

Supervivencia de los pacientes con sida en el País Vasco antes de la terapia combinada

Josefa Muñoz*, Pedro Martínez**, Luis Cubas***, Juan Miguel Santamaría*, Eva Lamiquiz****, Ramón Teira*, Zuriñe Zubero*, Josu Baraia-Etxaburu*, Felipe Miguel**

*Sección de Enfermedades Infecciosas

**Servicio de Medicina Interna

***Centro de Cálculo de la Universidad de Deusto

****Plan de Prevención y Control del Sida de Euskadi
Hospital de Basurto. Universidad del País Vasco. Bilbao.

RESUMEN

Objetivo : Estudiar la mortalidad y la supervivencia de los pacientes con sida en el País Vasco, analizando los cambios a lo largo del tiempo.

Pacientes y métodos : Estudio retrospectivo de los pacientes adultos y adolescentes con sida declarados al Plan de Prevención y Control del Sida de Euskadi entre 1984 y 1995.

Resultados : Se registraron 3.104 pacientes, de los que 2.070 (66,7%) habían fallecido. La mediana de supervivencia fue de 24 meses, siendo la supervivencia estimada del 68,7% al 1^{er} año y del 38,4% al 3^{er} año. Se encontraron diferencias significativas en la supervivencia según la edad, la práctica de riesgo, la enfermedad inicial definidora de sida y la época del diagnóstico. La supervivencia fue de 7 meses para los pacientes diagnosticados antes de 1988 y de 28 meses para los diagnosticados entre 1991 y 1993. En el análisis multivariado, solamente la edad y la enfermedad indicativa de sida tuvieron valor predictivo independiente.

Conclusiones: El aumento en la supervivencia es diagnóstico-específica, fundamentalmente por la incorporación de la tuberculosis extrapulmonar. Las únicas variables con valor pronóstico independiente fueron la edad y la enfermedad inicial definidora de sida.

PALABRAS CLAVE : sida, infección por VIH, supervivencia, mortalidad.

SUMMARY

Objective : To study the mortality and survival of AIDS patients in the Basque Country, by analyzing changes in survival throughout time.

Design: Retrospective study of adult and adolescent AIDS patients declared at the Basque Country AIDS Prevention and Control Plan between 1984 and 1995.

Results: A total number of 3104 patients was registered, of whom 2070 (66.7%) had expired at deadline study date. Median survival was 24 months. Estimated survival was 68.7% at 1st year and 38.4% at 3rd year. Significant differences were found according to the following factors: age, transmission mechanism, AIDS-defining disease, and the time of diagnosis, varying from 7 months for those diagnosed before 1988 to 28 months for those diagnosed between 1991-93. In multivariate analysis, the only variables with independent prognostic value were age and AIDS-defining disease.

Conclusions: The increase in the survival is diagnosis-specific, fundamentally by the incorporation of the extrapulmonary tuberculosis. The only variables with independent prognostic value influencing survival are age and initial AIDS-defining disease.

KEY WORDS : AIDS, VIH infection, survival, mortality.

LABURPENA

Helburua: Euskal Herrian HIESA duten gaixoen hilkortasuna eta biziraupena ikertzea, denboran zehar aldaketak analizatuz.

Gaixoak eta metodoak: 1984 eta 1995 urteen bitartean Euskadiko Hiesaren Kontrol eta Prebentzio Planean agertzen diren HIES-dun gaixo heldu eta nerabeen atzerabegirako ikerketa.

Emaitzak: 3.104 gaixo erregistratu ziren, eta horietatik 2.070 (%66,7a) hilda daude. Biziraupen mediana 24 hilabetetako zen, lehenengo urtean estimaturiko biziraupena %68,7koa izanik, eta %38,4koa hirugarren urtean. Adina, arrisku praktika, hasieran Hiesa definitu zuen gaixotasuna eta diagnosiararen dataren arabera biziraupenean desberdintasun adierazgarriak aurkitu ziren. Biziraupena 7 hilabetetako izan zen 1988a baino lehen diagnostikatutako gaixoentzat, eta 28 hilabetetako 1991 eta 1993 urteen bitartean diagnostikatutakoentzat. Analisi anitzean, adinak eta hasieran Hiesa definitutako gaixotasunak soilik iragarpen balio independentea izan zuten.

Ondorioak: Biziraupenaren luzapena diagnosi- espezifiko da, gehien bat birika- kanpoko tuberkulosiaren agerpena dela eta. Iragarpen balioa duten aldagai independente bakarrak adina eta hasieran Hiesa definitutako gaixotasuna dira soilik.

GINARRIZKO HITZAK: Hiesa, GIB-aren ondoriozko infekzioa, biziraupena, hilkortasuna.

Correspondencia :

Dra. Josefa Muñoz Sánchez
Sección de Enfermedades Infecciosas
Hospital de Basurto
Avda. de Montevideo, 18
48013 Bilbao.

