este tratamiento probablemente fallecieron.

Por último, se ha observado una disminución del riesgo de muerte en los pacientes a los que se les modificó la medicación antirretroviral durante su evolución, en función de la potencia del tratamiento utilizado. Los sujetos que cambiaron a DDI (DDC) o a biterapia tuvieron un menor riesgo de fallecer que aquellos que continuaron con ZDV (RR=0,48 y RR=0,29 respectivamente), aunque estos efectos fueron estadísticamente no significativos. Esta circunstancia podría estar relacionada con varios factores: 1) la existencia de otras variables de difícil control que influyen en la supervivencia, como pueden ser aquellas que intervienen en la decisión del médico a la hora de modificar el tratamiento, que producirían un sesgo residual en la estimación del efecto a pesar de ajustar por el estadio clínico e inmunológico del individuo;¹⁴⁰ 2) básicamente más de un tercio de nuestra cohorte está constituida por sujetos con criterios de SIDA, mientras que en el trabajo de Graham NMH *et al*,¹³⁹ donde sí se muestra una reducción significativa de la mortalidad para aquellos que cambiaron a monoterapia con DDI o DDC, ningún paciente era enfermo de SIDA al inicio del seguimiento; 3) se ha valorado conjuntamente al DDI y DDC, tanto en monoterapia como en biterapia; y 4) el fracaso terapéutico es más probable en los sujetos previamente tratados con ZDV debido a la aparición de resistencias. Así, respecto a estos dos últimos puntos, Saravolatz LD *et al*²⁸² observaron una reducción del riesgo de muerte asociado a la biterapia únicamente en el subgrupo de pacientes que nunca tomaron ZDV o que la recibieron por un periodo inferior al año. En el estudio Delta se demostró que añadir DDC a los pacientes que habían tomado previamente ZDV no mejoraba la supervivencia y que la combinación de ZDV+DDC fue inferior a la de ZDV+DDI en disminuir la mortalidad.⁴⁶ En otros ensayos clínicos, Fischl MA *et al*²⁷⁹ tampoco encontraron diferencias significativas en los sujetos que cambiaron a DDC, y Hammer SM *et al*⁴⁵ vieron una disminución de la mortalidad para los pacientes que utilizaron DDI (tanto en monoterapia como asociado a ZDV) pero no para la combinación de ZDV+DDC.

IV.C.3.1. Revisión de la literatura. Comparación con otras publicaciones *

Fuera del contexto de los ensayos clínicos, se ha observado en numerosos estudios observacionales que el uso de la monoterapia (principalmente con ZDV) mejora la supervivencia y disminuye la mortalidad,^{41,59,87,89,90,92-94,255} si bien en muchos de ellos el efecto probablemente esté sobrestimado debido al sesgo de selección.³⁷ Posteriormente, otros estudios también han observado beneficios del tratamiento antirretroviral combinado.

Egger M *et al*¹⁰⁶ en 5.176 pacientes (VIH y SIDA) pertenecientes al Swiss HIV Cohort Study (88-febrero del 97) observaron que la biterapia y la triple terapia reducían el riesgo de muerte (RR=0,72 y RR=0,35), mientras que el tratamiento con un sólo análogo de nucleósido disminuía significativamente la mortalidad únicamente en los sujetos con criterios de SIDA (clínico e inmunológico) al inicio del tratamiento (RR=0,77).

Pezzotti P *et al*¹⁴² analizaron la supervivencia de 2.118 pacientes diagnosticados de SIDA (1985-marzo del 97) y encontraron que el uso de la doble y triple terapia se asociaba a una reducción significativa del riesgo de muerte (RR=0,61 y RR=0,30), mientras que la monoterapia lo incrementaba (RR=1,54).

Sin embargo, en un estudio publicado recientemente, McNaghten AD *et al*¹⁴³ observan en 19.656 pacientes con SIDA (1990-97) que la prescripción de cualquier régimen de tratamiento antirretroviral disminuía el riesgo de muerte, siendo mayor la reducción conforme el tratamiento era más potente: monoterapia (RR=0,38), biterapia (RR=0,24) y triple terapia (RR=0,15). Además, la probabilidad de fallecer fue 2,5 veces y 1,6 veces más baja en la triple terapia, con relación a la monoterapia y biterapia respectivamente.

Los resultados discrepantes respecto al efecto de la monoterapia sobre la supervivencia pueden deberse a varios factores. Diversos autores^{38,40,41,89} han constatado que el beneficio de la ZDV es transitorio, de tal manera que su eficacia disminuye acusadamente a partir de los 2 años de tratamiento. El tiempo de seguimiento en muchos de los estudios publicados inicialmente suele ser inferior a

* Un resumen más detallado puede verse en los apartados II.A.2 y II.B.2 de la introducción (p. 15 y 32).

este intervalo, por lo que es más probable que en ellos se detecten un posible efecto beneficioso de la ZDV. Además y como consecuencia de esta limitación, el tratamiento precoz puede prolongar el tiempo libre de SIDA, pero no necesariamente aumentar o mejorar la supervivencia una vez que éste aparezca, que incluso en algunos ensayos clínicos se demostró que era más corta.²⁸³ Esto puede explicar porqué Egger M *et al*¹⁰⁶ sólo encontraron beneficio cuando el punto de inicio del análisis fue el criterio de SIDA y no la fecha en la que se incorporaron al estudio. Por último, entre los artículos publicados más recientemente, existen diferencias metodológicas con relación al tipo de estudio (cohortes o de base poblacional) y al criterio utilizado para evaluar la eficacia del tratamiento.

También se ha visto en diversos estudios observacionales, que la utilización de la quimioprofilaxis anti-NPC disminuye el riesgo de muerte, oscilando esta reducción entre el 21% y el 52%.^{89,91,94,139,143,256,284} Destaca el artículo de Chaisson RE *et al*⁹¹ por ser uno de los pocos trabajos que analiza el efecto de la adherencia a los tratamientos sobre la mortalidad. Estos autores observaron una reducción del riesgo de muerte significativa para los pacientes que recibieron profilaxis con pentamidina y cotrimoxazol en más del 50% de su seguimiento (RR=0,55 y RR=0,42).

Diversos ensayos clínicos han demostrado que la adición de un análogo de nucleósido, principalmente DDI o 3TC, al tratamiento habitual de los pacientes con ZDV reducía el riesgo de muerte entre el 32% y 60%.^{45,46,279,282,285} Este efecto era mucho más marcado en los sujetos que previamente no habían tomado ZDV o que la recibieron por un corto periodo de tiempo^{46,282} Igualmente, la sustitución de la ZDV por DDI o DDC mejoraba la supervivencia y disminuía la mortalidad entre el 26% y el 49%.^{45,278,279}

Uno de los primeros estudios observacionales que evaluó la repercusión de la incorporación de los nuevos inhibidores de la transcriptasa inversa y su combinación con la ZDV sobre el pronóstico de la infección VIH, fue el de Graham NMH *et al*.¹³⁹ Estos autores, en una cohorte de 1.077 pacientes pertenecientes al MACS que estaban tomando ZDV y no habían desarrollado SIDA, observaron una reducción significativa del 32% en el riesgo de muerte para los sujetos que cambiaron a

monoterapia con DDI o DDC, y del 45% para aquellos que añadieron estos fármacos a su tratamiento (ZDV+DDI o ZDV+DDC). Sin embargo en términos absolutos, el incremento en la mediana de supervivencia fue modesto (de 3 a 6 meses), y a largo plazo el resultado era muy pobre.

Phillips AN *et al*¹⁴⁰ analizaron la supervivencia en una muestra de 2.367 pacientes tratados con ZDV pertenecientes al estudio multicéntrico EuroSIDA, cuando se añadía al tratamiento otro análogo de nucleósido, secuencial o combinados. En conjunto, observaron una reducción significativa del riesgo de muerte del 39%, obteniéndose el mayor beneficio con el 3TC (RR=0,41).

Igualmente Hogg RS *et al*¹⁴¹ en 1.178 pacientes con CD4 < 350 observaron un menor riesgo de muerte para los pacientes que iniciaron tratamiento combinado de ZDV con lamivudina o estavudina (RR=0,51), respecto a los que lo hicieron con ZDV, DDI, DDC, o su asociación.

VIII

RESUMEN

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

- Se ha producido un incremento en la edad media al diagnóstico del SIDA con el tiempo: de 31,7 años para los casos diagnosticados en el periodo 89-92 se ha pasado a 34,4 años en el periodo 95-97.
- El uso de drogas inyectadas sigue siendo la categoría de transmisión más frecuente, tanto en hombres como en mujeres (74% y 61% respectivamente). Sin embargo, se observa un aumento de la transmisión heterosexual que en conjunto ocupa el segundo lugar (13%). Por sexos, en los varones las relaciones homo/bisexuales representan la segunda categoría de transmisión (15%), mientras que en las mujeres lo son las heterosexuales (34%).
- La infección VIH/SIDA es más frecuente en varones, siendo la razón de masculinidad de 2,9:1.

MORBILIDAD

1. Frecuencia

- Las enfermedades oportunistas más frecuentes en la infección VIH/SIDA (1^{er} evento o posteriores) son: candidiasis esofágica, enfermedad por CMV, NPC y tuberculosis pulmonar y extrapulmonar.
- Respecto al total de eventos se han producido pequeñas variaciones en el porcentaje de las distintas enfermedades oportunistas durante el periodo de observación, disminuyendo en general la frecuencia de aquellas que pueden ser

prevenidas como la NPC, tuberculosis de cualquier localización, toxoplasmosis cerebral y candidiasis esofágica, e incrementándose aquellas que no cuentan con medidas específicas de prevención como el MAC (su profilaxis primaria no se ha realizado sistemáticamente en nuestros pacientes), CMV, SK y el resto de enfermedades neurológicas (complejo demencia-SIDA, LMP y linfoma cerebral).

2. Influencia de variables demográficas

- La probabilidad de presentar una enfermedad oportunista en algún momento de la evolución de la infección VIH/SIDA no difiere significativamente según la edad y el sexo y sí según la categoría de transmisión.
- En general se ha observado que los homo/bisexuales tienen mayor probabilidad que los UDVP en desarrollar cualquier evento oportunista (RR=1,24). Sin embargo, si se excluye al SK y al CMV (para los que el riesgo resultó 23 y 3 veces mayor respectivamente en los homo/bisexuales que en los UDVP) este exceso de riesgo desaparece.
- Por el contrario, los UDVP presentan 2,3 veces más riesgo que los homo/bisexuales en desarrollar tuberculosis.
- No se han observado diferencias significativas en el riesgo de progresar al SIDA según la categoría de transmisión, la edad y el sexo.

3. Linfocitos CD4 al diagnóstico del SIDA

- La mayoría de las enfermedades asociadas al SIDA se diagnosticaron con el tiempo en un contexto de mayor inmunodepresión celular.
- En conjunto, los pacientes que sufrieron algún evento oportunista (incluidas recidivas) en el periodo 89-92 lo hicieron con un valor mediano de linfocitos mayor (CD4=60) que en el periodo posterior 95-97 (CD4=17), e igualmente para la primera manifestación de SIDA (CD4=100 antes del 92 y CD4=33,5 en el periodo 95-97).

4. Progresión al SIDA

- Para los pacientes VIH en estadio A/B el riesgo de progresar al SIDA ha disminuido significativamente con el tiempo, siendo la probabilidad un 28% menor [IC=1%-47%] para los sujetos seguidos en 1995-97 respecto a 1989-92.
- Además se ha producido un aumento del tiempo de supervivencia libre de SIDA durante el periodo de observación, con un incremento mediano de 3-7 meses para los pacientes que iniciaron el tratamiento antirretroviral en 1994 respecto a 1989-91.

