

Capítulo 4

FACTORES RELEVANTES EN LA INCIDENCIA DEL SIDA EN ANDALUCÍA (1992 – 2013)

Yolanda Román-Montoya* y Ana María Lara-Porras*

*Departamento de Estadística e Investigación Operativa. Universidad
de Granada. España

Correspondence author: Ana María Lara-Porras

E-mail: alara@ugr.es

Address: Campus de Fuentenueva s/n. Facultad de Ciencias.
Universidad de Granada. España

Abstract

AIDS is considered great pandemic of the last few years. This disease is characterized by a number of factors that are associated with their development and that require ongoing review. Data for 5875 AIDS patients are analyzed. These data are from the Andalusian Register of AIDS cases. For each patient, we have information concerning sex, age at diagnosis, transmission category, disease diagnosis, CD4 count. The time period analyzed corresponds to AIDS diagnoses between 1/1/1992 (date on which the application of the dual combination treatments starts) and 09/17/2013.

A descriptive analysis of the measured variables is performed and we use the ANOVA methodology to study the relationships between variables. Finally, we performed a survival analysis for incubation times of HIV virus (time between HIV diagnosis and AIDS diagnosis time). Survival function is estimated using the Kaplan-Meier method and Cox model adjusted proportional hazards.

Key words: AIDS, HIV, HAART, INCUBATION TIME

RESUMEN

El SIDA, la gran pandemia de los últimos años, se reviste de una serie de características asociadas a su evolución que requieren de una continua revisión. En este trabajo se analizan 5875 datos provenientes del organismo público español Registro Andaluz de Casos de SIDA, que recogen para cada paciente, entre otras variables, la siguiente información: sexo, edad en el momento del diagnóstico, categoría de transmisión, enfermedad del diagnóstico, recuento del CD4. Los datos corresponden a pacientes que contrajeron el virus del SIDA entre 1/1/1992 (fecha en la que se inicia la aplicación de los tratamientos de combinación dual) y 17/09/2013.

Realizamos un análisis descriptivo de las variables medidas y utilizamos la metodología ANOVA para estudiar las relaciones entre las variables. Por último, se lleva a cabo un análisis de supervivencia para los tiempos de incubación del virus VIH (tiempo transcurrido entre el diagnóstico de VIH y el diagnóstico de

SIDA). Se estima la función de supervivencia utilizando el método de Kaplan-Meier y se ajusta el modelo de Cox de riesgos proporcionales.

Palabras Claves: VIH, SIDA, TARGA, TIEMPO DE INCUBACIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Según el Informe de Vigilancia Epidemiológica del VIH/SIDA, la tasa de incidencia del SIDA en España es de 8.5 por cada 100.000 habitantes, superando la media de la Unión Europea. Esta tasa varía entre las comunidades españolas, destacando la de Andalucía, que es de 1.2 casos por cada 100000 habitantes.

Desde la aparición de los primeros casos de sida en Andalucía a comienzo de la década de los 80 se inicia la vigilancia epidemiológica de esta enfermedad creándose el Registro Andaluz de casos de SIDA, que a su vez forma parte del sistema nacional y europeo de vigilancia del VIH/SIDA desde 1983. Desde que comenzó a funcionar el Registro Andaluz de casos de SIDA hasta septiembre de 2013, se han registrado un total de 12484 casos de SIDA en Andalucía.

A partir de 1993, la vigilancia epidemiológica del SIDA es una actividad incluida en el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía (SVEA) en todos los niveles de su estructura. El III Plan Andaluz de salud establece objetivos relacionados con la prevención del SIDA que implican su seguimiento epidemiológico, por lo que esta enfermedad se incluye en el programa anual de vigilancia epidemiológica.

Dado que el SIDA se define por la coexistencia de la infección por el virus del VIH más el padecimiento de alguna de las 28 enfermedades indicadoras de SIDA, la fuente principal de información procede de las declaraciones de los médicos del ámbito hospitalario, dónde se producen la mayoría de estos diagnósticos, aunque también se diagnostican casos en atención primaria. Otra institución importante que aporta casos al registro son los centros penitenciarios. Además se hace una búsqueda activa de casos, realizada por técnicos de salud pública, a través de la revisión del CMBD (Conjunto Mínimo Básico de Datos), en el cual se registran las altas hospitalarias de todos los pacientes ingresados en algún hospital andaluz.

