

Efecto de diferentes variables sociodemográficas en la progresión de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en una cohorte de usuarios de drogas

Isabel Hurtado^{a,b} / Idefonso Hernández-Aguado^{a,c} / Inmaculada Ferreros^{a,b} / Blanca Lumbreras^{a,c} / Santiago Pérez-Hoyos^{a,b,d}

^aCIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Valencia, España; ^bUnitat d'Epidemiologia i Estadística, Escola Valenciana d'Estudis en Salut (EVES), Valencia, España; ^cDepartamento Salud Pública, Universidad Miguel Hernández de Alicante, Alicante, España; ^dDepartamento de Enfermería Comunitaria, Medicina Preventiva y Salud Pública e Historia de la Ciencia, Universidad de Alicante, Alicante, España.

(Effect of distinct sociodemographic variables on progression of HIV infection in a cohort of drug users)

Resumen

Objetivos: Analizar si la efectividad de la terapia antirretroviral combinada (cART) en la progresión a sida y muerte se ve afectada por diferencias sociodemográficas en una cohorte de usuarios de drogas intravenosas, infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Métodos: Se analiza la cohorte formada por 3.122 VIH+ identificados en los Centros de Información y Prevención del sida de la Comunidad Valenciana, con un seguimiento posterior en 1.876. Se calcula la progresión a sida y muerte desde la seroconversión por medio de curvas de Kaplan-Meier en función de las variables sociodemográficas (edad, sexo, estudios, estado civil y tiempo desde la primera inyección). Posteriormente, se ajustan modelos de regresión de Cox.

Resultados: No se observaron diferencias significativas para las variables consideradas al evaluar el tiempo hasta la aparición de sida. Al evaluar la supervivencia se encuentra un exceso de mortalidad entre los sujetos para los que se dispone de seguimiento (*hazard ratio* [HR] = 1,35; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,20-1,54). En los individuos sin seguimiento se observa una disminución del riesgo de muerte en los que tienen estudios secundarios (HR = 0,51; IC95%: 0,35-0,74) y universitarios (HR = 0,41; IC95%: 0,18-0,93), frente a aquellos sin estudios. En los individuos en que se ha efectuado el seguimiento, las diferencias se atenúan y pierden la significación en los sujetos con estudios secundarios (HR = 0,92; IC95%: 0,72-1,19) y universitarios (HR = 0,62; IC95%: 0,35-1,11).

Conclusiones: El exceso de mortalidad encontrado en sujetos de niveles educativos bajos, sobre todo entre los que no acudieron al sistema sanitario en los momentos iniciales de haber sido identificado como VIH+, refuerza la necesidad

de efectuar intervenciones que favorezcan el acceso al sistema sanitario, sobre todo entre los socialmente más desfavorecidos.

Palabras clave: VIH. Muerte. Usuarios de drogas inyectadas. Cohorte. Diferencias sociodemográficas.

Abstract

Objective: To analyze whether the effectiveness of combined antiretroviral therapy in delaying progression to AIDS and death is affected by social inequities in a cohort of HIV-positive injecting drug users (IDUs).

Methods: A cohort of 3,122 HIV-positive IDUs identified in the AIDS Information and Prevention Centers of the autonomous region of Valencia was analyzed, with further follow-up in 1,876. Progression to AIDS and death after seroconversion were calculated by Kaplan-Meier estimation according to sociodemographic variables (age, sex, education, marital status, length of addiction). Cox regression models were also fitted.

Results: No significant differences were observed according to the variables considered when analyzing time to AIDS development. Evaluation of survival time revealed that individuals with further follow-up showed an excess of mortality (HR = 1.35; 95%CI: 0.20-1.54). For individuals without follow-up, mortality risk was reduced in those with secondary school education (HR = 0.51; 95%CI: 0.35-0.74) and with university education (HR = 0.41; 95%CI: 0.18-0.93) compared with those with no education. When individuals with follow-up were analyzed, the differences lost significance for those with secondary school education (HR = 0.92; 95%CI: 0.72-1.19) and university education (HR = 0.62; 95%CI: 0.35-1.11).

Conclusions: The mortality excess found in IDUs with lower educational levels, especially among those not seeking healthcare in the initial period after being identified as HIV-positive, highlights the need for interventions aimed at facilitating access to health systems, especially among the socially disadvantaged.

Key words: HIV. Death. Injecting drug users. Cohort. Sociodemographic differences.