5. Tasas de incidencia

- La tasa de incidencia para el conjunto de las manifestaciones clínicas asociadas al SIDA (incluidas recidivas) muestra una tendencia decreciente significativa a lo largo del seguimiento, con una reducción promedio anual del 8% [IC=4%-12%].
- El descenso global se ha debido principalmente a la disminución de la tasa de incidencia de la:
 - candidiasis esofágica: 12% [IC=4%-19%];
 - tuberculosis pulmonar y extrapulmonar: 14% [IC=4%-23%];
 - toxoplasmosis cerebral: 18% [IC=2%-31%];
 - enfermedad por CMV (a partir del año 1993): 16% [IC=2%-29%];
 - NPC (en el límite de la significación): 11% [IC=-1%-21%].
- Por el contrario, se ha producido un incremento, aunque no significativo, en la incidencia global del MAC, las enfermedades del SNC (excluidas toxoplasmosis y criptococosis) y la criptosporidiosis.

6. Recidivas

- La tasa de recidiva de la tuberculosis es muy elevada (43% tras un seguimiento mediano de 15 meses), lo que indica la necesidad de potenciar el tratamiento antituberculoso directamente supervisado como una de las estrategias válidas

para mejorar su cumplimiento.

- Igualmente es alto el índice de recaída de la toxoplasmosis cerebral (33% tras un seguimiento mediano de 7 meses) y de la NPC (25% tras un seguimiento mediano de 9 meses) relacionado no sólo con la falta de adherencia a los tratamientos preventivos, sino con el fracaso de sus profilaxis en los estadios más avanzados de la infección VIH/SIDA.
- La tasa de recurrencia de la retinitis por CMV es del 20%, tras un seguimiento mediano de 7 meses.

7. Prevención de la tuberculosis

- La profilaxis con isoniazida en los sujetos VIH/SIDA con Mantoux positivo se asocia a una reducción del riesgo de tuberculosis, consiguiéndose el máximo beneficio cuando las pautas de prevención son de 9 a 12 meses (RR=0,27; IC=0,10-0,74).
- Es necesario implementar medidas para mejorar la profilaxis con isoniazida en nuestros pacientes, debido a que: a) la tuberculosis es la segunda enfermedad oportunista en los sujetos que debutan con SIDA y una de las más frecuentes en cualquier momento de la evolución del SIDA; b) más de dos tercios de las tuberculosis ocurridas en los individuos PPD positivos son atribuibles a no tomar profilaxis; c) alrededor del 44% de los pacientes con reacción positiva a la tuberculina no recibieron profilaxis, o ésta fue incompleta; y d) tan sólo a una pequeña proporción de sujetos anérgicos se les prescribió isoniazida (12%), aunque en estos pacientes no hay estudios que evidencien la necesidad de realizar profilaxis de una forma estandarizada.

8. Efectividad del tratamiento antirretroviral

- El buen cumplimiento del tratamiento antirretroviral se asocia a una menor tasa de progresión al SIDA (RR=0,55; IC=0,42-0,71) y disminuye en un 45% [IC=35%-53%] la probabilidad de que se presente cualquier enfermedad

oportunistas en algún momento de la evolución de la infección VIH/SIDA, con la excepción del SK (RR=1,03).

- Se ha observado un efecto protector estadísticamente significativo del tratamiento antirretroviral sobre la incidencia de:
 - NPC: RR=0,43 [IC=0,26-0,69];
 - tuberculosis pulmonar y extrapulmonar: RR= 0,47 [IC=0,21-0,79];
 - enfermedad por CMV: RR=0,47 [IC=0,33-0,67];
 - enfermedad neurológica (excluidas toxoplasmosis y criptococosis): RR=0,40 [IC=0,21-0,77];
 - MAC: RR=0,56 [IC=0,31-0,88];
 - criptosporidiosis: RR=0,32 [IC=0,15-0,67].
- La disminución del riesgo de enfermar varía según la potencia del tratamiento empleado, siendo mayor el efecto protector para los sujetos que siguieron adecuadamente el tratamiento en el periodo 95-97, cuando mayor era el uso de la terapia combinada (RR=0,59; IC=0,47-0,75), respecto al 89-92 cuando predominaba la monoterapia con ZDV (RR=0,68; IC=0,51-0,90).

9. Efectividad de la profilaxis anti-NPC

- Los pacientes que cumplen bien la profilaxis anti-NPC presentan un menor riesgo global de toxoplasmosis cerebral (RR=0,32; IC=0,16-0,67).
- En los sujetos que siguen adecuadamente la profilaxis anti-NPC, no se ha observado un efecto beneficioso en la tasa de incidencia global de esta enfermedad, aunque sí un efecto protector no significativo en el riesgo de presentar NPC como diagnóstico inicial de SIDA (RR=0,61). Esto puede deberse al desarrollo de resistencias y al fracaso de la profilaxis, más probable después de un primer episodio de NPC y en etapas más tardías de la infección VIH/SIDA.
- También se ha observado que los pacientes que cumplen adecuadamente con

la profilaxis anti-NPC presentan un mayor riesgo global de candidiasis esofágica (RR=1,5), MAC (RR=5), CMV (RR=2,3), enfermedad neurológica (RR=1,7) y criptosporidiosis (RR=1,8). Esto no puede ser atribuido a una acción directa de la quimioprofilaxis sino a un efecto competitivo, de tal manera que al prevenir con ella determinadas infecciones oportunistas y prolongar la supervivencia junto al tratamiento antirretroviral, surgen otras enfermedades que suelen darse en contextos más avanzados de inmunodepresión celular.

MORTALIDAD Y SUPERVIVENCIA

1. Tasas de mortalidad

- La tasa de mortalidad anual alcanzó su pico máximo en 1994, para disminuir paulatinamente desde entonces con un descenso más marcado en el último periodo de seguimiento. Así, de 13,7 muertes por 100 pacientes/año en 1994 se pasó a 4,2 en los primeros cinco meses de 1997, lo que supone una reducción del 69%.
- En el análisis multivariante, la reducción del riesgo de muerte en los años 95-96 (respecto al 94) tuvo relación con el nivel de CD4 (se dio principalmente en los sujetos con CD4 > 100), mientras que en el año 97 esta reducción fue independiente del número de linfocitos. Esto podría deberse al tipo de tratamiento antirretroviral utilizado, ya que el TARGA representa únicamente el 2%-4% en 1995-96, frente al 36% en los primeros meses del 97.

2. Efecto del tratamiento antirretroviral sobre la mortalidad

- En el periodo 94-97 se observó que el grado de disminución del riesgo de muerte se asoció a la potencia del tratamiento antirretroviral utilizado. Respecto a los no tratados la reducción en la tasa de mortalidad fue:
 - para la monoterapia, del 53% [IC=34%-65%];
 - para la biterapia, del 68% [IC=38%-84%];

- para la triple terapia, del 86% [IC=40%-96%].

3. Efecto de la profilaxis anti-NPC sobre la mortalidad

- Los pacientes que siguieron correctamente la profilaxis anti-NPC tuvieron menor probabilidad de fallecer, con una disminución del 49% en su tasa de mortalidad [IC=29%-64%].

4. Supervivencia

- La supervivencia global de los pacientes con infección VIH/SIDA ha ido aumentando significativamente conforme su incorporación a la cohorte e inicio del tratamiento se produjo en años más recientes, pero sólo en la submuestra de sujetos con CD4 > 100 al comienzo de su seguimiento. La estimación de la supervivencia a los 3 años de seguimiento es del 70% para los que iniciaron el tratamiento en el periodo 89-91 y del 80% para aquellos que lo hicieron en 1994.
- Aunque sin alcanzar la significación estadística, el pronóstico para los pacientes que desarrollan SIDA mejora a lo largo del periodo de observación, siendo la reducción promedio anual del riesgo de muerte del 5%.
- Tras un seguimiento mediano de 17 meses, el 56% de nuestros pacientes con SIDA fallecieron durante el periodo de estudio. La mediana de supervivencia para estos sujetos es de 23 meses y la probabilidad acumulada de supervivencia al año del 75%, a los 2 años del 50% y a los 3 años del 33%.
- La supervivencia para los casos que desarrollaron SIDA durante el seguimiento fue significativamente más alta que la de los pacientes con este diagnóstico al comienzo del estudio (RR=2; IC=1,6-2,7). Esto puede deberse a que gracias a los tratamientos, los nuevos casos de SIDA se han ido producido en estadios cada vez más avanzados de deterioro inmunológico.

5. Factores relacionados con la supervivencia

- En los pacientes que desarrollan SIDA, las variables que en el análisis multivariante se asocian significativamente a un peor pronóstico son: 1) mayor edad al diagnóstico del SIDA; 2) bajo nivel de linfocitos CD4; y 3) tipo de evento oportunista.
- Respecto a la tuberculosis, el LNH (RR=11) y el LCP (RR=8) son las dos enfermedades con mayor riesgo de muerte cuando se dan como primera manifestación de SIDA, mientras que la candidiasis esofágica (RR=1,5) y la NPC (RR=1,6) son las que presentan menor riesgo.
- En los pacientes con SIDA, las enfermedades asociadas a un mayor riesgo de mortalidad son el LNH (RR=26), la toxoplasmosis cerebral (RR=12), el LCP (RR=8) y la LMP (RR=7).

6. Efecto del tratamiento antirretroviral sobre la supervivencia

- Globalmente los sujetos que decidieron iniciar cualquier tratamiento antirretroviral en algún momento de su evolución presentan un riesgo menor de muerte que aquellos que nunca fueron tratados (RR= 0,40; IC=0,20-0,81).
- Para la cohorte que inició el tratamiento, la buena adherencia al mismo se ha asociado a una reducción de la mortalidad, pero este efecto es significativo únicamente en los sujetos en estadio A/B al inicio del seguimiento (RR=0,43; IC=0,29-0,66). La estimación de la supervivencia a los 3 años es del 85% para los cumplidores, frente al 62% en los no cumplidores.
- Se ha objetivado un aumento de la supervivencia según la potencia del tratamiento antirretroviral empleado. Así, respecto a los sujetos que iniciaron y mantuvieron tratamiento con ZDV:
 - los que comenzaron y mantuvieron tratamiento con DDI/DDC presentan una reducción del riesgo de muerte del 54% [IC=14%-76%];
 - para aquellos que lo hicieron con una combinación de dos análogos de

nucleósidos, la reducción es del 79% [IC=13%-99,5%];

- el beneficio conjunto para estos dos grupos de pacientes es más de 9 meses en la mediana de supervivencia respecto a los tratados con ZDV.

- También se ha observado una disminución no significativa del riesgo de muerte en los pacientes a los que se les cambió a una medicación antirretroviral más potente durante su evolución. Respecto a los sujetos que continuaron con ZDV, aquellos que cambiaron a DDI/DDC o a biterapia tuvieron un menor riesgo de fallecer (RR=0,48 y RR=0,29 respectivamente).

7. Efecto de la profilaxis anti-NPC sobre la supervivencia

- Los pacientes con SIDA que siguen correctamente la profilaxis anti-NPC muestran una disminución del riesgo de muerte (RR=0,72; IC=0,55-0,95).

