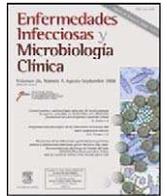


Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

La cohorte de la red española de investigación en sida y su biobanco: organización, principales resultados y pérdidas al seguimiento[☆]

Paz Sobrino-Vegas^{a,*}, Félix Gutiérrez^b, Juan Berenguer^c, Pablo Labarga^d, Federico García^e, Belén Alejos-Ferreras^a, M. Angeles Muñoz^c, Santiago Moreno^f y Julia del Amo^a, CoRIS[◇]

^a Red de Investigación en Sida, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^b Hospital Universitario de Elche, Elche/Elx, Alicante, España

^c Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^d Hospital Carlos III, Madrid, España

^e Servicio de Microbiología, Hospital San Cecilio, Granada, España

^f Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de abril de 2011

Aceptado el 5 de junio de 2011

On-line el 5 de agosto de 2011

Palabras clave:

Estudio de cohortes

VIH

Epidemiología

R E S U M E N

Introducción: Este artículo describe el desarrollo de la cohorte de la Red Española de Investigación en sida (CoRIS), sus aspectos metodológicos y organizativos, las características demográficas y clínicas de los sujetos incluidos y cuantifica las pérdidas al seguimiento y sus factores asociados.

Métodos: Cohorte multicéntrica de sujetos naïve VIH-positivos reclutados en 28 centros españoles desde 2004. Se realizaron controles de calidad internos para evaluar inconsistencias o falta de información, y las bases de datos se auditaron externamente. Se utilizaron modelos de regresión logística multivariada.

Resultados: Hasta octubre de 2009, se incluyeron 5.514 personas, 11.708 personas-año, con una mediana de seguimiento de 1,81 años. La mayoría son hombres (78,8%), infectados por transmisión sexual (46,1% hombres que tienen sexo con hombres y el 35,2% heterosexuales) y españoles (69,7%). Durante el seguimiento el 64,5% habían iniciado terapia antirretroviral (ART) y se han producido 201 muertes. El 80,7% eran nuevos diagnósticos de VIH. El 52% tenían al menos una muestra basal en el BioBanco siendo naïve a ART. Las pérdidas al seguimiento (18,9%) fueron más frecuentes en jóvenes, usuarios de drogas inyectadas, no españoles, personas sin estudios o primarios, y en los reclutados con un nivel de cd4 superior a 350 cel/mm³.

Conclusiones: La implementación de CoRIS ha sido exitosa, con una amplia representación a nivel estatal, está reclutando activamente nuevos pacientes con muestras de sangre y tiene una excelente calidad en los datos. Las pérdidas al seguimiento son de magnitud similar a otras cohortes, así como los factores asociados con ellas.

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

The cohort of the spanish hiv research network (coris) and its associated biobank; organizational issues, main findings and losses to follow-up

A B S T R A C T

Introduction: This article describes the development of the Cohort of the Spanish Research Network (CoRIS), its methodological and organizational aspects, the demographic and clinical characteristics of the subjects enrolled and quantifies the losses to follow-up and associated factors.

Methods: Multicentre cohort of HIV-positive naïve subjects recruited in 28 sites of Spain from 2004 onwards. Missing and inconsistent data were submitted to internal quality controls and the datasets were externally audited. Multiple logistic regression models were used.

Results: As of October 2009, 5,514 subjects had been recruited, representing 11,708 person-years with a median follow-up time of 1.81 years. Most are men (78.8%), infected by sexual transmission (46.1% men who have sex with men and 35.2% heterosexual persons) and Spanish (69.7%). During follow-up 64.5% have started Antiretroviral Therapy (ART) and 201 deaths have occurred. New HIV diagnoses accounted

Keywords:

Cohort Study

HIV

Epidemiology

[☆] La versión íntegra en inglés de este artículo está disponible en la versión electrónica de la revista en www.elsevier.es/eimc.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: psobrino@isciii.es (P. Sobrino-Vegas).

◇ El listado de los centros e investigadores participantes en CoRIS se presenta en el Anexo 1.

for 80.7% of the sample. Some 52% of subjects had at least one baseline sample in the BioBank while naïve to ART. Losses to follow-up (18.9%) were more frequent in younger people, in injecting drug users, in persons of non-Spanish origin, in persons with primary or lower educational level, and in those with a CD4 count over 350 cells/mm³ at time of recruitment.

Conclusions: The implementation of CoRIS has been successful; the cohort has wide representation at national level, is actively recruiting new members and blood samples, and has excellent data quality. Losses to follow-up are of similar magnitude to other cohort studies, as are the factors associated with them.

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

Introducción

La perspectiva de salud de las personas con infección por el VIH es muy diferente de la de hace unos años. La morbilidad y la mortalidad de las personas diagnosticadas de VIH en la actualidad aún están por describir.

En España, con más de 1.500 nuevas infecciones por el VIH diagnosticadas cada año, esta infección sigue siendo un problema de salud pública¹.

En 2003, el Instituto de Salud Carlos III, organismo antes dependiente del Ministerio de Sanidad y en la actualidad del Ministerio de Ciencia e Innovación, ha creado una serie de Redes de Investigación de Excelencia en materia de sanidad con la cofinanciación del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). En este contexto, se creó la Red Española de Investigación en Sida (RIS). RIS es una estructura coordinada y organizada para la investigación en VIH/sida cuyo objetivo es garantizar una investigación multidisciplinar en materia de VIH/sida de gran calidad así como incentivar la mejora continua en los resultados del Sistema Nacional de Salud a través de la cooperación entre los distintos grupos de calidad ya existentes y los emergentes, dentro de las instituciones de las diferentes comunidades autónomas del país. En el marco de RIS, se creó una cohorte prospectiva multicéntrica de pacientes VIH-positivos sin tratamiento antirretroviral previo, asociada a un repositorio de muestras biológicas (Biobanco). CoRIS permitirá describir el panorama de la infección por el VIH en los próximos años en España y servir de plataforma para contestar nuevas preguntas de investigación de grupos de investigación epidemiológica, clínica y básica.

El objetivo de este artículo es describir el desarrollo de la cohorte de la Red Española de Investigación en sida (CoRIS), en cuanto a sus aspectos metodológicos y organizativos, las características demográficas y clínicas de los sujetos incluidos actualmente, así como cuantificar las pérdidas al seguimiento y sus factores asociados.