Toda esta información se actualiza con datos de mortalidad mediante un cruce de los datos registrados en el Registro Andaluz de casos de SIDA y de los datos disponibles en el Registro Andaluz de Mortalidad.

El Registro andaluz de casos de SIDA ofrece información sobre las características de las personas que la padecen, del lugar donde habitan y de la evolución temporal de esta enfermedad. Hay que tener en cuenta, no obstante, que la incidencia de SIDA es un indicador de los estados avanzados de la infección por VIH en la población y que éste es clave para evaluar la efectividad de los tratamientos y la precocidad del diagnóstico del VIH, que son las intervenciones sanitarias que más impacto tienen en la evolución de la enfermedad tanto en el ámbito individual como en el comunitario; sin embargo, no aporta información sobre la frecuencia de nuevas infecciones por VIH en

la población ni de su evolución reciente, pudiéndose dar el hecho que aumenten las nuevas infecciones mientras que los casos de SIDA siguen otra tendencia.

La evolución de esta enfermedad ha tomado diferentes matices desde su origen. Es necesario el seguimiento del transcurso de la enfermedad en los pacientes para identificar las pautas de evolución del virus y de ahí la necesidad de registros concretos y del estudio de los individuos que los integran. Por otra parte, es evidente la necesidad del estudio del tiempo de incubación de la enfermedad (desde que el individuo se infecta por VIH hasta que desarrolla el SIDA)

Con este trabajo pretendemos cumplir los siguientes objetivos:

- Identificación de ámbitos geográficos y sociales de mayor riesgo y situaciones de especial vigilancia.
- Conocer la distribución de las enfermedades indicadoras de SIDA.
- Analizar la evolución de la epidemia en cuanto a:
 - Vías de transmisión
 - Edad
 - Sexo
 - Enfermedades indicadoras y
 - Mortalidad

2. MATERIALES Y MÉTODO

En el trabajo que presentamos se analizan datos referidos al periodo 1992–2013 procedentes del Registro Andaluz de Casos de SIDA. Se dispone de la información relativa a todos los individuos que han desarrollado SIDA antes de septiembre de 2013.

Hasta esta fecha, la base de datos del Registro Andaluz de Casos de SIDA contiene 12.484 registros, con fecha de alta en la aplicación desde 18 de marzo de 1983 a 17 de septiembre de 2013. Teniendo en cuenta la evolución de la enfermedad y el desarrollo de nuevas terapias de tratamiento, se pueden distinguir cuatro etapas temporales relacionadas con el SIDA:

- 1/9/1975 – 31/12/1986, el virus del VIH aún no era conocido como tal y los pacientes no recibían ningún tratamiento específico
- 1/1/1987 – 31/12/1991, aplicación de la monoterapia
- 1/1/1992 – 31/12/1996, se desarrolla una nueva terapia de combinación dual
- Desde 1/1/1997, se aplica el tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (HAART/TARGA), que consiste en una combinación de tres o más medicamentos anti-VIH) combinado con el establecimiento de programas de metadona.

Basándonos en las modificaciones de las pautas de tratamiento, y en las características particulares de cada periodo, realizaremos nuestro estudio a partir del 1/1/1992; etapa en la que dichas terapias comienzan a tener mejor respuesta en los pacientes afectados de SIDA.

El objetivo de nuestro estudio es la evolución del tiempo transcurrido entre el diagnóstico por la infección del VIH y el desarrollo del SIDA (tiempo de incubación). Tomando como punto de partida el inicio de la aplicación de la terapia dual (1/1/1992),

disponemos de un fichero con 5875 registros de los que hemos excluido aquellos registros con diagnósticos de SIDA/VIH anterior a 1/1/1987 y aquellos registros con tiempos de incubación negativo (diagnóstico de VIH posterior al de SIDA).