Correspondencia: Isabel Hurtado Navarro.
Unitat d'Epidemiologia i Estadística.
Escola Valenciana d'Estudis en Salut (EVES).
Juan de Garay, 21. 46017 Valencia. España.
Correo electrónico: hurtado_isa@gva.es

Recibido: 16 de julio de 2007.

Aceptado: 15 de noviembre de 2007.

Introducción

El patrón de la mortalidad y de la incidencia del sida cambió de forma radical tras la aparición en los países desarrollados de la terapia antirretroviral combinada (cART) para el tratamiento de las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹⁻³. Hay resultados contradictorios sobre la asociación entre variables sociodemográficas, la efectividad de los tratamientos y la evolución de la infección por el VIH. En algunas cohortes se muestra que tener un estatus socioeconómico y cultural bajo se asocia con una mayor mortalidad por sida⁴⁻⁶. Por el contrario, otros estudios concluyen que pertenecer a un grupo con bajo estatus no influye en la evolución de la enfermedad ni en la mortalidad^{7,8}. Conocer el estatus social de los sujetos es complejo, y en salud pública se ha usado el nivel de estudios como un buen indicador para medir las desigualdades sociales⁹.

Los usuarios de drogas intravenosas (UDI) son una población que se caracteriza por tener una vida asociada con condiciones precarias, que en numerosas ocasiones raya la marginalidad. A pesar de ello, las diferencias de comportamiento por cuestiones sociales de origen, sobre todo relacionadas con el nivel educativo, pueden relacionarse con un acceso diferente a los tratamientos¹⁰⁻¹³. Por otra parte, las diferencias en la progresión de la infección por sexo¹⁴ pueden modificarse al tener en cuenta las diferencias sociales entre los UDI hombres y mujeres.

En nuestro entorno disponemos de la cohorte de UDI prevalentes reclutada en los Centros de Información y Prevención del Sida (CIPS) de la Comunidad Valenciana, a la que se ha imputado la fecha de seroconversión¹⁵ siguiendo las pautas utilizadas por otras cohortes^{16,17}. En el presente estudio se propone analizar si la efectividad de la cART para retrasar la aparición del sida y la mortalidad se ve afectada por algunas características sociodemográficas en una cohorte de UDI prevalentes con infección por el VIH.

Sujetos y método

Se utiliza información proveniente de los UDI infectados por el VIH, identificados en los tres CIPS de la Comunidad Valenciana, situados en las ciudades de Alicante, Castellón y Valencia. Los CIPS se abrieron al público a finales de 1987 y a ellos acuden los sujetos, de forma espontánea o remitidos desde otras instituciones, que sospechan pueden haber contraído el VIH. En esos centros se realiza la determinación de los anticuerpos del VIH de forma anónima, confidencial y gratuita. Además, por medio de una entrevista se recoge

información sobre las prácticas de riesgo y las características sociodemográficas. La estructura y el funcionamiento de estos centros están ampliamente explicados en otras publicaciones¹⁸⁻²⁰.

Desde su apertura hasta junio de 1996 se identificaron 3.122 UDI con infección por el VIH en los tres CIPS considerados. Se clasifica a un sujeto como infectado cuando en su primer contacto con el CIPS el resultado de la prueba es positivo para el VIH. De 1.876 (60%) individuos se dispone de seguimiento en alguna visita posterior al CIPS o a diferentes hospitales, donde se recoge información del estado inmunitario (linfocitos CD4 y carga viral), así como de las enfermedades diagnósticas de sida, y si fallece en el hospital. De los otros 1.246 sujetos sólo se dispone de la información de la primera visita al centro.

Para todos ellos se imputa una fecha de seroconversión. El método utilizado para llevarla a cabo está desarrollado en varios artículos^{15,21}. Brevemente, para los sujetos con información de CD4 se imputa la fecha de seroconversión a partir de un modelo de progresión desde la infección hasta un determinado porcentaje de CD4. Para los sujetos sin información de CD4 se imputa la fecha de seroconversión a partir de la densidad de incidencia de infección por el VIH.