Tfno : 944006000- 5323

Fax : 944006180

Correo electrónico: pmunoz@hbas.osakidetza.net

Introducción

El sida es una causa de muerte prematura, tanto en los países occidentales como en los países en vías de desarrollo, y es una de las causas que crece más rápidamente en los últimos años. En EE.UU., en términos de años potenciales de vida perdidos, es la cuarta causa de mortalidad en la población general y entre las personas de edades comprendidas entre los 25 y 44 años es la primera causa de muerte desde el año 1993 (1,2). En España, el sida ocupa la octava causa de muerte prematura, desde el año 1990, y es la que más rápidamente ha crecido en los últimos años (3). En Cataluña fue la primera causa de muerte en el año 1993 entre los fallecidos con edades entre 20 y 39 años (4). Un estudio español que valora la mortalidad en pacientes ingresados en un servicio de Medicina Interna, encuentra que el sida representa el 15,27% de los fallecidos y que es la primera causa de muerte entre los pacientes menores de 35 años (5). Según el Registro de Mortalidad del Gobierno Vasco, el sida es la segunda causa de muerte en el País Vasco entre los fallecidos con edades comprendidas entre los 20 y 39 años desde el año 1991, pasando a ocupar el primer lugar en 1995. En las mujeres, es la primera causa de muerte en este grupo de edad desde el año 1993.

La supervivencia tras el diagnóstico de sida es un parámetro muy importante para valorar la incidencia de las distintas intervenciones terapéuticas y para planificar los cuidados sanitarios de los pacientes con sida. En los países desarrollados, esta supervivencia ha aumentado en los últimos años, debido a la introducción del tratamiento antirretroviral, a la profilaxis primarias y secundarias de diversas infecciones oportunistas, a los cambios en las definiciones de sida y al mejor conocimiento de la infección por HIV y sus complicaciones, lo que permite un diagnóstico y tratamiento más precoces (6-8). Los fac-

tores que influyen en la supervivencia del sida son muy variados, e incluyen factores demográficos, clínicos, inmunológicos, virales, terapéuticos y temporales (7-14). Con objeto de conocer la influencia real de estos factores en la supervivencia, se ha realizado un estudio retrospectivo con los pacientes diagnosticados de sida en la Comunidad Autónoma Vasca (CAV) desde el año 1984 hasta 1995, época anterior a la introducción de la terapia combinada con los inhibidores de la proteasa.

Pacientes y métodos

La población de estudio está formada por todos los pacientes adolescentes y adultos (con edad igual o superior a los 15 años) que fueron diagnosticados de sida en Euskadi y comunicados al Plan de Prevención y Control del Sida en el período comprendido entre mayo de 1984 y 31 de diciembre de 1995. Para el estudio de supervivencia se consideró fecha fin de estudio el 31 de diciembre de 1996. Para disminuir en lo posible la pérdida de información, tanto por el retraso en las declaraciones de caso sida como en la comunicación de la muerte del paciente, se revisaron los datos actualizados de los pacientes en marzo de 1998. La oficina del Plan de Prevención del Sida de Euskadi coteja sus datos con los del Registro de Mortalidad del Gobierno Vasco. Con objeto de analizar los cambios habidos en la supervivencia se dividió a la población en cuatro períodos: antes de 1988, 1988-90, 1991-93 y 1994-95.

Previo consentimiento de las autoridades sanitarias, se accedió a una parte de la base de datos del Plan de Prevención y Control del Sida de Euskadi. Todo se ha realizado de forma anónima, a través del código de identificación de caso. De dicha base se recogieron los siguientes datos: número de identificación, edad al diagnóstico de sida, sexo, prácticas de riesgo, enfermedad definidora de sida, tratamiento antirretroviral previo, institución que comunica el caso y fecha de muerte. En el documento de declaración de caso sida de la CAV no se registra la existencia de quimioprofilaxis previa, ni se especifica la cifra de linfocitos CD4+ (únicamente si el nivel es superior o inferior a 400/ml), por lo que estos dos datos no fueron recogidos. Se consideró pacientes con sida a todos aquellos que reunían los criterios diagnósticos de la definición correspondiente en su momento (definiciones de caso sida de los CDC de 1985 y 1987 y la definición de la OMS para Europa de 1993) (15-17). Según la vía de adquisición

de la infección por VIH se agrupó a los pacientes en cuatro categorías: adicción a drogas por vía parenteral (ADVP), homosexual, heterosexual y otras (transfusión de sangre o hemoderivados, desconocida o por otras prácticas de riesgo). Para realizar el cálculo de la incidencia se ha tomado la población del País Vasco que constaba en el padrón de 1986 (2.136.100 habitantes) y en el censo de 1991 (2.104.041 habitantes), datos que fueron obtenidos en el Instituto Nacional de Estadística. Para la revisión de la literatura se ha utilizado un sistema de búsqueda automatizada de bibliografía mediante los sistemas MEDLINE y AIDS-LINE.

Análisis estadístico: El error de primera clase –alfa– se fijó en el 0,01 ($p < 0,01$) en las pruebas de hipótesis, excepto para la regresión de riesgos proporcionales para cada enfermedad definidora de sida, ajustando edad y época, que se fijó en el 0,05. Los intervalos de confianza para las estimaciones de la distribución de la supervivencia y para las razones de riesgo se calcularon con un alfa de 0,05 (intervalo de confianza (IC) del 95%). El análisis univariado y la probabilidad de supervivencia se realizó analizando primero cada variable con el método de Kaplan-Meier y para cada una de ellas las pruebas de hipótesis de igualdad entre estratos log-rank, de Wilcoxon, y la razón de verosimilitud –likelihood ratio test–. La regresión de riesgos proporcionales de Cox se ha utilizado para analizar la supervivencia controlando las variables temporales –edad y año diagnóstico– y las indicativas de las distintas enfermedades definidoras y las prácticas de riesgo, realizándose para las mismas las pruebas de hipótesis nula global –Beta=0– de Wald, de la razón de verosimilitud y de puntuación, y la prueba de hipótesis sobre la igualdad a cero de cada uno de los coeficientes de regresión de Wald.