El Registro Andaluz de casos de SIDA ofrece información sobre las características de las personas que lo padecen, del lugar donde habitan y la evolución temporal de su enfermedad. Concretamente, las variables que lo integran son:

1. Caso de sida (Número de caso o de identificación del paciente)
2. Fecha de alta en la base de datos
3. Fecha de notificación del diagnóstico de SIDA
4. Fecha de nacimiento
5. Sexo
6. Edad del paciente en el momento del diagnóstico
7. Identificación de si el individuo ha fallecido o no (variable dicotómica)
8. Fecha de fallecimiento
9. Código y descripción del país de residencia y del país de origen
10. Código y descripción de la comunidad de residencia
11. Código y descripción de la provincia de residencia
12. Código y descripción del grupo de riesgo que clasifica al individuo en función de los motivos por los que se ha contagiado del virus del VIH. El Registro Andaluz de casos de SIDA distingue las siguientes categorías Usuarios de drogas por vía parental (UDVP), transmisión sexual (vía de contagio homosexual o heterosexual), receptores de hemoderivados o transfusiones sanguíneas, transmisión por vía materna, y otras categorías sin especificar.
13. Código y descripción del centro hospitalario
14. Identificación del centro penitenciario en el caso de que el paciente esté o no ingresado en la cárcel
15. Nivel de CD4 en sangre en el momento de diagnóstico del VIH.

Para nuestro análisis hemos seleccionado las siguientes variables:

- Edad del paciente, medida en años y referida al momento de diagnóstico de SIDA.
- Sexo (variable dicotómica con dos valores: hombres y mujeres).
- Enfermedad indicadora de SIDA. Del listado de enfermedades consideradas como enfermedades indicativas de SIDA, se han determinado las siguientes categorías: Tuberculosis; Neumonía por protozoos oportunistas; Candidiasis; Otras.
- Grupos de riesgo: Usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP); Transmisión heterosexual; Transmisión homosexual; Otras
- Tratamiento.
 - Terapia Combinación dual: 1/1/1992 – 31/12/1996
 - TARGA y establecimiento de los programas de metadona: 1/1/1997 – 17/9/2013

Tal y como ya hemos indicado anteriormente, el estudio que desarrollamos tiene en cuenta los pacientes registrados desde el 1 de enero de 1992 al 17 de Septiembre de 2013 (aproximadamente 249 meses). A partir del fichero de datos original que consta de 12.484 registros, excluimos 6580 casos diagnósticos de SIDA o VIH anterior a 1/1/1992.

El resto de datos se someten a un proceso de depuración mediante el cual procedemos a la eliminación de todos aquellos registros con información no relevante o errónea. Concretamente, eliminamos:

- 25 individuos, de los restantes, en los que el tiempo de incubación (intervalo de tiempo entre el diagnóstico de VIH y el de SIDA) es un dato negativo o nulo (se desconoce la fecha de infección por VIH y se asigna como tal la misma que la del diagnóstico de SIDA).
- 9 individuos con fecha de sida posterior a la fecha de muerte (en los 5879 registros actuales)
- 4 individuos sin fecha de edad.

Tras la depuración realizada nuestro estudio se realiza con 5866 registros correspondientes a personas que contrajeron el virus del SIDA entre el 1/1/1992 (fecha en la que se inicia la aplicación de los tratamientos de combinación dual contra el VIH) y el 17/09/2013. Los datos se caracterizan por estar censurados a la derecha ya que en nuestro registro hay sujetos que abandonan el estudio o que no han muerto en la fecha final de nuestro estudio (el evento de interés ocurre después del 17/09/2013).

3. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Disponemos de una base de datos formada por 5866 registros de individuos que contrajeron el SIDA ente 1/1/1992 y 17/09/2013, el 93% son españoles, el 3.3% son de procedencia africana y el resto de individuos proceden de diversas nacionalidades tanto europeas como americanas.

Comenzamos nuestro análisis con el análisis descriptivo de las variables numéricas incluidas en el fichero de datos: edad, tiempos de incubación y tiempos de vida con SIDA (en este caso solo consideramos los individuos con fecha de muerte registrada, la inclusión de los individuos censurados se llevará a cabo con un modelo de supervivencia) en función de las modalidades de las variables categóricas incluidas en el estudio.

Del análisis de la tabla 1, se observa que la edad media de los individuos según las categorías de transmisión del VIH oscila entre los 34 y 40 años, el grupo de los contagiados por vía intravenosa son los que presentan una edad media menor, 34.11, frente a los contagiados por contacto heterosexual, 40.43. Se observa también que los tiempos de incubación medios del VIH son inferiores en los individuos contagiados por vía heterosexual (16 meses), observándose unas cifras notablemente mayores en los individuos contagiados por vías intravenosas (31.85 meses). En cuanto a los tiempos de vida con SIDA, se observan también valores mayores para los individuos del grupo UDVP (31.97 meses).