IX

CONCLUSIONES

- 1) Las relaciones heterosexuales constituyen la segunda categoría de transmisión de la infección VIH, por detrás de los UDVP.
- 2) Candidiasis esofágica, tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, retinitis y enfermedad diseminada por CMV y NPC son las enfermedades oportunistas más frecuentes en la evolución de la infección VIH (incluidas recidivas). Con el tiempo, el SIDA se va desarrollando en un contexto de mayor inmunodepresión celular. La tasa de incidencia para el conjunto de enfermedades asociadas al SIDA muestra una tendencia descendente significativa con los años, con una reducción promedio anual del 8%. La candidiasis esofágica, tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, toxoplasmosis cerebral y enfermedad por CMV disminuyeron significativamente durante el periodo de estudio. La tendencia de la NPC también es decreciente pero en el límite de la significación.
- 3) Se ha producido un enlentecimiento en la progresión de VIH al SIDA durante el periodo de observación, con un incremento mediano de 3 a 7 meses para los pacientes en estadios A/B que iniciaron tratamiento en 1994 respecto a 1989-91. El riesgo de desarrollar SIDA no difiere significativamente según la edad, el sexo y la categoría de transmisión.
- 4) El buen cumplimiento del tratamiento antirretroviral se asocia con: a) un menor riesgo de progresión al SIDA (RR=0,55); y b) una menor probabilidad de presentar una enfermedad oportunista durante la evolución de la infección VIH (RR=0,55), en particular de NPC, tuberculosis, enfermedad por CMV, enfermedad del SNC (excluidas toxoplasmosis y criptococosis), MAC y criptosporidiosis. El buen cumplimiento de la profilaxis anti-NPC se asocia con: a) un menor riesgo global de toxoplasmosis cerebral; b) aunque no se ha

observado un efecto beneficioso en la incidencia global de NPC, sí un efecto protector no significativo frente a esta enfermedad como diagnóstico inicial de SIDA (RR=0,61); y c) un incremento en el riesgo de candidiasis esofágica, MAC, CMV, enfermedad del SNC y criptosporidiosis. La profilaxis con isoniazida de 9 a 12 meses en los sujetos PPD positivos ha disminuido en un 73% el riesgo de tuberculosis.

- 5) Con los años ha aumentado progresivamente la supervivencia de los pacientes con infección VIH, pero sólo en aquellos con CD4 > 100 al comienzo de su seguimiento. La mediana de supervivencia global para los pacientes con SIDA es de 23 meses y su probabilidad acumulada de supervivencia al año del 75%, a los 2 años del 50% y a los 3 años del 33%. Los factores asociados a un peor pronóstico en los pacientes que desarrollan SIDA son: 1) mayor edad al diagnóstico del SIDA; 2) bajo nivel de linfocitos CD4; y 3) tipo de enfermedad oportunista, siendo el LNH, la toxoplasmosis cerebral y la LMP las tres enfermedades oportunistas con mayor riesgo de mortandad en estos pacientes. Los sujetos que decidieron iniciar cualquier tratamiento antirretroviral en algún momento de su evolución tienen un riesgo de fallecer 40% menor que aquellos que nunca fueron tratados. El buen cumplimiento del tratamiento antirretroviral se asocia a una mayor supervivencia, pero este efecto es significativo únicamente en los pacientes en estadios A/B al inicio de su seguimiento. Los enfermos que siguen correctamente la profilaxis anti-NPC presentan una disminución en la tasa de mortalidad del 49%.
- 6) La tasa de mortalidad anual en los pacientes con infección VIH alcanzó su pico máximo en 1994, disminuyendo paulatinamente desde entonces con un descenso más marcado en el último periodo de seguimiento. De 13,7 muertes por 100 pacientes/año en 1994 se pasó a 4,2 muertes por 100 pacientes/año en los primeros cinco meses de 1997, lo que supone una reducción del 69%. La magnitud en la disminución de la mortalidad se relaciona con la potencia del tratamiento antirretroviral empleado. Así, respecto al no-tratamiento, la reducción es del 53% para la monoterapia, del 68% para la biterapia y del 86% para la triple terapia (incluyendo un inhibidor de la proteasa). Respecto a los que iniciaron y mantuvieron tratamiento con ZDV, los enfermos que

comenzaron y mantuvieron monoterapia con DDI/DDC presentan una reducción del riesgo de muerte del 54%, y del 79% para aquellos con biterapia. En los pacientes previamente tratados con ZDV, el cambio a monoterapia con DDI/DDC o a biterapia, se asocia con una disminución del riesgo de muerte, aunque no significativo.

X

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global situation of the HIV/AIDS pandemic, end 1999. *Wkly Epidemiol Record* 1999; 74 (47): 403-404.
2. Castilla J, De la Fuente, L. Evolución del número de personas infectadas por el VIH y de los casos de SIDA. España: 1980-1998. *Med Clin(Barc)* 2000; 115(3): 85-89.
3. Castilla J. Epidemiología de la infección por el VIH en España. En: González-García J, Moreno S, Rubio R, editores. *Infección por VIH 1998*. Madrid: Ediciones Doyma; 1998. p11-34.
4. Castilla J, Martínez MV, Gutiérrez A, Llácer A, Belza MJ, Ruiz C, *et al*. Impact of Human Immunodeficiency Virus Infection on mortality among young men and women in Spain. *Intern J Epidemiol* 1997; 26(6): 1.346-1.351.
5. Martínez MV, Llácer A. Centro Nacional de Epidemiología. Mortalidad en España en 1994. *Bol Epidemiol Sem* 1997; 5(7): 57-63.
6. Centro Nacional de Epidemiología. Registro Nacional de SIDA. Vigilancia del SIDA en España: situación al 31 de diciembre de 1999. Informe trimestral nº 4, 1999.
7. Conserjería de Sanidad y Servicios Sociales de la Comunidad de Madrid. Vigilancia epidemiológica del SIDA en la Comunidad de Madrid, 30 de marzo de 1998. *Bol Epidemiol de la Comunidad de Madrid* 1998; 13(5): 3-36.
8. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker H, Weisman JD, Fan PP, Wolf RA *et al*. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. *N Engl J Med* 1981; 305(24): 1.425-1.431.
9. Vilaseca J, Arnau JM, Bacardi R, Mieras C, Serrano A, Navarro C. Kaposi's sarcoma and toxoplasma gondii brain abscess in a spanish homosexual. *Lancet* 1982; I(8271): 572.
10. Nájera R. Etiología del SIDA. En: Soriano V, González-Lahoz J, editores. *Manual del SIDA: patogenia, clínica, diagnóstico y tratamiento*. 1ª edición. Barcelona: Editorial Labor S.A, 1994: p.15-26.
11. Friedland GH, Klein RS. Transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1987; 317(18): 1.125-1.135.
12. Mariotto AB, Mariotti S, Pezzotti P, Rezza G, Verdecchia A. Estimation of the acquired immunodeficiency syndrome incubation period in intravenous drug users: a comparison with male homosexuals. *Am J Epidemiol* 1992; 135(4): 428-437.
13. Lee CA, Phillips AN, Elford J, Janossy G, Griffiths P, Kernoff P. Progression of HIV disease a haemophilic cohort followed for 11 years and the effect of treatment. *BMJ* 1991; 303(6810): 1.093-1.096.
14. Pérez-Hoyos S, Aviñó MJ, Hernández I, González J, Ruiz I, por el Grupo Valenciano de Estudios de la Epidemiología e infección del VIH. Tiempo libre de SIDA y supervivencia de una cohorte de usuarios de drogas por vía parenteral seroconvertidos frente al VIH. *Gac Sanit* 1999; 13(5): 337-345.
15. Lifson AR, Rutherford GW, Jaffe HW. The natural history of human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1988; 158(6): 1.360-1.367.
16. Arrizabálaga J. Historia natural del heroinómano infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el país vasco. Tesis Doctoral. Universidad del País Vasco, 1990.
17. Ward JW, Bush TJ, Perkins HA, Lieb LE, Allen JR, Goldfinger D, *et al*. The natural history of transfusion-associated infection with human immunodeficiency virus: factors influencing the rate of progression to disease. *N Engl J Med* 1989; 321(14): 947-952.

18. Rutherford GW, Lifson AR, Hessel NA, Darrow WW, O'Malley PM, Buchbinder P, *et al.* Course of HIV-1 infection in a cohort of homosexual and bisexual men: an 11 year follow up study. *BMJ* 1990; 301(6762): 1.183-1.188.
19. Hessel NA, Koblin BA, van Griensven GJP, 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(11): 1.077-1.087.
20. Bucquet D, Deveau C, Belanger F, Boufassa F, Desmoulins C, Jadand C, *et al.*, et SEROCO. Cohorte française multicentrique d'adultes infectés par le VIH description et évolution après 4 ans de suivi. *Press Med* 1994; 23(27): 1.247-1.251.
21. Altisent C, Ayestarán A, Tusell JM, Oliveras J, Montoro JB, Vila M. Progresion de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en una cohorte de hemofílicos durante un periodo de 11 años. *Med Clin (Barc)* 1995; 104(11): 411-414.
22. Cozzi A, Pezzoti P, Dorricci M, Phillips AN, Rezza G. HIV disease progression in 854 women and men infected through injecting drug use and heterosexual sex and followed for up to nine years from seroconversion. The Italian Seroconversion Study. *BMJ* 1994; 309(6968): 1.537-1.542.
23. Spijkerman IJ, Langendam MW, Veugelers PJ, van Ameijden EJ, Keet IP, Geskus RB, *et al.* Differences in progression to AIDS between injection drug users and homosexual men with documented dates of seroconversion. *Epidemiology* 1996; 7(6): 571-577.
24. Kaplan JE, Spira TJ, Fishbein DB, Lynn HS. Ten-year followup of HIV-infected homosexual men with lymphadenopathy syndrome: evidence for continuing risk of developing AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5(6): 565-570.
25. Hoover DR, Rinaldo CH, He Y, Phair J, Fahey J, Graham NMH. Long-term survival without clinical AIDS after CD4+ cell counts fall below $200 \times 10^6/l$. *AIDS* 1995; 9(2): 145-152.
26. Soriano V, Martín R, del Romero J, Castilla J, Bru F, Bravo R, *et al.* Progresión rápida y lenta de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 en una población de sujetos seropositivos de Madrid. *Med Clin (Barc)* 1996; 107(20): 761-766.
27. Iribarren JA, Camino X, Arrizabalaga F, Rodríguez-Arondo F, von Wichmann MA. Impacto clínico y asistencial de los nuevos tratamientos antirretrovirales. En: González-García J, Moreno S, Rubio R, editores. *Infección por VIH 1999*. Madrid: Ediciones Doyma; 1999: p.169-198.
28. Alcamí J. Inmunopatología del SIDA. En: Soriano V, González-Lahoz J, editores. *Manual del SIDA*. 2ª edición. Madrid: IIDEPSA, 1997: p.51-73.
29. Martínez P, Soriano V, Heredia A. Patogenia de la infección por HIV-1. En: Soriano V, González-Lahoz J, editores. *Manual del SIDA: patogenia, clínica, diagnóstico y tratamiento*. 1ª edición. Barcelona: Editorial Labor S.A, 1994; 43-46.
30. Miró JM, Buira E, Mallolas J, Gallart T, Moreno A, Zamora L, *et al.* Linfocitos CD4+ e infecciones oportunistas y neoplasias en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 1994; 102(15): 566-570.
31. Crow SM, Carlin JB, Stewart KL, Lucas CR, Holy JF. Predictive value of CD4 lymphocyte numbers for the development of opportunistic infections and malignancies in HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4(8): 770-776.
32. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, *et al.* The efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS related complex: a double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987; 317(4): 185-191.
33. Fischl MA, Richman DD, Hansen NM, Collier AC, Carey JT, Para MF, *et al.* The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic human immunodeficiency virus type 1 (HIV) infection. *Ann Intern Med* 1990; 112(10): 727-737.
34. Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, Pettinelli C, Myers MW, Booth DK, *et al.* Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1990; 322(14): 941-949.
35. Centers for Disease Control. Guidelines for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for persons infected with human immunodeficiency virus. *JAMA* 1989; 262(3): 335-339.
36. Ruskin J, LaRiviere M. Low-dose co-trimoxazole for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in Human Immunodeficiency Virus disease. *Lancet* 1991; 337(8739): 468-471.