Para el cálculo de la tasa de letalidad se tomó el número de muertos por sida en un período de tiempo determinado multiplicado por 100 y dividido por el número de casos diagnosticados de sida en ese período. La tasa de letalidad por enfermedad definidora de sida se calculó tomando el número de muertos para cada enfermedad en el período de tiempo de estudio multiplicado por 100 y dividido por el número de pacientes diagnosticados de dicha enfermedad en ese período. El cálculo de la tasa de mortalidad anual se realizó con el número de muertos por sida del año de estudio multiplicado por 100.000 y dividido por la población de la CAV en dicho año. El tiempo de supervivencia fue definido por la duración, expresada en meses,

entre el diagnóstico de sida y la fecha de la muerte o la fecha del último control médico, si no constaba la fecha de muerte, o bien, el tiempo transcurrido hasta la fecha de fin del estudio (31 de diciembre de 1996).

Resultados

El número de pacientes declarados durante este período fue de 3.104, el 77,3% hombres y el 22,7% mujeres, con una edad media de $31,2 \pm 7$ años (límites: 15-73). La práctica de riesgo mayoritaria fue la ADVP con el 80,7% de los casos, seguida de las relaciones heterosexuales con el 9,8%, de las relaciones homosexuales con el 5,4% y de otras vías de adquisición en el 4,2%. Del total de pacientes registrados habían fallecido 2.070 (66,7%), según vivos 863 (27,8%), habían desaparecido en control 166 (5,4%) y no constaba el dato del estado vital en 5 pacientes. La tasa de mortalidad ha ido en aumento progresivo desde el inicio de la epidemia hasta el año 1995, pasando del 1,3/100.000 hasta el 17,8/100.000 habitantes de la CAV. En cambio, la letalidad por épocas ha descendido, desde el 86,4% antes de 1988, al 81% en el período 1988-90 y al 69,1% en 1991-93, hasta llegar al 50,5% del período 1994-95. En lo que respecta a la tasa de letalidad según la enfermedad definidora, destaca la menor letalidad de la tuberculosis extrapulmonar (TBE) (60,7%) y del síndrome consuntivo (68,3%), frente a la mayor de los linfomas (84,7%) y de la encefalopatía por VIH (85,2%). La mediana de supervivencia de la población global en el período de estudio fue de 24 meses tras el diagnóstico de sida, siendo la supervivencia estimada la siguiente: 1^{er} año, del 68,7% (IC del 95% y un rango de 67,1-70,4); 2^o año, del 50% (IC: 48,1-51,8); 3^{er} año, del 38,4% (IC: 36,5-40,3); 4^o año, del 31,1% (IC: 29,2-33) y 5^o año, del 24,7% (IC: 22,8-26,6).

Se estudió la supervivencia según distintas variables, como la edad, sexo, prácticas de riesgo, enfermedad inicial y los distintos períodos en los que dividimos a la población (tablas 1 y 2). No se pudo relacionar con el tratamiento antirretroviral, porque desconocíamos el tiempo que llevaban tomando este tratamiento y el grado de adherencia al mismo. Tampoco se pudo valorar el grado de inmunodepresión al diagnóstico de sida, por no tenerlo disponible. En el análisis univariado se encontraron diferencias significativas ($p < 0,0001$) en la supervivencia según los distintos estratos de edad en los que agru-

TABLA 1

Supervivencia de los pacientes según la edad, la práctica de riesgo y la época del diagnóstico de sida

CATEGORIA	Nº PACIENTES	FALLECIDOS (%)	MEDIANA DE SUPERVIVENCIA (MESES)	P	SUPERVIVENCIA ESTIMADA (%) *	
					1 AÑO	3 AÑOS
Población global	3089	66,7	24		68,7 (67,1 - 70,4)**	38,4 (36,5 - 40,3)
Edad						
15-24	307	71,4	25		70,2 (65,1 - 75,4)	40,9 (35,3 - 46,6)
25-29	1099	66,9	27		72,8 (70,1 - 75,4)	41,7 (38,6 - 44,8)
30-34	1028	64,9	23		68,4 (65,5 - 71,2)	37,4 (34,1 - 40,7)
35-39	362	61,7	23		65,1 (60,0 - 70,1)	37,5 (31,8 - 43,2)
Más de 39	254	76,8	13	<0,0001	53,9 (47,7 - 60,2)	23,0 (17,0 - 28,9)
Práctica de riesgo						
ADVP ***	2484	65	26		70,4 (68,5 - 72,2)	41,0 (38,9 - 43,1)
Homo-bisexual	165	78,2	15		58,4 (50,8 - 66,0)	22,4 (15,2 - 29,5)
Heterosexual	303	68	20		68,5 (63,2 - 73,8)	33,5 (26,4 - 38,2)
Otras	128	82,8	12	<0,0001	50,2 (41,5 - 58,9)	21,8 (14,1 - 29,5)
Épocas						
Antes de 1988	163	88,4	7		38,3 (30,8 - 45,7)	22,1 (15,7 - 28,5)
1988-1990	720	81	23		69,9 (66,5 - 73,3)	37,0 (33,4 - 40,5)
1991-1993	1185	70	28		71,2 (68,8 - 73,8)	43,6 (40,7 - 46,5)
1994-1995	1021	50,6	22	<0,0001	70,0 (67,1 - 72,8)	28,2 (22,0 - 34,4)

* La supervivencia estimada se obtuvo mediante análisis univariado de Kaplan-Meier.

