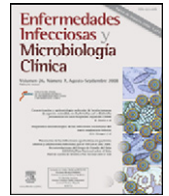




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Factores sociodemográficos asociados a la progresión de la infección por VIH e impacto del TARGA en una cohorte de pacientes seroconvertidores en Madrid (1986-2009)

Susana Monge^{a,*}, Jorge del Romero^b, Carmen Rodríguez^b, Carmen de Mendoza^c, Miguel de Górgolas^d, Jaime Cosín^e, Fernando Dronda^f, Elisa Pérez-Cecilia^g, José María Peña^h, Ignacio Santosⁱ, Rafael Rubio^j y Julia del Amo^a, Grupo de Seroconvertidores de la Comunidad de Madrid[◇]

^a Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^b Centro Sanitario Sandoval, Madrid, España

^c Hospital Carlos III, Madrid, España

^d Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

^e Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^f Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^g Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^h Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

ⁱ Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^j Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de abril de 2011

Aceptado el 26 de julio de 2011

On-line el 19 de octubre de 2011

Palabras clave:

VIH/sida

Seroconvertidores

Progresión de la enfermedad

Factores socioeconómicos

Nivel educativo

RESUMEN

Introducción: El objetivo de este trabajo es estudiar el impacto poblacional del TARGA e identificar los factores sociodemográficos que lo modifican, lo que resulta fundamental para orientar las intervenciones.

Métodos: Cohorte abierta y prospectiva de seroconvertidores al VIH reclutados en el Centro Sanitario Sandoval (1986-2009) y seguidos en colaboración con hospitales de referencia de la Comunidad de Madrid. Se calculó la incidencia acumulada de sida y muerte mediante decrementos múltiples y se identificaron factores asociados mediante modelos predictivos de Fine & Gray. El periodo calendario (<1997; ≥1997) se introdujo como proxy de la disponibilidad de TARGA.

Resultados: Se identificaron 479 seroconvertidores. El Hazard Ratio (HR) de progresión a sida fue de 0,215 (IC: 0,11-0,519; p<0,01) para el periodo ≥1997. Este riesgo aumentó con la edad a la seroconversión (por cada año más HR=1,071;IC: 1,038-1,105; p<0,01) solo hasta 1997. Y tan solo después de 1997, el mayor nivel educativo resultó un factor protector (HR=0,982; IC: 0,936-1,031; p=0,06). El HR de fallecer fue de 0,134 (IC: 0,052-0,346; p<0,01) para el periodo posterior a 1997, de 0,383 (IC: 0,168-0,875; p=0,02) en personas con estudios altos y 1,048 (IC: 1,014-1,084; p<0,01) por cada año más de edad, siendo estos efectos homogéneos en ambos periodos.

Conclusión: La introducción del TARGA ha tenido gran impacto en el riesgo de progresión a sida y a muerte, pero éste se ve influido por la edad de infección y por el nivel educativo, lo que señala la importancia de un abordaje global del paciente, y de implementar políticas que disminuyan las desigualdades sociales en salud.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: smonge@isciii.es (S. Monge).

◇ El listado de los miembros del Grupo de Seroconvertidores de la Comunidad de Madrid se presenta en el Anexo 1.

Socio-demographic factors associated with the progression of HIV infection and the impact of HAART in a seroconverter cohort in Madrid (1986-2009)

A B S T R A C T

Keywords:

HIV/AIDS
Seroconverters
Disease progression
Socio-economic factors
Educational level

Background: The objective of this work is to study the impact of HAART at a population level and to identify socio-demographic factors that may affect it, which is recruited in the Centro Sanitario Sandoval.

Methods: An open, prospective cohort of HIV seroconverters is recruited in the Centro Sanitario Sandoval (1986-2009), and followed up in collaboration with referral hospitals in the Comunidad Autónoma de Madrid. Cumulative incidence of AIDS and death was calculated by the multiple decrements method, and predictive Fine & Gray models were developed to identify associated factors. A calendar period (<1997; ≥1997) was introduced as a proxy of HAART availability.

Results: A total of 479 HIV seroconverters were identified. Hazard Ratio (HR) for progression to AIDS was 0.215 (95% CI: 0.11-0.519; $P<.01$) for the period ≥ 1997. Risk increased with age at the time of seroconversion (for each year older HR = 1.071; 95% CI: 1.038-1.105; $P<.01$), but only prior to 1997. In the following period, only a high educational level showed to be a protective factor (HR = 0.982; 95% CI: 0.936-1.031; $P=.06$). HR for progression to death was 0.134 (95% CI: 0.052-0.346; $P<.01$) for the period after 1997, 0.383 (95% CI: 0.168-0.875; $P=.02$) in people with high educational level and 1.048 (95% CI: 1.014-1.084; $P<.01$) for each year increase in age at seroconversion, both latter effects being homogeneous throughout the two periods.

Conclusion: HAART has had a great impact on the risk of progression to AIDS and death, but this benefit appears to be influenced by age at HIV infection and educational level of the patient, which highlights the importance of a global approach to case management and of the implementation of policies that address social inequities in health.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

A mediados de la década de los noventa el VIH era la primera causa de muerte en población de 25 a 44 años en España¹, pero la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) supuso un cambio radical en el pronóstico. En Madrid, entre 1999 y 2007 los cambios en la vida del paciente son del 50%, lo que se ha atribuido a la disponibilidad generalizada del TARGA². La información aportada por los estudios de cohortes complementa la de los ensayos clínicos y sistemas de vigilancia³ y, dentro de ellos, los de seroconvertidores son los más adecuados para estudiar la historia natural del VIH y la efectividad poblacional del TARGA⁴.