Métodos

Diseño del estudio, marco y criterios de inclusión

CoRIS es una cohorte abierta, prospectiva, y multicéntrica de pacientes adultos con infección por el VIH confirmada, naïves al inicio del estudio a tratamiento antirretroviral, y que son reclutados en Unidades de Atención del VIH de centros públicos.

Esta cohorte está asociada a un repositorio de muestras biológicas (Biobanco). Integran la cohorte todos los centros que manifestaron su interés en participar, en su gran mayoría forman parte de la RIS, que contaban con una unidad centralizada de atención de pacientes VIH y que tenían la capacidad necesaria para el manejo de muestras biológicas y de información clínica.

Actualmente participan 28 centros - 27 hospitales públicos y una clínica de VIH/ITS - de 13 de las 17 comunidades autónomas de España. El número de centros ha pasado de 19 en 2003-2006, a los actuales 28.

Dos centros dejaron de incluir nuevos pacientes en la cohorte a partir de 2006, pero el seguimiento de los pacientes incluidos en el periodo 2004-2006 continua. Como puede verse en la [figura 1](#),

CoRIS cubre la mayor parte de España y sin duda las áreas con mayor prevalencia de VIH/sida según el Sistema de Vigilancia Nacional^{1,2}.

La inclusión de nuevos pacientes permanece abierta. Cada centro participante incluye en la cohorte todos los pacientes atendidos por primera vez en el centro, después de la inclusión del centro en el estudio, y que cumplen los siguientes criterios: mayor de 13 años de edad, con un diagnóstico de VIH confirmado, y naïve al tratamiento antirretroviral. Es obligatorio que firmen un consentimiento.

Aspectos organizativos

En 2003 se constituyó un Comité Científico y Ejecutivo, que elaboró el protocolo de funcionamiento de la cohorte, supervisa el trabajo del día a día y dirige el proyecto científico. Este comité está integrado por un coordinador clínico y un coordinador epidemiológico, un representante del Biobanco, y cuatro representantes de los centros clínicos asistenciales que son elegidos por votación y de los cuales uno representa a los grupos de investigación emergentes. El coordinador clínico y el representante de los grupos emergentes son también miembros del Comité Científico de la Red, RIS, y dos miembros de CoRIS son también miembros del Comité Científico del Biobanco. Un Comité Asesor Externo integrado por tres investigadores internacionales se reúne anualmente con los coordinadores de las diferentes estructuras de la RIS - incluyendo CoRIS - proporcionando orientación y asesoramiento. El centro coordinador de datos está ubicado en el Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III de Madrid. La información de contacto con los coordinadores de la cohorte se puede encontrar en la página web <http://www.retic-ris.net/>. La información generada por la cohorte está permanentemente a disposición de todos los investigadores RIS para el desarrollo de proyectos relacionados con el VIH. Los proyectos son evaluados por los miembros del Comité Científico. Una vez que la solicitud ha sido evaluada y aprobada, se redacta un acuerdo de cesión de datos, que es firmado tanto por el Comité Ejecutivo de la cohorte como por los investigadores del proyecto, donde se establecen los compromisos por ambas partes en lo referente al uso de la información, los criterios de seguimiento, autorías, la difusión de los resultados, etc. Una vez firmado este documento, se procede a la cesión de los datos y/o muestras biológicas y al seguimiento del proyecto hasta su finalización.

Cuestiones éticas

Todos los comités éticos de investigación de cada centro asistencial han autorizado su participación en CoRIS.

Todos los sujetos incluidos deben de firmar un formulario de consentimiento informado para participar en el estudio, bajo la premisa de que los datos son anónimos y que las personas pueden revocar el consentimiento en cualquier momento, de conformidad con la Ley Española de Protección de Datos³.

En el caso de los pacientes que cumplen criterios de inclusión pero que fallecen antes de poderles solicitar su consentimiento, se recoge un conjunto mínimo de datos. Existen dos consentimientos, uno para proporcionar datos a la cohorte, y otro para proporcionar datos a la cohorte y al biobanco, que también abarca el análisis

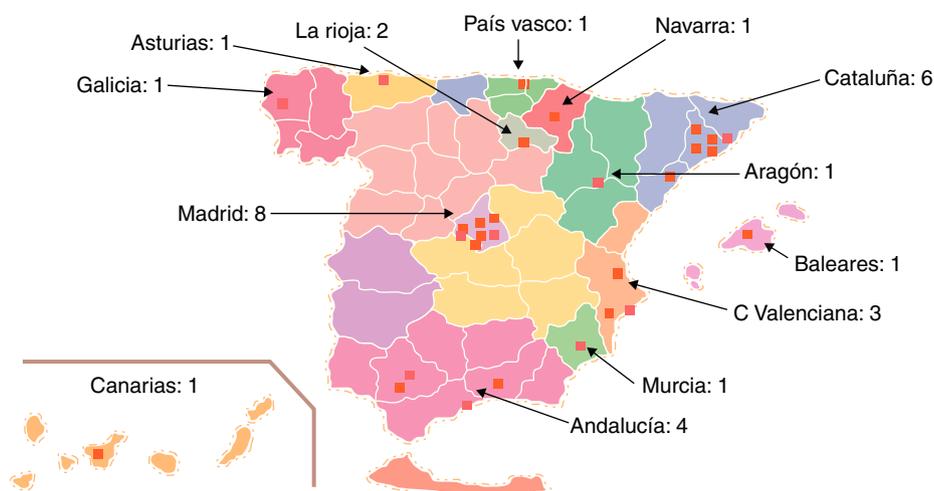


Figura 1. Distribución geográfica de los centros participantes en la cohorte.

de los datos genéticos. Los consentimientos han sido traducidos al inglés y francés para fomentar la participación de las personas que no hablan español.

Proceso de recogida de datos, control de calidad interno y evaluaciones externas

La periodicidad de las visitas de los pacientes es la establecida por el clínico responsable y por el propio sujeto. Hasta el año 2008, se solicitaba la actualización semestral de los datos, pero en la actualidad se realiza anualmente. El seguimiento de cada paciente finaliza cuando se produce el fallecimiento o el cambio definitivo de centro asistencial a otro que no es CoRIS y que no puede proporcionar el seguimiento.