Anualmente se efectúa un cruce con el registro de mortalidad de la Comunidad Valenciana para conocer el estatus vital. El último cruce de mortalidad se realizó con los datos disponibles hasta diciembre de 2004. A partir de las características sociodemográficas recogidas en el momento del primer contacto con el centro se dispone de datos sobre el sexo, la edad y el nivel de estudios, categorizado en 5 grupos: sin estudios, estudios primarios, estudios secundarios, estudios universitarios y desconocido. Asimismo, se recogen datos sobre el estado civil (soltero, casado, viudo/separado/divorciado y desconocido) y el tiempo transcurrido desde la primera inyección, categorizado en 3 grupos: < 3, 3-10 y > 10 años de consumo.

El calendario se divide en períodos según la disponibilidad de las terapias: en la era pre-cART, antes de la disponibilidad de ésta, y en la era post-cART, a partir de 1997, cuando el uso de la terapia está extendido en los sujetos infectados por el VIH.

Tanto para el grupo de seguimiento como para el de sujetos sin seguimiento se analiza el tiempo desde la seroconversión hasta la muerte, asumiendo que los sujetos están vivos si no se encuentran en el registro y, por tanto, se censura el seguimiento hasta diciembre de 2004. Para el tiempo de evolución a sida sólo se considera la subcohorte de sujetos seguidos, censurando en la fecha del último contacto para los sujetos que no desarrollan la enfermedad.

Para el cálculo de la progresión a sida y muerte se utiliza el modelo de Kaplan-Meier, con entrada retrasada desde la seroconversión imputada hasta el mo-

mento de entrada en la cohorte. Para el ajuste de las curvas en función de las diferentes variables sociodemográficas se utilizan modelos de Cox. Para evaluar las diferencias según la disponibilidad de terapias se introduce el período de calendario como variable dependiente del tiempo. Se introducen interacciones de las variables sociodemográficas y el calendario para evaluar los efectos diferenciales en función de las características de los sujetos de las cohortes. Los análisis se llevan a cabo utilizando el programa STATA 9.0.

Resultados

Tres cuartas partes de los 1.876 sujetos con seguimiento de la cohorte son hombres; un 73% no tiene estudios o tiene estudios primarios, y los que tienen estudios universitarios representan únicamente un 2%. Un 57% lleva entre 3 y 10 años consumiendo drogas inyectadas cuando acuden por primera vez a los CIPS, y sólo el 13% llevan menos de 3 años. La edad promedio en la primera visita se sitúa en torno a los 27,44 años (tabla 1). Durante el seguimiento, 762 (41%) desarrollaron sida, con un tiempo mediano de incubación

de 9,27 años, y 750 (40%) fallecieron durante el período de estudio. El tiempo mediano de seguimiento es de 12,91 años desde la seroconversión.

No se encuentran diferencias en las características entre los sujetos que sólo acuden una vez a los CIPS. Así, de los 1.246 sujetos de la cohorte para los que no se dispone de seguimiento, el 75% son hombres y un 70% no tiene estudios o tiene estudios primarios, con un porcentaje de estudios universitarios reducido, como ocurre con el grupo de seguimiento (3%). En cuanto al tiempo desde la primera inyección en la primera visita, los porcentajes son similares a los observados en el grupo de seguimiento: un 56% lleva entre 3 y 10 años y sólo el 13% lleva menos de 3 años. La edad promedio en la primera visita se sitúa en torno a los 27,76 años, y 383 (31%) fallecieron durante el período de estudio (tabla 1).

Al evaluar la progresión a sida según las diferentes variables sociodemográficas no se observan diferencias estadísticamente significativas según el nivel de estudios, el tiempo desde la primera inyección ni el estado civil. En cuanto al sexo se apuntan diferencias, aunque no son significativas. Al analizar el tiempo libre de sida según el período de calendario, a partir de 1998 se observa un alargamiento de los tiempos de incubación.

Tabla 1. Características sociodemográficas de los UDI que acuden a los CIPS de la Comunidad Valenciana (1987-1996)