Esta efectividad puede verse influida por factores como la situación inmunológica al inicio del tratamiento, el cumplimiento terapéutico, la presencia de comorbilidades o las condiciones socio-demográficas. La monitorización e identificación de factores que modifican la efectividad del TARGA es de suma importancia para conocer en qué medida éste beneficia a una determinada población, así como para orientar las intervenciones para que aseguren una distribución equitativa de los beneficios en salud. En esta línea, nuestro grupo publicó un estudio en el año 2002 evaluando los factores que influían en la progresión de la infección por VIH⁵.

El objetivo de este trabajo es estudiar la progresión de la infección por VIH, la efectividad poblacional del TARGA, e identificar los factores sociodemográficos asociados, tras 23 años de seguimiento de una cohorte de sujetos seroconvertidores en Madrid.

Métodos

Se analizaron los datos de una cohorte de sujetos infectados por el VIH con fecha de seroconversión conocida seguidos en el Centro Sanitario Sandoval. Este centro es una clínica ambulatoria dedicada monográficamente al VIH y otras infecciones de transmisión sexual, situada en una zona céntrica de Madrid, y de acceso gratuito y anónimo, ya que registra datos de filiación declarados por el paciente, sin requerir la presentación de documento de identidad. La cohorte incluye pacientes desde 1986 y para este estudio la recolección de datos se cerró a fecha de enero de 2009. Se definió un seroconvertidor como un paciente con un test negativo documentado para el VIH en los tres años previos a su primer test positivo confirmado y la fecha de seroconversión se estimó como el punto medio entre

ambos test. También se incluyeron aquellas personas con *Western Blot* indeterminado en la que posteriormente se obtenía un resultado positivo. Una descripción más detallada de esta cohorte ha sido publicada con anterioridad⁵.

En el momento de la inclusión, se recogieron las características epidemiológicas y sociodemográficas de los pacientes en el momento de reclutamiento y se realizaron los seguimientos periódicos en los que se recogieron variables clínicas, analíticas y terapéuticas. Aquellos pacientes perdidos al seguimiento se cruzaron por nombre, apellidos y fecha de nacimiento con los datos de 12 hospitales de la Comunidad de Madrid, con el Registro Nacional de Sida (último cruce en 2007) y con el registro de mortalidad del Instituto Nacional de Estadística (INE; último cruce en 2006), lo que permitió recuperar información que no se había recogido mediante el seguimiento clínico. Los pacientes que no aparecían en el registro se consideraron libres de sida a 31 de diciembre de 2005, y libres de muerte a 31 de diciembre de 2004, dejando 2 años de carencia en ambos registros para corregir por posibles retrasos de notificación. En fechas posteriores al cruce, se censuró a los perdidos como libres de evento en la última fecha en la que habían sido atendidos.

Se describieron las características de la muestra y se aplicaron test no paramétricos para evaluar las diferencias clínicas y sociodemográficas: χ^2 para variables categóricas y Kruskal-Wallis para las continuas. El nivel de estudios se recogió al ingreso en la cohorte en cuatro categorías que se agruparon en dos niveles: personas con estudios bajos (sin estudios o solo la primaria completa); y personas con estudios altos (con secundaria o estudios universitarios completos). La vía de transmisión para el análisis se agrupó en dos tipos: usuarios de drogas inyectadas (UDI) y análisis se agrupó en dos tipos: la vía heterosexual y hombres que mantiene relaciones sexuales con hombres (HSH). Se recogió el país de origen que se agrupó en tres regiones para el análisis: España, América Latina y Caribe, y otros. Se recogió también el sexo, el recuento de linfocitos CD4 y carga viral (CV) de VIH al diagnóstico, y la edad en el momento de la seroconversión. Para la estimación del efecto del tratamiento a nivel poblacional, se creó la variable periodo calendario, que dividió el seguimiento de los sujetos en dos periodos: pre-TARGA (hasta 1996) y TARGA (a partir de 1997). Se introdujo el periodo como variable cambiante en el tiempo, de forma que cada paciente contribuyó a los análisis con tantos registros como periodos en riesgo