Se diseñó una aplicación informática para recoger la información de la cohorte, pero dado que en nueve de los centros esta información estaba registrada en otros formatos electrónicos, se habilitaron procedimientos informáticos de conversión entre ambos formatos.

Los centros que integran la cohorte envían al centro coordinador toda la información de los pacientes incluidos desde la primera a la última visita de seguimiento. El centro coordinador realiza un exhaustivo control de calidad interno, envía a los centros un informe con los resultados y estos reenvían la información después de la depuración y/o confirmación de los datos consultados. Cuando el centro coordinador dispone de la información depurada de todos los centros, genera una base de datos única y posteriormente comprueba y liga los registros duplicados.

Esta base de datos se utiliza para los análisis estadísticos y se envía a las colaboraciones internacionales en el formato solicitado.

Una agencia especializada realiza una auditoría externa de la cohorte, verificando que la información que consta en la base de datos es concordante con la historia clínica del paciente. Esta auditoría se realiza cada dos años en el 10% de los sujetos.

Información registrada

A cada paciente se le asigna un identificador unívoco formado por las iniciales de su nombre y apellidos, la fecha de nacimiento y el sexo. La información de los sujetos se recoge mediante dos cuestionarios estructurados, uno a la entrada en la cohorte y el otro para las visitas de seguimiento. En este conjunto mínimo de datos se incluyen las variables que figuran en la [tabla 1](#).

Con posterioridad se han realizado nuevas propuestas de investigación, que han supuesto la inclusión de módulos de información adicionales. En cada caso se aplican prospectivamente

cuestionarios específicos, durante un periodo preestablecido, con el fin de profundizar en áreas de interés tales como la salud reproductiva de las mujeres, las resistencias del VIH, la gripe A (H1N1), las enfermedades hepáticas, los eventos no sida, el alcohol, el tabaquismo y el consumo de drogas recreativas, los resultados del tratamiento de la tuberculosis, etc.

El módulo sobre las resistencias del VIH recoge datos sobre las secuencias FASTA de los pacientes mientras son naïve y durante el seguimiento. El módulo sobre eventos no sida recoge información sobre episodios de cáncer e infecciones no definitorias de sida, enfermedades cardiovasculares, metabólicas, renales, hepáticas, eventos óseos y eventos psiquiátricos. En este módulo se

Tabla 1

Variables recogidas al ingreso de los pacientes en la cohorte y en el seguimiento

VARIABLES	Ingreso	Seguimiento
Sociodemográficas		
<i>Sexo</i>	X	
<i>Fecha de nacimiento</i>	X	
<i>Lugar de origen</i>	X	
<i>Nivel de estudios</i>	X	
Epidemiológicas		
<i>Mecanismo más probable de infección</i>	X	
<i>Fecha del primer resultado VIH+</i>		
Referido por el paciente	X	
Documentado por un Centro Sanitario	X	
En el centro de reclutamiento	X	
<i>Fecha del último resultado negativo de la prueba de VIH y su documentación</i>	X	
Clínicas		
<i>Estadio Clínico (CDC 1993)</i>	X	X
<i>Enfermedades definitorias de sida</i>	X	X
Analíticas		
<i>Recuento (Número y porcentaje) de CD4</i>	X	X
<i>Carga viral</i>	X	X
<i>Serología de hepatitis B y C</i>	X	X
<i>Sífilis</i>	X	X
<i>Prueba de tuberculina</i>	X	X
Terapéuticas		
<i>Pautas de tratamiento antirretroviral</i>	X	X
<i>Causa de cambios de las pautas de tratamiento</i>		X
<i>Profilaxis antituberculosa</i>	X	X
<i>Vacunación contra Hepatitis B y Neumococo</i>	X	X
Fin de seguimiento		
<i>Fecha y motivo</i>	X	X
<i>Causa de muerte</i>	X	X
Muestra de sangre		
	X	X

recoge el tipo de evento dentro de un grupo (es decir, infarto agudo de miocardio, accidentes cerebro-vasculares, etc.), la frecuencia de eventos y algunas características clave de cada uno de ellos. Se están implementando nuevas estrategias de recogida de información, como entrevistas telefónicas asistidas, para recopilar datos sobre el alcohol, el tabaquismo y el uso de otras drogas.

Biobanco

Se recogen muestras de sangre de todos los sujetos que han firmado el formulario específico de consentimiento informado, y estas se almacenan de forma centralizada en el BioBanco.

Se recoge una muestra basal antes del inicio del tratamiento antirretroviral y una muestra anual o cada dos años a partir de entonces. El Biobanco se encuentra en el Hospital Gregorio Marañón de Madrid y ha obtenido la certificación de calidad UNE-EN-ISO 9001. Las muestras de sangre son procesadas para obtener los distintos componentes (suero, plasma, tejidos sólidos o líquidos, ADN, ARN, pellets celular, CMSP para estudios fisiológicos) y son criopreservadas. Información más detallada sobre el funcionamiento del biobanco se puede encontrar en una publicación previa⁴.

Cruce con el registro de muerte

En 2008, se estableció un acuerdo institucional con el Instituto Nacional de Estadística para obtener las causas de muerte de los sujetos fallecidos en CoRIS, codificadas según la décima Clasificación Internacional de Enfermedades.

Criterios de autoría

Existe un protocolo de autorías aprobado por el Comité Científico, y de conformidad con los criterios sobre autoría y contribuciones para los manuscritos enviados a revistas biomédicas, tanto para las publicaciones como para las comunicaciones a congresos.

Hay que tener en cuenta que se necesita algún tipo de rotación interna para participar en los trabajos en aquellos casos en los que colaboran un gran número de centros, dado que hay un límite en cuanto al número de autores que pueden firmar los manuscritos y las comunicaciones. Esto es particularmente importante para los pequeños grupos de investigación emergentes, que tienden a ser invisibles y cuyo único papel en numerosas colaboraciones es exclusivamente la de proporcionar datos. Por lo tanto, se asigna espacio para los grupos emergentes, siempre que cumplan los requisitos de la autoría, y se les anima a participar muy activamente en los manuscritos, proporcionando el apoyo estadístico.

