

Cohorte RIS de pacientes con infección por VIH sin tratamiento antirretroviral previo (CoRIS): metodología y primeros resultados

Ana María Caro-Murillo, Jesús Castilla, Santiago Pérez-Hoyos, José M. Miró, Daniel Podzamczar, Rafael Rubio, Melchor Riera, Pompeyo Viciano, José López Aldeguer, José Antonio Iribarren, Ignacio de los Santos-Gil, Juan Luis Gómez-Sirvent, Juan Berenguer, Félix Gutiérrez, María Saumoy, Ferrán Segura, Vicente Soriano, Alejandro Peña, Federico Pulido, José Antonio Oteo, Manuel Leal, Jordi Casabona, Julia del Amo, Santiago Moreno y Grupo de trabajo de la Cohorte de la Red de Investigación en Sida (CoRIS)

Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

OBJETIVO. Describir la metodología y los resultados basales de la cohorte de pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) de la Red de Investigación de Sida (CoRIS).

MÉTODOS. Cohorte abierta, prospectiva, multicéntrica, de pacientes mayores de 13 años con diagnóstico de VIH sin tratamiento antirretroviral previo. La selección se realizó entre enero de 2004 y octubre de 2005 en 17 hospitales de 8 comunidades autónomas. Se recogieron variables sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas y analíticas, junto con muestras biológicas iniciales y de seguimiento.

RESULTADOS. Se han incluido 1.591 pacientes, 24% mujeres, mediana de edad 36 años, el 74% diagnosticados de VIH en 2004 o 2005. El 27% provenían de otros lugares de origen, destacando Latinoamérica (16%) y África subsahariana (5%). El 32% tenían estudios secundarios y el 16% universitarios. La categoría de transmisión más frecuente fue la de hombres homosexuales (37%), seguida por la heterosexual (36%); y sólo el 21% tenían antecedente de consumo de drogas inyectadas. Al ingreso en la cohorte la mediana de CD4 era 317 células/ μ l, la de carga viral 52.300 copias/ml y el 18% tenían diagnóstico de sida. Las enfermedades diagnósticas de sida más frecuentes fueron: neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (6,1%), candidiasis esofágica (3,3%) y tuberculosis extrapulmonar (3,0%) y pulmonar (2,7%). Se registraron 35 fallecimientos (2,2%). El 33% de los pacientes han aportado muestras basales al BioBanco.

CONCLUSIONES. CoRIS proporciona información relevante del perfil epidemiológico reciente de la infección por el VIH en nuestro medio, en el que predomina la transmisión sexual. Se demuestra la viabilidad de esta cohorte, recogiendo datos clínicos y epidemiológicos junto con muestras biológicas, lo que abre grandes posibilidades de investigación.

Palabras clave: Virus de la inmunodeficiencia humana. Sida. Cohortes. Epidemiología. Bases de datos. España.

Correspondencia: Dra. A.M. Caro-Murillo.
Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.
Sinesio Delgado, 6, Pabellón 11. 28029. Madrid. España.
Correo electrónico: amcaro@isciii.es

Manuscrito recibido el 11-9-2006; aceptado el 26-10-2006.

Spanish cohort of naïve HIV-infected patients (CoRIS): Rationale, organization and initial results

OBJECTIVE. To describe the methodology and baseline results of the Spanish cohort of naïve HIV-infected patients included in the Research Network on HIV/AIDS (CoRIS).

METHODS. CoRIS is a multicenter, hospital-based prospective cohort of HIV sero-prevalent, retroviral-naïve subjects, over 13 years old, and seen at 17 hospitals in 8 of the 17 Autonomous Regions in Spain from January 2004 to October 2005. The socio-demographic characteristics, as well as epidemiological, clinical, laboratory and treatment data were recorded, and biological samples were collected at baseline and during follow-up.

RESULTS. A total of 1,591 subjects have been included in CoRIS; 24% are women, median age at cohort entry is 36 years, and 74% were diagnosed during 2004 or 2005. Twenty-seven percent came from countries other than Spain, mainly Latin-America (16%) and sub-Saharan Africa (5%). Thirty-two percent had completed secondary education and 16% university studies. The most frequent categories of transmission were men having sex with men (37%) and heterosexual sex (36%); only 21% were injection drug users. At cohort entry, median CD4 count was 317 cells/ mm^3 and median viral load was 52,300 copies/mL; 18% were diagnosed with AIDS. Main AIDS-defining illnesses were *Pneumocystis jiroveci* pneumonia (6.1%), esophageal candidiasis (3.3%) and tuberculosis (extrapulmonary, 3.0% and pulmonary 2.7%). There were 35 deaths (2.2%). Thirty-three percent of patients gave a baseline sample to the BioBank.

CONCLUSIONS. CoRIS offers relevant information about the current epidemiological profile of HIV infection in Spain, where sexual transmission has become predominant. The type and amount of information obtained from clinical and epidemiological data collection together with biological samples demonstrate the viability of the project, which offers many possibilities for future research.

Key words: Human immunodeficiency virus. AIDS. Cohorts. Epidemiology. Databases. Spain.

Introducción

El curso de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) está sometido a continuos cambios motivados por la evolución en los patrones epidemiológicos, las intervenciones sanitarias y los avances en los tratamientos. Como consecuencia de estos cambios van surgiendo nuevas preguntas de investigación que requieren abordajes multidisciplinarios, diseños epidemiológicos robustos y gran cantidad de sujetos. El diseño de cohorte prospectiva aplicado al seguimiento de personas con infección por el VIH proporciona buenas garantías de validez de los resultados, ya que facilita el control de sesgos y de factores de confusión, y ofrece una enorme versatilidad para evaluar diversas hipótesis de investigación, incluidas las que puedan surgir con posterioridad al reclutamiento de los pacientes¹.

Los avances en el conocimiento de la historia natural de la infección por el VIH y de la efectividad individual y poblacional de los tratamientos han venido de la mano de grandes estudios de cohortes multicéntricas como el MACS en Estados Unidos², la Cohorte Suiza^{3,4}, EuroSIDA^{5,6}, UK-CHIC en el Reino Unido⁷ o ICONA⁸ en Italia, entre otras^{1,9}. En España también existen varias cohortes multicéntricas de pacientes con infección por VIH, la mayoría de sujetos seroprevalentes, como VACH^{10,11}, COMESEM¹², o PISCIS¹³, y una, GEMES^{14,15}, de seroconvertidores.

En 2003 se planteó dentro de la Red de Investigación Cooperativa en Sida (RIS) la creación de una nueva cohorte de adultos con infección por el VIH (CoRIS), que sirviese de plataforma versátil para contestar preguntas de investigación que surgiesen en un futuro, y que tuviese características diferenciales respecto a las demás cohortes en funcionamiento en España. Se diseñó una cohorte formada por pacientes sin tratamiento antirretroviral previo (*naïve*), que contaría con un repositorio asociado de muestras biológicas (BioBanco). Este artículo describe la metodología de esta cohorte, que inició su funcionamiento en enero de 2004, y presenta los resultados de un primer análisis descriptivo de las características basales y del seguimiento de los individuos reclutados en 2004 y 2005.