Tabla 1
Características de la muestra

	Estudios bajos N = 105 (21,9%)		Estudios altos N = 330 (68,9%)		Desconocido N = 44 (9,2%)		Total N= 479		P*
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Categoría de transmisión									
Homo/bisexual	56	53,3	291	88,2	36	81,8	383	80,0	0,000
Heterosexual	8	7,6	18	5,4	1	2,3	27	5,6	
Usuario Drogas Inyectadas	40	38,1	20	6,1	7	15,9	67	14,0	
Otras	1	1,0	1	0,3	0	0,0	2	0,4	
Sexo									
Varones	88	83,8	311	94,2	41	93,2	440	91,9	0,003
Mujeres	17	16,2	19	5,8	3	6,8	39	8,1	
Edad a la seroconversión									
N en cada grupo	105		329		44		478		0,000
Mediana (RIC)	26,3 (22,3-32,8)		30,1 (26,3-34,8)		30,1 (25,8-35,2)		29,4 (25,1-34,5)		
Región de origen									
España	90	85,7	253	76,7	35	79,5	378	78,9	0,337
Europa	4	3,8	11	3,3	3	6,8	18	3,8	
América Latina y Caribe	10	9,6	59	17,9	5	11,4	74	15,4	
Otros	1	0,9	7	2,1	1	2,3	9	1,9	
Fecha de seroconversión									
1986 - 1996	67	63,8	104	31,5	20	45,5	191	39,9	0,000
1997 - 2009	38	36,2	226	68,5	24	54,5	288	60,1	
Periodo calendario^a									
1986 - 1996	64	39,7	99	23,7	20	31,7	183	28,5	0,001
1997 - 2009	97	60,3	319	76,3	43	68,2	459	71,5	
CD4 al diagnóstico^b									
N en cada grupo	70		264		29		363		0,318
Mediana (RIC)	699 (544-885)		649 (488-823,5)		665 (540-756)		663 (501-826)		
CV al diagnóstico^b									
N en cada grupo	33		204		21		258		0,602
Mediana (RIC)	39603 (9219-82832)		32585,5 (10045-87284,5)		26192 (5886-64771)		32333 (9885-86172)		

RIC: rango intercuartílico.

* Significación de la diferencia entre los tres grupos de estudios, hallado por χ^2 en variables categóricas y test de Kruskal Wallis en continuas. Los resultados se mantienen si se efectúa una comparación dos a dos entre el grupo con estudios altos y el de estudios bajos.^a Cada sujeto se contabiliza si aporta periodos de riesgo a ese periodo, por lo que el total para esta variable es mayor que el periodo de sujetos.^b Se toman las analíticas de la fecha del primer resultado positivo ± 3 meses.

aportaran al estudio y se compararon pacientes con igual duración de la infección en cada periodo⁶. No fue necesario ajustar por CD4 ni CV en el momento del reclutamiento ya que se trata de una cohorte de sujetos con fecha de seroconversión conocida; tampoco se ajustó por los cambios en estos parámetros, que son pasos intermedios en la relación entre las variables independientes y el riesgo de sida y muerte.

Se realizó un análisis de supervivencia, tomando como inicio del riesgo el momento de la seroconversión, pero con una entrada retardada al momento del primer diagnóstico positivo en el centro de reclutamiento para eliminar el posible sesgo de supervivencia según el cual los sujetos con mejor pronóstico tienen mayor probabilidad de ser reclutados⁷. Se construyeron modelos predictivos para identificar las variables asociadas con el riesgo de progresión a sida y a muerte.

Para evaluar la progresión a muerte, la incidencia acumulada se calculó mediante el método Kaplan-Meier y para el análisis multivariable se usó el modelo de riesgos proporcionales de Cox, estimando el cociente de riesgos instantáneos (Hazard Ratios; HR). Para el riesgo de progresión a sida, se consideró la muerte un evento competitivo, y la incidencia acumulada se estimó mediante decrementos múltiples, una extensión de Kaplan-Meier que permite descomponer el riesgo en varias funciones complementativas para el estudio y para cada uno de los eventos competitivos. Para el análisis multivariable se usó un modelo de Fine and Gray, una extensión del modelo de riesgos proporcionales de Cox que modeliza la subdistribución del riesgo con eventos competitivos y estima el llamado sub-Hazard Ratio (sHR), que

tiene una interpretación directa como medida del efecto de un cofactor sobre la incidencia acumulada de sida.

Se usaron métodos robustos para la estimación del error estándar y se evaluó la significación estadística mediante el test de Wald. Todos los análisis se llevaron a cabo con el software Stata (versión 11.1, Stata Corporation, College Station, Texas, Estados Unidos).

Resultados

Entre 1986 y 2009 se identificaron 479 seroconvertidores con mediana de seroconversión en agosto de 1999 (RIC: diciembre 1992-junio 2005). El 60% de la muestra eran sujetos infectados en la era TARGA (después de 1996), con una mediana de ventana de seroconversión de 0,96 años (RIC: 0,57-1,57). En 433 sujetos (90,4%) la seroconversión se estimó como punto medio entre la última serología negativa y la primera positiva, y en los 46 restantes (9,6%) se detectó mediante una prueba de Western Blot indeterminada. Estos últimos presentaron un 19,9% más de mujeres (IC: 0,06-0,34%; $p < 0,01$) y fueron una media de 3,0 años más jóvenes (IC: 0,70-5,30; $p = 0,01$). Considerando como pérdidas al seguimiento aquellas personas de las que no se dispone de datos en los últimos 3 años, el porcentaje de pérdidas fue del 35% y la mediana de seguimiento fue de 3,7 años (RIC: 1,2-9,2). Las características de la muestra se describen en la [Tabla 1](#).

