



Tiempo libre de SIDA y supervivencia de una cohorte de usuarios de drogas por vía parenteral seroconvertidores frente al VIH

S. Pérez-Hoyos¹ / M. J. Aviñó¹ / I. Hernández² / J. González¹ / I. Ruiz¹ por el Grupo Valenciano de Estudios de la Epidemiología e infección del VIH

¹Institut Valencià d'Estudis en Salut Pública (IVESP)

²Departamento de Salud Pública. Universidad Miguel Hernández

Correspondencia: S. Pérez-Hoyos. Institut Valencià d'Estudis en Salut Pública. C/ Joan de Garay 21.46017 València.

E-mail: sperez@san.gva.es

Recibido: 27 de febrero de 1998

Aceptado: 15 de diciembre de 1998

(AIDS-free time and survival of an injecting drug users HIV seroconvertors cohort)

Resumen

Objetivo: Analizar el período de incubación al SIDA, la supervivencia y la supervivencia pre-SIDA para una cohorte de usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), seroconvertidores al VIH.

Sujetos y métodos: Se disponía el intervalo en el que se produjo la seroconversión para 276 UDVPs provenientes de los Centros de Información y Prevención del SIDA (CIPS) reclutados desde mediados de 1987 hasta junio de 1996. Se obtuvo la fecha de diagnóstico de SIDA y estatus vital a partir del seguimiento en Hospitales, registros de Mortalidad y Sida y visitas a los CIPS, cerrando el seguimiento en diciembre del 96. Se estimó el instante de la seroconversión como el punto medio entre la última visita VIH- y la primera VIH+. Se utilizó la extensión de Kaplan-Meier y la regresión de Cox para datos truncados para estimar el período de incubación y supervivencia y para observar diferencias por sexo, edad, tiempo de consumo y año de seroconversión. Se ajustaron modelos paramétricos Weibull y log-normal para estimar la mediana y percentiles de la distribución de los tiempos a SIDA y muerte.

Resultados: 34 casos han sido identificados como SIDA, 24 como muertes siendo nueve de ellas antes del SIDA. A los siete años el 63,5% de los individuos estaban libres de SIDA, y la probabilidad de fallecer era 25,5%. La mortalidad pre-SIDA se sitúa en torno al 8,7%. No se observan diferencias significativas para el sexo, edad, tiempo de consumo y año de seroconversión. El modelo log-normal mostró un mejor ajuste obteniendo una mediana de tiempo libre de Sida de 10,93 años y de 13,67 años hasta la muerte.

Conclusión: El período de incubación de la infección por VIH en una cohorte de seroconvertidores en nuestro entorno se sitúa alrededor de 11 años, que no difiere de manera importante de las observadas en otros lugares fuera del área mediterránea como Holanda, Edimburgo o Estados Unidos

Palabras clave: Período de incubación, VIH, usuarios de drogas por vía parenteral, Log-normal, supervivencia.

Summary

Objective: To analyze AIDS free time, survival and the pre-AIDS survival for an injecting drug users cohort (IDU) of HIV seroconvertors.

Subject and Methods: Interval for seroconversion was available for 276 IDUs from Centers for AIDS Information and Prevention (CIPS) recruited between 1987 and juny of 1996. AIDS diagnosis and vital status dates were obtained by follow up at hospitals, mortality and AIDS registries, and CIPS visits. The end of follow up was December of 1996. Seroconversion date was estimated as the middle point between last HIV- and first HIV+. Kaplan-Meier extension and Cox regression for truncated data were fitted to estimate AIDS-free and survival times and to observe differences by sex, age consumption time and year of seroconversion. Weibull, and Log-normal parametric models were fitted to estimate median and percentiles of AIDS-free and survival times distribution.

Results: 34 cases have been identified as AIDS, 24 as deaths, 9 of them being before AIDS. 63.5% of the individuals were AIDS-free 7 years after seroconversion, and the probability of death was 25.5%. Pre-AIDS mortality is around 8.7%. There were not significant differences by sex, age, consumption time and year of seroconversion. Log-normal model fitted better estimating an AIDS-free median time of 10.93 years and 13.67 survival years

Conclusion: The incubation period of HIV infection in a cohort of seroconvertors in our environment was around 11 years, not different from that observed out of the Mediterranean area as Holland, Scotland or United States

Introducción

El período de incubación del SIDA, es decir, el tiempo que transcurre entre la infección y la aparición del síndrome, es uno de los objetivos de los estudios epidemiológicos de la infección por el VIH para comprender la evolución de la epidemia y para evaluar los efectos de introducción de nuevas terapias, siendo su conocimiento fundamental para la aplicación de los métodos de retroproyección que permiten estimar la magnitud de la infección^{1,2}.

El período de incubación ha sido estudiado desde el principio de la detección del virus en cohortes de homosexuales como la del estudio de cohortes multicéntrico del SIDA (MACS)³, el estudio de cohorte de homosexuales de Amsterdam⁴ o las cohortes del estudio tricontinental de seroconvertidores⁵. De los trabajos procedentes de estos artículos, además de identificar las variables que se asocian con el tiempo de evolución, se ha observado un tiempo mediana de incubación de 8,3 a 10,7 años^{5,6,7-12}.

En el caso de las cohortes de usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), a partir de los diversos trabajos de las cohortes de Amsterdam⁴, de Edinburgo¹³ y del estudio de seroconversión italiano¹⁴, se observa que la mediana de seroconversión es de 10,2 a 11,6 años, es decir, ligeramente superior al observado en los homosexuales.

Además de los marcadores biológicos de evolución de la infección (CD4 y VIH-RNA), se ha observado que la edad es uno de los principales factores que afectan a la progresión de la infección, disminuyendo el tiempo de la incubación al aumentar la edad¹⁵⁻¹⁷.