** Entre paréntesis, intervalo de confianza del 95%

*** ADVP : adicción a drogas por vía parenteral

pamos a los pacientes, disminuyendo la supervivencia a medida que aumenta la edad. Así se vio que la mediana de supervivencia mayor, con 27 meses, correspondió a la población comprendida entre 25 y 29 años y la menor a los mayores de 39 años, con una supervivencia de 13 meses. Según la práctica de riesgo declarada por los pacientes, también se observó una distinta supervivencia ($p<0,0001$), siendo de 26 meses para los ADVP, de 20 meses para los heterosexuales, de 15 meses para los homosexuales y de 12 meses para otras vías de adquisición. El abanico de supervivencia según cada una de las enfermedades iniciales definidoras de sida varió ampliamente, desde 4 a 39 meses ($p<0,0001$) (tabla 2). La supervivencia mayor correspondió a la TBE, seguida del sarcoma de Kaposi, del síndrome consuntivo, de la candidiasis esofágica (CE) y de

la neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC). La peor supervivencia, en cambio, estuvo asociada con un diagnóstico inicial de linfoma, seguida de la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y de la enfermedad de órgano por citomegalovirus (CMV).

Cuando se analizó la supervivencia en los distintos períodos en los que se dividió a la población, también se encontró una asociación significativa ($p<0,0001$) (tabla 1). La mediana de supervivencia de los pacientes diagnosticados antes de 1988 fue de 7 meses. En el período 1988-1990 la supervivencia aumentó más de tres veces respecto al valor del 1^{er} período, con una mediana de 23 meses. En el período 1991-1993 fue cuatro veces mayor que la del 1^{er} período, y discretamente mayor que la del 2^o período, con una mediana de 28 meses. Por último, entre

los años 1994 y 1995 desciende a 22 meses. Aunque las diferencias en la supervivencia entre los tres últimos períodos no son estadísticamente significativas, se vio un aumento que alcanzó el máximo en el 3^{er} período, para posteriormente descender en el 4^o período. No se encontraron diferencias en la supervivencia según el sexo.

En el análisis multivariado (modelo de riesgos proporcionales de Cox), las únicas variables con influencia independiente en la supervivencia en nuestra población fueron la edad del paciente al diagnóstico de sida y la enfermedad índice inicial, mientras que salen del modelo la práctica de riesgo y el año del diagnóstico. Se observó que el aumento de una unidad de edad, cualquiera que sea la enfermedad inicial, se asocia con un riesgo de muerte de 1,023 para un IC del 95% (1,017-1,029). La edad superior a 39 años fue un factor de mal pronóstico en todas las épocas. Algunas enfermedades iniciales conllevan una mayor supervivencia relativa, es decir, el hecho de presentarse al diagnóstico de sida con alguna de ellas lleva implícito un mejor pronóstico, como ocurre con la tuberculosis, tanto en su forma pulmonar como extrapulmonar, mientras que otras enfermedades, como el linfoma, la LMP, la encefalopatía por VIH y la enfermedad por CMV comportan un peor pronóstico (tabla 3). Para tratar de conocer qué enfermedades definidoras iniciales son las responsables del mayor incremento en la supervivencia global, se ha calculado la mediana de supervivencia de las distintas enfermedades en las diferentes épocas o períodos de tiempo (tabla 4). Se observó que el mejor pronóstico en la supervivencia vino por la nueva definición de caso sida, a partir de enero de 1988, con la inclusión de la TBE, que es la enfermedad con mayor supervivencia a lo largo de las tres últimas épocas (a excepción de la tuberculosis pulmonar (TBP) y de la neumonía recurrente, que todavía no han podido ser determinadas), y que además, en nuestro medio, es la enfermedad más prevalente (26,7%) a largo del tiempo. La inclusión del síndrome consuntivo también ha influido en este incremento en la supervivencia, ya que esta entidad, aunque es poco frecuente (3,6%), tiene una supervivencia relativamente alta, comparándola con la de otras enfermedades. En cuanto a la TBP y la neumonía recurrente, introducidas a partir de enero de 1994, también tienen supervivencias mayores que el resto de las enfermedades, si nos atenemos a las supervivencias estimadas al cabo de tres años del diagnóstico, que son, respectivamente, del 61,2% y del 69,4%.

TABLA 2

Supervivencia de los pacientes según la enfermedad inicial definidora de sida

ENFERMEDAD INICIAL	Nº PACIENTES	FALLECIDOS (%)	MEDIANA DE SUPERVIVENCIA (MESES)	P	SUPERVIVENCIA ESTIMADA (%) *	
					1 AÑO	3 AÑOS
Tuberculosis extrapulmonar	840	56,2	39		79,8 (77,0 - 82,6) **	53,2 (49,5 - 56,9)
Sarcoma de Kaposi	41	56,1	23		76,3 (62,7 - 89,8)	31,4 (14,1 - 48,7)
Síndrome consuntivo	49	65,4	22		63,2 (49,7 - 76,7)	37,7 (23,9 - 51,6)
Candidiasis esofágica	708	73,4	21		66,8 (63,2 - 70,3)	35,6 (31,9 - 39,3)
Neumonía por <i>P. carinii</i>	617	73,3	20		69,0 (65,3 - 72,6)	30,9 (26,9 - 34,9)
Criptococosis	66	68,2	19		75,4 (65,0-85,9)	33,7 (20,8-46,6)
Toxoplasmosis encefálica	189	74,1	14		62,7 (55,7 - 69,7)	29,1 (22,0 - 36,1)
Enfermedad por CMV ***	65	75,4	8		44,0 (31,8 - 56,2)	28,7 (14,3 - 37,8)
LMP ****	54	83,4	4		31,5 (18,6 - 44,5)	16,5 (5,9 - 27,1)
Linfomas	65	83,1	4	<0,0001	30,0 (18,7 - 41,2)	21,8 (11,6 - 32,0)