El 80% de los sujetos de la muestra eran HSH, seguidos en frecuencia por un 14% de UDI. La mayoría eran varones con estudios altos (65% del total) y la mediana de edad en el momento de la seroconversión fue de 29,4 años. La mayoría eran de origen español

Tabla 2
Riesgo de progresión a sida. Resultados del análisis univariable

	HR (IC)	p
Categoría de transmisión		
Vía sexual y otras	1	
Usuario drogas inyectadas	1,349 (0,788-2,308)	0,275
Sexo		
Varones	1	
Mujeres	1,269 (0,666- 2,419)	0,470
Región de origen		
España	1	
América Latina y Caribe	1,440 (0,632- 3,283)	0,386
Otros	0,524 (0,067- 4,103)	0,538
Periodo calendario		
1986 - 1996	1	
1997 - 2009	0,223 (0,122- 0,410)	0,000
Nivel de estudios		
Bajo	1	
Alto	0,511 (0,293-0,891)	0,018
Desconocido	0,874 (0,380- 2,013)	0,752
Edad a la seroconversión	1,000 (0,965-1,035)	0,980
CD4 al diagnóstico (n = 359)	0,999 (0,998-1,001)	0,541
CV al diagnóstico (n = 254)	1,000 (0,999-1,000)	0,905

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

(78,9%), aunque destacaba una presencia notable (15,4%) de sujetos de América Latina y Caribe. La mediana de CD4 al diagnóstico fue de 663 células/mm³ (RIC: 501-826). Se hallaron diferencias en la muestra en función del nivel de estudios, de forma que entre las muestras con estudios bajos había un mayor porcentaje de UDI, de mujeres y de sujetos de origen español, eran más jóvenes y correspondían a infecciones más antiguas, con un mayor porcentaje de seroconversiones previas a 1996. Al 39,9% de los pacientes se les prescribió terapia antirretroviral en algún momento del seguimiento, siendo TARGA en el 89% de los casos.

Se produjeron 59 casos de incidencia de 2.953 personas-año (p-a) de seguimiento, con una tasa de incidencia de 20,0 casos por cada 1.000 p-a. Esta tasa de incidencia fue tres veces superior antes de 1997 (38,4 por 1.000 p-a) que después (13,3 por 1.000 p-a). En cuanto a las variables que mostraron influir en la progresión a sida, en el análisis univariado (tabla 2) tan solo el nivel de estudios y el periodo calendario mostraron asociación significativa. Las figuras 1 y 2 muestran la incidencia acumulada en función de ambas variables, donde ésta era mayor antes de 1997 y en las personas de estudios bajos.

En el análisis multivariado quedaron como variables predictivas el periodo calendario, el nivel de estudios y la edad en el momento de la seroconversión –que se pudo introducir como variable

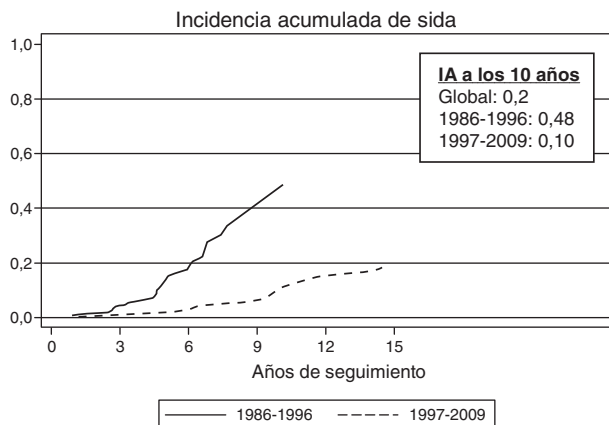


Figura 1. Incidencia acumulada de sida en función del periodo.

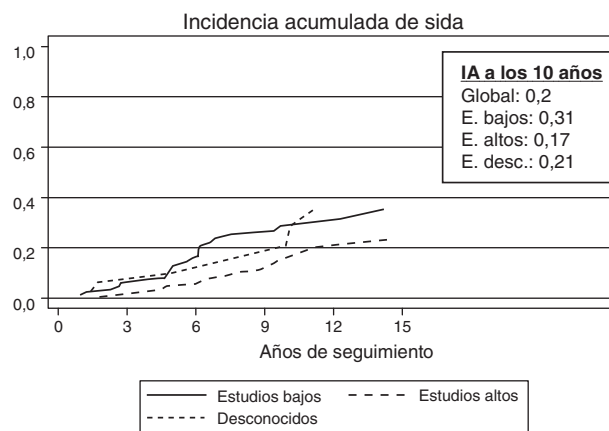


Figura 2. Incidencia acumulada de sida en función del nivel educativo.

continua-, observándose que a partir de 1997 existe un 78,5% (IC 48,1-89,0%; p=0,000) menos de riesgo de desarrollar sida. Se detectó además que el periodo calendario modificaba el efecto de la edad (p más de la interacción 0,006) y del nivel de estudios, en el que el p-valor de la interacción no fue significativo (0,396), pero el Hazard Ratio en cada periodo calendario difería un 33,4%. La tabla 3 muestra el efecto de ambas variables estratificadas por el periodo calendario, donde se observa que antes de 1997 existe un 7% (IC 3,8-10,5%) más de riesgo de progresión a sida por cada año más de edad, y que no parece existir una diferencia en la observación del nivel de estudios. Por el contrario, a partir de 1997 no se observa ningún efecto de la variable edad y, sin embargo, sí se observa que las personas de mayor nivel educativo tienen un 55,5% menos de riesgo (IC 80,8 menos-3,1% más) de progresión a sida. La categoría de transmisión no resultó significativa en el análisis ajustado, ni tampoco su interacción con el nivel educativo.