37. Hoover DR. The effects of long-term zidovudine therapy and *Pneumocystis carinii* prophylaxis on HIV disease: a review of the literature. *Drugs* 1995; 49(1): 20-36.
38. Volberding PA, Lagakos SW, Grimes JM, Stein DS, Balfour HH, Reichman RC, for the AIDS Clinical Trials Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. The duration of zidovudine benefit in persons with asymptomatic HIV infection. *JAMA* 1994; 272(6): 437-442.
39. Vella S, Giuliano M, Dally LG, Agresti MG, Tomino C, Florida M, *et al*, and the Italian Zidovudine Evaluation Group. Long-Term follow-up of zidovudine therapy in asymptomatic HIV infection: results of a Multicenter Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7(1): 31-38.
40. Concorde Coordinating Committee. Concorde: MRC/ANRS randomized double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994; 343(8902): 871-881.
41. Lundgren JD, Phillips AN, Pedersen C, Clumeck N, Gatell JM, Johnson AM, *et al*, for the AIDS in Europe Study Group. Comparison of long-term prognosis of patients with AIDS treated and not treated with zidovudine. *JAMA* 1994; 271(14): 1.088-1.092.
42. Larder BA, Darby G, Richman DD. HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy. *Science* 1989; 243(4849): 1.731-1.734.
43. González-Lahoz J, Gatell JM. Monoterapias. Inhibidores de la transcriptasa inversa. En: Soriano V, González-Lahoz J, editores. *Manual del SIDA*. 2ª edición. Madrid: IDEPSA, 1997: p.535-548.
44. Kahn JO, Lagakos SW, Richman DD, Cross A, Pettinelli C, Liou SH, *et al*, an the NIAID AIDS Clinical Trials Group. A controlled trial comparing continued zidovudine with didanosine in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1992; 327(9): 581-587.
45. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, Gundacker H, Shooley RT, Haubrich RH, *et al*, for the AIDS Clinical Trials Group Study 175. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996; 335(15): 1.081-1.090.
46. Delta Coordinating Committee. Delta: a randomized double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996; 348(9023): 283-291.
47. Deeks SG, Smith M, Holodniy M, Kahn JO. Inhibidores de la proteasa del VIH-1. *JAMA* 1997; 277(2): 145-153.
48. González-Lahoz J, Gatell JM. Terapias combinadas. En: Soriano V, González-Lahoz J, editores. *Manual del SIDA*. 2ª edición. Madrid: IDEPSA, 1997: p.570-578.
49. Moreno S, Arrizabalaga J, Gatell JM, Clotet B, Aguirrebengoa K, Antela A, *et al*. Recomendaciones sobre tratamiento antirretroviral. *Med Clin(Barc)* 1998; 110(3): 109-116.
50. Carpenter CCJ, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, *et al* Antiretroviral therapy for HIV infection in 1998: recommendations of an international panel. *JAMA* 1998; 280(1): 78-86.
51. Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, *et al*. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126(12): 946-954.
52. Romeu J, Balagué M, Ruiz L, Marfil S, Puig T, Arnó A, *et al*. Valor de la carga viral del VIH-1 y de los linfocitos CD4+ como determinantes de la progresión a sida y de la supervivencia. *Med Clin (Barc)* 1998; 110(20): 761-767.
53. Katzenstein DA, Hammer SM, Hughes MD, Gundacker H, Jackson JB, Fiscus S, *et al*. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Virology Study Team. *N Engl J Med* 1996; 335(15): 1.091-1.098.
54. Podzamczar D, Consiglio E, Rufí G, Gudiol F, Maisini R, Macías JR. Profilaxis primaria y secundaria de las infecciones más frecuentes e inmunización en pacientes adultos con infección por VIH. En: Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D, Miró JM, Mallolas J, editores. *Guía práctica del SIDA: clínica, diagnóstico y tratamiento*. 5ª edición. Barcelona: Masson; 1998: p.303-319.
55. Gail MH. Use of observational data for evaluating AIDS therapies. En: Finkelstein DM, Shoenfeld DA, editores. *AIDS clinical trials: guidelines for design and analysis*. New York: John Wiley & Sons; 1995: 403-422.

56. Graham NMH, Zeger SL, Park LP, Phair JP, Detels R, Vermund SH, *et al*, for the Multicenter AIDS Cohort Study. Effect of zidovudine and *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis on progression of HIV-1 infection to AIDS. *Lancet* 1991; 338(8762): 265-269.
57. Selwyn PA, Alcabes P, Hartel D, Buono D, Schoenbraum EE, Klein RS, *et al*. Clinical manifestations and predictors of disease progression in drug users with Human Immunodeficiency Virus infection. *N Engl J Med* 1992; 327(24): 1.697-1.703.
58. Stein M, O'Sullivan P, Wachtel T, Fisher A, Mikolich D, Sepe S, *et al*. Causes of death in persons with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1992; 93(4): 387-390.
59. Ragni MV, Kingsley LA, Zhou SJ. The effect of antiviral therapy on the natural history of human immunodeficiency virus infection in a cohort of hemophiliacs. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5(2): 120-126.
60. Longini IM, Clark WS, Karon JM. Effect of routine use of therapy in slowing the clinical course of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection in a population-based cohort. *Am J Epidemiol* 1993; 137(11): 1.229-1.240.
61. Muñoz A, Schragger LK, Bacellar H, Speizer I, Vermund SH, Detels R, *et al*. Trends in the incidence of outcomes defining acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in the Multicenter AIDS Cohort Study: 1985-1991. *Am J Epidemiol* 1993; 137(4): 423-438.
62. Hoover DR, Saah AJ, Bacellar H, Phair J, Detels R, Anderson R, *et al*, for the Multicenter AIDS Cohort Study. Clinical manifestations of AIDS in the era of pneumocystis prophylaxis. *N Engl J Med* 1993; 329(26): 1.922-1.926.
63. Bacellar H, Muñoz A, Hoover DR, Phair JP, Besley DR, Kingsley LA, for the Multicenter AIDS Cohort Study. Incidence of clinical AIDS condition in a cohort of homosexual men with CD4+ cell counts < 100/mm³. *J Infect Dis* 1994; 170(5): 284-287.
64. Bacellar H, Muñoz A, Miller EN, Cohen BA, Besley D, Selnes OA, *et al*. Temporal trends in the incidence of HIV-1-related neurologic diseases: Multicenter AIDS Cohort Study, 1985-1992. *Neurology* 1994; 44(10): 1.892-1.900.
65. Lundgren JD, Melbye M, Pedersen C, Rosenberg PS, Gerstoft J, for the Danish Study Group for HIV Infection (DASHI). Changing patterns of Kaposi's sarcoma in Danish acquired immunodeficiency syndrome patients with complete follow-up. *Am J Epidemiol* 1995; 141(7): 652-658.
66. Hoover DR, Graham NMH, Bacellar H, Murphy R, Visscher B, Anderson R, *et al*. An epidemiologic analysis of *Mycobacterium avium complex* disease in homosexual men infected with Human Immunodeficiency Virus type 1. *Clin Infect Dis* 1995; 20(5): 1.250-1.258.
67. Portegies P, de Gans J, Lange JMA, Derix MMA, Speelman H, Bakker M, *et al*. Declining incidence of AIDS dementia complex after introduction of zidovudine treatment. *BMJ* 1989; 299(6703): 819-821.
68. Schechter MT, Marion SA, Elmslie KD, Ricketts MN, Nault P, Archibald CP. Geographic and birth cohort association of Kaposi's sarcoma among homosexual men in Canada. *Am J Epidemiol* 1991; 134(5): 485-488.
69. Casabona J, Melbye M, Biggar RJ. Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in European AIDS cases. No excess risk of Kaposi's sarcoma in Mediterranean countries. *Int J Cancer* 1991; 47(1): 49-53.
70. Peters BS, Beck EJ, Coleman DG, Wadsworth MJ, McGuinness O, Harris JR, *et al*. Changing disease patterns in patients with AIDS in a referral centre in the United Kingdom: the changing face of AIDS. *BMJ* 1991; 302(6770): 203-207.
71. Schwartländer B, Horsburgh CR, Hamouda O, Skarabis H, Koch MA. Changes in the spectrum of AIDS-defining conditions and decrease in CD4+ lymphocyte counts at AIDS manifestation in Germany from 1986 to 1991. *AIDS* 1992; 6(4): 413-420.
72. Havlik JA, Horsburgh CR, Metchock B, Williams PP, Fann A, Thompson III SE. Disseminated *Mycobacterium avium complex* infection: clinical identification and epidemiologic trends. *J Infect Dis* 1992; 165(3): 577-580.
73. Verdejo J, Martínez MC, Martínez ML, Polo RM. Aspectos cambiantes del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). *Rev Clin Esp* 1992; 191(3): 166.
74. Chien SM, Rawji M, Mintz S, Rachlis A, Chan CK. Changes in hospital admissions pattern in patients with human immunodeficiency virus infection in the era of *Pneumocystis carinii* prophylaxis. *Chest* 1992; 102(4): 1.035-1.039.

75. Soriano V, Valencia E, Alba A, Laguna F, Moreno V, Alberdi JC, *et al.* Cambios en el espectro de enfermedades en pacientes hospitalizados con infección por VIH. *Med Clin (Barc)* 1993; 101(19): 736-740.
76. Wall PG, Porter K, Noone A, Goldberg J. Changing incidence of *Pneumocystis carinii* pneumonia as initial AIDS defining disease in the United Kingdom. *AIDS* 1993; 7(11): 1.523-1.525.
77. Pitkin AD, Grant AD, Foley NM, Miller RF. Changing patterns of respiratory disease in HIV positive patients in a referral centre in the United Kingdom between 1986-7 and 1990-1. *Thorax* 1993; 48(3): 204-207.
78. Montaner JSG, Le T, Hogg R, Ricketts M, Sutherland D, Strathdee SA, *et al.* The changing spectrum of AIDS index diseases in Canada. *AIDS* 1994; 8(5): 693-696.
79. Katz MH, Hessel NA, Buchbinder SP, Hirozowa A, O'Malley P, Holmberg SD. Temporal trends of opportunistic infections and malignancies in homosexual men with AIDS. *J Infect Dis* 1994; 179(1): 198-202.
80. Klatt EC, Nichols L, Noguchi TT. Evolving trends revealed by autopsies of patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118(9): 884-890.
81. Riera M, Altes J, Villalonga C, Salas A, Homar F, Picco G, *et al.* Cambios en la historia natural del SIDA en pacientes de Mallorca e Ibiza: 1986-1992. *Med Clin (Barc)* 1995; 104(20): 765-770.
82. Delmas MC, Schwobel, Heisterkamp SH, Downs AM, Ancelle-Park RA, Brunet JB, and the Coordinators for AIDS Surveillance in Austria, Belgium, France, Germany, Italy, Portugal, Switzerland, United Kingdom, and the City of Amsterdam. Recent trends in *Pneumocystis carinii* pneumonia as AIDS-defining disease in nine European Countries. *J Acquir Immune Defic Syndr and Hum Retrovirol* 1995; 9(1): 74-80.
83. Selik RM, Chu SY, Ward JW. Trends in infectious diseases and cancers among person dying of HIV infection in the United States from 1987 to 1992. *Ann Intern Med* 1995; 123(12): 933-936.
84. Pluda JM, Yarchoan R, Jaffe ES, Feurstein IM, Solomon D, Steinberg SM, *et al.* Development of non-Hodgkin lymphoma in a cohort of patients with severe immunodeficiency virus (HIV) infection on long-term antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113(4): 276-282.
85. Gallant JE, Moor RD, Richman DD, Keruly J, Chaisson RE. Incidence and natural history of cytomegalovirus disease in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. The Zidovudine Epidemiology Study Group. *J Infect Dis* 1992; 166(6): 1.223-1.227.
86. Chaisson RE, Moore RD, Richman DD, Keruly J, Creagh T. Incidence and natural history of *Mycobacterium avium-complex* infections in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. The Zidovudine Epidemiology Study Group. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146(2): 285-289.
87. Lemp GF, Payne SF, Neal D, Temelso T, Rutherford GW. Survival trends for patients with AIDS. *JAMA* 1990; 263(3): 402-406.
88. Moore RD, Hidalgo J, Sugland BW, Chaisson RE. Zidovudine and the natural history of the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324(20): 1.412-1.416.
89. Graham NMH, Zeger SL, Park LP, Vermund SH, Detels R, Rinaldo CR *et al.* The effects on survival of early treatment of Human Immunodeficiency Virus infection. *N Engl J Med* 1992; 326(16): 1.037-1.042.
90. Vella S, Giuliano M, Pezzotti P, Grazia M, Tomino C, Florida M, *et al.*, for the Italian Zidovudine Evaluation Group. Survival of zidovudine-treated patients with AIDS compared with that of contemporary untreated patients. *JAMA* 1992; 267(9): 1.232-1.236.
91. Chaisson RE, Keruly J, Richman DD, Moore RD, for the Zidovudine Epidemiology Group. *Pneumocystis* prophylaxis and survival in patients with advanced human immunodeficiency virus infection treated with zidovudine. *Arch Intern Med* 1992; 152(10): 2.009-2.013.
92. Buira E, Gatell JM, Miró JM, Batalla J, Zamora L, Mallolas J, *et al.* Influence of treatment with zidovudine (ZDV) on the long-term survival of AIDS patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5(7): 737-742.
93. Osmond D, Charlebois E, Lang W, Shiboski S, Moss A. Changes in AIDS survival time in two San Francisco cohorts of homosexual men, 1983 to 1993. *JAMA* 1994; 271(14): 1.083-1.087.
94. Saah AJ, Hoover DR, He Y, Kingsley LA, Phair JP, and the Multicenter AIDS Cohort Study. Factors influencing survival after AIDS: report from the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7(3): 287-295.