La mortalidad pre-SIDA, es decir la mortalidad que ocurre en los individuos VIH+ antes de desarrollar el síndrome, es mayor que la mortalidad observada para los VIH-, y a su vez esta mortalidad pre-SIDA es mayor en los UDVP que en los homosexuales, lo que puede afectar al período de incubación del SIDA^{18,19}.

Por otra parte, diferentes poblaciones pueden tener diferentes períodos de incubación, debido a diferentes prevalencias locales de infecciones oportunistas, diferentes tipo de huésped, diferencias en la virulencia del VIH y la diferente disponibilidad de medidas profilácticas².

El objetivo del presente estudio es analizar el tiempo libre de SIDA, la mortalidad general y la mortalidad pre-SIDA para una cohorte de 276 UDVP seroconvertidores al VIH, dada la disponibilidad de una cohorte de UDVP para los que se dispone de una ventana de seroconversión bien datada.

Sujetos y métodos

Población a estudio

Los datos proceden del estudio prospectivo de la infección por VIH que se lleva a cabo en los tres centros de información y prevención del SIDA (CIPS) de las ciudades de Alicante, Castellón y Valencia desde mediados de 1987 hasta junio de 1996. En estos centros se ofrece información y consejo y se practica voluntariamente la prueba serológica, todo ello de forma gratuita y anónima, sugiriendo a los individuos que consulten de nuevo tras pasar seis meses. Más información sobre la función de estos centros, así como los métodos de captación e instrumentos de medición han sido expuesta con detalle en anteriores publicaciones^{20,21}.

Del total de 7269 usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) que acudieron a estos centros a lo largo de los años de estudio el 56,4% fueron negativos. De éstos 1746 (42,5%) acudieron al menos a una segunda visita en la que fueron objeto de una nueva determinación de anticuerpos frente al VIH. De éstos, 276 resultaron ser positivos frente al VIH en alguna de las visitas posteriores y forman la cohorte de seroconvertidores analizada en este estudio.

A los sujetos que acuden a los CIPS se les sugería que volvieran semestralmente, para someterse a un nuevo control donde se obtenía información sobre su estado clínico, estado serológico, hábitos sexuales y sobre el consumo de drogas. A partir de mediados de 1994, a todos los nuevos seroconvertidores y a los seroconvertidores antiguos que seguían acudiendo a los CIPS o habían desarrollado el SIDA se les solicitaba su consentimiento para formar parte de un estudio de historia natural de la infección y se les invitaba a volver cada seis meses a través de un pequeño incentivo económico.

De numerosos sujetos se disponía en los CIPS de información sobre su tratamiento hospitalario y cada seis meses se revisaron, de forma sistemática, las historias clínicas hospitalarias, obteniendo datos sobre su estado clínico. Para el resto de individuos, también de forma semestral, se cruzaban las fechas de nacimiento y sexo con el conjunto mínimo básico de datos (CMBD), revisando todas las historias coincidentes e identificando a los sujetos de la cohorte, bien porque en la historia figuraba que eran remitidos por los CIPS o bien porque las iniciales coincidían con las del individuo, verificando posteriormente que se trataba del mismo sujeto.

Para completar el seguimiento se efectuaron cortes semestrales con los registros de casos de SIDA (autonómico y nacional), así como con el registro de mortalidad, lo que permitió localizar individuos con SIDA y/o fallecidos. Todos los cruces se llevaron a cabo por personal de los correspondientes registros por medio de un identificador que garantizaba la confidencialidad

de los individuos. Dicho identificador correspondía a la fecha de nacimiento, sexo e iniciales del nombre y apellidos. Todos los posibles casos identificados eran verificados posteriormente por el equipo investigador.

En este trabajo se ha definido caso de SIDA en base a los criterios del Centro de Control de Enfermedades de Atlanta (CDC) de 1987²², añadiendo en 1994 la tuberculosis pulmonar, las neumonías recurrentes y el carcinoma de cérvix²³.

Análisis

Para el cálculo del tiempo libre de SIDA, supervivencia y muerte pre-SIDA se ha utilizado como unidad de tiempo el trimestre, cerrando el seguimiento el 31 de diciembre de 1996 (cuarto trimestre de 1996).

El punto origen del seguimiento fue la fecha de seroconversión, estimando la misma como el punto medio entre la última visita en la cual el individuo fue observado como seronegativo (VIH-) y la primera en la que el individuo fue observado como seropositivo (VIH+).

Para el análisis de los tiempos se ha seguido la siguiente estrategia de censura:

En el caso del análisis del tiempo libre a SIDA, para aquellos individuos que fueron identificados como casos de SIDA y para los que se disponía de fecha de diagnóstico, se consideró como el tiempo de seguimiento el transcurrido entre la seroconversión y el diagnóstico, considerando que se ha observado el evento (SIDA).

Los casos que durante el año 1996 fueron observados libres de SIDA y dado que se efectuaba un control semestral de las fuentes de identificación de caso, se han considerado libres de SIDA en la fecha de cierre del seguimiento, es decir el último trimestre de 1996, siguiendo la estrategia de censura seguida por otros autores^{1;12;24}.

Los casos muertos antes de desarrollar el SIDA o vistos libres de enfermedad por última vez antes del año 1996 se consideraron como datos censurados en el momento de la muerte o última visita.

Para los 6 casos identificados como muertos por SIDA en el registro de mortalidad, pero que no habían sido diagnosticados de SIDA la última vez que acudieron a visita, se consideró como fecha de diagnóstico de SIDA el punto medio entre la última fecha en la que fueron vistos sin el síndrome y la fecha de defunción.

Para el análisis del tiempo de supervivencia (tiempo a muerte) se consideró el tiempo desde la seroconversión hasta la última vez que se tuvo conocimiento de los individuos que resultaron muertos o no, a excepción de aquellos que su última noticia fue en el año 1996, que se consideraron vivos hasta final de año, siguiendo la misma estrategia de censura que en el caso del tiempo libre de SIDA.