En cuanto a los fallecimientos, se produjeron 27 en 3.494 personas-año (tasa de incidencia de 7,7 por 1.000 p-a). La tasa de incidencia fue cuatro veces mayor antes de 1997 (16,7 por 1.000 p-a) que a partir de 1997 (4,9 por 1.000 p-a). La tabla 4 muestra los resultados del análisis univariado, en el que mostraron un mayor riesgo de muerte los UDI, las personas de estudios bajos y en el periodo previo a 1997. La figura 3 muestra el riesgo de muerte en función del periodo y la figura 4 lo muestra en función del nivel educativo. El efecto de la categoría de transmisión desapareció al ajustarlo por nivel de estudios.

En el análisis ajustado (tabla 5), se observa una importante reducción del riesgo de muerte después de 1996, de un 86,6% menos

Tabla 3
Riesgo de progresión a sida estratificado por periodo. Resultados del análisis multivariable

	HR (IC)	p
Nivel de estudios		
<i>1986 - 1996</i>		
Bajo	1	
Alto	0,668 (0,314- 1,424)	0,297
Desconocido	0,547 (0,158- 1,897)	0,342
<i>1997 - 2009</i>		
Bajo	1	
Alto	0,445 (0,192- 1,031)	0,059
Desconocido	0,986 (0,319- 3,049)	0,980
Edad en el momento de la seroconversión		
<i>1986 - 1996</i>		
Edad (en años)	1,071 (1,038- 1,105)	0,000
<i>1997 - 2009</i>		
Edad (en años)	0,982 (0,936- 1,031)	0,465

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

Tabla 4
Riesgo de progresión a muerte. Resultados del análisis univariable

	HR (IC)	p
<i>Categoría de transmisión</i>		
Vía sexual y otras	1	
UDI	2,282 (1,096-4,751)	0,027
<i>Sexo</i>		
Varones	1	
Mujeres	1,440 (0,553-3,595)	0,472
<i>Región de origen</i>		
España	1	
América Latina y Caribe	1,446 (0,438-4,773)	0,545
Otros	1,410 (0,182-10,907)	0,742
<i>Periodo calendario</i>		
1986 - 1996	1	
1997 - 2009	0,148 (0,059-0,374)	0,000
<i>Nivel de estudios</i>		
Bajo	1	
Alto	0,357 (0,157-0,813)	0,014
Desconocido	0,725 (0,203-2,581)	0,619
<i>Edad a la seroconversión</i>		
CD4 al diagnóstico (n = 363)	1,018 (0,966- 1,073)	0,499
CV al diagnóstico (n = 258)	0,998 (0,996-1,001)	0,135
CV al diagnóstico (n = 258)	No estimable ^a	

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

^a En el grupo de pacientes con información de CV al diagnóstico no se produjo ninguna defunción, por lo que no se pudieron estimar los HR.

Tabla 5
Riesgo de progresión a muerte. Resultados del análisis multivariable

	HR (IC)	p
<i>Periodo calendario</i>		
1986 - 1996	1	
1997 - 2009	0,134 (0,052- 0,346)	0,000
<i>Nivel de estudios</i>		
Bajo	1	
Alto	0,383 (0,168- 0,875)	0,023
Desconocido	0,693(0,184- 2,613)	0,588
<i>Edad a la seroconversión</i>		
	1,048 (1,014- 1,084)	0,006

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

(IC: 65,4-94,8%). Además, las personas con nivel de estudios alto mostraron un 61,7% (IC: 12,5-83,2%) menos de riesgo de fallecer, así como las personas de mayor edad, aumentando el riesgo en un 4,8% (IC: 1,4-8,4%) por cada año más en el momento de la seroconversión, siendo estos efectos homogéneos en ambos periodos.

Discusión

El riesgo de progresión a sida y muerte desde la seroconversión al VIH ha disminuido en gran medida a partir de 1997, lo que confirma la efectividad del TARGA en la población identificada y seguida en el Centro Sandoval y tratada en diversos centros hospitalarios de la Comunidad de Madrid. El nivel de estudios y la edad en el momento de la seroconversión también han mostrado tener un efecto independiente sobre la progresión de la infección. Estos resultados son consistentes con lo hallado en estudios en esta misma cohorte en el año 2002⁵, aunque el mayor seguimiento permanece sobre el riesgo de progresión a sida y muerte.

El nivel de estudios es una de las variables más utilizadas para medir el nivel socioeconómico, por su fácil objetivación y recogida, pero también porque, a pesar de sus limitaciones^{8,9}, ha demostrado resultar una buena aproximación especialmente a los factores psicosociales y comportamentales asociados a la clase social¹⁰. El nivel educativo nos permite medir de manera aproximada el efecto de las desigualdades sociales sobre la salud. Sin embargo, se han realizado pocos estudios hasta el momento que evalúen el efecto del nivel educativo sobre el riesgo de progresión a sida, que han sido basados en sujetos seroprevalentes y que presentan resultados contradictorios^{11,12}. Sí está más establecido en la literatura el efecto sobre la mortalidad, aunque de nuevo no hay estudios en seroconvertidos¹³⁻¹⁷.