Pacientes y métodos

Diseño

CoRIS es una cohorte abierta, prospectiva y multicéntrica de pacientes adultos con infección por VIH, sin tratamiento antirretroviral previo. Además cuenta con un repositorio centralizado de muestras biológicas de plasma, células sanguíneas y ADN de los mismos pacientes.

Objetivos de la cohorte

El objetivo estructural de CoRIS es el desarrollo de una cohorte prospectiva que sirva como plataforma para la investigación multidisciplinaria sobre la infección por el VIH dentro de la RIS. Este objetivo general se articula en objetivos operativos dirigidos a dar respuesta a las diferentes preguntas de investigación que se generen dentro de esta red.

Organización del estudio

En 2003 se constituyó un comité científico que elaboró el protocolo de funcionamiento de la cohorte y que fue aprobado por consenso entre los centros participantes. El comité científico está formado por igual número de miembros de las áreas clínica y epidemiológica y se

reúne trimestralmente. Existe un centro de procesamiento de datos, ubicado en el Centro Nacional de Epidemiología, donde se homogeniza y fusiona la información de todos los hospitales participantes, y un equipo multicéntrico de análisis de datos integrado por estadísticos y epidemiólogos. Los hospitales de la RIS que participan en la cohorte PISCIS utilizan los circuitos y controles de calidad de dicha cohorte, y los hospitales que forman parte de la cohorte VACH utilizan el aplicativo informático de la misma^{10,11,13}. CoRIS ha establecido los correspondientes mecanismos de coordinación y homogenización de todas estas bases de datos.

Los datos epidemiológicos y las muestras almacenadas en el BioBanco están a disposición de los investigadores. Para ello se ha de presentar un proyecto que se somete a la aprobación por separado de los comités científicos de la cohorte y del BioBanco.

Criterios de inclusión de hospitales

Todos los hospitales que formaban parte de la RIS fueron invitados a participar. También se admitieron otros hospitales españoles que, a pesar de no tener financiación de esta red, mostraron interés en participar y contaban con una unidad que centralizaba la atención a pacientes con infección por el VIH. A cada hospital se le pidió que designase una persona responsable de la participación en las actividades de la cohorte. El protocolo de trabajo contempla la posibilidad de incorporar nuevos centros durante la vida del proyecto.

Inclusión de pacientes

La inclusión de pacientes comenzó el 1 de enero de 2004. Desde entonces se invita a participar a todos los pacientes mayores de 13 años con infección por el VIH confirmada, que inician seguimiento en alguno de los hospitales participantes, y que no han recibido tratamiento antirretroviral con anterioridad. Sólo aquellos que dan su consentimiento informado por escrito son incluidos en la cohorte. De los pacientes que cumplen criterios de inclusión pero no dan el consentimiento, se recoge un conjunto mínimo de variables sociodemográficas anónimas para poder evaluar posibles sesgos de selección, pero estos pacientes no se incluyen en la cohorte.

Seguimiento

Para todos los pacientes incluidos en la cohorte se solicita la actualización de los datos clínicos y de los parámetros biológicos con una periodicidad de 6 ± 2 meses. El seguimiento finaliza cuando se produce el fallecimiento, el cambio de centro de seguimiento a uno no perteneciente a la cohorte, o la no comparecencia del paciente a las visitas programadas, aunque se contempla la reinclusión de los pacientes cuando se reanudan las revisiones.

Variables

Se definió un conjunto mínimo de datos a obtener mediante dos cuestionarios estructurados, uno para la información referida a la entrada en la cohorte y otro para los seguimientos semestrales (tabla 1). La obtención de los datos y de las muestras para el BioBanco se realiza durante las visitas rutinarias del paciente a las consultas del hospital. El protocolo de la cohorte contempla la posibilidad de introducir bloques con nuevas variables sobre temas específicos, en función de propuestas de investigación que se consideren de interés.

Recogida de información

Se creó una base de datos *ad hoc* que incluye todas las variables basales y de seguimiento, y se puso a disposición de todos los centros. Con el fin de facilitar de recogida de datos y no generar esfuerzos adicionales, los hospitales tienen la posibilidad de enviar los cuestionarios de inclusión y de seguimiento en papel, grabados en el formato de base de datos de la cohorte o en otro formato que sea convertible. Tras la recepción de los datos el centro coordinador los transfiere a una serie de ficheros con estructura común para todos los centros. Para conectar toda la información referida a un mismo paciente y evitar duplicidades se utiliza un código unívoco que combina las iniciales del paciente, la fecha de nacimiento y el sexo. Los ficheros se actualizan

con los datos enviados por los hospitales cada 6 meses, tanto de pacientes nuevos como del seguimiento de los pacientes ya incorporados.

Controles de calidad de la información

Para garantizar la validez de la información y la homogeneidad entre centros se llevan a cabo varios controles de calidad. Existe un protocolo escrito con la definición de las variables que se ha difundido a todos los participantes, y se realizó el adiestramiento de las personas encargadas de la recolección de los datos. Toda la información que se recibe en el centro de coordinación de datos se somete a un programa de detección automática de incongruencias, datos fuera de rango y duplicados. El listado resultante es remitido al responsable del hospital que envió la información para la verificación de los datos en la historia clínica del paciente, y la corrección, si procede, de la base de datos. Tras cada actualización se fusionan los datos de todos los hospitales en una base de datos única que vuelve a someterse al control de calidad para detectar errores y duplicados entre centros. Durante 2005 y 2006 se ha realizado una auditoría externa del 10% de los pacientes de cada centro, seleccionados aleatoriamente, en la que se comparó la información registrada con la que constaba en la historia clínica.

Aspectos éticos

El protocolo de la cohorte fue aprobado por el comité ético de cada hospital participante. En el momento del reclutamiento del paciente se solicita su consentimiento informado por escrito y se archiva en su historia clínica. Toda la información que se envía desde los hospitales es anónima, sin que sea posible identificar al paciente más que en su hospital de referencia.

BioBanco

Además de la información clínica y epidemiológica, en todos los pacientes que dan su consentimiento informado específico se recogen muestras de sangre, de las que se separan alícuotas de suero y células que se almacenan en un BioBanco centralizado para toda la cohorte. Se recoge una muestra basal antes del inicio del tratamiento antirretroviral, y una muestra de seguimiento anual a partir de entonces. El BioBanco está ubicado en el Laboratorio de Inmunología del Hospital Gregorio Marañón de Madrid.