	Grupo con seguimiento			Grupo sin seguimiento		
	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total
	1.408 (75%)	468 (25%)	1.876	939 (75%)	307 (25%)	1.246
Nivel de estudios						
Sin estudios	300 (21%)	66 (14%)	366 (19%)	210 (23%)	49 (16%)	259 (21%)
Primarios	773 (55%)	237 (51%)	1.010 (54%)	469 (50%)	144 (47%)	613 (49%)
Secundarios	182 (13%)	109 (23%)	291 (16%)	125 (13%)	63 (20%)	188 (15%)
Universitarios	24 (2%)	12 (3%)	36 (2%)	22 (2%)	12 (4%)	34 (3%)
Desconocido	129 (9%)	44 (9%)	173 (9%)	113 (12%)	39 (13%)	152 (12%)
Estado civil						
Soltero	1.007 (71%)	268 (57%)	1.275 (68%)	662 (71%)	194 (63%)	856 (69%)
Casado	240 (17%)	87 (18%)	327 (17%)	154 (16%)	47 (15%)	201 (16%)
Separado	154 (11%)	111 (24%)	265 (14%)	106 (11%)	62 (21%)	168 (13%)
Desconocido	7 (1%)	2 (1%)	9 (1%)	17 (2%)	4 (1%)	21 (2%)
Tiempo desde la primera inyección						
< 3 años	163 (12%)	85 (18%)	248 (13%)	102 (11%)	57 (19%)	159 (13%)
3-10 años	793 (56%)	274 (59%)	1067 (57%)	536 (57%)	161 (52%)	697 (56%)
> 10 años	452 (32%)	109 (23%)	561 (30%)	301 (32%)	89 (29%)	390 (31%)
Edad en el momento del diagnóstico del VIH, años (mediana)	27,63	26,62	27,43	28,14	26,25	27,76
Sida	588 (77%)	174 (23%)	762 (41%)			
Muerte	601 (80%)	149 (20%)	750 (40%)	307 (33%)	76 (25%)	383 (31%)
Tiempo de riesgo de sida	11.031,46					
Tiempo de riesgo de muerte	18.445,28	12.293,14				

CIPS: Centro de Información y Prevención del Sida; UDI: usuario de drogas intravenosas; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 2. Efecto de las características sociodemográficas en la progresión de la infección a sida y muerte desde la seroconversión

	Sida				Muerte			
	Grupo con seguimiento HR (IC95%)	p	Total HR (IC95%)	p	Grupo con seguimiento HR (IC95%)	p	Grupo sin seguimiento HR (IC95%)	p
Período de calendario								
Pre-cART	1		1		1		1	
Era cART	0,53 (0,42-0,66)	0,000	0,55 (0,46-67)	0,000	0,43 (0,35-0,54)	0,000	0,84 (0,56-1,26)	0,405
Nivel de estudios								
Sin estudios	1		1		1		1	
Primarios	0,94 (0,78-1,12)	0,483	1,03 (0,89-1,20)	0,641	1,07 (88-1,29)	0,474	0,95 (0,74-1,22)	0,719
Secundarios	0,91 (0,71-1,16)	0,447	0,76 (0,61-93)	0,008	0,92 (0,72-1,19)	0,546	0,51 (0,35-0,74)	0,001
Universitarios	0,68 (,37-1,23)	0,205	0,54 (0,34-88)	0,013	0,62 (0,35-1,11)	0,109	0,41(0,18-0,93)	0,034
Desconocido	0,98 (0,73-1,31)	0,882	0,93 (0,74-1,16)	0,523	0,96 (0,72-1,28)	0,795	0,88 (0,62-1,26)	0,499
Edad	1,03 (1,02-1,05)	0,000	1,05 (1,04-1,07)	0,000	1,06 (1,05-1,08)	0,000	1,04 (1,02-1,07)	0,000
Sexo								
Hombre	1		1		1		1	
Mujer	0,89 (0,75-1,06)	0,145	0,75 (0,64-0,87)	0,000	0,73 (0,61-0,87)	0,001	0,77 (0,60-0,99)	0,048

cART: terapia antirretroviral combinada; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Tras el ajuste de un modelo de Cox multivariante para el tiempo libre de sida se pone de manifiesto la reducción del riesgo de sida en los períodos post-cART (*hazard ratio* [HR] = 0,53; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,42-0,66). En este modelo sólo se observa un aumento del riesgo con la edad, pero ninguna asociación con el resto de variables sociodemográficas. No se encuentra interacción de las variables sociales y el período de calendario.

En cuanto al riesgo de muerte, se observa una asociación entre el nivel de estudios y la mortalidad (tabla 2), con un menor riesgo entre los que tienen estudios secundarios o universitarios frente a los que no tienen estudios. También se observan diferencias en cuanto a la edad, el sexo y el período de calendario, pero no respecto al tiempo desde la primera inyección. No se observan interacciones de las variables sociodemográficas y el calendario.