* La supervivencia estimada se obtuvo mediante análisis univariado de Kaplan-Meier

** Entre paréntesis, intervalo de confianza del 95%

*** Citomegalovirus

**** Leucoencefalopatía multifocal progresiva

TABLA 3

Riesgo relativo de muerte tras el diagnóstico de sida en los pacientes adultos del País Vasco (1984-1996)

VARIABLE	RIESGO RELATIVO*	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)	P
Edad	1,023	1,017-1,029	< 0,0001
Enfermedad definidora de sida			
Tuberculosis pulmonar	0,63	0,49-0,82	< 0,0007
Tuberculosis extrapulmonar	0,76	0,69-0,85	< 0,0001
Neumonía por <i>P. carinii</i>	1,25	1,12-1,39	< 0,0001
Toxoplasmosis encefálica	1,40	1,20-1,64	< 0,0001
Enfermedad por CMV **	1,63	1,29-2,07	< 0,0001
Encefalopatía por VIH	1,73	1,43-2,10	< 0,0001
LMP ***	1,98	1,50-2,61	< 0,0001
Linfomas	2,20	1,73-2,80	< 0,0001

* Según modelo de riesgos proporcionales de Cox

** Citomegalovirus

*** Leucoencefalopatía multifocal progresiva

TABLA 4

Supervivencia de las enfermedades iniciales definidoras de sida en las diferentes épocas *

ENFERMEDAD	1984-87	1988-90	1991-93	1994-95
Tuberculosis extrapulmonar	-	46	42	33
Neumonía por <i>P. carinii</i>	7	20	25	19
Candidiasis esofágica	9	21	29	17
Toxoplasmosis encefálica	4	13	15	18
Criptococosis	-	16	19	29
Enfermedad por CMV **	-	10	12	7
Sarcoma de Kaposi	-	19	33	35
Síndrome consuntivo	-	20	25	6
LMP ***	-	2	6	2
Linfomas	2	2	5	5

* Mediana de supervivencia expresada en meses

** Citomegalovirus

*** Leucoencefalopatía multifocal progresiva

TABLA 5

Riesgo relativo (RR) de muerte de las enfermedades definidoras de sida según la edad de los pacientes al diagnóstico de sida

ENFERMEDAD INICIAL	EDAD			
	< 30 AÑOS (RR)	30-39 AÑOS (RR)	P	> 39 AÑOS (RR)
Tuberculosis extrapulmonar	1	1,25 (1,05-1,48)*	< 0,01	2,01 (1,44-2,80) < 0,001
Neumonía por <i>P. carinii</i>	1	1,19 (0,99-1,44)	< 0,05	1,53 (1,16-2,01) < 0,001
Candidiasis esofágica	1	1,30 (1,06-1,59)	< 0,01	1,66 (1,20-2,29) < 0,001
Toxoplasmosis encefálica	1	1,08 (0,79-1,47)	NS **	2,37 (1,36-4,12) < 0,001

* Entre paréntesis, intervalo de confianza del 95%

** NS : no significativo

Con las enfermedades más frecuentes en nuestro medio como forma de presentación inicial del sida (TBE, NPC, CE y toxoplasmosis), se realizó un análisis multivariado, relacionando la edad y la época para cada enfermedad concreta, con objeto de valorar su implicación pronóstica en las distintas épocas. Para ello, se categorizó la edad en tres estratos: menos de 30 años, 30-39 años y más de 39 años. Se tomó como referencia la edad menor de 30 años y la 1ª época. La edad superior a 39 años fue un factor de mal pronóstico en todas las épocas y para las cuatro enfermedades ($p < 0,001$); la edad entre 30 y 39 años también fue un factor de mal pronóstico en todas las épocas y para todas las enfermedades estudiadas ($p < 0,05$), excepto la toxoplasmosis (tabla 5). Cuando valoramos la enfermedad ajus-

tando por edad y época, se encontró que en la TBE no hubo cambios significativos en la supervivencia a lo largo de los tres últimos períodos, aunque en todos ellos era una enfermedad con pronóstico favorable en la supervivencia (tabla 6). La NPC, en cambio, tuvo cambios significativos

TABLA 6

Riesgo relativo (RR) de muerte de las enfermedades definidoras de sida según las diferentes épocas

ENFERMEDAD INICIAL	ÉPOCAS					
	1984-87 (RR)	1988-90 (RR)	P	1991-93 (RR)	P	1994-95 (RR)
Tuberculosis extrapulmonar	1	0,76 (0,51-1,15)*	NS **	0,77 (0,51-1,16)	NS	0,86 (0,55-1,33)
Neumonía por <i>P. carinii</i>	1	0,76 (0,54-1,07)	NS	0,60 (0,42-0,84)	< 0,05	0,67 (0,46-0,97)
Candidiasis esofágica	1	0,84 (0,62-1,15)	NS	0,69 (0,51-0,94)	< 0,03	0,80 (0,56-1,14)
Toxoplasmosis encefálica	1	0,55 (0,34-0,88)	< 0,02	0,52 (0,33-0,83)	< 0,02	0,48 (0,28-0,80)

* Entre paréntesis, intervalo de confianza del 95%

** NS : no significativo

($p < 0,05$), con una mejoría en el pronóstico en los períodos 3º y 4º. La CE también mostró cambios significativos ($p < 0,03$) en el 3º período; en los períodos 2º y 4º tuvo tasas indicativas de pronóstico favorable y, aunque no fueron estadísticamente significativas, mejoró el pronóstico frente a los pacientes diagnosticados antes de 1988. Por último, la toxoplasmosis resultó significativa en los tres últimos períodos ($p < 0,02$), en relación al 1º período (tabla 6). No se realizó el estudio en otras enfermedades por su menor representación.