En el estudio de la mortalidad pre-SIDA, los casos

de SIDA fueron censurados en el instante del diagnóstico y el resto de sujetos que no fallecen fueron censurados la última vez en la que se tuvo noticia de ellos.

Para el análisis se utilizó truncamiento a la izquierda para corregir el sesgo de aquellos individuos que progresan rápidamente a SIDA o a muerte. Así para cada individuo se disponía de la tripleta (w, t, δ) donde w indica el tiempo transcurrido entre la seroconversión y la entrada en el seguimiento (primera visita VIH+), t son los trimestres transcurridos entre la seroconversión y la censura o el evento y δ es una variable (0,1) que indica si se ha producido o no el evento. En el caso de que el tiempo de seguimiento t coincida con el tiempo de la seroconversión al trimestre de la primera visita VIH+, se ha sumado 0,5 al tiempo t .

Se obtuvo el estimador de Kaplan Meier para datos truncados con su intervalo de confianza para cada uno de los tiempos analizados. El efecto de algunas covariables que se pueden asociar al tiempo de incubación como son la edad a la seroconversión, el año de seroconversión, el tiempo de consumo y el sexo, se valoraron por medio del ajuste de modelos de regresión de Cox univariantes para datos truncados. Para ambos análisis se utilizó el programa EGRET²⁵.

Dado que el tiempo máximo de seguimiento fue de 35 trimestres (8,5 años) y la mediana del seguimiento del período de incubación según la literatura es superior a 10 años, se ajustaron dos modelos paramétricos que han sido utilizados como descriptores del período de incubación, el modelo Weibull y el modelo log-normal para datos truncados por la izquierda.

El modelo Weibull asume que la tasa de peligro $h(t)$ (probabilidad instantánea de observar el evento en el instante t dado que se estaba libre del mismo en ese instante) sigue la fórmula

$$h(t) = \frac{1}{\sigma t} (e^{-\beta t})^{1/\sigma}$$

donde β es un parámetro de localización y σ es un parámetro de escala. El modelo log-normal asume que la variable aleatoria que caracteriza la distribución del logaritmo del tiempo libre del evento sigue una distribución normal con media β y desviación típica σ . De este modo la tasa de peligro es de la forma

$$h(t) = \frac{1}{\sigma t \sqrt{2\pi}} \frac{\exp(-\frac{1}{2}(\frac{\log t - \beta}{\sigma})^2)}{1 - \Phi(\frac{\log t - \beta}{\sigma})}$$

con Φ la distribución de una Normal (0,1)²⁶.

Para el ajuste de estas funciones se maximizó la verosimilitud con datos truncados por medio de funciones programadas en S-Plus. La bondad de ajuste de los modelos se evaluó por medio de la lejanía ($-2 \log$ -verosimilitud)¹². Para el modelo Weibull se calculó la mediana como $\exp(\beta)^{1/\sigma}$ y para el modelo log-normal se cal-

culó como $\exp(\beta)$. El ajuste paramétrico fue comparado gráficamente con las estimaciones de Kaplan-Meier.

Resultados

De los 276 individuos de la cohorte de seroconvertidores, 34 casos fueron identificados como SIDA. De éstos, 6 fueron detectados como muertos por SIDA en el registro de mortalidad, desconociéndose la fecha de diagnóstico. En nueve casos, la identificación se obtuvo a través de los registros de casos de SIDA. Para los restantes, el diagnóstico se obtuvo de los datos provenientes de las historias clínicas hospitalarias de los seroconvertidores. En la **tabla 1** se muestra la distribución de las causas diagnósticas de los casos de SIDA. Así la mayoría de los casos de SIDA debutaron con Neumonía por Neumocistis Carinii y Tuberculosis Pulmonar.

El número de defunciones observado fue de 26 muertes, de las cuales nueve ocurrieron antes de desarrollar el síndrome de SIDA. La causa básica de defunción de SIDA sólo figura en 14 de las muertes. Las causas de las defunciones pre-SIDA fueron dos accidentes de tráfico, un suicidio, tres relacionadas con envenenamientos accidentales o sobredosis, dos relacionadas con causas hepáticas y una parada cardiorespiratoria (**tabla 1**).

De los 276 sujetos, el 27,2% (75) eran mujeres. La edad media en el instante de la seroconversión se sitúa en torno a los 25 años (desviación típica = 2,7), siendo el más joven de 14 años y el mayor de 42 (**tabla 2**).

La mediana del tiempo entre la última visita en la que los seroconvertidores fueron VIH- y la primera en la que se les observó seropositivos fue de 14 meses, situándose la mediana de la fecha de seroconversión en el año 1992. El 70% de los casos seroconvirtieron entre 1990 y 1993.

El tiempo mediana de seguimiento desde la seroconversión hasta el SIDA fue de 12 trimestres y el tiempo mediana de seguimiento a muerte fue de 13,5 trimestres (**tabla 2**). La mediana del tiempo de consumo de drogas era de 42 meses.