En nuestro estudio hemos hallado un mayor riesgo de progresión a sida en las personas de bajo nivel educativo solo a partir de la generalización del TARGA, lo que mostraría que la disponibilidad de intervenciones eficaces pone de relieve diferencias socioeconómicas en el acceso o aprovechamiento de los recursos disponibles, por ejemplo, por un menor acceso al TARGA. Estudios realizados en contextos similares al nuestro han encontrado diferencias de acceso según el nivel socioeconómico^{11,15,18}, aunque estos resultados¹⁹. También podría explicarse por una menor comprensión de la importancia del tratamiento y menor observancia de las prescripciones médicas. Algunos estudios han evaluado la respuesta virológica, clínica e inmunológica al TARGA encontrando una menor efectividad en personas con menor nivel educativo²⁰, aunque ésta se mantiene después de ajustarla por la adherencia al tratamiento²¹, por lo que de mortalidad podrían estar implicados.

El mayor riesgo de mortalidad en las personas de bajo nivel educativo, sin embargo, es homogéneo en ambos periodos, lo que apunta a factores de desigualdad que actúan por mecanismos diferentes a la efectividad del tratamiento. Algunas hipótesis podrían

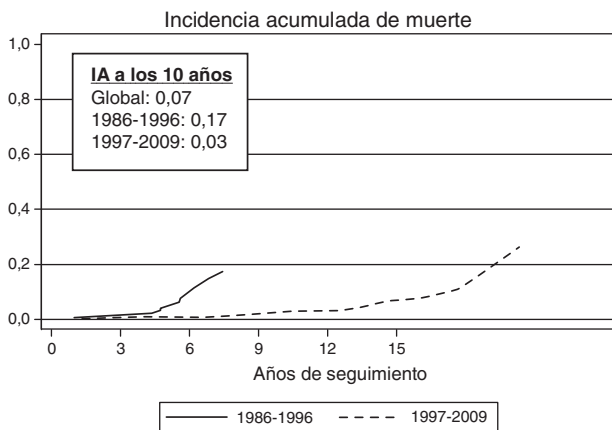


Figura 3. Incidencia acumulada de fallecimiento en función del periodo.

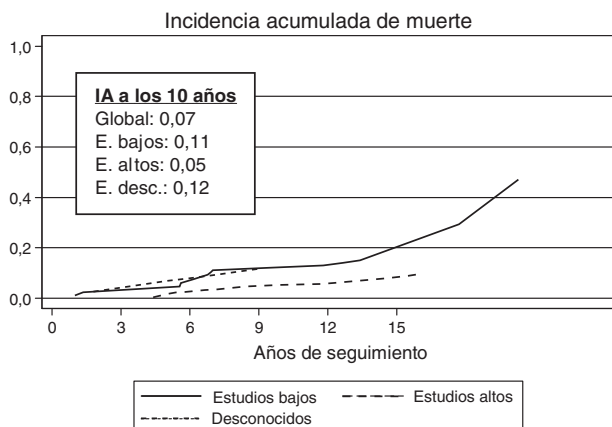


Figura 4. Incidencia acumulada de fallecimiento en función del nivel educativo.

ser una comorbilidad mayor, diferencias en las condiciones de vida y hábitos de salud, abuso de sustancias, factores nutricionales¹², o aspectos como la capacidad de comprensión y aceptación de la enfermedad u otros recursos sociales y psicológicos que permiten afrontar con éxito situaciones de estrés vital²².

La categoría de exposición mostró un mayor riesgo de progresión de muerte para los UDI en el análisis univariado. Sin embargo, este resultado parece estar confundido por el hecho de estudios, ya que desaparece en el análisis ajustado. De hecho, en nuestra muestra, la mayor proporción de los UDI presentan estudios bajos, mientras que la gran mayoría de las infecciones por vía sexual se dan en personas con estudios altos. Algunos trabajos han explorado el efecto de la categoría de exposición sobre el riesgo de progresión a sida, aunque presentan resultados contradictorios^{23–26}. En los casos en que los HSH parecen tener un mayor riesgo de progresión a sida se ha atribuido a una mayor incidencia de sarcoma de Kaposi en este grupo, que además se manifiesta con cifras de CD4 más altas que otras enfermedades oportunistas. En los casos con un mayor riesgo en los UDI, se ha explicado por un menor acceso al TARGA, una menor adherencia a los tratamientos, o la presencia de coinfecciones. Son necesarios más estudios para caracterizar el efecto de la categoría de transmisión en nuestro contexto antes y después de la introducción del TARGA y su relación con el nivel educativo.

Respecto al efecto de la edad en el momento de la seroconversión, nuestros resultados muestran un mayor riesgo de progresión en personas de mayor edad en periodos anteriores a la introducción del TARGA, efecto que desaparece a partir de 1997–1999, algo consistente con lo hallado por otros estudios^{26,27}. Este hallazgo podría ser contrario a lo esperado, ya que precisamente los sujetos más jóvenes tienen una mejor reconstitución inmune tras el tratamiento, lo que debería haber acentuado la diferencia entre los grupos de edad^{24,28,29}. Este efecto podría deberse a una posible mejor aceptación y adherencia al tratamiento en los sujetos de mayor edad, o a una más rápida supresión virológica^{28,30}, aunque el hecho de que en nuestra muestra los sujetos sean relativamente jóvenes e inicien tratamiento con CD4 bastante conservados, puede haber fallado en captar los sujetos de mayor edad con más riesgo de mala evolución.