Discusión

El estudio de supervivencia de nuestros pacientes abarcó un período de 12 años, comparable a otros estudios de diseño similar al nuestro (6,8,14,18,19). La mediana de supervivencia de los pacientes del presente estudio fue de 24 meses, con una supervivencia estimada al 1º año del 68,7% y al 3º año del 38,4%. Estos resultados muestran una mayor supervivencia de nuestra población, comparada con otros estudios realizados en países desarrollados (6-8,14,19-24), con medianas de supervivencia que oscilan entre los 14 meses del estudio de New York (1994) (6), 17 meses en el estudio europeo (1994) (8) y 21 meses en el de Washington (1993) (19). En los estudios realizados fuera de nuestro país y comparable al nuestro, la máxima supervivencia observada ha sido de 22 meses, aunque su diseño era prospectivo (1994) (20). En estudios de fechas anteriores a los citados, las medianas de supervivencia son menores, oscilando entre 11 y 13 meses (21,22). Algo parecido ocurre con los trabajos realizados para valorar la supervivencia en España, siendo la supervivencia de nuestra población mayor que la de la mayoría de los estudios (13,25-28) y similar a la encontrada por el grupo del Hospital Clinic de Barcelona (18), en el que la mediana de supervivencia está próxima a los dos años, pero la supervivencia estimada al 3º año estuvo ocho puntos

por debajo de la encontrada en nuestra población.

Creemos que la mayor supervivencia de los pacientes con sida de la CAV, y al igual que la encontrada en otros estudios españoles, es debida a la concurrencia de varios factores de pronóstico favorable, como son: 1º) la menor edad de nuestra población, comparada con la de los pacientes de otros países desarrollados (6-8,14,19,22,24), con la excepción de Irlanda (23) e Italia (11); 2º) el 80% de nuestros pacientes eran ADVP y según algunos trabajos (8,23) que han estudiado el grado de inmunodepresión al diagnóstico de sida, éste es menor en ADVP que en otras prácticas de riesgo; 3º) el efecto de la ampliación de la definiciones de sida de 1987 y 1993, que incluyen como enfermedades definidoras a la tBE desde 1987 y la neumonía bacteriana recurrente y la TBP desde 1993, enfermedades con especial incidencia en nuestro medio, 29 y 4º) en nuestros pacientes son más frecuentes como enfermedades iniciales la TBE, la CE y la TBP, enfermedades que aparecen en fases más tempranas de la enfermedad y, por lo tanto, asociadas a mejor pronóstico.

La edad al diagnóstico de sida tuvo influencia pronóstica de forma significativa, siendo peor la supervivencia a medida que aumentaba la edad. Esta variable se mantuvo con influencia pronóstica en el análisis multivariado, con un riesgo relativo por año de 1,023, resultados similares a los encontrados por otros autores (6,8-14,20-23). Solamente en dos estudios (7,24) la influencia de la edad en la supervivencia no fue estadísticamente significativa, aunque si observaron una tendencia a peor supervivencia a medida que aumentaba la edad. En cuanto a la práctica de riesgo, en el análisis univariado se encontraron diferencias significativas en la supervivencia, siendo mayor para los ADVP que para los homosexuales y los heterosexuales. Sin embargo, esta variable no resultó significativa en el análisis multivariado. Pensamos que esto es debido a la asociación en los ADVP de varios factores ligados a buen pronóstico, entre ellos la menor edad y la alta prevalencia de tuberculosis, CE, y neumonía recurrente en este grupo de pacientes. En cambio, los homosexuales, que tienen peor supervivencia que los ADVP, reúnen varias condiciones que ensombrecen el pronóstico, como la mayor edad y la elevada prevalencia de enfermedades que aparecen en estadios más avanzados de la enfermedad (NPC, enfermedad por CMV y linfoma). Por lo tanto, creemos que en la práctica de riesgo se asocian otros factores con influencia pronóstica y que pueden

actuar como factores de confusión; en el análisis multivariado, al entrar las distintas variables, se discrimina la influencia de cada una de ellas. En este aspecto, nuestros resultados son similares a los de estudios, prospectivos o retrospectivos, y publicados durante este período, que valoran todas las variables con influencia pronóstica conocida (8,9,13,23,28). Otros estudios, en cambio, continúan señalando la práctica de riesgo como factor pronóstico independiente (18,25), pero hemos de hacer constar que en los mismos, al igual que en el nuestro, no se consideraba el grado de inmunodepresión al diagnóstico de sida.