95. Ming X, Meng XL, Pagano M. Survival differences and trends in patients with AIDS in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6(10): 1.150-1.156.
96. Whitmore-Overton SE, Tillett HE, Evans BG, Allardice GM. Improved survival diagnosis of AIDS in adult cases in the United Kingdom and bias due to reporting delays. *AIDS* 1993; 7(3): 415-420.
97. Jacobson LP, Kirby AJ, Polk S, Phair JP, Besley DR, Saah AJ, *et al*. Changes in survival after Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS): 1984-1991. *Am J Epidemiol* 1993; 138(11): 952-964.
98. Miles SA, Wang H, Elashoff R, Mitsuyasu RT. Improved survival for patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1994; 12(9): 1.910-1.916.
99. Blum S, Singh TP, Gibbons J, Fordyce EJ, Lessner L, Chiasson MA, *et al*. Trends in survival among persons with Acquired Immunodeficiency Syndrome in New York City.: the experience of first decade of the epidemic. *Am J Epidemiol* 1994; 139(4): 351-361.
100. Luo K, Law M, Kaldor JM, McDonald, Cooper D. The role of initial AIDS-defining illness in survival following AIDS. *AIDS* 1995; 9(1): 57-63.
101. Lundgren JD, Pedersen C, Clumeck N, Gatell JM, Johnson AM, Ledergerber B, *et al*, and the AIDS in Europe Study Group. Survival differences in European patients with AIDS, 1979-1989. *BMJ* 1994; 308(6936): 1.068-1.073.
102. Harris JE. Improved short-term survival on AIDS patients initially diagnosed with *Pneumocystis carinii* pneumonia, 1984 through 1987. *JAMA* 1990; 263(3): 397-401.
103. Dorrell L, Snow MH, Ong ELC. Mortality and survival trends in patients with AIDS in north east England from 1984-1992. *J Infect* 1995; 30(1): 23-27.
104. Jones JL, Hanson DL, Chu SY, Ciesielski CA, Kaplan JE, Ward JW, *et al*, and the Adult/Adolescent Spectrum of Disease Group. Toxoplasmic encephalitis in HIV-infected persons: risk factors and trends. *AIDS* 1996; 10(12): 1.393-1.399.
105. Joffe MM, Hoover DR, Jacobson LP, Kingsley L, Chmiel JS, Visscher BR. Effect of treatment with zidovudine on subsequent incidence of Kaposi's sarcoma. *Clin Infect Dis* 1997; 25(5): 1.125-1.133.
106. Egger M, Hirschel B, Francioli P, Sudre P, Wirz M, Flepp M, *et al*, and the Swiss HIV Cohort Study. Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: prospective multicentre study. *BMJ* 1997; 315(7117): 1.194-1.199.
107. Baldeweg T, Catalan J, Gazzard BG. Risk of HIV dementia and opportunistic brain disease in AIDS and zidovudine therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65(1): 34-41.
108. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, *et al*, and the HIV Outpatient Study Investigators. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338(13): 853-860.
109. Moore RD, Chaisson RE. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13(14): 1.933-1.942.
110. Moore RD, Chaisson RE. Natural history of opportunistic disease in an HIV-infected urban clinical cohort. *Ann Intern Med* 1996; 124(7): 633-642.
111. Porter K, Fairley CK, Wall PG, Evans BG, Goldberg DJ, Weerasuriya M, *et al*. AIDS defining diseases in the UK: the impact of PCP prophylaxis and twelve years of change. *Int J STD AIDS* 1996; 7(4): 252-257.
112. Castilla J, Gutiérrez A, Noguer I. Cambios en el espectro de enfermedades diagnósticas de sida en España. *Med Clin (Barc)* 1996; 106(19): 730-733.
113. Buirra E, Gatell JM, Zamora L, Nallolas J, Miró JM, Soriano E. Análisis de 1.187 casos consecutivos de sida: variaciones y tendencias en el tiempo. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996; 14(5): 290-295.
114. Hermans P, Lundgren J, Sommereijns B, Pedersen C, Vella S, Katlama C, *et al*, and Nathan Clumeck for the AIDS in Europe Study Group. Epidemiology of AIDS-related Kaposi's sarcoma in Europe over 10 years. *AIDS* 1996; 10(8): 911-917.
115. Dore GJ, Li Y, Grulich AE, Hoy JF, Mallal SA, Mijch AM, *et al*. Declining incidence and later occurrence of Kaposi's sarcoma among persons with AIDS in Australia: the Australian AIDS cohort. *AIDS* 1996; 10(12): 1.401-1.406.
116. Brodt HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1997; 11(14): 1.731-1.738.

117. Low N, Pfluger D, Egger M, and the Swiss HIV Cohort Study. Disseminated *Mycobacterium avium complex* disease in the Swiss HIV Cohort Study: increasing incidence, unchanged prognosis. *AIDS* 1997; 11(9): 1.165-1.171.
118. Carré N, Prins M, Meyer L, Brettle RP, Robertson JR, McArdle H, *et al*. Has the rate of progression to AIDS changed in recent years?. *AIDS* 1997; 11(13): 1.611-1.618.
119. Franceschi S, Maso LD, Re AL, Serraino D, Vecchia CL. Trends of Kaposi's sarcoma at AIDS diagnosis in Europe and the United States, 1987-94. *Br J Cancer* 1997; 76(1): 114-117.
120. Mouton Y, Alfandari S, Velette M, Cartier F, Dellamonica P, Humbert G, *et al*, and the Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le SIDA. Impact of protease inhibitors on AIDS-defining events and hospitalizations in 10 French AIDS reference centres. *AIDS* 1997; 11(12): F101-F105.
121. Centro Nacional de Epidemiología. Cambios recientes en la epidemia de SIDA en España. Registro Nacional de SIDA: situación a 31 de marzo de 1998. *Bol Epidemiol Semanal* 1997; 5(30): 281-284.
122. Dore GJ, Hoy JF, Mallal SA, Li Y, Mijch AN, French MA, *et al*. Trends in incidence of AIDS illnesses in Australia from 1983- to 1994: The Australian AIDS Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 16(1): 39-43.
123. Wallace JM, Hansen NI, Lavange L, Glassroth J, Browdy BL, Rosen MJ, *et al*, and the Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. Respiratory disease trends in the pulmonare complications of HIV Infection Study Cohort. *Am J Respir Care Med* 1997; 155(1): 72-80.
124. Saillour F, Bernard N, Ragnaud JM, Morlat P, Blanchard Y, Monlun E, *et al*, for the Groupe d'Epidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaine (GECISA). Incidence of cytomegalovirus disease in the Aquitaine Cohort of HIV-infected patients: a retrospective survey, 1987-1993. *J Infect* 1997; 35(2): 155-161.
125. Mocroft A, Youle M, Phillips AN, Hlai R, Easterbrook P, Johnson MA, *et al*. The incidence of AIDS-defining illnesses in 4.883 patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Arch Intern Med* 1998; 158(9): 491-497.
126. Detels R, Muñoz A, McFarlane G, Kingsley LA, Margolick JB, Giorgi JM, *et al*, for the Multicenter AIDS Cohort Study investigators. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. *JAMA* 1998; 280(17): 1.497-1.503.
127. Forrest DM, Seminari E, Hogg RS, Yip B, Rabound J, Lawson L, *et al*. The incidence and spectrum of AIDS-defining illnesses in persons treated with antiretroviral drugs. *Clin Infect Dis* 1998; 27(6): 1.379-1.385.
128. Gebhardt M, Rickenbach M, Egger M, and the Swiss HIV Cohort Study. Impact of antiretroviral combination therapies on AIDS surveillance reports in Switzerland. *AIDS* 1998; 12(10): 1.195-1.201.
129. Fleming PL, Ward JW, Karon JM, Hanson DL, De Cock KM. Declines in AIDS incidence and deaths in the USA: a signal change in the epidemic. *AIDS* 1998; 12(Supl A): S55-S61.
130. Jacobson MA, French M. Altered natural history of AIDS-related opportunistic infection in the era of potent combination antiretroviral therapy. *AIDS* 1998; 12(Supl A): S157-S163.
131. Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, Kaplan JE, Ward JW. Trends in AIDS-related opportunistic infections among men who have sex with men and among injecting drug users, 1991-1996. *J Infect Dis* 1998; 178(1): 114-120.
132. Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, Ward JW, Jaffe HW, and the Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Project Group. Effect of antiretroviral therapy on recent trends in selected cancers among HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21 (Supl 1): S11-S17.
133. Pezzotti P, Serraino D, Rezza G, Dal Maso L, Vaccher E, Cozzi A, *et al*. The spectrum of AIDS-defining diseases: temporal trends in Italy prior to the use of highly active anti-retroviral therapies, 1982-1996. *Int J Epidemiol* 1999; 28(5): 975-981.
134. Vittinghoff E, Scheer S, O'Malley P, Colfax G, Holmberg SD, Buchbinder SP. Combination antiretroviral therapy and recent declines in AIDS incidence and mortality. *J Infect Dis* 1999; 179(3): 717-720.
135. Rabkin CS, Testa MA, Huang J, VonRoenn JH. Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma incidence trends in AIDS Clinical Trial Group Study participants. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21 (Supl 1): S31-S33.
136. Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, Alderton DL, Fleming PL, Kaplan JE, *et al*. Surveillance for AIDS-defining opportunistic illnesses, 1992-1997. *MMWR* 1999; 48(SS-2): 1-22.