En los estudios previos, el mayor riesgo de fallecer encontrado en las personas de más edad se mantuvo en todos los periodos, en algunas personas a pesar de una progresión más lenta de la infección³⁰, resultados similares a los de nuestro estudio. El efecto sobre la mortalidad en ausencia de un efecto sobre la progresión a sida podría explicarse por una mayor gravedad de las enfermedades oportunistas en las personas de más edad o por una mayor comorbilidad y mortalidad no-sida. Esta hipótesis no ha podido contrastarse en nuestro estudio ya que en el cruce con INE tan solo pudieramos recuperarse los episodios de muerte, y no sus causas. La relevancia de los eventos no-sida está aumentando debido al incremento en la esperanza de vida de las personas infectadas por el VIH y al mayor número de pacientes que se infectan en edades avanzadas (datos no mostrados), y debe constituir una línea de investigación prioritaria para mejorar el manejo de estos pacientes.

Estos resultados deben interpretarse a la luz de las limitaciones del estudio. En primer lugar, el Centro Sanitario Sandoval atiende mayoritariamente a una población con conductas sexuales de riesgo, por lo que las infecciones adquiridas por vía sexual, especialmente los HSH están sobre-representados en la muestra mientras que se dispone de baja representación de UDI. También, es una característica de las cohortes de seroconvertidores la baja representación de personas con categoría de exposición heterosexual, ya que tienen una menor proporción de exposición heterosexual menor número de test diagnósticos repetidos de VIH, con lo que es menos probable determinar la fecha de seroconversión en estos pacientes. Consecuencia de esto también es que la muestra de mujeres es demasiado escasa para evaluar adecuadamente

diferencias en función del sexo. Las cohortes de seroprevalentes son más eficientes para lograr una mejor representatividad en estas variables, pero tienen otras limitaciones metodológicas⁴.

Otra limitación deriva de que el Centro Sandoval es un centro ambulatorio en el que se realiza el seguimiento de las personas infectadas por el VIH hasta que requieren TAR, momento en que se derivan a consultas hospitalarias. Esto dificulta la detección de eventos de sida y fallecimientos, que habitualmente ocurren en el entorno hospitalario y pueden no ser detectados en el centro. Los cruces con los registros de sida y mortalidad se realizaron con el fin de minimizar este problema, aunque el hecho de que en el Centro Sandoval se ofrezca la opción de anonimato, limita el número de pacientes que es posible recuperar.

En resumen, nuestro estudio muestra cómo la introducción del TARGA ha supuesto una drástica disminución en el riesgo de progresión a sida y a muerte y cómo este beneficio se ve influido por la edad en que el sujeto se infectó y por su nivel educativo, lo que pone de relieve la importancia de un abordaje global del paciente, así como de diseñar e implementar políticas que tiendan a la disminución de las desigualdades sociales en salud.

Financiación

La cohorte de seroconvertidores está financiada por Fundación para la investigación y la prevención del SIDA en España (FIPSE, integrada por el Ministerio de Sanidad, Política social e igualdad, los Laboratorios Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Merck Sharp y Dohme y Roche). Este trabajo también ha sido apoyado por la Red de Investigación de SIDA (RIS) RD06/006.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo 1. Grupo de Seroconvertidores de la Comunidad de Madrid

Vicente Soriano, Carmen De Mendoza, Hospital Carlos III; José María Peña, Hospital de La Paz; Fernando Dronda, Santiago Moreno, Hospital Ramón y Cajal; Víctor Roca, Elisa Pérez-Cecilia, Hospital Clínico San Carlos; Ignacio Santos, Jesús Sanz, Hospital de La Princesa; Jaime Cosín, Hospital Gregorio Marañón; Miguel de Górgolas, Fundación Jiménez Díaz; Rafael Rubio, Federico Pulido, Hospital 12 de Octubre; Carlos Barros, Hospital de Móstoles; Javier Gómez, Hospital Severo Ochoa; José Sanz, Hospital Príncipe de Asturias; Teodoro Martín, Hospital Puerta de Hierro; Jesús Castilla, Instituto de Salud Pública de Navarra; Jorge del Romero, Juan Ballesteros, Carmen Rodríguez, Soledad García, Montserrat Raposo, Centro Sanitario Sandoval; Julia del Amo, María Victoria Henando, Paz Sobrino, Ana María Caro, Susana Monge, Centro Nacional de Epidemiología.

Bibliografía

- Castilla J. Epidemiología de la infección por VIH/SIDA en España. En: Del Amo J, Belza MJ, Castillo S, Llacer A, editores. Prevención del VIH/SIDA en inmigrantes y minorías étnicas. Madrid: MSC; 2001. p. 35–8.
- Servicio de Epidemiología de la CAM. Boletín epidemiológico de la Comunidad de Madrid: Vigilancia de la infección por VIH/sida, 2008.
- 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.
- CASCADE. Effect of ignoring the time of HIV seroconversion in estimating changes in survival over calendar time in observational studies: results from CASCADE. *AIDS.* 2000;14:1899–906.
- Del Amo J, Del Romero J, Barrasa A, Perez-Hoyos S, Rodriguez C, Diez M, et al. Factors influencing HIV progression in a seroconverter cohort in Madrid from 1985 to 1999. *Sex Transm Infect.* 2002;78:255–60.