En el análisis multivariado, la enfermedad inicial definidora de sida con mejor pronóstico fue la TBE, mientras que tuvieron peor pronóstico la enfermedad por CMV, la encefalopatía VIH, la LMP y los linfomas, resultados que coinciden con los estudios de supervivencia realizados en el mundo desarrollado (6,8,12,14,21,22), con la diferencia del mayor predominio en nuestro medio de la TBE, que tiene una mediana de supervivencia de 39 meses. Así, al igual que en estos estudios, hemos encontrado que las enfermedades con mayor supervivencia, a excepción de la TBE, son el síndrome consuntivo, la CE y la NPC y las de peor pronóstico, los linfomas, la LMP y la enfermedad por CMV. En cambio, nos diferenciamos en la mayor supervivencia de la TBE, al igual que otros grupos españoles (13,18,28), probablemente por ser una enfermedad más prevalente en nuestro país, lo que hace que la sospecha diagnóstica sea mayor y el tratamiento se inicie de forma precoz.

Al analizar la supervivencia por épocas, se observa un cambio en los distintos períodos estadísticamente significativo, pasando de 7 a 23 meses entre los pacientes diagnosticados antes de 1988 y los diagnosticados posteriormente. En el resto de los períodos de estudio las diferencias en la supervivencia no fueron significativas. La máxima supervivencia se alcanzó en el período 1991-93; probablemente, alcanzamos el techo en este período porque en él ya se utilizaban los recursos terapéuticos esenciales disponibles en la época. La mayor parte de los estudios, tanto prospectivos como retrospectivos, objetivan un aumento de la supervivencia de los pacientes con sida a partir del año 1987 (7,8,10,12-14,18-20,24,28), coincidiendo con la incorporación en la clínica del tratamiento antirretroviral. Esta mejoría en la supervivencia se mantiene durante los años 1987-89 y, en algunos estudios (7,8,12-14,19,24), se observa una meseta en años posteriores hasta el año 1996. La diferencia entre

nuestro estudio y los trabajos citados, estriba en que en la CAV se logró la máxima supervivencia posteriormente (1991-93), probablemente porque la epidemia entró más tarde y porque el número de pacientes con tratamiento antirretroviral previo fue menor que en estos estudios, sobre todo en los prospectivos (7,24).

En nuestra población de estudio, el incremento en la supervivencia se hizo a expensas de la definición de sida de 1987, por la incorporación como enfermedad indicadora de sida de la TBE, pues es la enfermedad que aporta mayor supervivencia y además es la complicación más prevalente desde el año 1988 hasta 1995, al igual que lo observado en otros estudios españoles (13,18,25-28). El síndrome consuntivo, si bien es la segunda enfermedad con mayor supervivencia de la definición de 1987, creemos que aporta poco a la supervivencia global, ya que su prevalencia es baja. La definición de 1993, con la inclusión de la neumonía bacteriana recurrente y la TBP, con unas supervivencias estimadas al 3º año del 69,4% y del 61,2%, respectivamente, y con una frecuencia considerable de presentación en los pacientes diagnosticados entre 1994 y 1995, probablemente serán responsables, al menos en parte, de un aumento de la supervivencia. El otro gran incremento en la supervivencia global en nuestra población se hizo a expensas del aumento en la supervivencia de la NPC, de la CE y de la toxoplasmosis. Otras enfermedades, como la criptococosis y el sarcoma de Kaposi, también aumentaron la supervivencia, pero esto incidió poco en la población general por su baja prevalencia. En cambio, otras enfermedades, como la LMP, los linfomas y la enfermedad de órgano por CMV, permanecieron estables.

La estabilidad de la supervivencia en el período 1994-95, probablemente responde a que en esta época el 50% de la población recibe tratamiento antirretroviral en la etapa pre-sida y el sida se presenta en estadios más evolucionados y con enfermedades para las que tenemos menos recursos terapéuticos; otra razón podría ser que aparecen las enfermedades más frecuentes, pero asociadas a un mayor grado de inmunodepresión, con lo que los tratamientos de mantenimiento actuales tienen menor efecto protector y, además, por el consumo, previo al diagnóstico de sida, de la eficacia transitoria del tratamiento antirretroviral de la época (10,11,21).

Agradecimientos.

A los médicos y a las instituciones que han colaborado en la realización de este trabajo: D. Zulaica (Plan de Prevención y Control del Sida del País Vasco), J.A. Iribarren, F. Rodríguez-Arondo (Hospital N.Sra. Aránzazu), J.M. Agud (Hospital de Txagorritxu), J. Mayo, E. Martínez (Hospital de Galdakao), K. Aguirrebengoa (Hospital de Cruces), A. Andía (Hospital Santiago Apóstol), G. Zubillaga (Hospital de Gipuzkoa), J.M. Bustillo (Hospital de Zumárraga), R. Silvariño (Hospital San Eloy), M.M. Cámara, J. López de Munain (Centro de ETS de Bilbao), O.L. Ferrero, L.A. Sánchez (Hospital de Basurto) y a todos los médicos declarantes.