Análisis estadístico

En el presente trabajo analizamos los datos correspondientes al período entre el 1 de enero de 2004 y el 31 de octubre de 2005. Se describen las características sociodemográficas, clínicas y analíticas en el momento del ingreso a la cohorte, y se comparan en función de la categoría de transmisión y el diagnóstico de sida al ingreso.

Se calcularon porcentajes para la descripción de variables cualitativas, y las cuantitativas se describen mediante medianas con rango intercuartílico. Para la comparación de proporciones se utilizó la prueba de la chi cuadrado χ^2 o la prueba exacta de Fisher, y para la comparación de las variables cuantitativas la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis. Los análisis fueron realizados con el paquete estadístico SPSS versión 14.0.

Resultados

Entre el 1 de enero de 2004 y el 31 de octubre de 2005 se incorporaron a la cohorte 17 hospitales de 8 comunidades autónomas, que aportaron un total de 1.591 pacientes (tabla 2). Se estima que entre todos estos hospitales tienen asignado el cuidado sanitario de cerca del 20% de la población general española.

Las características sociodemográficas al ingreso a la cohorte se resumen en la tabla 3, donde se describen los pacientes con y sin diagnóstico de sida en la primera visita. La razón hombre/mujer fue 3,1. La edad al ingreso a la

TABLA 1. Variables que se recogen al ingreso de los pacientes en la cohorte y en el seguimiento

| Variables | Ingreso | Seguimiento |
|--|---------|-------------|
| Sociodemográficas | | |
| Sexo | X | |
| Fecha de nacimiento | X | |
| Lugar de origen | X | |
| Nivel de estudios | X | |
| Epidemiológicas | | |
| Mecanismo más probable de infección | X | |
| Fecha de la primera prueba VIH positiva (tanto autorreferida como documentada) | X | |
| Clínicas | | |
| Estadio clínico (CDC 1993) | X | X |
| Enfermedades definitivas de sida | X | X |
| Otras enfermedades de interés | X | X |
| Analíticas | | |
| Recuento (número y porcentaje) de CD4 | X | X |
| Carga viral | X | X |
| Serología de hepatitis B y C y sífilis | X | X |
| Prueba de tuberculina | X | X |
| Terapéuticas | | |
| Inicio y pauta de tratamiento antirretroviral | X | X |
| Modificaciones del tratamiento antirretroviral | | X |
| Profilaxis antituberculosa | X | X |
| Vacunación contra hepatitis B y neumococo | X | X |
| Fin de seguimiento | | |
| Fecha y motivo | | X |
| Causa de muerte | | X |

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; CDC: Center for Disease Control and Prevention.

cohorte osciló entre 16 y 77 años, con una mediana de 36 años; siendo mayores los pacientes que llegan a la primera visita con un diagnóstico de sida. Sólo 1% ingresaron con menos de 20 años, y el 10% lo hicieron con 50 años o más. La mediana de tiempo entre el diagnóstico de VIH y el ingreso a la cohorte es de un mes y medio, exceptuando a los usuarios de drogas inyectadas (UDI), en quienes la mediana es de más de 8 meses ($p < 0,0001$). En el 74% de los pacientes el diagnóstico de VIH se había realizado durante 2004 o 2005, aunque hubo diagnósticos que se remontaban hasta 1983. El 27% de los pacientes provenían de lugares diferentes a España, siendo la procedencia más frecuente América Latina (16%) y África subsahariana (5%). La mitad de los pacientes habían completado estudios secundarios (32%) o universitarios (16%). La mayoría de las infecciones se debieron a la transmisión sexual del VIH (72%), y sólo el 21% tenían antecedente de UDI. Entre los hombres, el 48% corresponde a transmisión homosexual/bisexual y el 24% a heterosexual, y entre las mujeres el 74% se debe a transmisión heterosexual.

Al ingreso en la cohorte 37 pacientes (2,3%) estaban en estadio de primoinfección, aunque la recogida de este dato no fue exhaustiva, y el 18% tenían diagnóstico de sida. La mediana de CD4 era de 317 células/ μ l y la mediana de carga viral de 52.300 copias/ml. Con el fin de evaluar el retraso en el diagnóstico hemos analizado el nivel de CD4 basal en aquellos pacientes que ingresaron a la cohorte durante el primer año tras el diagnóstico ($n = 1.197$). Entre ellos, el 32% tenían menos de 200 CD4 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 30-35), con diferencias estadísticamente significativas según la categoría de transmisión (tabla 4).

TABLA 2. Pacientes incluidos en CoRIS por hospital y comunidad autónoma, 2004-2005

| Comunidad autónoma | Hospital | Ciudad | Formato de envío de datos* | N | Porcentaje |
|--------------------|---------------------------|-------------------------|----------------------------|--------------|------------|
| Andalucía | San Cecilio | Granada | Papel | 230 | 14 |
| | Virgen del Rocío | Sevilla | VACH | 33 | 2 |
| | | | | 197 | 12 |
| Balears | Son Dureta | Palma de Mallorca | PISCIS | 104 | 7 |
| | | | | 104 | 7 |
| Canarias | Universitario de Canarias | Santa Cruz de Tenerife | CoRIS | 50 | 3 |
| | | | | 50 | 3 |
| Cataluña | Bellvitge | Hospitalet de Llobregat | PISCIS | 408 | 26 |
| | Clínic | Barcelona | PISCIS | 111 | 7 |
| | Joan XXIII | Tarragona | CoRIS | 199 | 12 |
| | Parc Taulí | Sabadell | CoRIS | 47 | 3 |
| | | | PISCIS | 51 | 3 |
| C. Valenciana | General de Elche | Elche | VACH | 160 | 10 |
| | La Fe | Valencia | VACH | 55 | 3 |
| | | | | 105 | 7 |
| La Rioja | La Rioja | Logroño | CoRIS | 59 | 4 |
| | | | | 59 | 4 |
| Madrid | Carlos III | Madrid | CoRIS | 485 | 30 |
| | 12 de Octubre | Madrid | CoRIS y papel | 18 | 1 |
| | Gregorio Marañón | Madrid | Papel | 171 | 10 |
| | La Princesa | Madrid | Papel | 49 | 3 |
| | Ramón y Cajal | Madrid | Formato propio | 102 | 6 |
| | | | | 145 | 9 |
| País Vasco | Donostia | San Sebastián | Formato propio | 95 | 6 |
| | | | | 95 | 6 |
| Total | | | | 1.591 | 100 |

*El formato de envío de datos puede ser en papel, en bases de datos propias del hospital, formatos de la cohorte PISCIS, formato de la cohorte VACH o en el formato diseñado específicamente para CoRIS.