Si se restringe el análisis a los sujetos para quienes se dispone de seguimiento, las diferencias observadas en cuanto al nivel de estudios se atenúan y pierden la significación, con una HR de 0,92 (IC95%: 0,72-1,19) y de 0,62 (IC95%: 0,35-1,11) para los sujetos con estudios secundarios y universitarios, respectivamente. Por el contrario, en los no seguidos se observa un patrón similar al de toda la muestra, con una HR significativa de 0,51 (IC95%: 0,35-0,74) y de 0,41 (IC95%: 0,18-0,93) en los sujetos con nivel de estudios secundarios y universitarios, respectivamente. En ambos casos se mantienen las diferencias por edad y sexo. Sin embargo, en el caso de los no seguidos, si bien en la era cART se observa un menor riesgo, éste no es significativo (HR = 0,84; IC95%: 0,56-1,26). Al

efectuar un modelo conjunto se encuentra un exceso de mortalidad entre los sujetos para los que se dispone de seguimiento (HR = 1,35; IC95%: 0,20-1,54).

Discusión

El principal objetivo del presente estudio es valorar si las diferencias sociodemográficas en el momento de conocer el estado serológico frente al VIH entre los UDI que acuden a los CIPS de la Comunidad Valenciana afectaba a la progresión de la infección. No se observa una evolución diferente a sida si se compara a los sujetos según el nivel de estudios o según el tiempo desde la primera inyección en el momento del primer contacto con el centro. Sin embargo, al igual que los datos observados en otros estudios^{22,23}, éstos indican que las mujeres tienen un menor riesgo de desarrollar la enfermedad, aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas, sin encontrar diferencias en este efecto antes y después de la introducción de la cART.

Al analizar el riesgo de muerte se observan diferencias en cuanto al nivel de estudios, de manera que los sujetos con un nivel de estudios más alto tienen un menor riesgo de muerte, como ocurre en la población general⁵ o en cohortes de UDI^{4,24,25}. Sin embargo, al analizar por separado a los grupos con o sin seguimiento, las diferencias de riesgo de muerte en el primero no son tan notables como en el segundo, en el que sí se encuentran diferencias significativas. Una posible explicación de esta reducción del efecto es que las dife-

rencias en la progresión a muerte según el nivel de estudios se minimizan en el momento en que los sujetos contactan con el sistema sanitario. Sin embargo, entre los sujetos que no vuelven a contactar con los CIPS y retrasan su contacto con el sistema sanitario parece que sus estrategias de afrontamiento y manejo de la enfermedad son mejores en los que poseen un nivel de estudios mayor.

Se realizó un análisis para valorar si hay diferencias entre las personas con y sin seguimiento, pero no las hay en cuanto a sus características sociodemográficas en el momento de su primer contacto con el CIPS. No obstante, los sujetos en que se efectuó el seguimiento tienen mayor riesgo de morir, tal vez debido a que tienen un peor estado de salud que, probablemente, se asocia con un contacto más temprano con el sistema sanitario. Asimismo, se observa un porcentaje ligeramente más elevado de muertes por causas hepáticas y más bajo por tumores que en los sujetos sin seguimiento.

Como ocurre en estudios semejantes^{22,26-28}, la introducción de la cART se muestra efectiva a partir de 1997, tanto en la progresión a sida como a muerte en los sujetos con seguimiento. Para las personas de quienes no se dispone de seguimiento, la efectividad de la introducción de la cART no es tan evidente, lo que sugiere que la falta de contacto con el sistema implica no beneficiarse de los tratamientos disponibles.

Como se ha mencionado, las diferencias encontradas entre los hombres y las mujeres para el riesgo de mortalidad también se encuentran en la cohorte de seroconvertidores de nuestro país²². Así, a pesar de que en un trabajo llevado a cabo en el CIPS de Valencia¹⁸ se puso de manifiesto que las mujeres tienen mayor riesgo de infectarse por el VIH, éstas tienen un menor riesgo de morir que los hombres. Ello podría deberse a una actitud diferente ante la infección en el sentido de tener un mejor cumplimiento del tratamiento²⁹ o de mantener un contacto más adecuado con el sistema de salud. Estas diferencias también se producen en la población general²⁵, ya que se sabe que las mujeres actúan de forma diferente que los hombres frente a la enfermedad y utilizan más el sistema sanitario^{30,31}.