Colaboraciones internacionales

CoRIS participa en COHERE (PLATO II y EUROCOORD-CHAIN)⁵, y en breve se proporcionarán datos a CASCADE⁶, ambas colaboraciones están integradas en la Red de Excelencia EuroCoord (red europea de estudios de cohortes de VIH/SIDA) financiados con cargo al Programa de Investigación Europeo del FP7. CoRIS también participa en las colaboraciones ART-CC⁷ y HIV-CAUSAL⁸. CoRIS excluye los sujetos enviados a través de otras cohortes españolas como GEMES, PISCIS y VACH.

Métodos estadísticos

Se ha realizado un análisis descriptivo de las características de los sujetos incluidos en la cohorte.

Se definió el número acumulado de sujetos esperados como el número total de sujetos incluidos sin evidencia de su muerte a esa fecha. El número acumulado de sujetos reales se definió como el

Tabla 2
Pacientes incluidos en CoRIS, medianas de seguimiento y muestras en el Biobanco, en función de la fecha de entrada en la cohorte

	FECHA DE INCLUSIÓN EN LA COHORTE											
	Ene-Abr 2004	May-Oct 2004	Nov 2004-Abr 2005	May-Oct 2005	Nov 2005-Abr 2006	May-Oct 2006	Nov 2006-Abr 2007	May-Oct 2007	Nov 2007-Abr 2008	May-Oct 2008	Nov 2008-Abr 2009	TOTAL
Pacientes incluidos	281	436	454	427	412	431	475	519	529	530	567	5514
Mediana de personas-año de seguimiento	5,30	4,88	4,38	3,91	3,39	2,96	2,40	1,89	1,41	0,95	0,49	1,81
% pacientes con muestra en Biobanco	33,1	39,7	47,6	48,9	53,9	50,8	44,8	52,2	56,5	59,8	63,8	52,3
Número de muestras en Biobanco	227	493	511	569	566	556	519	635	613	560	520	6114

Tabla 3

Descripción de los pacientes incluidos en la cohorte y análisis de las pérdidas al seguimiento

	PACIENTES INCLUIDOS EN LA COHORTE		PÉRDIDAS AL SEGUIMIENTO			FACTORES ASOCIADOS A SER PÉRDIDA AL SEGUIMIENTO (análisis multivariado)	
	N	%	Pacientes Incluidos antes de octubre 2008	Pérdidas	%	OR ajustada (IC 95%)	p
SEXO							
Hombre	4.343	78,8	3.501	665	19,0	1	
Mujer	1.171	21,2	993	226	22,8	0,96 (0,77-1,18)	0,674
EDAD A LA INCLUSIÓN							
Hasta 30	1.713	31,1	1.353	307	22,7	1,46 (1,18-1,76)	0,000
31-40	2.139	38,8	1.757	352	20,0	1,22 (1,00-1,48)	0,043
Más de 41	1.662	30,1	1.384	232	16,8	1	
CATEGORÍA DE TRANSMISIÓN							
Usuario de drogas vía parenteral	809	14,7	728	230	31,6	2,61 (2,06-3,29)	0,000
Hombre con prácticas homo/bisexuales	2.541	46,1	1.951	298	15,3	1	
Exposiciones heterosexuales de riesgo	1.939	35,2	1.639	329	20,1	1,19 (0,95-1,48)	0,129
Otros (transfusiones, tatuajes, etc.)	126	2,3	102	20	19,6	1,30 (0,77-2,20)	0,324
No sabe/no consta	99	1,7	74	14	18,9	1,26 (0,67-2,36)	0,475
PAÍS DE ORIGEN							
España	3.842	69,7	3.125	541	17,3	1	
Otros	1.663	30,2	1.367	349	25,5	1,80 (1,52-2,13)	0,000
No consta	9	---	2	1	50,0	4,30 (0,26-72,7)	0,312
NIVEL DE ESTUDIOS							
Sin estudios/ Primarios	2.022	44,4	1.737	417	24,0	1,49 (1,24-1,80)	0,000
Secundarios/Universitarios	2.527	55,6	1.978	292	14,8	1	
No consta	965	---	779	182	23,4	1,48 (1,18-1,85)	0,001
CARGA VIRAL A LA INCLUSIÓN							
<4 log ₁₀	1.399	26,0	1.156	260	22,5	1,24 (0,99-1,55)	0,060
4-5 log ₁₀	2.352	43,8	1.922	367	19,1	1,15 (0,94-1,40)	0,181
>5 log ₁₀	1.621	30,2	1.337	212	15,9	1	
No consta	142	---	79	52	65,8	6,10 (2,90-12,8)	0,000
CD4 A LA INCLUSIÓN							
< 200 cel/mm ³	1.602	29,7	1.362	239	17,5	1	
200-350 cel/mm ³	1.141	21,2	935	172	18,4	1,02 (0,82-1,29)	0,840
>350 cel/mm ³	2.646	49,1	2.126	439	20,6	1,26 (1,03-1,54)	0,023
No consta	125	---	71	41	57,7	1,41 (0,63-3,13)	0,405
TOTAL	5.514	100,0	4.494	891	19,8		

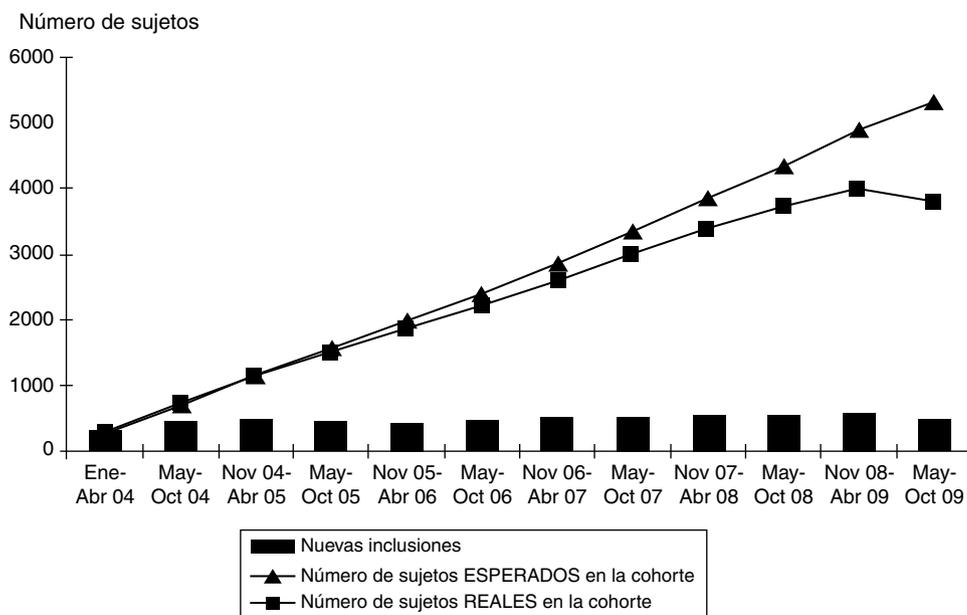


Figura 2. Inclusión de sujetos en CoRIS desde enero de 2004 hasta octubre de 2009.