En la tabla 4 se comparan las características en función de las categorías de transmisión del VIH. La edad al ingreso a la cohorte fue mayor en los hombres heterosexuales y los UDI (mediana 38 años) y menor en las mujeres heterosexuales y los hombres homosexuales/bisexuales (mediana 33 años). El nivel de estudios fue más elevado en los hombres homosexuales/bisexuales, entre quienes el 72% habían completado la enseñanza secundaria o universitaria, frente al 17% de los UDI ($p < 0,0001$). La distribución por lugar de origen también mostró diferencias estadísticamente significativas: el 9% de los UDI provenían de fuera de España, en comparación con el 42% de las mujeres heterosexuales ($p < 0,0001$). La mayor proporción de pacientes con diagnóstico de sida al ingreso en la cohorte se dio entre los hombres heterosexuales (27%) y la menor entre las mujeres heterosexuales (15%; $p = 0,0006$).

Hasta octubre de 2005 se habían acumulado 985 personas-año de seguimiento. De los 1.591 pacientes incluidos en CoRIS, 306 (19%) habían tenido al menos una enfermedad definitoria de sida (antes o después de su inclusión en la cohorte), y se contabilizaron un total de 403 episodios definitorios de sida. El más frecuente fue la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, que presentaron 97 (6%) pacientes de la cohorte, seguido por la candidiasis esofágica en 54 (3%) y las tuberculosis extrapulmonar en 47 (3%) y pulmonar en 44 (3%). La proporción de pacientes que presentaron al menos una enfermedad definitoria de sida varió según la categoría de transmisión: 13% de los hombres homosexuales/bisexuales, 15% de las mujeres heterosexuales, 21% de los UDI, y 28% de los hombres heterosexuales ($p < 0,0001$) (tabla 5). Durante el tiempo de seguimiento

analizado el 46% de los pacientes han iniciado tratamiento antirretroviral, 27% de forma inmediata (durante el primer mes de seguimiento) y el 19% restante en etapas posteriores (tabla 6). En este mismo período se registraron 35 fallecimientos (2%), de los cuales 18 se debieron a causas infecciosas, 4 a neoplasias, 4 a complicaciones de hepatitis crónicas y 9 a otras causas. Globalmente, el 33% de los pacientes habían aportado una o varias muestras al BioBanco (30% de los casos incorporados en 2004 y 37% de los incorporados en 2005).

Discusión

Este primer análisis de resultados de la CoRIS demuestra que en nuestro entorno es viable el desarrollo de proyectos multicéntricos con colaboración entre investigadores clínicos, epidemiológicos y básicos, como los existentes en otros países de Europa. La potencialidad del proyecto y el interés de la información generada justifican la existencia de las redes temáticas de investigación.

La mayoría de los casos corresponden a infecciones diagnosticadas en los últimos años. Un porcentaje relevante se da en personas de lugares de origen diferentes a España, proporción que es superior a la descrita en estudios previos^{13,16-18}. Las categorías de transmisión más frecuentes son la de hombres que refieren relaciones homosexuales, seguida de la heterosexual, con igual representación de hombres y de mujeres. Estas categorías de transmisión definen perfiles de pacientes diferentes en sus características sociodemográficas y de acceso a la atención sanitaria.

TABLA 3. Características sociodemográficas y clínicas al ingreso a la cohorte en pacientes con o sin diagnóstico de sida en la primera visita

| | Sin diagnóstico de sida (%) | Con diagnóstico de sida (%) | Total (%) | p |
|--|-----------------------------|-----------------------------|--------------------|----------|
| Total | 1.299 (100) | 292 (100) | 1.591 (100) | |
| Personas año de seguimiento | 785 | 200 | 985 | |
| Sexo (n = 1.591) | | | | |
| Hombre | 972 (75) | 234 (80) | 1.206 (76) | 0,059 |
| Mujer | 327 (25) | 58 (20) | 385 (24) | |
| Edad al ingreso a la cohorte, años (n = 1.588) | | | | |
| Mediana (rango intercuartílico) | 35 (29-41) | 39 (33-45) | 36,0 (30-42) | < 0,0001 |
| Rango | 16-75 | 17-77 | 16-77 | |
| Tiempo entre diagnóstico de VIH autorreferido e ingreso en la cohorte en meses (n = 1.566) | | | | |
| Mediana (rango intercuartílico) | 1,8 (0,7-8,2) | 0,6 (0-1,9) | 1,6 (0,5-6,9) | < 0,0001 |
| Rango | 0-306 | 0-252 | 0-306 | |
| Nivel de estudios (n = 1.173) | | | | |
| Sin estudios | 97 (10) | 20 (11) | 117 (10) | 0,002 |
| Primarios completos | 400 (40) | 99 (53) | 499 (42) | |
| Secundarios completos | 323 (33) | 50 (27) | 373 (32) | |
| Universitarios completos | 166 (17) | 18 (10) | 184 (16) | |
| Categoría de transmisión (n = 1.591) | | | | |
| Usuarios de drogas inyectadas | 268 (20) | 60 (20) | 328 (21) | 0,005 |
| Hombres homosexuales/bisexuales | 502 (39) | 78 (27) | 580 (36) | |
| Heterosexual masculina | 210 (16) | 75 (26) | 285 (18) | |
| Heterosexual femenina | 244 (19) | 41 (14) | 285 (18) | |
| Otros/no consta | 75 (6) | 38 (13) | 113 (7) | |
| Lugar de origen (n = 1.536) | | | | |
| España | 901 (72) | 220 (76) | 1.121 (73) | 0,14 |
| Europa occidental | 37 (3) | 12 (4) | 49 (3) | |
| Europa del este y Rusia | 19 (1) | 3 (1) | 22 (1) | |
| África subsahariana | 61 (5) | 16 (6) | 77 (5) | |
| Norte de África | 18 (1) | 2 (0,7) | 20 (1) | |
| Latinoamérica y Caribe | 210 (17) | 34 (12) | 244 (16) | |
| Asia | 2 (0,2) | 1 (0,3) | 3 (0,2) | |
| Año de diagnóstico infección por VIH (n = 1.574) | | | | |
| Antes de 2003 | 215 (17) | 39 (14) | 254 (16) | 0,02 |
| 2003 | 135 (10) | 13 (4) | 148 (10) | |
| 2004 | 577 (45) | 147 (51) | 724 (46) | |
| 2005 | 360 (28) | 88 (31) | 448 (28) | |
| CD4 al ingreso a la cohorte (células/ μ l) (n = 1.528) | | | | |
| Mediana | 378 | 65 | 317 | < 0,0001 |
| Rango intercuartílico | (219-576) | (23-163) | (143-520) | |
| Carga viral al ingreso a la cohorte (copias/ml) (n = 1.527) | | | | |
| Mediana | 40.550 | 124.000 | 52.300 | < 0,0001 |
| Rango intercuartílico | (9.305-118.996) | (50.118-448.669) | (11.500-54.786) | |
| Estadio clínico al ingreso a la cohorte (n = 1.591) | | | | |
| A. Asintomático o primoinfección | | | 995 (63) | |
| B. Síntomas no definitorios de sida | | | 195 (12) | |
| C. Sida | | | 292 (18) | |
| Desconocido | | | 109 (7) | |