Hay algunas limitaciones en el presente estudio, como son la ausencia de información del tratamiento individualizado de cada sujeto, así como que la identificación de las muertes se efectúa mediante los registros de mortalidad. Respecto al primer punto, la asignación de todo el efecto de la reducción de la mortalidad a la cART puede ser demasiado optimista ya que, paralelamente a la introducción de las terapias eficaces, pueden haberse producido otros fenómenos que influyan en la mortalidad del colectivo de UDI, como el aumento de la efectividad de los programas de reducción de daños. Por otra parte, aunque seguramente hay una infraestimación de las muertes, no creemos que tengan que ver con el nivel educativo de los sujetos.

Por otro lado, esa identificación de las defunciones puede acarrear sesgos a la hora de comparar los sujetos seguidos con los no seguidos, ya que para los primeros se dispone de una información más exhaustiva al obtener datos de los hospitales.

Finalmente, otro de los posibles problemas es la estrategia de censura al asumir que si un sujeto no aparece en el registro es porque estaba vivo en diciembre de 2004. Se efectuaron diferentes análisis de sensibilidad, utilizando distintas estrategias de censura (en tiempo de seguimiento real, o añadiendo un año) para los casos seguidos, pero no se encontraron resultados diferentes.

Los excesos de mortalidad hallados en los niveles educativos más bajos, sobre todo entre los que no acuden al sistema sanitario en los momentos iniciales del diagnóstico de la infección por el VIH, refuerzan la necesidad de efectuar intervenciones que reduzcan las diferencias sociodemográficas y de acceso al sistema sanitario.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por una beca del FIS (Fondo de Investigación Sanitaria) (02/0639) y Becas de la Escuela Valenciana de Estudios en Salud de la Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana. Isabel Hurtado está financiada por el CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) e Inmaculada Ferreros por el Proyecto GEMES (FIPSE 06).

Bibliografía

1. Tarwater PM, Mellors J, Gore ME, Margolick JB, Phair J, Detels R, et al. Methods to assess population effectiveness of therapies in human immunodeficiency virus incident and prevalent cohorts. *Am J Epidemiol.* 2001;154:675-81.
2. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med.* 2000;342:1887-92.
3. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med.* 2000;342:1878-86.
4. Jarrin I, Lumbreras B, Ferreros I, Pérez-Hoyos S, Hurtado I, Hernández-Aguado I. Effect of education on overall and cause-specific mortality in injecting drug users, according to HIV and introduction of HAART. *Int J Epidemiol.* 2007;36:187-94.
5. Borrell C, Regidor E, Arias LC, Navarro P, Puigpinos R, Domínguez V, et al. Inequalities in mortality according to educational level in two large Southern European cities. *Int J Epidemiol.* 1999;28:58-63.
6. Del Amo J, Del Romero J, Barrasa A, Pérez-Hoyos S, Rodríguez C, Díez M, et al. Factors influencing HIV progression in a seroconverter cohort in Madrid from 1985 to 1999. *Sex Transm Infect.* 2002;78:255-60.
7. Junghans C, Low N, Chan P, Witschi A, Vernazza P, Egger M. Uniform risk of clinical progression despite differences in