número acumulado de sujetos con seguimiento hasta ese semestre. Se consideraron pérdidas de seguimiento a todos aquellos sujetos que ingresaron a la cohorte antes de octubre de 2008, y no proporcionaron información durante el último año (es decir, no presentaron visitas de seguimiento después de octubre de 2008), y no hay evidencia de su muerte. Estos sujetos considerados pérdidas, serían recuperables en el supuesto de que volvieran al centro y continuarían su seguimiento, a pesar de la interrupción de su observación. Los factores asociados a ser una pérdida durante el seguimiento se analizaron mediante modelos de regresión logística y se evaluó la existencia de interacciones. Como medida de asociación se han obtenido las Odds Ratio ajustadas (OR) con su intervalo de confianza al 95% (IC).

Resultados

Hasta octubre de 2009 han sido incluidos 5.514 pacientes, representando 11.708 personas-año, con una mediana de seguimiento de 1,81 años (RIQ:0,6-3,5). La *tabla 2* muestra la mediana del tiempo de seguimiento por año de inclusión. Durante el seguimiento, el 64,5% han iniciado tratamiento antirretroviral y se han producido 201 fallecimientos. La mediana del tiempo entre visitas sucesivas de un mismo paciente fue de 97 días (RIQ:68-123).

De los 5.514 sujetos reclutados, la mayoría son hombres (78,8%), infectados por transmisión sexual (46,1% hombres con prácticas homo/bisexuales -HSH- y el 35,2% personas heterosexuales) y españoles (69,7%) (*tabla 3*). Entraron en la cohorte en estadio C (sida) 713 sujetos (12,9%), y otros 321 (5,8%) progresaron a sida durante el seguimiento. El 80,7% había sido diagnosticado de VIH en el año previo a su inclusión en la cohorte. El 52% tenían al menos una muestra basal en el biobanco siendo naïve a ART y el 23% tenían muestras de seguimiento. Hasta octubre de 2009, había 2.885 muestras basales y 3.229 muestras de seguimiento de los pacientes de CoRIS. En la *tabla 2* se puede observar la evolución de la aportación de muestras al Biobanco. Hasta la fecha han sido recogidas y están disponibles para las propuestas de investigación, 10.208 muestras de sangre total (tubos EDTA), 46.133 muestras de plasma, 28.157 pellet celular, 19.313 CMSP, 1.126 ADN extraídos y 1.928 ADN amplificados.

De estos 5.514 sujetos, hay 242 con fecha de seroconversión documentada en un periodo de tres años (79% de los cuales tiene

una muestra basal en el biobanco); 68 progresores rápidos, definidos como sujetos con fecha documentada de seroconversión en un periodo de dos años, y que en los tres primeros años en ausencia de tratamiento tienen un valor de linfocitos CD4 por debajo de 350 células/mm³, una enfermedad definitiva de sida o murieron por una causa relacionada con el VIH/sida (82% de los cuales tienen una muestra basal en el Biobanco); 83 pacientes no repobladores, definidos como sujetos que iniciaron el TARGA con un recuento de linfocitos CD4 por debajo de 200 células/mm³ y que, después de dos años en tratamiento, tenían un valor de linfocitos CD4 por debajo de 250 células/mm³, mientras que la carga viral era indetectable (40% con una muestra basal en el Biobanco) y 26 controladores de élite, definidos como sujetos que han mantenido una carga viral indetectable durante un año, en ausencia de tratamiento (el 58% de los cuales tiene una muestra basal en el Biobanco).

La *figura 2* muestra el número de sujetos reclutados semestralmente desde 2004, así como el número de sujetos acumulados esperados y el número de sujetos acumulados reales. Como se puede observar, las pérdidas al seguimiento se han mantenido constantes a lo largo del tiempo. En octubre de 2008 el seguimiento se realizó en el 86% de los casos acumulados esperados y en octubre de 2009 descendió al 71%.

Encontramos 891 pérdidas durante el seguimiento (19,8%), de las cuales 122 se produjeron tras la primera visita. La mediana de seguimiento fue menor en las pérdidas que en los sujetos que completaron el seguimiento (0,78 vs 2,7 años; $p < 0,000$).

Estas pérdidas fueron más frecuentes en personas jóvenes, consumidores de drogas intravenosas (UDI), en las personas de origen no español, personas sin estudios o estudios primarios y en aquellos con mejores características clínicas a la entrada en la cohorte (en cuanto a los CD4 y la carga viral). Los resultados descriptivos y los resultados del análisis multivariado se muestran en la *tabla 3*.

En 396 de los 3.603 (11%) sujetos considerados con seguimiento completo, se interrumpió su observación durante más de un año. Los factores asociados a esta interrupción fueron similares a los de las pérdidas.

Discusión

CoRIS es la única cohorte española de personas VIH-positivas que, además de ser muy representativa a nivel estatal, está

vinculada a un repositorio de muestras biológicas que están disponibles para los grupos de investigación que lo soliciten. Hasta ahora, ha producido un buen número de publicaciones científicas⁹⁻¹⁹ y ha participado en otras publicaciones conjuntas^{5,8,20-24}. La proporción de sujetos perdidos durante el seguimiento - 19,8% - es similar a otras cohortes de nuestro entorno y se asocia a ser UDI, joven, no español, con un nivel educativo bajo, y con una cifra de CD4 más alta y menor carga viral que los no perdidos.

Este trabajo muestra el desarrollo de la cohorte, las características de los sujetos incluidos, y las pérdidas al seguimiento. Nuestros hallazgos son consistentes con el patrón de la infección por el VIH que describe el sistema de vigilancia nacional del VIH, destacando los profundos cambios que han tenido lugar en la epidemiología del VIH en España; un fuerte descenso en el número de nuevas infecciones por VIH adquiridas por uso de drogas inyectadas y un aumento de la transmisión sexual, con un marcado incremento en los HSH.