Valor de p: resultado de la comparación de los casos con y sin diagnóstico de sida, mediante χ^2 para porcentajes y la prueba de Kruskal Wallis para medianas.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Los UDI, mayoritariamente hombres y españoles, ingresan en la cohorte tiempo después del diagnóstico de VIH, tienen un nivel de estudios bajo y una situación clínica intermedia en comparación con los demás grupos. Los hombres homosexuales/bisexuales son mayoritariamente españoles o latinoamericanos, y han sido diagnosticados recientemente. Su nivel educativo es más elevado que el de otras categorías de transmisión, y su situación clínica a la entrada en la cohorte es mejor, con una mediana de CD4 más alta que en los demás grupos, y con la menor

proporción de casos de sida. Las mujeres heterosexuales son las más jóvenes al ingreso en la cohorte. Son la categoría que agrupa una mayor proporción de personas de lugares diferentes a España, especialmente de Latinoamérica y de África subsahariana. Su nivel educativo es bajo, y su situación clínica es buena (mediana de CD4 elevada y porcentaje bajo de casos de sida), coincidiendo con lo descrito en otros estudios, y que se explica probablemente por la mayor frecuentación del sistema sanitario por las mujeres y por las políticas de cribado antenatal¹⁹⁻²¹.

TABLA 4. Características de los casos según la categoría de transmisión

| Categoría de transmisión | Usuarios de drogas inyectadas N = 328 | Hombres homosexuales/bisexuales N = 580 | Hombre heterosexual N = 285 | Mujer heterosexual N = 285 | Otros/no consta N = 113 |
|---|--|--|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Personas año de seguimiento | 170 | 407 | 168 | 166 | 74 |
| Sexo (n = 1.591) | | | | | |
| Hombre | 264 (80) | 580 (100) | 285 (100) | 0 (0) | 77 (68) |
| Mujer | 64 (19) | 0 (0) | 0 (0) | 285 (100) | 36 (32) |
| Edad al ingreso a la cohorte, años (n = 1.588)* | | | | | |
| Mediana (rango intercuartílico) | 38 (33-42) | 33 (28-40) | 38 (32-46) | 33 (28-41) | 37,5 (31-44) |
| Rango | 19-67 | 17-76 | 18-77 | 17-70 | 16-73 |
| Tiempo entre diagnóstico de VIH autorreferido e ingreso en la cohorte (meses) (n = 1.566) | | | | | |
| Mediana (rango intercuartílico) | 8,2 (1,0-126) | 1,5 (0,6-3,9) | 1,1 (0,2-2,6) | 1,4 (0,5-3,4) | 1,1 (0,3-3,7) |
| Rango | 0-278 | 0-205 | 0-189 | 0-306 | 0-221 |
| Nivel de estudios (n = 1.173)* | | | | | |
| Sin estudios | 38 (16) | 14 (3) | 24 (13) | 34 (17) | 7 (10) |
| Primarios completos | 155 (66) | 125 (25) | 93 (51) | 98 (49) | 28 (41) |
| Secundarios completos | 38 (16) | 216 (44) | 44 (24) | 54 (27) | 21 (31) |
| Universitarios completos | 2 (0,9) | 136 (28) | 22 (12) | 12 (6,1) | 12 (18) |
| Lugar de origen (n = 1.536)* | | | | | |
| España | 290 (91) | 399 (71) | 197 (71) | 158 (58) | 77 (72) |
| Europa occidental | 8 (2) | 21 (4) | 8 (3) | 7 (3) | 5 (5) |
| Europa del este y Rusia | 7 (2) | 5 (0,9) | 2 (0,7) | 8 (3) | 0 (0) |
| África subsahariana | 2 (0,6) | 1 (0,2) | 28 (10) | 35 (13) | 11 (10) |
| Norte de África | 1 (0,3) | 2 (0,4) | 6 (2) | 9 (3) | 2 (2) |
| Latinoamérica y Caribe | 9 (3) | 129 (23) | 37 (13) | 57 (21) | 12 (11) |
| Asia | 1 (0,3) | 2 (0,4) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Año de diagnóstico del VIH (n = 1.574)* | | | | | |
| Antes de 2003 | 141 (43) | 50 (9) | 17 (6) | 27 (9,5) | 19 (18) |
| 2003 | 30 (9) | 65 (11) | 25 (9) | 24 (8,5) | 4 (3,9) |
| 2004 | 101 (31) | 284 (49) | 160 (56) | 131 (46) | 48 (47) |
| 2005 | 54 (17) | 179 (31) | 82 (29) | 101 (36) | 32 (31) |
| CD4 al ingreso en la cohorte (células/ μ l) (n = 1.528) | | | | | |
| Mediana (rango intercuartílico) | 290 (118-498) | 377 (213-579) | 236 (76-441) | 339 (148-577) | 182 (62-389) |
| Pacientes con CD4 < 200 al ingreso (%; IC 95%)* | 39,5 (31-47) | 22,2 (18-26) | 43,7 (37-50) | 28,6 (23-35) | 56,4 (45-68) |
| Carga viral al ingreso en la cohorte (copias/ml) (n = 1.527) | | | | | |
| Mediana | 39.905 | 62.300 | 80.000 | 19.327 | 80.000 |
| Rango intercuartílico | 9.285-125.000 | 19.418-146.016 | 17.800-251.015 | 3.983-100.000 | 22.200-213.000 |
| Estadio clínico al ingreso en la cohorte (n = 1.591)* | | | | | |
| A. Asintomático o primoinfección | 203 (62) | 390 (67) | 152 (53) | 199 (70) | 51 (45) |
| B. Síntomas no definitivos de sida | 46 (14) | 58 (10) | 48 (17) | 28 (10) | 15 (13) |
| C. Sida | 60 (18) | 78 (13) | 75 (26) | 41 (14) | 38 (34) |
| Desconocido | 19 (6) | 54 (9) | 10 (4) | 17 (6) | 9 (8) |

*Diferencias estadísticamente significativas, $p < 0,01$.

**Pacientes que ingresan a la cohorte menos de un año después del diagnóstico de VIH.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Por último, los hombres heterosexuales son los que ingresan a la cohorte con mayor edad y una situación clínica más deteriorada (mediana de CD4 baja, mayor proporción con diagnóstico de sida). Su nivel educativo es bajo, similar al de las mujeres, y casi el 30% provenientes de fuera de España, tanto de Latinoamérica como de África subsahariana.

Globalmente, cerca del 18% de los casos han ingresado a la cohorte en estadio C, lo que refleja varios años de evolución de la enfermedad sin que los pacientes accedan al tratamiento, dato difícil de contrastar con otras cohortes españolas ya que ninguna se restringe a pacientes *naïve*.