137. Jacobson LP, Yamashita TE, Detels R, Margolick JB, Chmiel JS, Kingsley LA, *et al*. Impact of potent antiretroviral therapy on the incidence of Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphomas among HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21 (Supl 1); S34-S41.
138. Buchbinder SP, Holmberg SD, Scheer S, Colfax G, O'Malley P, Vittinghoff E. Combination antiretroviral therapy and incidence of AIDS-related malignancies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21 (Supl 1). S23-S26.
139. Graham NMH, Hoover DR, Park LP, Stein DS, Phair JP, Mellors JW, *et al*, for the Multicenter AIDS Cohort Study Group. Survival in HIV-infected patients who have received zidovudine: comparison of combination therapy with sequential monotherapy and continued zidovudine monotherapy. *Ann Intern Med* 1996; 124(12): 1.031-1.038.
140. Phillips AN, Katlama C, Barton S, Vella S, Blaxhult A, Clotet B, *et al* for the EuroSIDA Study Group. Survival in 2367 zidovudine-treated patients according to use of other nucleoside analogue drugs. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1998; 17(3): 239-244.
141. Hogg RS, Heath KV, Yip B, Craib KJP, O'Shaughnessy MV, Schechter MT, *et al*. Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. *JAMA* 1998; 279(6): 450-454.
142. Pezzotti P, Napoli PA, Acciani S, Boros S, Urciuoli R, Lazzeri V, *et al*. Increasing survival time after AIDS in Italy: the role of new combination antiretroviral therapies. *AIDS* 1999; 13(2): 249-255.
143. McNaghten AD, Hanson DL, Jones JL, Dworkin MS, Ward JW, and the Adult/Adolescent Spectrum of Disease Group. Effects of antiretroviral therapy and opportunistic illness primary chemoprophylaxis on survival after AIDS diagnosis. *AIDS* 1999, 13(13): 1.687-1.695.
144. Enger C, Graham N, Peng Y, Chmiel JS, Kingsley LA, Detels R, *et al*. Survival from early, intermediate, and late stages of HIV infection. *JAMA* 1996; 275(17): 1.329-1.334.
145. Barchielli A, Acciai S, Lazzeri V, Buiatti E. Survival after AIDS diagnosis in Tuscany (Italy), 1985-1992. *Eur J Epidemiol* 1997; 13(2): 125-132.
146. Mocroft A, Youle M, Morcineck J, Sabin CA, Gazzard B, Johnson MA, *et al*, for the Royal Free/Chelsea and Westminster Hospitals Collaborative Group. Survival after diagnosis of AIDS: a prospective observational study of 2.625 patients. *BMJ* 1997; 314(7078): 409-413.
147. Colford JM, Segal M, Tabnak F, Chen M, Sun R, Tager I. Temporal trends and factors associated with survival after *Pneumocystis carinii* pneumonia in California, 1983-1992. *Am J Epidemiol* 1997; 146(2): 115-127.
148. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, *et al*, for the EuroSIDA Study Group. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *Lancet* 1998; 352(28): 1.725-1.730.
149. Centre Européen pour la Surveillance Epidémiologique du Sida. Surveillance du VIH/SIDA en Europe: Rapport n° 61, 30 juin 1999.
150. Porta D, Rapiti E, Forastiere F, Pezzotti P, Perucci CA, for the Lazio AIDS Surveillance Collaborative Group. Changes in survival among people with AIDS in Lazio, Italy from 1993 to 1998. *AIDS* 1999; 13(15): 2.125-2.131.
151. García de Olalla P, Caylà JA, Brugal MT, Galdós H, Jansá JM, Clos R. Evolución de la mortalidad y supervivencia del sida en Barcelona (1981-1997). *Med Clin (Barc)* 1999; 113(5): 169-170.
152. Kitahata MM, Koepsell TD, Deyo RA, Maxwell CL, Dodge WT, Wagner EH. Physicians experience with the Acquired Immunodeficiency Syndrome as a factor in patients' survival. *N Engl J Med* 1996; 334(11): 701-706.
153. Delgado J, Pineda JA, Gallardo JA, Leal M, Macías J, Sánchez-Quijano A, *et al*. Influencia de la actuación médica sobre la forma de presentación del sida definido por episodios clínicos. *Med Clin (Barc)* 1998; 110(4): 125-127.
154. Phair JP. Keynote address: variations in the natural history of HIV infection. *AIDS Res Hum Retrovir* 1994; 10(8): 883-885.
155. Fleming PL, Ciesielski CA, Byers RH, Castro KG, Berkelman RL. Gender differences in reported AIDS-indicative diagnoses. *J Infect Dis* 1993; 168(1): 61-67.
156. Greenberg AE, Thomas PA, Landesman SH, Mildvan D, Seidlin M, Friedland GH, *et al*. The spectrum of HIV-1-related disease among outpatients in New York City. *AIDS* 1992; 6(8): 849-859.

157. Farizo KM, Buehler JW, Chamberland ME, Whyte BM, Froelicher ES, Hopkins SG, *et al.* Spectrum of disease in persons with human immunodeficiency virus infection in the United States. *JAMA* 1992; 267(13): 1.798-1.805.
158. Castilla J, Gutiérrez A, Ramos B, Camarero M, Burgoa M, Noguera I. Patrón de las enfermedades diagnósticas de sida en adultos y adolescentes en España, 1988-1993. *Med Clin (Barc)* 1996; 106(7): 246-250.
159. Kaslow RA, Ostrow DG, Detels R, Phair JP, Polk BF, Rinaldo Charles R. The Multicenter AIDS Cohort Study: rationale, organization, and selected characteristics of the participants. *Am J Epidemiol* 1987; 126(2): 310-318.
160. Jones JL, Hanson DL, Chu SY, Fleming PL, Hu DJ, Ward JW, *et al* and the Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Project Group. Surveillance of AIDS-defining conditions in the United States. *AIDS* 1994; 8(10): 1.489-1.493.
161. Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J. Accelerated course of Human Immunodeficiency Virus infection after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(1): 129-135.
162. Finkelstein DM, Williams PL, Molenberghs G, Feinberg J, Powderly WG, Kahn J, *et al.* Patterns of opportunistic infections in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 12(1): 38-45.
163. Graham NMH, Galai N, Nelson KE, Astemborski J, Bonds M, Rizzo RT, *et al.* Effect of isoniazid chemoprophylaxis on HIV-related mycobacterial disease. *Arch Intern Med* 1996; 156(8): 889-894.
164. Levine AM, Bernstein L, Sullivan-Halley J, Shibata D, Mahterian SB, Nathwani BN. Role of zidovudine antiretroviral therapy in the pathogenesis of Acquired Immunodeficiency Syndrome-related lymphoma. *Blood* 1995; 86(1): 4.612-4.616.
165. Martinez M, Soriano V, González-Lahoz J. Prophylaxis of *Pneumocystis* pneumonia. *AIDS* 1993; 7(): 1.132-1.133.
166. Hanson DL, Chu SY, Farizo KM, Ward JW, and the Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project Group. Distribution of CD4+ T lymphocytes at diagnosis of Acquired Immunodeficiency Syndrome-defining and other Human Immunodeficiency Virus-related illness. *Arch Intern Med* 1995; 155(15): 1.537-1.542.
167. Glesby MJ, Hoover DR. Survivor treatment selection bias in observational studies: examples from the AIDS literature. *Ann Intern Med* 1996; 124(11): 999-1.005.
168. Valero JA, Ruiz-Navarro MD. Evolución de la supervivencia del SIDA en España: efecto de la inclusión de la tuberculosis pulmonar en la definición de caso en la era de los inhibidores de la proteasa. *Rev Clin Esp* 1998; 198(8): 526-528.
169. Mocroft A, Johnson MA, Phillips AN. Factors affecting survival in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *AIDS* 1996; 10(10): 1.057-1.065.
170. Centers for Disease Control. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. *MMWR* 1992; 41(RR-17): 1-19.
171. Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. Consenso Nacional para el Control de la Tuberculosis en España. *Med Clin (Barc.)* 1992; 98(1): 24-31.
172. Gatell JM, Mensa J, Zamora L. Efectos secundarios de la zidovudina. En: Gatell JM, Mensa J, Zamora L, editores. *Zidovudina (AZT): balance a los 10 años*. 1ª ed. Barcelona (España): Ediciones Antares, SCP; 1994. p. 71.
173. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS. 1993 revision of the European AIDS surveillance case definition. *Quarterly Report* nº 37, 1993.
174. Centro Nacional de Epidemiología. Nueva definición de caso SIDA para la Vigilancia Epidemiológica. *Bol Epidemiol Microbiol* 1993; 1(5): 81-82.
175. WHO-EC Collaborating Centre on AIDS. AIDS surveillance in Europe. *Quarterly Report* nº31, 1993.
176. Díaz M for The MPTR Study Group. Incidence of tuberculosis in Spain: preliminary results from the Multicenter Project for TB Research (MPTR). *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2 (Supl 2): 200-201.
177. De March P, García A. Tuberculosis y sida 15 años después (1981-1996): nuevas perspectivas. *Med Clin (Barc.)* 1998; 111: 628-634.
178. Doménech JM. *Métodos estadísticos*. UD 1. Descripción de datos cuantitativos. Barcelona: Signo; 1999.

179. Doménech JM. Métodos estadísticos. UD 12. Comparación de varias medias: Análisis de la variancia. Barcelona: Signo; 1998.
180. Abraira V, Pérez de Vargas A. Regresión de Poisson. En: Abraira V, Pérez de Vargas A, editores. Métodos multivariantes en bioestadística. Madrid: Centro de Estudios Ramón Areces; 1996. p. 263-281.
181. Doménech JM, Sarriá A. Análisis multivariante en Ciencias de la Salud: Modelos de Regresión. (UD 15). En: Doménech JM, editor. Análisis de supervivencia. Barcelona: Signo; 1997.
182. Kleinbaum DG. Extension of the Cox Proportional Hazards Model for Time-Dependent Variables. En: Dietz k, Gail M, Krickeberg K, Singer B, editores. Survival analysis: A self-learning text. New York: Springer-Verlag; 1997. p.211-253.
183. Doménech JM, Sarriá A. Análisis multivariante en Ciencias de la Salud: Modelos de Regresión. (UD 16). En: Doménech JM, editor. Modelos de regresión con datos de supervivencia: modelo de riesgos proporcionales de Cox. Barcelona: Signo; 1997.
184. Muñoz A, Hoover DR. Use of cohort studies for evaluating AIDS therapies. En: Finkelstein DM, Schoenfeld DA, editores. AIDS clinical trials: guidelines for design and analysis. New York: John Wiley & Sons; 1995: 423-446.
185. Pallás A, Jiménez J. Diseño de investigaciones en Ciencias de la Salud. UD 2. Diseño de estudios descriptivos: estudios de prevalencia, seguimiento de una cohorte, estudios ecológicos. Barcelona: Signo; 1997.
186. Doménech JM. Métodos estadísticos. UD 7. El modelo de investigación científica: diseño de estudios. Barcelona: Signo; 1998.
187. Knobel H, Serrano C, Hernández P, Pavesi M, Díez A. Aceptación, cumplimiento y tolerancia del tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. An Med Interna(Madrid) 1997; 14(9): 445-449.
188. Moreno C, Huerta I, Lezaun ME, González A, Sola J, Castilla J. Evolución del número de nuevos diagnósticos de infección VIH en Asturias, Navarra y La Rioja. Med Clin(Barc) 2000; 114(17): 653-655.
189. Pérez C, Menéndez MA, Pastor JM, Muro R, Torres J. Características clínico-epidemiológicas de la infección por VIH: experiencia de la unidad de seguimiento del Hospital Militar Central "Gómez Ulla". Med Mil (Esp) 1995; 51(2): 150-155.
190. Alcalde MM, Moreno S. Infección por el VIH en la mujer. En: González-García J, Moreno S, Rubio R, editores. Infección por VIH 1999. Madrid: Ediciones Doyma; 1999. p.11-40.
191. Arrizabalaga J, Resano A, Camino X, Iribarren JA. Enfermedad por citomegalovirus en pacientes con infección por VIH: diagnóstico y tratamiento. En: González-García J, Moreno S, Rubio R, editores. Infección por VIH 1998. Madrid: Ediciones Doyma; 1998. p.101-133.
192. Derouin F, Lepout C, Pueyo S, Morlat P, Letrillart B, Chêne G, *et al*, and ANRS 005/ACTG 154 Trial Group. Predictive value of *toxoplasma gondii* antibody titres on the occurrence of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. AIDS 1996; 10(13): 1.521-1.527.
193. Zufferey J, Sugar A, Rudaz P, Bille J, Glauser MP, Chave JP. Prevalence of latent toxoplasmosis and serological diagnosis of active infection in HIV-positive patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993; 12(8): 591-595.
194. Israelsky D, Chmiel J, Poggensee L, Phair JP, Remington JS. Prevalence of toxoplasma infection in a cohort of homosexual men at risk of AIDS and toxoplasmic encephalitis. J Acquired Immune Defic Syndr 1993; 6 (4): 414-418.
195. Holliman RE. Serological study of the prevalence of toxoplasmosis in asymptomatic patients infected with immunodeficiency virus. Epidemiol Infect 1990; 105(2): 415-418.
196. Diego JA, Fernández J, Sánchez S, Barbado J, Vázquez J. Estudio serológico de la toxoplasmosis en enfermos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Rev Esp Microbiol Cli 1992; 7(9): 436-442.
197. Peña JM, Vázquez JJ. Profilaxis primaria de la toxoplasmosis en los pacientes con infección por VIH. Med Clin(Barc) 1994; 102(16): 621-623.
198. Boto A, Vega D, Gálvez J, Merino D, Creagh R, Pujol E. Prevalencia de infección latente frente a toxoplasma en pacientes con infección VIH. Ann Med Interna 1998; 15(6): 298-300.
199. Castilla J, Gutiérrez-Rodríguez A, Tello O. Sociodemographic predictors and temporal trends of extrapulmonary tuberculosis as an AIDS-defining disease in Spain. AIDS 1995; 9(4): 383-388.