CoRIS ha puesto de manifiesto el elevado número de infecciones por VIH entre las personas nacidas fuera de España, principalmente en América Latina y ha descrito las características diferenciales con respecto a los españoles incluidos en la cohorte^{10,17}. El fuerte descenso en el número de UDI también ha dado lugar a una importante disminución de la proporción de sujetos coinfectados con hepatitis C, como se describe en una de las publicaciones de CoRIS¹². CoRIS también ha comunicado la muy alta proporción (37%) de personas con un diagnóstico tardío y los factores asociados al mismo, así como su impacto en la mortalidad¹³.

La proporción de sujetos perdidos durante el seguimiento es similar a otras cohortes de nuestro entorno²⁵⁻²⁷. Al igual que en otras cohortes de pacientes infectados por el VIH, las pérdidas al seguimiento se asociaron a ser UDI, joven e inmigrante²⁸⁻³⁰. También se observó su asociación con la presencia de mejores características clínicas a la entrada en la cohorte y el bajo nivel educativo.

Las pérdidas al seguimiento se han producido de forma constante en el tiempo, si bien en octubre de 2009 el seguimiento descendió al 71% de los casos esperados. Creemos que esto es debido a un retraso en la notificación y a los pacientes que presentan visitas más espaciadas en el tiempo, y que por tanto, se corregirá en la próxima actualización.

El identificador asignado a los pacientes permitió identificar registros duplicados, es decir, pacientes que se incluyeron en CoRIS en dos centros distintos. Después de verificar su duplicidad, se solapó la información aportada por ambos centros en un registro único. Esto nos permitió además de no contar con registros duplicados, continuar el seguimiento de pacientes que de otro modo habrían sido pérdidas.

CoRIS ha sido capaz de identificar sujetos para series de casos especiales, como seroconvertidores, progresores rápidos, no reproductores y controladores de élite, que sirven como base para el desarrollo de nuevos objetivos científicos y más específicos.

Aunque CoRIS es en gran medida representativa del territorio español, no tiene un denominador de población, y por lo tanto, no puede ser utilizado para fines de vigilancia, si bien puede complementar la información de los sistemas de vigilancia dando respuesta a las preguntas que estos no pueden contestar.

En el último periodo, han participado centros de todas las comunidades autónomas excepto Cantabria, Castilla-León, Castilla-La Mancha y Extremadura, y las Ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla. En estas comunidades autónomas, con una incidencia de VIH/sida baja, no hubo ningún centro que formara parte de la RIS ni en 2004 ni en 2007. En los últimos dos años, algunos centros de estas y otras comunidades autónomas han manifestado su interés en participar habiéndose postergado su incorporación a la nueva convocatoria pública de redes temáticas de investigación por cuestiones organizativas y de asignación de recursos.

Algunos sujetos cumplen criterios de inclusión, pero se niegan a firmar el formulario de consentimiento informado. No se ha recogido información acerca de estos sujetos, ni en cuanto al número, ni en cuanto a sus características sociodemográficas, lo que nos impide evaluar las posibles diferencias existentes en el perfil de las personas que firman y las que no firman el formulario de consentimiento informado.

Hay que destacar que la agencia de evaluación de la entidad de financiación del Instituto de Salud Carlos III realizó durante el año 2010 una evaluación de toda la red desde 2003 hasta 2009, con un resultado global muy positivo que además resaltaba como logros notables la Cohorte y el Biobanco.

Confiamos que en el contexto de la crisis económica actual, se tratará de mantener el apoyo a los estudios longitudinales que han demostrado su valor.

En resumen, CoRIS es un ambicioso proyecto que ha sentado las bases para describir los cambios más importantes en la evolución clínica de la epidemia de VIH en España para la próxima década, contribuyendo con datos de calidad a las colaboraciones internacionales de cohortes y, junto con el Biobanco, proporcionando las herramientas para llevar a cabo investigación básica vinculada a la cohorte de datos.

Financiación

Este trabajo fue financiado por el Instituto de Salud Carlos III a través de la Red Temática de Investigación Cooperativa en Sida (ISCIII-RETIC RD06/006).

Autoría

Santiago Moreno y Julia del Amo son los autores principales del artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Este estudio no habría sido posible sin la colaboración de todos los pacientes, médicos, enfermeras y gestores de datos que han participado en el proyecto.

Anexo 1.

Comité Ejecutivo: Juan Berenguer, Julia del Amo, Federico García, Félix Gutiérrez, Pablo Labarga, Santiago Moreno y María Ángeles Muñoz.

Trabajo de campo, gestión y análisis de datos: Ana María Caro-Murillo, Paz Sobrino Vegas, Santiago Pérez-Cachafeiro, Victoria Hernando Sebastián, Belén Alejos Ferreras, Débora Álvarez, Susana Monge, Inma Jarrín, Mónica Trastoy.

Biobanco: M. Ángeles Muñoz-Fernández, Isabel García-Merino, Coral Gómez Rico, Jorge Gallego de la Fuente y Almudena García Torre.

Centros participantes:

Hospital General Universitario de Alicante (Alicante): Joaquín Portilla Sogorb, Esperanza Merino de Lucas, Sergio Reus Bañuls, Vicente Boix Martínez, Livia Giner Oncina, Carmen Gadea Pastor, Irene Portilla Tamarit, Patricia Arcaina Toledo.

Hospital Universitario de Canarias (Santa Cruz de Tenerife): Juan Luis Gómez Sirvent, Patricia Rodríguez Fortúnez, María Remedios Alemán Valls, María del Mar Alonso Socas, Ana María López Lirola, María Inmaculada Hernández Hernández, Felicitas Díaz-Flores.

Hospital Carlos III (Madrid): Vicente Soriano, Pablo Labarga, Pablo Barreiro, Carol Castañares, Pablo Rivas, Andrés Ruiz, Francisco Blanco, Luz Martín Carbonero, Eugenia Vispo, Carmen Solera.

Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo): Víctor Asensi, Eulalia Valle, José Antonio Cartón.

Hospital Clinic (Barcelona): José M. Miró, María López-Dieguez, Christian Manzardo, Laura Zamora, Iñaki Pérez, M^a Teresa García, Carmen Ligeró, José Luis Blanco, Felipe García-Alcaide, Esteban Martínez, Josep Mallolas, José M. Gatell.