La historia natural de la infección por VIH se ha descrito basándose en grandes estudios de cohortes^{1,9,22}. En España se estima que viven entre 100.000 y 150.000 personas con infección por el VIH, y la información sobre nue-

vos diagnósticos de VIH en varias comunidades autónomas permite estimar que en toda España se diagnostican más de 2.000 infecciones nuevas cada año²³. El acceso al sistema sanitario de estos pacientes es universal, con disponibilidad de los tratamientos antirretrovirales más avanzados dentro de las indicaciones aceptadas por la comunidad científica internacional²⁴. En contraste con ello, el desarrollo de cohortes prospectivas de pacientes con VIH no ha sido acorde con el nivel de desarrollo asistencial. Las cohortes de pacientes con VIH previamente existentes en España han realizado aportaciones científicas relevantes^{10-15,25}, pero no agotan todo el potencial de los diseños de cohortes en la investigación de la infección por el VIH. En este sentido, CoRIS tiene algunas características innovadoras. Ha conseguido reunir a un número importante de hospitales y una amplia representación geográfi-

TABLA 5. Enfermedades definatorias de sida según la categoría de transmisión

| Categoría de transmisión | Total N = 1.591 | Usuarios de drogas inyectadas N = 328 | Hombres homosexuales/ bisexuales N = 580 | Hombre heterosexual N = 285 | Mujer heterosexual N = 285 | Otros/ no consta N = 113 |
|---|--------------------|--|---|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| Pacientes con una o más enfermedades definatorias de sida [n (%)] | 306 (19) | 68 (21) | 75 (13) | 80 (28) | 44 (15) | 37 (33) |
| Enfermedades definatorias de sida* [n (%)] | | | | | | |
| Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> | 97 (6,1) | 15 (4,6) | 30 (5,2) | 26 (9,1) | 16 (5,6) | 10 (8,8) |
| Candidiasis esofágica | 54 (3,4) | 15 (4,6) | 8 (1,4) | 12 (4,2) | 7 (2,5) | 11 (9,7) |
| Tuberculosis extrapulmonar o diseminada | 47 (3,0) | 18 (5,5) | 5 (0,9) | 10 (3,5) | 10 (3,5) | 4 (3,5) |
| Tuberculosis pulmonar | 44 (2,8) | 15 (4,6) | 9 (1,6) | 13 (4,6) | 4 (1,4) | 2 (1,8) |
| Sarcoma de Kaposi | 28 (1,8) | | 15 (2,6) | 10 (3,5) | 1 (0,4) | 2 (1,8) |
| Leucoencefalopatía multifocal progresiva | 19 (1,2) | 2 (0,6) | 4 (0,7) | 3 (1,1) | 2 (0,7) | 8 (7,1) |
| Toxoplasmosis cerebral | 18 (1,1) | 5 (1,5) | 3 (0,5) | 3 (1,1) | 5 (1,8) | 2 (1,8) |
| Linfoma no Hodgkin | 15 (0,9) | 2 (0,6) | 5 (0,9) | 5 (1,8) | 3 (1,1) | |
| Síndrome caquético por VIH | 15 (0,9) | 1 (0,3) | 3 (0,5) | 6 (2,1) | 3 (1,1) | 2 (1,8) |
| Criptococosis extrapulmonar | 12 (0,8) | 2 (0,6) | 8 (1,4) | 1 (0,4) | | 1 (0,9) |
| Enfermedad por citomegalovirus | 8 (0,5) | | 3 (0,5) | 2 (0,7) | | 3 (2,7) |
| Encefalopatía por VIH | 8 (0,5) | 1 (0,3) | 2 (0,3) | 2 (0,7) | 2 (0,7) | 1 (0,9) |
| Neumonía bacteriana recurrente | 8 (0,5) | 3 (0,9) | | 2 (0,7) | 3 (1,1) | |
| Complejo <i>M. Avium</i> o <i>M. Kansaii</i> | 7 (0,4) | 2 (0,6) | 1 (0,2) | 2 (0,7) | | 2 (1,8) |
| Herpes simple mucocutáneo crónico | 4 (0,3) | | 2 (0,3) | | 2 (0,7) | |
| Linfoma primario de cerebro | 4 (0,3) | 1 (0,3) | 1 (0,2) | 2 (0,7) | | |
| Criptosporidiasis | 3 (0,2) | | | 2 (0,7) | 1 (0,4) | |
| Histoplasmosis diseminada | 3 (0,2) | | 1 (0,2) | | | 2 (1,8) |
| Herpes simple bronquial, pulmonar o esofágico | 2 (0,1) | | | | 1 (0,4) | 1 (0,9) |
| <i>Mycobacterium</i> de otras especies, extrapulmonar | 2 (0,1) | | | 2 (0,7) | | |
| Cáncer invasivo de cuello uterino | 2 (0,1) | | | | 1 (0,4) | 1 (0,9) |
| Refinitis por citomegalovirus | 1 (0,06) | | | 1 (0,4) | | |
| Septicemia por Salmonella | 1 (0,06) | | | | | 1 (0,9) |
| Múltiples infecciones bacterianas recurrentes | 1 (0,06) | 1 (0,3) | | | | |

*Cada paciente pudo tener más de una enfermedad definatoria de sida.
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 6. Distribución de los pacientes según el momento de inicio de tratamiento y la categoría de transmisión del VIH

| | Total | Usuarios de drogas inyectadas | Hombres homosexuales/ bisexuales | Hombre heterosexual | Mujer heterosexual | Otros/ no consta |
|--------------------------------------|--------------|-------------------------------------|--|------------------------|-----------------------|---------------------|
| Inicio de tratamiento inmediato* (%) | 437 (27) | 75 (23) | 132 (23) | 99 (35) | 89 (31) | 42 (37) |
| Inicio de tratamiento diferido** (%) | 300 (19) | 60 (18) | 120 (21) | 56 (20) | 42 (15) | 22 (20) |
| Continúan sin tratamiento (%) | 854 (53) | 193 (59) | 328 (57) | 130 (45) | 154 (54) | 49 (43) |
| Total | 1.591 | 328 | 580 | 285 | 285 | 113 |

*Inician tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) durante el primer mes tras el ingreso a la cohorte.

**Inician TARGA durante el seguimiento, pero más de un mes después de su ingreso en la cohorte.
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

ca, lo que permite conseguir números elevados de pacientes en poco tiempo, aún manteniendo criterios exigentes de inclusión. La información se ha recogido prospectivamente siguiendo un protocolo común a todos los hospitales y con garantías de calidad. Tiene una apuesta clara de futuro al centrarse exclusivamente en el reclutamiento prospectivo de pacientes que inician seguimiento, sin experiencia previa con tratamientos antirretrovirales; de esta forma se espera disponer en los próximos años de un grupo numeroso de pacientes tratados desde el principio según las pautas disponibles actualmente. Además, la disponibilidad de un BioBanco con muestras biológicas previas y posteriores al inicio del tratamiento permitirá contar con un sustrato de investigación apto para dar respuesta a muchas preguntas de investigación básica, clínica y epidemiológica, así como estudiar episodios poco frecuentes. El equipo investigador multidisciplinar hace

posibles investigaciones con mayor complejidad técnica que exceden a las posibilidades de profesionales de una sola área temática. Finalmente, CoRIS ha establecido acuerdos de participación en estudios colaborativos para participar en análisis conjuntos de cohortes de pacientes con VIH de distintos países de Europa⁹.