La probabilidad de no haber desarrollado el SIDA

Tabla 1. Diagnósticos de SIDA y muerte de la cohorte de 276 seroconvertidores al VIH

Causa diagnóstica de SIDA	N	%
Tuberculosis pulmonar	8	23,5
Tuberculosis extrapulmonar	2	5,9
Encefalopatía relacionada con VIH	1	2,9
Neumonía Neumocistis Carinii	11	32,3
Candidiasis esofágica	2	5,9
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	1	2,9
Síndrome adelgazamiento por VIH	2	2,9
Toxoplasmosis cerebral	1	2,9
Desconocida (defunciones)	6	17,6
TOTAL	34	

Causa básica de defunción	N	%
SIDA	14	53,8
Colapso cardiovascular	1	3,85
Accidente de tráfico	2	7,7
Hepatopatía crónica no específica	1	3,8
Cirrosis hepática	1	3,8
Melanoma maligno de piel de localización no especificada	1	3,8
Suicidio	2	7,7
Envenenamientos accidentales	3	11,6
Desconocida	1	3,8
TOTAL	26	

a los siete años de la seroconversión, obtenida a partir del estimador semiparamétrico truncado por la izquierda de Kaplan-Meier se sitúa en el 63,5% (I. C. 95% 47,3%–76,0%). Se observa que hasta los cinco años sólo cerca del 20% ha desarrollado la enfermedad (**tabla 3** y **Figura 1**), no pudiéndose estimar la mediana al no haber alcanzado el 50% de los casos el síndrome.

Al analizar la supervivencia se observa, que transcurridos siete años, la probabilidad de haber fallecido, estimada por el método no paramétrico de Kaplan-Meier, está alrededor del 25,5% (IC 95% 16,8%–37,6%). (**tabla 3**, **figura 2**).

La mortalidad pre-SIDA a los 7 años se sitúa en torno al 8. 7% (**tabla 3**, **figura 3**).

En la **tabla 4** se muestran las diferencias en las tres variables: tiempo libre de SIDA, tiempo hasta la muer-

Tabla 2. Descripción de los tiempos para la cohorte de seroconvertidores al VIH

	Edad en el momento de la seroconversión (años)	Tiempo entre la última visita VIH- y la primera VIH+ (meses)	Fecha de seroconversión (año)	Tiempo de seguimiento a SIDA (trimestres)	Tiempo de seguimiento a muerte (trimestres)	Tiempo de consumo de drogas (meses)
Mediana	24-25	14	1992.0	12	13.5	48
Intervalo intercuartílico	22-27	8-27	1990.6-1998.5	6.5-19	7-20	24-72
Mínimo-máximo	14-42	1-94	1998.1-1996.6	0.5-35	0.5-35	1-240

Tabla 3. Estimador semiparamétrico para el tiempo a SIDA, tiempo a muerte y tiempo a muerte pre-SIDA para la cohorte de 276 seroconvertidores al VIH

Tiempo desde seroconversión	Sujetos libres de SIDA		Supervivientes a muerte		Supervivientes muerte pre-SIDA	
	%	I.C 95%	%	I.C 95%	%	I.C 95%
1 año	.992	.946-.999	.986	.903-.998	.986	.903-.998
2 años	.963	.920-.984	.970	.912-.990	.980	.913-.996
3 años	.925	.872-.957	.947	.891-.975	.963	.906-.986
4 años	.835	.763-.887	.911	.847-.948	.956	.898-.981
5 años	.790	.706-.852	.870	.798-.919	.945	.883-.975
6 años	.752	.653-.827	.792	.688-.864	.945	.883-.975
7 años	.635	.473-.760	.745	.624-.832	.914	.803-.964

te y tiempo a muerte pre-SIDA tras ajustar modelos de regresión de Cox univariantes. No se observan diferencias significativas para el sexo, la edad a la seroconversión, el año de seroconversión y para el tiempo de consumo.

En la **tabla 5** y las **figuras 1, 2 y 3** se muestran los resultados de ajustar los modelos paramétricos Weibull y Log-normal a los tres tipos de eventos analizados. En los tres sucesos (Sida, muerte y muerte pre-Sida) se observa que en la primera parte de la curva, los dos estimadores paramétricos son muy parecidos, pero el modelo log-normal parece tener mejor ajuste que el modelo Weibull en el resto de la curva, observándose una menor lejanía en todos los tiempos estudiados.

Así, bajo el modelo log-normal, se estima para la variable tiempo libre de SIDA que la mitad de los sujetos no desarrollarán el SIDA hasta 10,93 años después de la seroconversión. En el caso de la supervivencia, la mediana del tiempo hasta la muerte se sitúa en torno a los 13,67 años.

Discusión

La mayoría de los estudios sobre la historia natural de la infección por VIH/SIDA se han llevado a cabo en grupos de riesgo de homosexuales, hemofílicos y transfundidos^{1:3-12}, siendo las cohortes de UDVP de más reciente formación y con un seguimiento más completo^{13,14,18,19,28}. El disponer en nuestro entorno de 276 UDVPs con una ventana de seroconversión conocida, y para los que se ha podido efectuar un seguimiento hasta eventos como el SIDA o la muerte, justifican la oportunidad del presente trabajo.

Los datos presentados muestran una progresión a SIDA a los cinco años del 21% y del 36% a los siete años, ligeramente superior a la encontrada en otros estudios de cohortes de UDVP realizados en Italia¹⁴, Edimburgo¹³ y Holanda²⁸ o en colectivos de homosexuales^{6,7}, pero bastante similar a las observadas en las cohortes de UDVP estudiadas por Seaman et al²⁹ y Alcabes et al³⁰, o en las cohortes de homosexuales estudiadas por

Figura 1. Proporción estimada de individuos libres de SIDA por medio del estimador de Kaplan-Meier y los estimadores paramétricos Weibull y Log-normal para la cohorte de 276 seroconvertidores frente al VIH.

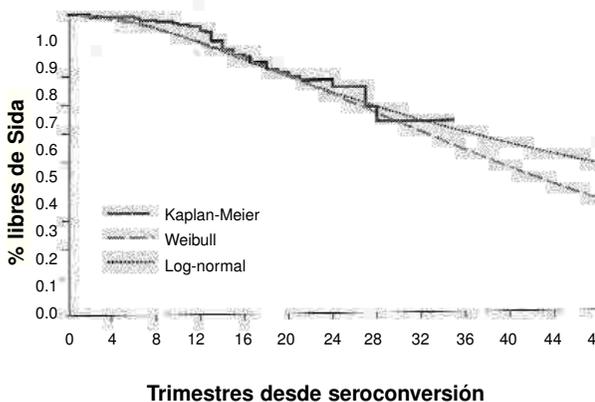


Figura 2. Proporción estimada de supervivientes por medio del estimador de Kaplan-Meier y los estimadores paramétricos Weibull y Log-normal para la cohorte de 276 seroconvertidores frente al VIH.