200. Solera J, López E, Serna E, Vergara L, Martínez-Alfaro E, Sáez L. Riesgo de tuberculosis en adictos a drogas por vía parenteral seropositivos frente al virus de la inmunodeficiencia humana: un estudio de cohortes en comunidades para deshabituación de toxicómanos. *Med Clin(Barc)* 1993; 100(19): 725-729.
201. Portu JL, Pérez JR, Arévalo JM, Aldamiz-Etxebarria M, Agud JM, Ayensa C. Prueba de la tuberculina en infección por HIV. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996; 14(2): 90-95.
202. Álvarez M, Godoy P. Prevalencia de la infección tuberculosa y por el VIH en los usuarios de un programa de reducción de riesgos para usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP). *Rev Esp Salud Pública* 1999; 73(3): 375-381.
203. Guelar A, Gatell JM, Verdejo J, Podzamczar D, Lozano L, Aznar E, *et al.* A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV-infected patients. *AIDS* 1993; 7(10): 1.345-1.349.
204. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS, *et al.* A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989; 320(9): 545-550.
205. Moreno S, Baraia-Etxaburu J, Bouza E, Parras F, Pérez-Tascón M, Miralles P, *et al.* Risk of developing tuberculosis among anergic patients infected with HIV. *Ann Intern Med* 1993; 119(3): 194-198.
206. Graham NMH, Nelson KE, Solomon L, Bonds M, Rizzo RT, Scavorro J, *et al.* Prevalence of tuberculin positivity and skin test anergy in HIV-1-seropositive and seronegative intravenous drug users. *JAMA* 1992; 267(3): 369-373.
207. Markowitz N, Hansen NI, Wilcosky TC, Hopewell PC, Glassroth J, Kvale PA, *et al.*, for the Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. Tuberculin and anergy testing in HIV-seropositive and HIV-seronegative persons. *Ann Intern Med* 1993; 119(3): 185-193.
208. Studre P, Rieder H, Bassetti S, Hirschel BJ, Ledergerber B, Malvy D. HIV infection, tuberculosis and tuberculin test in Switzerland: the Swiss HIV Cohort Study. *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126(47): 2.007-2.012.
209. Carpenter CHJ, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, *et al.* Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. Recommendations of an International Panel. *JAMA* 1996; 276(2): 146-154.
210. Moorman AC, Holmberg SD, Marlowe SI, VonBargen JC, Yangco BG, Palella FJ, *et al.*, and the HOPS investigators. Changing condition and treatments in a dynamic cohort of ambulatory HIV patients: the HIV Outpatient Study (HOPS). *Ann Epidemiol* 1999; 9(6): 349-357.
211. Rubio R, Martínez R, Casillas A. Infecciones oportunistas asociadas al SIDA y su tratamiento. En: Costa JR, Damiano A, Rubio R, editores. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: patogenia, diagnóstico y tratamiento. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1991. p. 103-130.
212. Argimón JM, Jiménez J. Estudios descriptivos. En Argimón JM, Jiménez J, editores. Métodos de investigación aplicados a la atención primaria de salud. Barcelona: ediciones Doyma; 1991: p. 49-58.
213. Centro Nacional de Epidemiología. Análisis geográfico del SIDA en España. Registro Nacional de SIDA actualizado a 31 de diciembre de 1996. *Bol Epidemiol Semanal* 1996; 4(37): 313-316.
214. Mayans MV, Maguire A, Miret M, Casabona J. Disproportionate high incidence of invasive cervical cancer as an AIDS-indicative disease among young women in Catalonia, Spain. *Sex Transm Dis* 1999; 26(9): 500-503.
215. Rubio R, Pulido F, Pintado V, Díaz-Mediavilla J, Flores E, Serrano M, *et al.* Linfomas no hodgkinianos asociados al síndrome de la inmunodeficiencia adquirida. Estudio clínico multicéntrico de 77 casos. Grupo Cooperativo SIDA y Tumores de Madrid. *Med Clin (Barc)* 1995; 104(13): 481-486.
216. Pulido F, Peña J, Rubio R, Moreno S, González-Lahoz J, Guijarro C, *et al.* Relapse of tuberculosis after treatment in Human Immunodeficiency Virus-infected patients. *Arch Intern Med* 1997; 157(2): 227-232.
217. Pulido F, Peña JM, Rubio R, González J, Costa JR, Vázquez JJ, *et al.* Factores predictivos del abandono del tratamiento antituberculoso en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Clin Esp* 1997; 197(3): 163-166.
218. Pulido F, Peña JM. Tuberculosis e infección por el VIH. En: González-García J, Moreno S, Rubio R, editores. Infección por VIH 1998. Madrid: Ediciones Doyma; 1998. p.135-163.
219. Luft B, Remington J. AIDA Commentary. Toxoplasmic encephalitis. *J Infect Dis* 1988; 157(1): 1-6.

220. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck M. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996; 22(2): 268-275.
221. Kovacs J, Masur H. *Pneumocystis carinii* pneumonia: therapy and prophylaxis. *J Infect Dis* 1988; 158(1): 254-259.
222. Girard PM, Landman R, Gaudebout C, Lepretre A, Lottin P, Michon C. Prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia relapse by pentamidine aerosol in zidovudine treated AIDS patients. *Lancet* 1989; 1(8651): 1.348-1.353.
223. Moorman AC, VonBargen JC, Palella FJ, Holmberg SD, and the HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. *Pneumocystis carinii* pneumonia incidence and chemoprophylaxis failure in ambulatory HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 19(2): 182-188.
224. Laine L. The natural history of esophageal candidiasis after successful treatment in patients with AIDS. *Gastroenterology* 1994; 107(3): 744-755.
225. Argimón JM, Jiménez J. Medidas de frecuencia. En Argimón JM, Jiménez J, editores. Métodos de investigación aplicados a la atención primaria de salud. Barcelona: ediciones Doyma; 1991: p. 205-211.
226. Lavange LM, Keyes LL, Koch GG, Margolis PA. Application of sample survey methods for modelling ratios to incidence densities. *Statist Med* 1994; 13(1): 343-355.
227. Knobel F, Guelar A. Adherencia: cómo medirla y mejorarla. En: González-García J, Moreno S, Rubio R, editores. Infección por VIH 1999. Madrid: Ediciones Doyma; 1999: p.221-246.
228. Haubrich RH, Little SJ, Currier JS, Forthal DN, Kemper CA, Beall CN, *et al*, and the California Collaborative Treatment Group. The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. *AIDS* 1999; 13(9): 1.099-1.107.
229. Gil V, Pineda M, Martínez JL, Belda J, Santos ML, Merino J. Validez de 6 métodos indirectos para valorar el cumplimiento terapéutico en hipertensión arterial. *Med Clin(Barc)* 1994; 102(14): 532-536.
230. Graham NMH, Zeger SL, Kuo V, Jacobson LP, Vermund SH, Phair JP, *et al*, and the Multicenter AIDS Cohort Study. Zidovudine use in AIDS-free HIV-1 seropositive homosexual men in the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS), 1987-1989. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4(3): 267-276.
231. Muma RD, Ross MW, Parcel GS, Pollard RB. Zidovudine adherence among individuals with HIV infection. *AIDS Care* 1995; 7(4): 439-447.
232. Samet JH, Libman H, Steger KA, Dhawan RK, Chen J, Shevitz AH, *et al*. Compliance with zidovudine therapy in patients infected with Human Immunodeficiency Virus, type 1: a cross-sectional study in a Municipal Hospital Clinic. *Am J Med* 1992; 92(5): 495-501.
233. Eldred LJ, Wu AW, Chaisson RE, Moore RD. Adherence to antiretroviral and *Pneumocystis* prophylaxis in HIV disease. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 18(2): 117-125.
234. Prins M, Veugelers PJ, for the European Seroconverter Study and 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(5): 621-631.
235. Phillips AN, Sabin CA, Elford J, Boffill M, Janossy G, Lee CA. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) risk in recent and long standing human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected patients with similar CD4 lymphocyte counts. *Am J Epidemiol* 1993; 138 (10): 870-878.
236. Weiss PJ, Wallace MR, Olson PE, Rossetti R. Changes in the mix of AIDS-defining conditions. *N Engl J Med* 1993; 329(26): 1.962.
237. Stevens DA, Greene SI, Lang OS. Thrush can be prevented in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome and the Acquired Immunodeficiency Syndrome-Related Complex: randomized, double-blind, placebo-controlled study of 100-mg oral fluconazol daily. *Arch Intern Med* 1991; 151(12): 2.458-2.464.
238. Parente F, Ardizzone S, Cernuschi M, Antimori S, Esposito R, Moroni M, *et al*. Prevention of symptomatic recurrences of esophageal candidiasis in AIDS patients after the first episode: a prospective open study. *Am J Gastroenterol* 1994; 89(3): 416-420.
239. Torres RA, Barr M, Thorn M, Gregory G, Kiely S, Chanin E, *et al*. Randomized trial of dapsone and aerosolized pentamidine for the prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis. *Am J Med* 1993; 95(6): 573-583.