Las cohortes multicéntricas prospectivas son un diseño versátil que permite un buen control de sesgos y por tanto, la validez de los resultados. Dentro de las limitaciones se cuenta la imposibilidad de estudiar a los pacientes que no acceden al sistema sanitario ni a las personas infectadas y no diagnosticadas, limitaciones comunes a cualquier estudio de base hospitalaria. En nuestro caso tendría especial relevancia la imposibilidad de estudiar a pacientes diagnosticados y en seguimiento en unidades ambulatorias, que no son remitidos al sistema hospitalario mientras no requieren tratamiento antirretroviral. Estos pa-

cientes se incorporan a la cohorte tardíamente dentro del curso de su infección, a pesar de haber sido diagnosticados tiempo atrás. Este posible sesgo podrá ser evaluado ya que se recogen las fechas de diagnóstico del VIH referida por el paciente y la fecha y el centro de la primera analítica positiva para el VIH documentada. Otra posible limitación puede estar en las dificultades logísticas para la obtención de muestras biológicas, que pueden haber ocasionado que en estos primeros 2 años el porcentaje de pacientes que aportan muestras sea relativamente bajo. La recogida de muestras para el BioBanco requiere un consentimiento adicional del paciente y además requiere la estrecha coordinación entre la extracción, el envío y la recepción para que todo el proceso se realice en menos de 24 h. Esto dificulta disponer de muestras basales de todos los pacientes de la cohorte. No obstante, desde que se inició el estudio ha aumentado el porcentaje de pacientes de los que se ha remitido muestra al BioBanco. Igualmente cabe resaltar que los resultados descriptivos de la cohorte no sustituyen a la vigilancia epidemiológica del VIH, porque los datos no tienen una base poblacional definida y no todos los diagnósticos de VIH se incorporan a la cohorte de forma inmediata. Por otro lado, muchos posibles objetivos de investigación pueden requerir variables que actualmente no se recogen. Estas investigaciones podrán apoyarse en la cohorte pero habrán de plantearse prospectivamente y quedarán limitadas al período y al subgrupo de pacientes en los que se recojan dichas variables.

En conclusión, CoRIS proporciona información relevante sobre el perfil epidemiológico reciente de la infección por el VIH en nuestro medio, en el que predomina la transmisión sexual de la infección, y en el que el peso de la población extranjera es relevante. Igualmente se demuestra la viabilidad de una cohorte prospectiva multicéntrica de adultos con infección por el VIH asociada a un repositorio de muestras biológicas, y el amplio potencial de este proyecto para los próximos años. El futuro de este proyecto requiere la continuidad del apoyo institucional y de la financiación, y depende de la articulación de grupos multidisciplinarios de investigadores que sepan sacar el máximo partido a este potencial y de la coordinación de la CoRIS con estudios de cohortes de otros países.

Agradecimientos

Este trabajo no hubiera sido posible sin la colaboración de todos los pacientes, médicos, enfermeras y gestores de datos que han participado en este estudio.

Financiación: La Cohorte RIS (CoRIS) cuenta con financiación del Instituto de Salud Carlos III a través de la Red Temática de Investigación Cooperativa en Sida (RIS C03/173).

Congresos en los que se han presentado estos resultados: XXIII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología, Las Palmas de Gran Canaria, Noviembre de 2005. Póster; IX Congreso Nacional sobre Sida, Barcelona, Marzo de 2006. Comunicación oral; XVI International AIDS Conference, Toronto, Agosto de 2006. Póster.

Grupo de trabajo de la CoRIS

Comité coordinador: Santiago Moreno, Jesús Castilla, Julia del Amo, Jordi Casabona, José Antonio Iribarren, José M. Miró. Trabajo de campo, manejo y análisis de datos: Jesús Oliva, Víctor Manuel Flores, Paz Sobrino, María Ángeles Rodríguez-Arenas, Ana María Caro-Murillo (ISCHII), Inmaculada Ferreros, Isabel Hurtado Navarro,

Santiago Pérez-Hoyos (EVES), Ángels Jaén, Meritxell Granell (CEESCAT) BioBanco: María Ángeles Muñoz, Milagros Rodríguez, Helena Seoane. Coordinación Red de Sida: José Alcamí, José María Gatell. Hospitales participantes: Hospital de Bellvitge (Hospital de Llobregat): Daniel Podzamczar, Elena Ferrer, Pilar Robres, Concepción Faz Méndez, Antonia Vila. Hospital Universitario de Canarias (Santa Cruz de Tenerife): Juan Luis Gómez Sirvent, María Remedios Alemán Valls, María del Mar Alonso Socas, Ana María López Lirola, Noemí Lima, María Inmaculada Hernández Hernández. Hospital Carlos III (Madrid): Vicente Soriano, Pablo Labarga, Pablo Barreiro, Carol Castañares, Pablo Rivas, Andrés Ruiz, Francisco Blanco, Pilar García, Mercedes de Diego. Hospital Clínic (Barcelona): Christian Manzardo, Laura Zamora, Cristina Gil, Omar Sued, José Luis Blanco, Felipe García-Alcaide, Esteban Martínez, Josep Mallolas, José M. Miró, José M. Gatell. Hospital 12 de Octubre (Madrid): Rafael Rubio, Federico Pulido, Víctor Moreno Cuerda, Concepción Cepeda, Rafael Hervás. Hospital Donostia (San Sebastián): José Antonio Iribarren, Julio Arrizabalaga, María José Aramburu, Xabier Camino, Francisco Rodríguez-Arrondo, Miguel Ángel von Wichmann. Hospital General Universitario de Elche (Elche): Mar Masía, José Manuel Ramos, Sergio Padilla, Enrique Bernal, Félix Gutiérrez. Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona): Bonaventura Clotet, Cristina Tural, Lidia Ruiz, Cristina Miranda. Hospital Gregorio Marañón (Madrid): Juan Berenguer, Juan Carlos López Bernaldo de Quirós, Pilar Miralles, Jaime Cosín, Matilde Sánchez Conde, Isabel Gutiérrez Cuéllar, Margarita Ramírez Schacke, Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII (Tarragona): Joaquín Peraire, Lidia Florit, Cristóbal Richart Jurado, María Saumoy, Sergio Veloso, Consuelo Viladés, Francesc Vidal. Hospital La Fe (Valencia): José López Aldegue, Cristina Falcó Couchoud, Marino Blanes Juliá, José Lacruz Rodrigo, Vicente Navarro Ibáñez, Miguel Salavert, Milagros López Torres, Juan Córdoba, Ampare Sempere. Hospital de la Princesa (Madrid): Ignacio de los Santos, Jesús Sanz Sanz. Hospital de La Rioja (Logroño): José Antonio Oteo, José Ramón Blanco, Valvanera Ibarra, Luis Metola, Mercedes Sanz. Hospital de Navarra (Pamplona): Javier Uriz, Jesús Castiello, Jesús Reparaz, María Jesús Arriaga, Carmen Irigoyen, Julio Sola. Hospital Parc Taulí (Sabadell): Ferrán Segura, María José Amengual, Eva Penelo, Gemma Navarro. Hospital Ramón y Cajal (Madrid): Antonio Antela, José Luis Casado, Fernando Drona, Ana Moreno, Santiago Moreno, María Jesús Pérez Elías, Dolores López. Hospital San Cecilio (Granada): José Hernández Quero, Federico García García, Alejandro Peña Monje, Leopoldo Muñoz Medina, Jorge Parra Ruiz. Hospital Son Dureta (Palma de Mallorca): Antoni Camping, María Leyes, Javier Murillas, María Peñaranda, María Àngels Ribas, Melchor Riera, Concepción Villalonga, José Luis Pérez, Francisco Salvá, Teresa Serra. Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla): Pompeyo Viciano, Manuel Leal, Luis Fernando López-Cortés, Mónica Trastoy, Rosario Mata Alcázar-Caballero, Román Asencio.