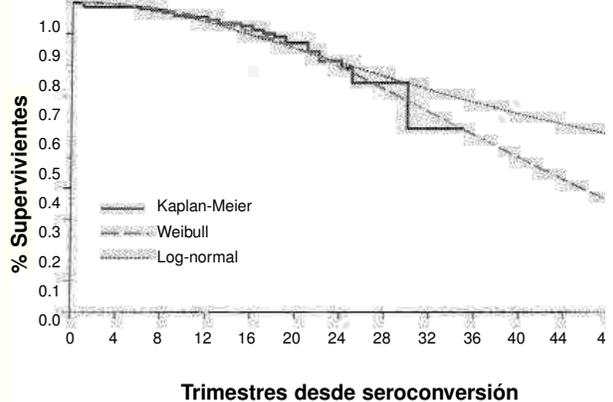


Tabla 4. Tasas de peligro para diferentes covariables según la regresión de Cox

Variables	N	Tiempo a SIDA		Tiempo a muerte		Tiempo a muerte pre-SIDA	
		Casos de SIDA	Tasa de peligro (I. C. 95%)	Muertes	Tasa de peligro (I. C. 95%)	Muertes	Tasa de peligro (I. C. 95%)
Grupo							
Hombres	201	28	1	22	1	8	1
Mujeres	75	6	0,59 (0,24-1,44)	1	0,50 (0,17-1,46)	1	0,32 (0,04-2,53)
Año seroconversión							
1988	12	3	1	2	1,56 (0,28-8,57)	1	1
1989	25	3	0,53 (0,11-2,64)	4	2,45 (0,45-13,3)	1	0,77 (0,05-12,6)
1990	44	10	1,40 (0,37-5,33)	8	2,72 (0,46-16,1)	1	0,86 (0,3-20,9)
1991	56	7	1,09 (0,25-4,70)	6	1,93 (0,26-14,2)	3	5,40 (0,23-124,7)
1992	50	9	1,89 (0,46-7,69)	3	3,13 (0,39-25,0)	1	1,52 (0,04-51,7)
≥ 1993	89	2	0,38 (0,04-3,99)		3	2	3,24 (0,12-87,5)
Edad seroconversión							
Menos de 20 años	31	2	1	2	1	0	1
20 a 24 años	124	13	2,53 (0,52-9,69)	13	1,46 (0,33-6,50)	2	1
25 a 29 años	83	8	1,68 (0,35-7,94)	2	1,39 (0,29-6,60)	5	4,52 (0,86-23,7)
30 o más años	38	3	1,04 (0,17-6,25)	25	1,01 (0,17-6,09)	2	3,32 (0,46-23,8)
Tiempo de consumo							
Menos de años	114	10	1	10	1	3	1
De 2 a 10 años	132	13	1,17 (0,52-2,62)	13	0,68 (0,29-1,57)	5	1,10 (0,26-4,67)
Más de 10 años	17	2	2,78 (0,75-10,3)	2	1,62 (0,35-7,44)	1	266 (0,27-26,01)

Carre et al¹⁶ y Veugelers et al⁵, por lo que el período de incubación en nuestro entorno no puede decirse que sea muy diferente al observado en otros lugares.

La mayoría de los casos de SIDA debutaron con neumonía pneumocistis carinii y tuberculosis pulmonar, lo que era de esperar en este colectivo de riesgo. En cuanto a las causas de defunción, 14 de las 17 muertes, que se produjeron entre los individuos diagnosticados de SIDA, fueron codificadas con tal diagnóstico, lo que implica que la mayoría de los casos de SIDA mueren por esta enfermedad. En cuanto a las defunciones pre-SIDA,

la mayoría de las muertes se asocian directamente a causas relacionadas con las drogas (tres de nueve son sobredosis o envenenamientos accidentales) como ocurre en Edimburgo²⁹ estando las otras causas probablemente también asociadas al consumo de drogas (cirrosis, suicidio, etc.).

Uno de los problemas de los estudios de historia natural de una enfermedad como el SIDA, es que la fecha real de la infección por VIH es raramente conocida. El período entre la infección y la seroconversión se sitúa entre dos semanas y tres meses y raramente supera

Tabla 5. Ajuste de modelos paramétricos para los tiempos libres de SIDA, tiempo a muerte y a muerte pre-SIDA para la cohorte de 276 seroconvertidores al VIH

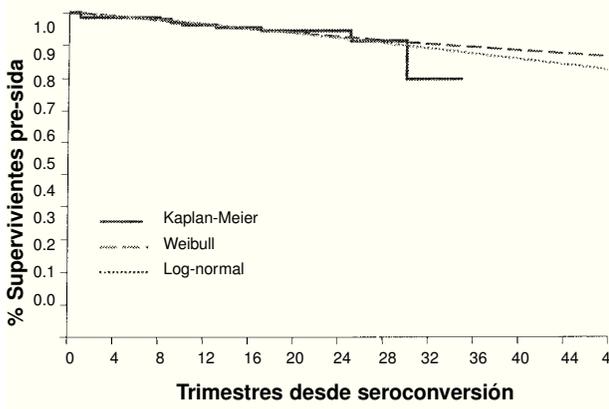
	Tiempo libre de SIDA		Tiempo a muerte		Tiempo a muerte Pre-SIDA	
	Weibull ^a	Log-normal ^b	Weibull ^a	Log-normal ^b	Weibull ^a	Log-normal ^b
Parámetro de localización β (E.E.) ^c	3,80 (,12)	3,78 (,13)	3,84 (,12)	4,00 (,15)	5,03 (,73)	5,76 (,94)
Parámetro de escala σ (E.E.)	0,54 (,07)	0,96 (,11)	0,45 (,06)	0,96 (,12)	0,74 (,27)	1,78 (,58)
Lejanía (-2 log-verosimilitud)	357,0	185,8	285,0	151,9	120,2	78,66
Mediana (años)	9,12	10,93	9,85	13,67	29,32	79,4