6. Jarrin I, Geskus R, Perez-Hoyos S, Del Amo J. Principales métodos de análisis en los estudios de cohortes de sujetos diagnosticados de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;**28**:298–303.
7. Jarrin I, Bolumar F, Del Amo J. Los estudios de cohortes y su contribución al conocimiento de la progresión de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): Principales características y limitaciones. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;**28**:304–9.
8. Davey SG, Hart C, Hole D, MacKinnon P, Gillis C, Watt G, et al. Education and occupational social class: which is the more important indicator of mortality risk? *J Epidemiol Community Health.* 1998;**52**:153–60.
9. Krieger N, Williams DR, Moss NE. Measuring social class in US public health research: concepts, methodologies, and guidelines. *Annu Rev Public Health.* 1997;**18**:341–78.
10. Skalicka V, van LF, Bamba B, Krokstad S, Mackenbach J. Material, psychosocial, behavioural and biomedical factors in the explanation of relative socio-economic inequalities in mortality: evidence from the HUNT study. *Int J Epidemiol.* 2009;**38**:1272–84.
11. 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.
12. Schechter MT, Hogg RS, Aylward B, Craib KJ, Le TN, Montaner JS. Higher socioeconomic status is associated with slower progression of HIV infection independent of access to health care. *J Clin Epidemiol.* 1994;**47**:59–67.
13. Jarrin I, Lumberras B, Ferreros I, Perez-Hoyos S, Hurtado I, Hernandez-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.
14. Mari-Dell'olmo M, Rodriguez-Sanz M, Garcia-Olalla P, Pasarin MI, Brugal MT, Cayla JA, et al. Individual and community-level effects in the socioeconomic inequalities of AIDS-related mortality in an urban area of southern Europe. *J Epidemiol Community Health.* 2007;**61**:232–40.
15. McFarland W, Chen S, Hsu L, Schwarcz S, Katz M. Low socioeconomic status is associated with a higher rate of death in the era of highly active antiretroviral therapy, San Francisco. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;**33**:96–103.
16. Rapiti E, Porta D, Forastiere F, Fusco D, Perucci CA. Socioeconomic status and survival of persons with AIDS before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy. Lazio AIDS Surveillance Collaborative Group. *Epidemiology.* 2000;**11**:496–501.
17. Borrell C, Rodriguez-Sanz M, Pasarin MI, Brugal MT, Garcia-de-Olalla P, Mari-Dell'olmo M, et al. AIDS mortality before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy: does it vary with socioeconomic group in a country with a National Health System? *Eur J Public Health.* 2006;**16**:601–8.
18. Wood E, Montaner JS, Chan K, Tyndall MW, Schechter MT, Bangsberg D, et al. Socioeconomic status, access to triple therapy, and survival from HIV-disease since 1996. *AIDS.* 2002;**16**:2065–72.
19. Efecto del nivel educativo en la progresión de la infección por VIH en sujetos seroconvertidos. Comunicación Oral. XVIII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología; Valencia, Octubre 2010.
20. Collazos J, Asensi V, Carton JA, Ibarra S. The influence of the patients' educational levels on socioeconomic, clinical, immunological and virological endpoints. *AIDS Care.* 2009;**21**:511–9.
21. Zaragoza-Macias E, Cosco D, Nguyen ML, Del Rio C, Lennox J. Predictors of success with highly active antiretroviral therapy in an antiretroviral-naïve urban population. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2010;**26**:133–8.
22. Regidor E, De Mateo S, Calle ME, Domínguez V. Educational level and mortality from infectious diseases. *J Epidemiol Community Health.* 2002;**56**:682–3.
23. Pezzotti P, Phillips AN, Dorrucchi M, Lepri AC, Galai N, Vlahov D, et al. Category of exposure to HIV and age in the progression to AIDS: longitudinal study of 1199 people with known dates of seroconversion. HIV Italian Seroconversion Study Group. *BMJ.* 1996;**313**:583–6.
24. Porter K, Babiker A, Bhaskaran K, Darbyshire J, Pezzotti P, Porter K, et al. Determinants of survival following HIV-1 seroconversion after the introduction of HAART. *Lancet.* 2003;**362**:1267–74.
25. Alioum A, Leroy V, Commenges D, Dabis F, Salamon R. Effect of gender, age, transmission category, and antiretroviral therapy on the progression of human immunodeficiency virus infection using multistate Markov models. Groupe d'Epidemiologie Clinique du SIDA en Aquitaine. *Epidemiology.* 1998;**9**:605–12.
26. CASCADE. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival including the CASCADE EU Concerted Action. Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe. *Lancet.* 2000;**355**:1131–7.
27. Belanger F, Meyer L, Carre N, Coutellier A, Deveau C. Influence of age at infection on human immunodeficiency virus disease progression to different clinical endpoints: the SEROCO cohort (1988-1994). The Seroco Study Group. *Int J Epidemiol.* 1997;**26**:1340–5.
28. Sabin CA, Smith CJ, d'Arminio Monforte A, Battegay M, Gabiano C, Galli L, et al. Response to combination antiretroviral therapy: variation by age. *AIDS.* 2008;**22**:1463–73.
29. Yamashita TE, Phair JP, Munoz A, Margolick JB, Detels R, O'Brien SJ, et al. Immunologic and virologic response to highly active antiretroviral therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS.* 2001;**15**:735–46.
30. Greenbaum AH, Wilson LE, Keruly JC, Moore RD, Gebo KA. Effect of age and HAART regimen on clinical response in an urban cohort of HIV-infected individuals. *AIDS.* 2008;**22**:2331–9.