- utilization of highly active antiretroviral therapy: Swiss HIV Cohort Study. *AIDS*. 1999;13:2547-54.
8. Palange S, Porta D, Forastiere F, Perucci CA. Social inequalities in survival of people with AIDS. *Epidemiol Prev*. 2005;29:26-32.
 9. Lynch J KG. Socioeconomic position. En: Berkman L, editor. *Social epidemiology*. Oxford: Oxford University Press; 2000.
 10. Vlahov D, O'driscoll P, Mehta SH, Ompad DC, Gern R, Galai N, et al. Risk factors for methadone outside treatment programs: implications for HIV treatment among injection drug users. *Addiction*. 2007;102:771-7.
 11. Vlahov D, Celentano DD. Access to highly active antiretroviral therapy for injection drug users: adherence, resistance, and death. *Cad Saude Publica*. 2006;22:705-18.
 12. Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Differences in HIV disease progression by injecting drug use in HIV-infected persons in care. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;35:46-51.
 13. Antolini G, Pirani M, Morandi G, Sorio C. Gender difference and mortality in a cohort of heroin users in the Provinces of Modena and Ferrara, 1975-1999. *Epidemiol Prev*. 2006;30:91-9.
 14. Pérez-Hoyos S. Efecto del tratamiento antirretroviral de gran eficacia en la infección por el VIH: papel de los estudios epidemiológicos. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:175-6.
 15. Pérez-Hoyos S, Ferreros I, Hurtado I, Del Amo J, Hernández-Aguado I. Imputación del instante de inicio de seguimiento en estudios longitudinales: aplicación a la infección por el VIH. *Rev Esp Salud Publica*. 2004;78:215-27.
 16. Muñoz A, Carey V, Taylor JM, Chmiel JS, Kingsley L, Van Raden M, et al. Estimation of time since exposure for a prevalent cohort. *Stat Med*. 1992;11:939-52.
 17. Taylor JM, Muñoz A, Bass SM, Saah AJ, Chmiel JS, Kingsley LA. Estimating the distribution of times from HIV seroconversion to AIDS using multiple imputation. *Multicentre AIDS Cohort Study*. *Stat Med*. 1990;9:505-14.
 18. Hurtado I, Alastrue I, Ferreros I, Del Amo J, Santos C, Tasa T, et al. Trends in HIV testing serial HIV prevalence and HIV incidence among people attending a Center for AIDS Prevention from 1988 to 2003. *Sex Transm Infect*. 2007;83:23-8.
 19. Hernández-Aguado I, Aviño MJ, Pérez-Hoyos S, González-Aracil J, Ruiz-Pérez I, Torrella A, et al. Human immunodeficiency virus (HIV) infection in parenteral drug users: evolution of the epidemic over 10 years. *Valencian Epidemiology and Prevention of HIV Disease Study Group*. *Int J Epidemiol*. 1999;28:335-40.
 20. Aviño Rico MJ, Hernández Aguado I, Pérez-Hoyos S, García de la Hera M, Ruiz I, Bolumar Montrull F. The incidence of human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) infection in parenteral drug users. *Med Clin (Barc)*. 1994;102:369-73.
 21. Pérez-Hoyos S, Ferreros I, Del Amo J, Quintana M, Ruiz I, Cisneros JM, et al. Imputación del instante de seroconversión al VIH en cohortes de hemofílicos. *Gac Sanit*. 2003;17:474-82.
 22. Pérez-Hoyos S, Del Amo J, Muga R, Del Romero J, García de Olalla P, Guerrero R, et al. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in Spanish cohorts of HIV seroconverters: differences by transmission category. *AIDS*. 2003;17:353-9.
 23. García de la Hera M, Ferreros I, Del Amo J, García de Olalla P, Pérez Hoyos S, Muga R, et al. Gender differences in progression to AIDS and death from HIV seroconversion in a cohort of injecting drug users from 1986 to 2001. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58:944-50.
 24. Regidor E, De la Fuente L, Calle ME, Navarro P, Domínguez V. Unusually strong association between education and mortality in young adults in a community with a high rate of injection-drug users. *Eur J Public Health*. 2003;13:334-9.
 25. Regidor E, Calle ME, Navarro P, Domínguez V. The size of educational differences in mortality from specific causes of death in men and women. *Eur J Epidemiol*. 2003;18:395-400.
 26. Mayor AM, Gómez MA, Ríos-Oliveras E, Hunter-Mellado RF. Mortality trends of HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy: analysis of a cohort of 3,322 HIV-infected persons. *Ethn Dis*. 2005;15:5S-62S.
 27. Pezzotti P, Dorrucci M, Donisi A, Cusini M, Mazzarello G, De Luca A, et al. Survival, progression to AIDS and immunosuppression in HIV-positive individuals before and after the introduction of the highly active antiretroviral therapy (HAART). *Epidemiol Prev*. 2003;27:348-55.
 28. Pérez-Hoyos S, Ferreros I, Del Amo J, Muga R, Del Romero J, De Olalla PG, et al. Survival and progression to AIDS in a seroconverter cohort in the post-highly active antiretroviral therapy era: effectiveness goes on. *AIDS*. 2006;20:289-91.
 29. Berg KM, Demas PA, Howard AA, Schoenbaum EE, Gourevitch MN, Arnsten JH. Gender differences in factors associated with adherence to antiretroviral therapy. *J Gen Intern Med*. 2004;19:1111-7.
 30. Cesaroni G, Agabiti N, Forastiere F, Ancona C, Perucci CA. Socioeconomic differentials in premature mortality in Rome: changes from 1990 to 2001. *BMC Public Health*. 2006;6:270.
 31. Wamala S, Blakely T, Atkinson J. Trends in absolute socioeconomic inequalities in mortality in Sweden and New Zealand. A 20-year gender perspective. *BMC Public Health*. 2006;6:164.