a) $S(t)=\exp(-t^{\beta}\exp(-\beta))^{1/\beta}$

b) $S(t)=1-\Phi((\log t-\beta)/\sigma)$ donde Φ es la distribución de la normal estándar $N(0,1)$

c) E.E. Error estándar

Figura 3. Proporción estimada de supervivientes pre-SIDA por medio del estimador de Kaplan-Meier y los estimadores paramétricos Weibull y Log-normal para la cohorte de 276 seroconvertidores frente al VIH.



los siete meses. Dado que el tiempo entre la última visita en la que el individuo fue observado VIH- y la primera en la que fue VIH+ tiene una mediana de 14 meses en nuestro estudio, no se produce un gran sesgo por asumir que la infección debió de ocurrir dentro de esta ventana². Se podrían haber utilizado métodos para imputar la fecha de seroconversión para cada individuo, utilizando una versión del algoritmo de Turnbull para datos censurados³¹, aunque Brookmeyer³² muestra que asignar como fecha de seroconversión el punto medio es un procedimiento razonable para intervalos de dos o menos años, lo que ocurre en la mayoría de nuestros casos.

Como unidad de tiempo se ha utilizado el trimestre en lugar de los meses para disminuir el número de tiempos distintos en los que pudieran ocurrir los eventos en los estimadores no paramétricos. El uso de esta unidad temporal no debe afectar a las estimaciones a un número de años dado ya que el estimador dependerá de los sujetos a riesgo del evento en ese instante y, en todo caso se puede producir una falta de precisión (error de un trimestre) en las estimaciones paramétricas inapreciables dada la mediana de seroconversión estimada (más de 10 años).

El uso de las extensiones de Kaplan-Meier o métodos paramétricos de supervivencia con datos truncados permite disminuir el efecto de los individuos que progresan rápidamente a SIDA y no han sido incluidos en la cohorte y que podrían llevar a una sobreestimación de la mediana del período de incubación¹².

Otro de los posibles sesgos que pueden afectar a la medición del tiempo desde la seroconversión al SIDA o la muerte, es la estrategia de censura para los casos no identificados como SIDA o muertos. La estrategia utilizada ya ha sido usada anteriormente^{5,12}, conside-

rándose más apropiada que censurar a los individuos en la última fecha que fueron vistos o en la fecha de cierre del seguimiento²⁴.

En el caso de los seis individuos identificados como SIDA por el registro de mortalidad, considerarlos como diagnosticados de SIDA en el momento de la defunción alarga los tiempos de incubación y considerarlos censurados como libres de SIDA la última vez que se supo de ellos infraestimaría los tiempos, además de depreciar la información de seis casos. La opción de elegir el punto medio como el momento del diagnóstico situaría la estimación en una posición intermedia.

Diversos trabajos llevados a cabo en seroconvertidores han mostrado una progresión más rápida al SIDA en personas de mayor edad en el momento de la seroconversión^{2,15-17,33}, pero otros trabajos no la han podido confirmar^{5,13,34} al igual que el presente estudio, donde no se ha observado una disminución del período de incubación al aumentar la edad. Una de las posibles razones, por las que no hemos encontrado el efecto de la edad, puede ser el estrecho intervalo de edad de la población estudiada, donde la mediana en el momento de la seroconversión se sitúa en 24,5 con un intervalo intercuartílico entre 22 y 27 años.

Al igual que en otros estudios^{13,14,33}, no ha sido posible detectar diferencias entre los dos sexos, aunque se apunta un menor tiempo de incubación por parte de las mujeres, si bien el bajo número de efectivos de este sexo impida vislumbrar las posibles diferencias.

Tampoco se han encontrado diferencias en la progresión a SIDA por el año en el que se produce la seroconversión y no parece que fuera oportuno agrupar los años como en otros trabajos¹⁸ a la vista de la variabilidad observada en la incidencia de casos según el año de seroconversión. Tampoco el tiempo de consumo ha resultado significativo, aunque se apunta una progresión más rápida a medida que aumenta el consumo, debido quizá al deterioro de los individuos a medida su tiempo de adicción, aunque el bajo número de efectivos en cada una de las variables no permite observar diferencias estadísticas.

Al analizar el tiempo desde la seroconversión hasta los otros dos eventos del estudio (muerte y muerte pre-SIDA), se observa que la mortalidad total observada es superior a la encontrada en otros estudios^{13,34,35}. El número de muertes pre-SIDA es ligeramente inferior al encontrado en el estudio de Edimburgo²⁹ y de Holanda¹⁸, siendo en estos estudios las causas violentas, suicidio y sobredosis, más del 50% de las muertes pre-SIDA. La supervivencia desde el SIDA hasta la muerte no ha sido analizada dado el bajo número de efectivos disponibles. Al igual que en el caso del tiempo al SIDA y probablemente por las mismas razones, no se han encontrado diferencias significativas con la edad, el sexo, el tiempo de consumo y el año de seroconversión.

Diversos autores han asociado el tiempo de seroconversión al nivel de linfocitos CD4, asociando mayor mortalidad pre-SIDA a niveles más bajos de CD4¹⁹. La no disponibilidad de este marcador u otros marcadores como la carga viral en nuestro trabajo no nos permite analizar esta situación y caracterizar mejor el período de incubación.