Hospital Doce de Octubre (Madrid): Rafael Rubio, Federico Pulido, Silvana Fiorante, Jara Llenas, Violeta Rodríguez, Mariano Matarranz.

Hospital Donostia (San Sebastián): José Antonio Iribarren, Julio Arribas, María José Aramburu, Xabier Camino, Francisco Rodríguez-Arrondo, Miguel Ángel von Wichmann, Lidia Pascual Tomé, Miguel Ángel Goenaga, M. Jesús Bustinduy, Harkaitz Azkune Galparsoro.

Hospital General Universitario de Elche (Elche): Félix Gutiérrez, Mar Masiá, José Manuel Ramos, Sergio Padilla, Andrés Navarro, Fernando Montolio, Yolanda Peral, Catalina Robledano García.

Hospital Germans Trías i Pujol (Badalona): Bonaventura Clotet, Cristina Tural, Lidia Ruiz, Cristina Miranda, Roberto Muga, Jordi Tor, Arantza Sanvisens.

Hospital Gregorio Marañón (Madrid): Juan Berenguer, Juan Carlos López Bernaldo de Quirós, Pilar Miralles, Jaime Cosín Ochaíta, Matilde Sánchez Conde, Isabel Gutiérrez Cuellar, Margarita Ramírez Schacke, Belén Padilla Ortega, Paloma Gijón Vidaurreta.

Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, IISPV, Universitat Rovira i Virgili (Tarragona):

Francesc Vidal, Joaquín Peraire, Consuelo Viladés, Sergio Veloso, Montserrat Vargas, Miguel López-Dupla, Montserrat Olona, Joan-Josep Sirvent, Alba Aguilar, Antoni Soriano.

Hospital Universitario La Fe (Valencia): José López Aldegue, Marino Blanes Juliá, José Lacruz Rodrigo, Miguel Salavert, Marta Montero, Eva Calabuig, Sandra Cuéllar.

Hospital Universitario La Paz (Madrid): Juan González García, Ignacio Bernardino de la Serna, José María Peña Sánchez de Rivera, Marta Mora Rillo, José Ramón Arribas López, María Luisa Montes Ramírez, José Francisco Pascual Pareja, Blanca Arribas, Juan Miguel Castro, Fco. Javier Zamora Vargas, Ignacio Pérez Valero.

Hospital de la Princesa (Madrid): Ignacio de los Santos, Jesús Sanz Sanz, Johana Rodríguez, Ana Salas Aparicio, Cristina Sarriá Cepeda.

Hospital San Pedro-CIBIR (Logroño): José Antonio Oteo, José Ramón Blanco, Valvanera Ibarra, Luis Metola, Mercedes Sanz, Laura Pérez-Martínez.

Hospital San Pedro II (Logroño): Javier Pinilla Moraza.

Hospital Universitario Mutua de Terrassa (Terrassa): David Dalmau, Angels Jaén Manzanera, Mireia Cairó Llobell, Daniel Irigoyen Puig, Laura Ibáñez, Queralt Jordano Montañez, Mariona Xercavins Valls, Javier Martínez-Lacasa, Pablo Velli, Roser Font.

Hospital de Navarra (Pamplona): Julio Sola Boneta, Javier Uriz, Jesús Castiello, Jesús Reparaz, María Jesús Arraiza, Carmen Irigoyen, David Mozas,

Hospital Parc Taulí (Sabadell): Ferrán Segura, María José Amengual, Eva Penelo, Gemma Navarro, Montserrat Sala, Manuel Cervantes, Valentín Pineda.

Hospital Ramón y Cajal (Madrid): Santiago Moreno, José Luis Casado, Fernando Dronza, Ana Moreno, María Jesús Pérez Elías, Dolores López, Carolina Gutiérrez, Beatriz Hernández, María Pumarés, Paloma Martí.

Hospital Reina Sofía (Murcia): Alfredo Cano Sánchez, Enrique Bernal Morell, Ángeles Muñoz Pérez.

Hospital San Cecilio (Granada): Federico García García, José Hernández Quero, Alejandro Peña Monje, Leopoldo Muñoz Medina, Jorge Parra Ruiz.

Centro Sanitario Sandoval (Madrid): Jorge Del Romero Guerrero, Carmen Rodríguez Martín, Teresa Puerta López, Juan Carlos Carrió Montiel, Paloma Raposo, Cristina González.

Hospital Universitario Santiago de Compostela (Santiago de Compostela): Antonio Antela, Arturo Prieto, Elena Losada.

Hospital Son Dureta (Palma de Mallorca): Melchor Riera, Javier Murillas, María Peñaranda, María Leyes, M. Angels Ribas, Antoni Campins, Concepcion Villalonga.

Hospital Universitario de Valme (Sevilla): Juan Antonio Pineda, Eva Recio Sánchez, Fernando Lozano de León, Juan Macías, José del Valle, Jesús Gómez-Mateos, Rosario Mata.

Hospital Virgen de la Victoria (Málaga): Jesús Santos González, Manuel Márquez Solero, Isabel Viciano Ramos, Rosario Palacios Muñoz.

Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla): Pompeyo Viciano, Manuel Leal, Luis Fernando López-Cortés, Mónica Trastoy.