Bibliografía

1. Pérez-Hoyos S. Efecto del tratamiento antirretroviral de gran eficacia en la infección por el VIH: papel de los estudios epidemiológicos. *Med Clin (Bare)*. 2006;127:175-6.
2. Kaslow RA, Ostrow DG, Detels R, Phair JP, Polk BF, Rinaldo CR, Jr. The Multicenter AIDS Cohort Study: rationale, organization, and selected characteristics of the participants. *Am J Epidemiol*. 1987;126:310-8.
3. Ledergerber B, Von Overbeck J, Egger M, Luthy R. The Swiss HIV Cohort Study: rationale, organization and selected baseline characteristics. *Soz Präventivmed*. 1994;39:387-94.
4. Sudre P, Rickenbach M, Taffe P, Janin P, Volkart AC, Francioli P. Clinical epidemiology and research on HIV infection in Switzerland: the Swiss HIV Cohort Study 1988-2000. *Schweiz Med Wochenschr*. 2000;130:1493-500.
5. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, Pradier C, Antunes F, Mulcahy F, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet*. 2000;356:291-6.
6. Dragsted UB, Mocroft A, Vella S, Viard JP, Hansen AB, Panos G, et al. Predictors of immunological failure after initial response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected adults: a EuroSIDA study. *J Infect Dis*. 2004;190:148-55.

7. The UK Collaborative HIV Cohort Steering Committee. The creation of a large UK-based multicentre cohort of HIV-infected individuals: The UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. *HIV Med.* 2004;5:115-24.
8. Cozzi LA, Phillips AN, D'Arminio MA, Castelli F, Antinori A, De Luca A, et al. When to start highly active antiretroviral therapy in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. *AIDS.* 2001;15:983-90.
9. Forum for Collaborative HIV Research. HIV Cohorts and Databases. [Consultado 18/07/2006]. Disponible en: <http://www.hivforum.org/cohorts.html>
10. Teira R, Suárez-Lozano I, Muñoz P, Viciano P, Lozano F, Galindo MJ, et al. Patrón epidemiológico de la infección por el VIH en 15 hospitales españoles: casos de nuevo diagnóstico incluidos en la cohorte VACH en 2001 y 2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:213-7.
11. Suárez-Lozano I, Fajardo JM, Garrido M, Roca B, García-Alcalde ML, Geijo P, et al. Epidemiological trends of HIV infection in Spain: preventative plans have to be oriented to new target populations (Spanish VACH Cohort). *AIDS.* 2002;16:2496-9.
12. Castilla V, Alberdi JC, Barros C, Gómez J, Gaspar G, Sanz J. Cohorte multicéntrica de pacientes con infección VIH de la corona metropolitana sudeste de Madrid (COMESSEM): fundamentos, organización y resultados iniciales. *Rev Clin Esp.* 2003;203:170-7.
13. Jaén A, Casabona J, Esteve A, Miro JM, Tural C, Ferrer E, et al. Características clínico-epidemiológicas y tendencias en el tratamiento antirretroviral de una cohorte de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Cohorte PISCIS. *Med Clin (Barc).* 2005;124:525-31.
14. GEMES (Grupo Español Multicéntrico para el estudio de Seroconvertores). El período de incubación del sida en España antes de la terapia antirretroviral de alta eficacia. *Med Clin (Barc).* 2000;115:681-6.
15. 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.
16. 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.
17. Ramos JM, Gutiérrez F, Padilla S, Masia M, Escolano C. Características clínicas y epidemiológicas de la infección por el VIH en extranjeros en Elche, España (1998-2003). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:469-73.
18. Centro Nacional de Epidemiología, Plan Nacional sobre el sida. Encuesta hospitalaria de pacientes VIH/sida. Resultados 2004. Análisis de la evolución 1995-2004. Disponible en: http://www.isciii.es/htdocs/pdf/encuesta_hosp.pdf. Consultado el 04-09-2006.
19. López J, Cámara MM, Santamaría JM, Zubero Z, Baraia-Etxaburu J, Muñoz J. Características clinicoepidemiológicas de los nuevos diagnósticos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc).* 2001;117:654-6.
20. Nicastrì E, Angeletti C, Palmisano L, Sarmati L, Chiesi A, Geraci A, et al. Gender differences in clinical progression of HIV-1-infected individuals during long-term highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2005;19:577-83.
21. Moore AL, Kirk O, Johnson AM, Katlama C, Blaxhult A, Dietrich M, et al. Virologic, immunologic, and clinical response to highly active antiretroviral therapy: the gender issue revisited. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;32:452-61.
22. Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet.* 2002;360:119-29.
23. Castilla J, Sobrino P, Lorenzo JM, Moreno C, Izquierdo A, Lezaun ME, et al. Situación actual y perspectivas futuras de la epidemia de VIH y sida en España. *An Sist Sanit Navar.* 2006;29:13-25.
24. Iribarren JA, Labarga P, Rubio R, Berenguer J, Miro JM, Antela A, et al; Grupo de Estudio de Sida; Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el Sida del Ministerio de Sanidad y Consumo. Spanish GESIDA/Nacional AIDS Plan Recommendations for antiretroviral therapy in HIV-infected Adults (October 2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22:564-642.
25. 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.