La utilización de un modelo paramétrico para estimar los tiempos de incubación y el tiempo a muerte, permite caracterizar mejor la evolución de estas curvas, permitiendo obtener percentiles y efectuar predicciones sobre la evolución de los individuos de la cohorte. Al igual que en otros artículos^{1,12}, el modelo log-normal caracteriza mejor que el modelo Weibull la evolución de la infección y la mortalidad. Así la mediana de tiempo estimado hasta el SIDA se sitúa en el rango encontrado por otros estudios (10,2-11,6 años)¹ y ligeramente superior al obtenido en homosexuales, debido sobre todo a causa de la mortalidad pre-SIDA y a la causa diagnóstica del SIDA. El uso de este tipo de modelización permitirá en el futuro evaluar la implementación de las nuevas terapias múltiples de reciente aparición.

La utilización de métodos de análisis de doble censura o de censura por intervalo tras la imputación del instante de la seroconversión, permitiría mejorar las estimaciones, sobre todo para los casos de SIDA identificados en el registro de mortalidad. La no disponibilidad de un software estándar para efectuar este tipo de análisis complica la ejecución del mismo. En nuestro estudio, tras efectuar pruebas de ajuste con modelos censurados por intervalo, no se encontraron diferencias significativas con las estimaciones presentadas.

Algunas de las limitaciones que acompañan al estudio son consecuencia del bajo número de sujetos con los que cuenta la cohorte, dada la dificultad de disponer de cohortes de seroconvertidores de gran tamaño. Esta limitación a la hora del análisis, sin embargo, permite garantizar un mejor seguimiento de los individuos. Como solución, para incrementar el tamaño de la cohorte se plantea la utilización conjunta de cohortes seroincidentes y seroprevalentes, aunque con el inconveniente de desconocer el momento de la seroconversión. Este último inconveniente puede ser subsanado utilizando métodos de yuxtaposición de cohortes incidentes y prevalentes^{1,36}.

Podemos decir que la historia natural de la infección por VIH en una cohorte de seroconvertidores en nuestro entorno, antes de la era de la combinación de terapias antiretrovirales, no se diferencia de manera importante de las observadas fuera del área mediterránea como en Holanda, Edimburgo o Estados Unidos, siendo el período mediana de incubación en torno a los 11 años. El efecto que la difusión de estas terapias tienen en la historia natural de la enfermedad³⁷ podrá ser evaluado a partir del conocimiento sobre el período de incubación que aportan cohortes incidentes como la presentada a las que se les pueda sumar la información proveniente de cohortes prevalentes³⁸.

Agradecimientos

Agradecemos las facilidades dadas por parte del personal de los servicios de documentación de los hospitales, de los Registros de Mortalidad y Sida (autonómico y nacional), de los centros de dispensación de metadona de Alicante y Valencia y de los CIPS de la Comunidad Valenciana, sin cuyo abnegado trabajo no hubiera sido posible disponer de la información necesaria para llevar a cabo este trabajo.

Esta investigación ha sido posible gracias a la financiación de las ayudas FIS 95/1688 y FIS 95/0228.

El Grupo Valenciano de Estudios de la Epidemiología y Prevención de la Enfermedad por VIH esta compuesto por: Lidia Ferrer, Manuela Garcia de la Hera, Ildefonso Hernández-Aguado (investigador principal), Isabel Hurtado (Departamento de Salud Pública. Universidad Miguel Hernández). M^ª José Aviñó, Julián González-Aracil, Santiago Pérez-Hoyos, Isabel Ruiz-Pérez (Institut Valencià d'Estudis en Salut Pública), Josefina Belda, Elisa Fernández, Rosa Louis, Rosario Martínez (CIPs de Alicante), Rosario Alfonso, Aurora Espacio, Concha Santos (CIPS de Valencia), Angelina Fenosa, Amparo Lluch, Josep Trullen (CIPS de Castellón), Rosario Moreno, Francisco Javier Pardo, Jordi Uso (Hospital General de Castellón), Vicente Boix, Joaquín Portilla, Francisco Román (Hospital General Universitario de Alicante), Felix Gutiérrez, Antonia Mora (Hospital General Universitario de Elche), José María Cuadrado (Hospital Universitario de San Juan de Alicante).

Bibliografía

1. Muñoz A. The incubation period of AIDS. *AIDS* 1997;11:S69-S76
2. Alcabes P, Muñoz A, Vlahov D, Friedland GH. Incubation period of human immunodeficiency virus. *Epidemiol Rev* 1993;15:303-18.
3. Kaslow RA, Ostrow DG, Detels R, et al: The Multicenter AIDS Cohort Study: rationale, organization and selected characteristics of the participants. *Am J Epidemiol* 1987;126:310-8.
4. Van Griensven GJ, Tielman RAP, Goudsmit J. Risk factors and prevalence of HIV antibodies in homosexual men in the Netherlands. *Am J Epidemiol* 1987;125:1048-57.
5. Veugelers PJ, Page KA, Tindall B, et al. Determinants of HIV disease progression among homosexual men registered in the Tricontinental Seroconverter Study. *Am J Epidemiol* 1994;140:747-58.
6. Rutherford GW, Lifson AR, Hessel NA. Course of HIV-1 infection in a cohort of homosexual and bisexual men in hepatitis B vaccine trials, 1978-1988. *BMJ* 1990;301:1183-8.