Bibliografía

1. Vigilancia del VIH en España. Valoración de los nuevos diagnósticos de VIH en España a partir de los Sistemas de notificación de casos de las Comunidades Autónomas: Periodo: 2003-2008. [consultado 9 marz 2011]. Disponible en: <http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epi.nuevos.diagnosticos.jsp>.
2. Vigilancia del sida en España. Registro Nacional de sida. Junio 2010. [consultado 9 marz 2011]. Disponible en: <http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/pdf/SPNS.Informe.semestral.pdf>.
3. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. [consultado 9 marz 2011]. Disponible en <http://www.boe.es/boe/dias/1999/12/14/pdfs/A43088-43099.pdf>.
4. García-Merino I, De las Cuevas N, Jiménez JL, Gallego J, Gómez C, Prieto C, et al. The Spanish HIV BioBank: a model of cooperative HIV research. *Retrovirology*. 2009;6:27.
5. The Collaboration of Observational HIV, Epidemiological Research Europe (COHERE) study group. Response to combination antiretroviral therapy: variation by age. *AIDS*. 2008;22:1463-73.
6. Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe (CASCADE). [consultado 9 marz 2011]. Disponible en <http://www.ctu.mrc.ac.uk/cascade/about.cascade.asp>.
7. The ART Cohort Collaboration. [consultado 9 marz 2011]. Disponible en <http://www.art-cohort-collaboration.org/>.
8. The HIV-CAUSAL Collaboration. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV infected individuals. *AIDS*. 2010;24:123-37.
9. Caro-Murillo AM, Castilla J, Pérez-Hoyos S, Miro JM, Podzaczec D, Rubio R, et al. Cohorte RIS de pacientes con infección por VIH sin tratamiento antirretroviral previo (CoRIS): metodología y primeros resultados. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:23-31.
10. Caro-Murillo AM, Gutiérrez F, Ramos JM, Sobrino P, Miró JM, López-Cortés LF, et al. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana en inmigrantes en España. Características epidemiológicas y presentación clínica en la cohorte CoRIS (2004-2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:380-8.
11. Caro-Murillo AM, Gil A, Navarro G, Leal M, Blanco JR. CoRIS. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en diferentes grupos de edad: implicaciones potenciales para la prevención. Cohorte CoRIS, España, 2004-2008. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:521-7.
12. Pérez-Cachafeiro S, Del Amo J, Iribarren JA, Salavert LLeti M, Gutiérrez F, Moreno A, et al. Decrease in serial prevalence of coinfection with hepatitis C virus among HIV-infected patients in Spain, 1997-2006. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1467-70.
13. Sobrino-Vegas P, García-San Miguel L, Caro-Murillo AM, Miró JM, Viciano P, Tural C, et al. Delayed diagnosis of HIV infection in a multicenter cohort: prevalence, risk factors, response to HAART and impact on mortality. *Curr HIV Res*. 2009;7:224-30.
14. Yebra G, De Mulder M, Martín L, Pérez-Cachafeiro S, Rodríguez C, Labarga P, et al. Sensitivity of seven HIV sub-typing tools differs among subtypes/recombinants in the Spanish cohort of naive HIV-infected patients (CoRIS). *Antiviral Res*. 2011;89:19-25.
15. Tuma P, Pineda JA, Labarga P, Vidal F, Rodríguez C, Poveda E, et al. Hepatitis B virus (HBV) primary drug resistance in newly diagnosed HIV/HBV-coinfecting individual in Spain. *Antiviral Therapy*. 2011;16:585-9.
16. Labarga P, Soriano V, Caruz A, Poveda E, Di Lello F, Hernández-Quero J, et al. Association between IL28B gene polymorphisms and plasma HCV-RNA levels in HIV-HCV coinfecting patients. *AIDS*. 2011 Mar 27;25:761-6.
17. Pérez-Cachafeiro S, Caro-Murillo AM, Berenguer J, Segura F, Gutiérrez F, Vidal F, et al. Association of Patients'Geographic Origins with Viral Hepatitis Co-infection Patterns, Spain. *Emerging Infectious Diseases*. 2011;17:1116-9.
18. Sobrino-Vegas P, Rodríguez-Urrego J, Berenguer J, Caro-Murillo AM, Blanco JR, Viciano P, et al. Educational gradient in HIV diagnosis delay, mortality, antiretroviral treatment initiation and response in a country with universal health care. *Antiviral Therapy*. 2011. En prensa.

19. Garcia F, Pérez-Cachafeiro S, Guillot V, Alvarez M, Pérez-Romero P, Pérez-Elias MJ, et al. Transmission of HIV drug resistance and non-B subtype distribution in the Spanish cohort of antiretroviral treatment naïve HIV-infected individuals (CoRIS). *Antiviral Research.* 2011;91:150–3.
20. Bohlius J, Schmidlin K, Costagliola D, Fätkenheuer G, May M, Caro-Murillo AM, et al. Incidence and risk factors of HIV-related non-Hodgkin's lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: a European multicohort study. *Antivir Ther.* 2009;14:1065–74.
21. Bohlius J, Schmidlin K, Costagliola D, Fätkenheuer G, May M, Caro-Murillo AM, et al. Prognosis of HIV-associated non-Hodgkin lymphoma in patients starting combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 2009;23:2029–37.
22. Lodwick R, Costagliola D, Reiss P, Torti C, Teira R, Dorucci M, et al. Triple-class virologic failure in HIV-infected patients undergoing antiretroviral therapy for up to 10 years. *Arch Intern Med.* 2010;170:410–9.
23. Lodwick RK, Sabin CA, Porter K, Ledergerber B, van Sighem A, Cozzi-Lepri A, et al. Death rates in HIV-positive antiretroviral-naïve patients with CD4 count greater than 350 cells per microL in Europe and North America: a pooled cohort observational study. *Lancet.* 2010;376:340–5.
24. The HIV-CAUSAL Collaboration. When to Initiate Combined Antiretroviral Therapy to Reduce Mortality and AIDS-Defining Illness in HIV-Infected Persons in Developed Countries: An Observational Study. *Ann Intern Med.* 2011 Apr 19;154:509–15.
25. Puglieses P, Cuzin L, Cabié A, Poizot-Martin I, Allavena C, Duvivier C, et al. A large French prospective cohort of HIV-infected patients: the Nadis Cohort. *HIV Med.* 2009;10:504–11.
26. 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.
27. The Swiss HIV Cohort Study. Cohort Profile: The Swiss HIV Cohort Study. *Int J of Epidemiol.* 2010;39:1179–89.
28. Lebouche B, Yazdanpanah Y, Gerard Y, Sissoko D, Ajana F, Alcaraz I, et al. Incidence rate and risk factors for loss to follow-up in a French clinical cohort of HIV-infected patients from January 1985 to January 1998. *HIV Med.* 2006;7:140–5.
29. Mocroft A, Kirk O, Aldins P, Chies A, Blaxhult A, Chentsova N, et al. Loss to follow-up in an international, multicentre observational study. *HIV Med.* 2008;9:261–9.
30. Lanoy E, Mary-Krause M, Tattevin P, Dray-Spira R, Duvivier C, Fischer P, et al. Predictors identified for losses to follow-up among HIV-seropositive patients. *J Clin Epidemiol.* 2006;59:829–35.