240. Hardy WD, Feinberg J, Finkelstein DM, Power ME, He W, Kaczka C, *et al*, for the AIDS Clinical Trials Group. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327(26): 1.842-1.848.
241. Saah AJ, Hoover DR, Peng Y, Pair JP, Visscher B, Kingsley LA, for the Multicenter AIDS Cohort Study. Predictors for failure of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis. *JAMA* 1995; 273(15): 1.197-1.202.
242. Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Hohnson WD. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 1993; 342(8866): 268-272.
243. Moreno S, Miralles P, Díaz MD, Baraia J, Padilla B, Berenguer J, *et al*. Isoniazid preventive therapy in human immunodeficiency virus-infected persons. *Arch Intern Med* 1997; 157(15): 1.729-1.734.
244. Carr A, Tindall B, Brew BJ, Marriot DJ, Harkness JL, Penny R, *et al*. Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1992; 117(2): 106-111.
245. Oksenhendler E, Carreau I, Tournerie C, Azihary M, Carbon C, Aboulker JP. *Toxoplasma gondii* infection in advanced HIV infection. *AIDS* 1994; 8(4): 483-487.
246. Horsburgh RC, Hanson DL, Jones JL, Thompson SE. Protection from *Mycobacterium avium complex* disease in human immunodeficiency virus-infected persons with a history of tuberculosis. *J Infect Dis* 1996; 174 (6): 1.212-1.217.
247. Rubio R, Moreno S, Pulido F, Medina M, Jeréz B, Sanz M, *et al*. Disseminated *Mycobacterium Avium Complex* disease in HIV-infected patients with previous tuberculosis: a case-control study. 37th Interscience Conference and Antimicrobiol Agents and Chemotherapy (CAAC). Toronto, sep 28, 1997; abstract I-220.
248. Beral V, Peterman TA, Berkelman RL, Jffe HW. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection?. *Lancet* 1990; 335(8682): 123-128.
249. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, *et al*. Identification of Herpesvirus-Like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's Sarcoma. *Science* 1994; 266(5192): 1.865-1.869.
250. Glesby MJ, Hoover DR, Weng S, Graham NMH, Phair JP, Detels R, *et al*. Use of antiherpes drugs and the risk of Kaposi's sarcoma: data from the Multicenter AIDS Cohort Study. *J Infect Dis* 1996; 173(6): 1.477-1.480.
251. Podzamczar D, Clotet B, Bolao F, Villa S. Tratamiento del sarcoma de Kaposi. En: Podzamczar D, Clotet B, Mitsuyasu RT (editores). *Sarcoma de Kaposi: epidemiología, patogenia, clínica y tratamiento*. Madrid: ENE; 1992: p.88-103.
252. Portegies P. Review of antiretroviral therapy in the prevention of HIV-related AIDS dementia complex (ADC). *Drugs* 1995; 49(Supl 1): 25-31.
253. Manabe YC, Clark DP, Moore RD, Lumadue JA, Dahlman HR, Belitsos PC, *et al*. Cryptosporidiosis in patients with AIDS: correlates of disease and survival. *Clin Infect Dis* 1998; 27(3): 536-542.
254. Águila C. Criptosporidiosis y microsporidiosis. En Soriano V, González-Lahoz J, editores. *Manual del SIDA*. 2^o edición. Madrid: IDEPSA ; 1997: p.417-437.
255. Petruckevitch A, Del Amo J, Phillips AN, Johnson AM, Stephenson J, Desmond N, *et al*. Disease progression and survival following specific AIDS-defining conditions: a retrospective cohort study of 2.048 HIV-infected persons in London. *AIDS* 1998; 12(9): 1.007-1.013.
256. Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD. Race, sex, drug use, and progression of Human Immunodeficiency Virus disease. *N Engl J Med* 1995; 333(12): 751-756.
257. Mocroft AJ, Lundgren JD, Monforte AD, Ledergerber B, Barton SE, Vella S, *et al*, for the AIDS in Europe Study Group. Survival of AIDS patients according to type of AIDS-defining event. *Int J Epidemiol* 1997; 28(2): 400-407.
258. Caylà JA, Artazcoz L, Iglesias B, Jansà JM, Plasència A. Epidemiología del síndrome de inmunodeficiencia adquirida en Barcelona (1981-1991) (I). Estudio de mortalidad y de supervivencia. *Med Clin (Barc)* 1994; 102(4): 129-135.
259. Friedland GH, Saltzman B, Vilen J, Freeman K, Schragger LK, Klein RS. Survival differences in patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4(2): 144-153.

260. Rothenberg R, Woelfel M, Stoneburner R, Milberg J, Parker R, Truman B. Survival with the Acquired Immunodeficiency Syndrome: experience with 5.833 cases in New York City. *N Engl J Med* 1987; 317(21): 1.297-1.302.
261. Chêne G, Easterbrook PJ, Juszczak E, Yu LM, Pocock SJ, Gazzard BG. Long-term survival with advanced immunodeficiency. *AIDS* 1997; 11(2): 209-216.
262. Martínez ML, Laguna F, Adrados M, Gazapo E, García C, González JM. Descripción y análisis de supervivencia de 401 casos de SIDA en Madrid. *Rev Clin Esp* 1992; 190(1): 14-17.
263. Saiz E, Castilla V, Plaza JM, Benito AM, Martín MM, Pastor M, *et al.* Influencia del tratamiento con zidovudina y de la profilaxis contra *Pneumocystis carinii* en la historia natural de los enfermos con infección VIH. *An Med Interna* 1998; 115(3): 132-137.
264. Miralles R, Garcés JM, Gallén M, Gutierrez-Cebolladas J, Torné J, López-Colomé JL, *et al.* Síndrome de inmunodeficiencia adquirida: estudio descriptivo y análisis de la supervivencia en 73 casos. *Med Clin (Barc)* 1990; 94(11): 401-405.
265. Herrero JA, Sánchez MD, Palenque E, Medina P, Sánchez JL, Rubio R, *et al.* Infección diseminada por *Mycobacterium avium-intracellulare* en pacientes con sida. *Med Clin (Barc)* 1993; 100(5): 171-173.
266. Jacobson MA, Hopewell PC, Yajko DM, Hadley WK, Lazarus E, Mohanty PK, *et al.* Natural history of disseminated *Mycobacterium avium complex* infection in AIDS. *J Infect Dis* 1991; 164(5): 994-998.
267. Lundgren JD, Barton SE, Katlama C, Ledergerber B, González-Lahoz J, Pnching AJ, *et al.*, for the Multicenter Study Group on AIDS in Europe. Changes in survival over time after a first episode on *Pneumocystis carinii* for european patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Arch Intern Med* 1995; 155(8): 822-828.
268. Casabona J, Salas T, Salinas R. Trends and survival in AIDS-associated malignancies. *Eur J Cancer* 1993; 294(6): 877-881.
269. Martínez JT, Podzamczar D, Rufí G, Bolao F, Pérez JL, Gudiol F. Enfermedad por citomegalovirus en pacientes afectados del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. A propósito de 63 episodios. *Med Clin (Barc)* 1993; 100(2): 41-45.
270. Brodt HR, Kamps BS, Helm EB, Schöfer H, Mitrou P. Kaposi's sarcoma in HIV infection: impact on opportunistic infections and survival. *AIDS* 1998; 12(12): 1.475-1.481.
271. Hanson DL, Horsburgh CR, Fann SA, Havlik JA, Thompson III SE. Survival prognosis of HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6(6): 624-629.
272. Chaisson RE, Gallant JE, Keruly JC, Moore RD. Impact of opportunistic disease on survival in patients with HIV infection. *AIDS* 1998; 12(1): 29-33.
273. Casari S, Donisi A, Parainfo G, Tomasoni D, Palvarini L, Nasta P, *et al.* Prognostic factors correlated with survival in AIDS patients. *Eur J Epidemiol* 1999; 15(8): 691-698.
274. Sha BE, Benson CA, Pottage JC, Urbanski PA, Daugherty SR, Kessler HA. HIV infection in woman: an observational study of clinical characteristics, disease progression, and survival for a cohort of woman in Chicago. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 8(5): 486-495.
275. Pehrson P, Lindbäck S, Lidman C, Gaines H, Giesecke J. Longer survival after HIV infection for injecting drug users than for homosexual men: implications for immunology. *AIDS* 1997; 11(8): 1.007-1.012.
276. Spijkerman IJB, Prins A, Coutinho RA. Longer survival after HIV infection for injecting drug users than for homosexual men?. *AIDS* 1998; 12(3): 323-324.
277. Moore RD, Keruly J, Richman DD, Creagh-Kirk T, Chaisson RE. Natural history of advanced HIV disease in patients treated with zidovudine. The Zidovudine Epidemiology Study Group. *AIDS* 1992; 6(7): 671-677.
278. Spruance SL, Pavia AT, Peterson D, Berry A, Pollard R, Patterson TF, *et al.* Didanosine compared with continuation of zidovudine in HIV-infected patients with signs of clinical deterioration while receiving zidovudine. A randomized, double-blind clinical trial. *Ann Intern Med* 1994; 120(5): 360-368.
279. Fischl MA, Stanley K, Collier AC, Arduino JM, Stein DS, Feinberg JE, *et al.*, and the NIAID AIDS Trials Group. Combination and monotherapy with zidovudine and zalcitabine in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med* 1995; 122(1): 24-32.

280. Gatell JM, González-Lahoz J, Clotet B, Antunes F, Kasparova L, Gil-Aguado A, *et al*, and the ddI Iberian Study Group. Switching from zidovudine to didanosine in patients with symptomatic HIV infection no disease progression. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 12(3): 249-258.
281. Huang H, Chmiel JS, Detels R, Hoover DR, Muñoz A. Factors associated with survival following secondary AIDS: 1988 to 1995. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 18(5): 495-504.
282. Saravolatz LD, Winslow DL, Collins G, Hodges JS, Pettinelli C, Stein DS, *et al*. Zidovudine alone or in combination with didanosine or zalcitabine in HIV-infected patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome or fewer than 200 CD4 cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996; 335(15): 1.099-1.106.
283. Hamilton JD, Hartigan PM, Simberkoff MS, Day PL, Diamond GR, Dickinson GM, *et al*, and the Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS Treatment. A controlled trial of early vs. late treatment with zidovudine in symptomatic Human Immunodeficiency Virus infection. *N Eng J Med* 1992; 326(7): 437-443.
284. Veugelers PJ, Page KA, Tindall B, Schechter MT, Moss AR, Winkelstein WW, *et al*. Determinants of HIV disease progression among homosexual men registered in the Tricontinental Seroconverter Study. *Am J Epidemiol* 1994; 140(8): 747-758.
285. CAESAR Coordinating Committee. Randomized trial of addition of lamivudine or lamivudine plus loviride to zidovudine-containing regimens for patients with HIV-1 infection: the CAESAR trial. *Lancet* 1997; 349(9063): 1.413-1.421.

XI

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS UTILIZADOS EN EL TEXTO

ANOVA	Análisis de la variancia
anti-NPC	Profilaxis frente al <i>Pneumocystis carinii</i>
CAM	Comunidad Autónoma de Madrid
CDC	Centers for Disease Control
CMV	Citomegalovirus
D4T o d4T	Estavudina
DDC	Zalcitabina
DDI	Didanosina
DE	Desviación estándar
Dif	Diferencia
Hmx	Homosexual/bisexual
Htx	Heterosexual/es
IC	Intervalo de confianza
LCP	Linfoma cerebral primario
LMP	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
LNH	Linfoma no Hodgkin
MAC	<i>Mycobacterium avium complex</i>
MACS	Multicenter AIDS Cohort Study
Md	Mediana
N o n	Número de casos o eventos
NPC	Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>
ns	No significativo estadísticamente
p	Nivel de significación estadística
p.	Página
p. ej.	Por ejemplo
P ₂₅₋₇₅	Percentiles 25 y 75
P ₅₋₉₅	Percentiles 5 y 95
Pacientes/año	Número de pacientes expuestos por año
RR	Riesgo relativo o razón de riesgos
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SK	Sarcoma de Kaposi

SNC	Sistema nervioso central
3TC	Lamivudina
TARGA	Tratamiento antirretroviral de gran actividad
UDVP	Usuarios de drogas por vía parenteral
UI	Unidades internacionales
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VIH/SIDA	Infección por el VIH y/o SIDA
vs.	<i>Versus</i>
\bar{x}	Media aritmética
χ^2	Test de ji-cuadrado
χ^2_{TL}	Test de tendencia lineal de Mantel-Haenszel
ZDV	Zidovudina