Bibliografía

1. Selik RM, Chu SY. Years of potencial life lost due to HIV infection in the United States. *AIDS* 1997 ; 11 : 1635-1639.
2. Dejian L, Tsai SP, Hard RJ. Impact of HIV/AIDS on life expectancy in the United States. *AIDS* 1997 ; 11 : 203-207.
3. Castilla Catalán J, Iñigo Martínez J, Sendra Gutiérrez JM, Tello Anchuela O. Años potenciales de vida perdidos por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida en España, 1981-1990. *Med Clin (Barc)* 1993; 100 : 245-248.
4. Blanch Mur C, Vall Mayans C, Mompert Penina A, Pérez Albarracín G, Casabona Barbara J. Impacto del SIDA en la mortalidad global de Cataluña, 1981-1993. *Med Clin (Barc)* 1995; 105 : 528-531.
5. Del Río MC, Fernández A, Frutos JF, Sánchez C, Martín JC, Martínez F. Impacto del SIDA en los ingresos y en la mortalidad de un servicio de Medicina Interna (1990-1995). *Rev Clin Esp* 1997 ; 197 : 225-231.
6. Blum S, Singh TP, Gibbons J, Fordyce EJ, Lessner L, Chiasson MA, et al. Trends in survival among persons with acquired immunodeficiency syndrome in New York City. The experience of the first decade of the epidemic. *Am J Epidemiol* 1994; 139 : 351-361.
7. Jacobson LP, Kirby AJ, Polk S, Phair JP, Besley DR, Saah AJ, et al. Changes in survival after acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): 1984-1991. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 952-964.
8. Lundgren JD, Pedersen C, Clumeck N, Gatell JM, Johnson AM, Ledergerber B, et al. Survival differences in European patients with AIDS, 1979-89. *Br Med J* 1994; 308 : 1068-1073.
9. Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD. Race, sex, drug use, and progression of human immunodeficiency virus disease. *New Engl J Med* 1995; 333: 751-756.
10. Moore RD, Chaisson RE. Natural history of opportunistic disease in a HIV-infected urban clinical cohort. *Ann Intern Med* 1996; 124: 633-642.
11. Vella S, Giuliano M, Florida M, Chiesi A, Tomino C, Seeber A, et al. Effect of sex, age and transmission category on the progression to AIDS and survival of zidovudine-treated symptomatic patients. *AIDS* 1995; 9: 51-56.
12. Saah AJ, Hoover DR, He Y, Kingsley LA, Phair JP. Factors influencing survival after AIDS : report from the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7 : 287-295.
13. Riera M, Altés J, Villalonga C, Salas A, Homar F, Picco G, et al. Cambios en la historia natural del SIDA en pacientes de Mallorca e Ibiza: 1986-1992. *Med Clin (Barc)* 1995; 104 : 765-770.
14. Lou K, Law M, Kaldor JM, Mc Donald AM, Cooper DA. The rol of AIDS-defining illness in survival following AIDS. *AIDS* 1995 ; 9 : 57-63.
15. Centers for Disease Control. Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting - United States. *MMWR* 1985; 34: 373-375.
16. Centers for Disease Control. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 1987; 36 (Suppl 1): 3-15.
17. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS. European case definition for AIDS surveillance case definition. *HIV/AIDS Surveillance in Europe, Quaterly Report*, 1993 ; 37.
18. Buira E, Gatell JM, Zamora L, Mallolas J, Miró JM, Soriano E. Análisis de 1.187 casos consecutivos de SIDA: variaciones y tendencias en el tiempo. *Enf Infect Microbiol Clin* 1996; 14: 290-295.
19. Maden C, Hopkins SG, Smyser M, Lafferty WE. Survival after AIDS diagnosis in Washington State: trends trough 1989 an effect of the case definition change of 1987. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6 : 1157-1161.
20. Hessel NA, Koblin BA, Van Griensven GJP, Bacchetti P, Liu JY, Stevens CE. 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: 1077-1087.
21. Moore RD, Hidalgo J, Sugland BW, Chaisson RD. Zidovudine and the natural story of the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324 : 1412-1416.
22. Rothenberg R, Woelfel M, Stoneburner R, Milberg J, Parker R, Truman B, et al. Survival with the acquired immunodeficiency syndrome. Experience with 5833 cases in New York City. *N Engl J Med* 1987; 317 : 1297-1302.
23. Dunne MT, Ruskin HJ, Mulcahy FM. Survival with AIDS in Ireland. *AIDS* 1997 ; 11 : 1281-1290.
24. Osmond D, Charlebois E, Lang W, Shiboski S, Moss A. Changes in AIDS survival time in two San Francisco cohorts of homosexual men, 1983 to 1993. *JAMA* 1994; 271 : 1083-1087.
25. Martínez ML, Laguna F, Adrados M, Gazapo E, García Aguado C, González Lahoz JM. Descripción y análisis de supervivencia de 401 casos de SIDA en Madrid. *Rev Clin Esp* 1992; 190: 14-17.
26. Mallolas J, Latorre X, Gatell JM, Miró JM, Francés A, Mariscal D, et al. Análisis clínico de los primeros 145 casos consecutivos de síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Med Clin (Barc)* 1988; 91: 721-724.
27. Vergara de Campos A, Pérez Moreno JM, Bascañana Quirell A, Torres Tortosa M, Pérez Jiménez FJ, Pérez Cortés S, et al. El síndrome de inmunodeficiencia adquirida en la provincia de Cádiz. Estudio sobre 269 pacientes consecutivos. *Med Clin (Barc)* 1991; 97: 404-409.
28. Caylà JA, Artazcoz JM, Iglesias B, Jansá JM, Plasencia A. Epidemiología del síndrome de inmunodeficiencia adquirida en Barcelona (1981-1991) (II). Estudio de mortalidad y de supervivencia. *Med Clin (Barc)* 1994; 102 : 129-135.
29. Castilla J, Gutiérrez A, Sánchez MF. Marked impact of the expanded AIDS case definition in Spain. *AIDS* 1994; 8: 1632-1633.