7. Hessol NA, Koblin BA, Van Griensven GJ. Progression of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection among homosexual men in hepatitis B vaccine trial cohorts in Amsterdam, New York City and San Francisco, 1978-1991. *Am J Epidemiol* 1994;139:1077-87.
8. Hendriks JC, Medley CF, van Griensven GJ, Coutinho RA, Heisterkamp SH, Van Druten HA. The treatment-free incubation period of AIDS in a cohort of homosexual men. *AIDS* 1993;7:231-9.
9. Taylor J, Muñoz A, Saah AJ, Chmiel JS, Kingsley L. Estimating the distribution of times from HIV seroconversion to AIDS using multiple imputation. *Stat Med* 1990;9:505-14.
10. Bacheti P, Moss AR. Incubation period of AIDS in San Francisco. *Nature* 1989;338:251-3.
11. Chevret S, Costagliola D, Lefrere JJ, Valleron AJ. A new approach to estimating AIDS incubation times: results in homosexual infected men. *J Epidemiol Comm Health* 1996;46:582-6.
12. Muñoz A, Xu J. Models for the Incubation of AIDS and Variations According to Age and Period. *Stat Med* 1996;15:2459-74.
13. Brettle RP, McNeil AJ, Burns S, et al. Progression of HIV: follow-up of Edinburgh injecting drug users with narrow seroconversion intervals in 1983-1985. *AIDS* 1996;10:419-30.
14. The Italian Seroconversion Study. Disease progression and early predictors of AIDS in HIV seroconverted injecting drug users. *AIDS* 1992;6:421-6.
15. Rosenberg PS, Goedert JJ, Biggar RJ. Effect of age at seroconversion on the natural AIDS incubation distribution. Multicenter Hemophilia Cohort Study and the International Registry of Seroconverters. *AIDS* 1994;8:803-10.
16. Carre N, Deveau C, Belanger F. Effect of age and exposure group on the onset of AIDS in heterosexual and homosexual HIV-infected patients. *AIDS* 1994;8:797-802.
17. Pezzoti P, Phillips AN, Dorucci M. Category of exposure to HIV and age in the progression to AIDS: longitudinal study of 1199 people with know dates or seroconversion. *BMJ* 1996;313:583-6.
18. Prins M, Veugelers PJ. Comparison of progression and non-progression in injecting drug users and homosexual men with documented dates of HIV-1 seroconversion. *AIDS* 1997;11:621-31.
19. Van Haastrecht HJA, Van Amedijen EJC, Van den Hoek JAR, Mientjes GHC, Bax JS, Coutinho RA. Predictors of mortality in Amsterdam cohort of Human Immunodeficiency Virus (HIV)-positive and HIV-negative drug users. *Am J Epidemiol* 1996;143:380-91.
20. Hernández-Aguado I, Santos C, Torrella A. Prevalencia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en consumidores de drogas por vía parenteral en la Comunidad Valenciana (1987-1991). *Med Clin (Barc)* 1993;100:164-7.
21. Aviñó M, Hernández-Aguado I, Pérez-Hoyos S, García de la Hera M, Ruiz I, Bolumar F. Incidencia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en usuarios de drogas por vía parenteral. *Med Clin (Barc)* 1994;102:369-73.
22. Centers for Disease Control. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 1987;6:1S-15S.
23. Centers for Disease Control. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992;RR-17:1-19.
24. Van Benthem BH, Veugelers PJ, Schechter MT, Kaldor JM, Page Shafter KA, Van Griensven GJ. Modelling the AIDS incubation time: evaluation of three right censoring strategies [letter]. *AIDS* 1997;11:834-5.
25. Statistics and Epidemiology Research Corporation: EGRET. Reference Manual, Seattle, SERC; 1992:
26. Pérez-Hoyos S. Análisis de supervivencia, Valencia, Institut Valencià d'Estudis en Salut Pública; 1997:
27. Statistical Sciences Inc S-plus User's Manual: Version 3.3 for Windows, Seattle, Washington, Statistical Sciences, Inc; 1995:
28. Veugelers PJ, Schechter MT, Tindall B, et al: Differences in time from HIV seroconversion to CD4+ lymphocyte end-points and AIDS in cohorts of homosexual men. *AIDS* 1993;7:1325-9.
29. Seaman SR, Brettle RP, Gore SM. Pre-aids mortality in the Edinburgh city hospital HIV cohort. *Stat Med* 1997;16:2459-74.
30. Alcabes P, Muñoz A, Vlahov D, Friedland G. Maturity of Human Immunodeficiency Virus Infection and Incubation Period of Acquired Immunodeficiency Syndrome in Injecting Drug Users. *Ann Epidemiol* 1994;17-26.
31. Gauvreau K, DeGruttola V, Pagano M, Bellocco R. The effect of covariates on the induction time of aids using improved imputation of exact seroconversion times. *Stat Med* 1994;13:2021-30.
32. Law CG, Brookmeyer R. Effects of mid-point imputation on the analysis of doubly censored data. *Stat Med* 1992;11:1569-78.
33. Ronald PJM, Robertson JR, Elton RA. Continued drug use and other cofactors for progression to AIDS among injecting drug users. *AIDS* 1994;8:339-43.
34. Spijkerman IJB, Langendam MW, Veugelers PJ, et al. Differences in Progression to AIDS between Injection Drug Users and Homosexual Men in Documented Dates of Seroconversion. *Epidemiology* 1996;7:571-7.
35. Van Haastrecht HJA, Van Amedijen EJC, Van den Hoek JAR, Mientjes GHC, Bax JS, Coutinho RA. High mortality among HIV-infected injecting drug users without AIDS-diagnosis: implications for HIV-infection epidemic modellers? *AIDS* 1994;8:363-6.
36. Muñoz A, Carey V, Taylor J, et al. Estimation of time since exposure for a prevalent cohort. *Stat Med* 1992;11:939-52.
37. Jacobson MA, French M. Altered natural history of AIDS-related opportunistic infections in the era of potent combination antiretroviral therapy. *AIDS* 1998;12:S157-S163.
38. Muñoz A, Hoover, DR. Use of cohort studies for evaluating AIDS therapies En: Finkelstein DM, Schoenfeld, DA ed. *AIDS clinical trials*. New York. John Wiley and Sons, 1995:423-46.