El análisis de estos valores según la enfermedad de diagnóstico de SIDA se resume en la tabla 2. En ella se observa que las edades medias de diagnóstico de SIDA oscilan entre los 35.26 años de los diagnosticados de SIDA por tuberculosis y los 38.31 años del grupo de individuos incluidos en otras categorías. Se observa también que el 50% de los pacientes diagnosticados de SIDA por la tuberculosis presentan también una edad inferior que en el resto de grupos (34 años).

En lo referente a los tiempos de incubación, hemos de destacar que al igual que ocurría con el análisis de la tabla 1, los individuos diagnosticados a edades más tempranas, tienen mayores tiempos de incubación. Se observa que los individuos diagnosticados de SIDA por tuberculosis presentan un tiempo medio de incubación del VIH superior (27.69 meses) sólo superado por los diagnosticados de candidiasis (27.81 meses). En todos los grupos hemos de destacar la fuerte asimetría de la distribución pues los tiempos medianos en todos los grupos están muy distantes de los valores medios (5 y 2 meses para los grupos anteriormente citados: tuberculosis y candidiasis respectivamente).

Los tiempos de vida con SIDA presentan un comportamiento similar al de los tiempos de incubación.

En la tabla 3, se determinan las características de los pacientes según el tipo de tratamiento recibido. La fecha de diagnóstico determinó la aplicación de uno u otro tratamiento contra el VIH/SIDA. Se observa que las características de los pacientes presentan notables diferencias según el momento del diagnóstico del VIH/SIDA y por tanto, del tratamiento aplicado.

La edad media de los pacientes que recibieron terapia dual (diagnóstico anterior a 1997) es de 34 años, presentando una edad inferior a 32 el 50% de estos pacientes. Los pacientes tratados con TARGA tienen una edad media de 38.6, y el 50% de ellos tiene edad inferior a 37.

Las principales diferencias en estos grupos se observan en los tiempos de incubación del VIH. Mientras que los pacientes tratados con Terapia Dual, su tiempo medio de incubación es de 9.9 meses (sólo un 25% de estos pacientes presentan un tiempo de incubación superior a 17 meses), en el caso de los pacientes diagnosticados a partir de 1997, el tiempo medio de incubación se sitúa en los 34.219 meses, observándose que el 25% de los pacientes supera los 60 meses de incubación del VIH.

En los tiempos medios de vida con SIDA no se observan grandes cambios: 28.8 para los pacientes con terapia dual y 27.56 para los pacientes con TARGA.

Por último la tabla 4 nos muestra los resultados descriptivos de las variables numéricas según la clasificación de niveles del CD4.

El recuento de los valores absolutos de linfocitos CD4 constituye uno de los más importantes marcadores biológicos en el control de las infecciones por VIH/SIDA. Las células CD4 son un tipo de glóbulo blanco muy importante en el sistema inmune; generalmente oscilan entre 600 y 1200. Se sabe que el individuo sero-positivo y con un recuento de CD4 inferior a 200, tiene SIDA independientemente de los síntomas (International Association of Providers of Aids Care). Por tanto, estableceremos tres categorías en el estudio de los niveles de CD4, 0-200, 200-500 y superior a 500.

Se observa que el grupo de pacientes con mayor recuento de células CD4 presenta un valor inferior de la edad media (34.3 años), y el mayor valor de la edad media corresponde al grupo con niveles de CD4 comprendidos entre 0 y 200. En este

caso los valores medios y medianos se encuentran muy próximos en los tres grupos de interés. En los tiempos de incubación del VIH, el comportamiento es similar.

		Age (years)	HIV – AIDS (months)	AIDS – death ^(*) (months)
Heterosexual	n	1291	1291	604
	mean	40.43300	16.00155	22.94868
	sd	11.772289	33.01303	34.54411
	25%	31	0	1
	50%	38	1	8
	75%	47	13	27

Homosexual	n	793	793	374
	mean	40.338966	16.41188	24.27540
	sd	11.002903	33.95348	35.90442
	25%	32	0	2
	50%	39	1	10
	75%	47	16	26

UDVP	n	2730	2730	1739
	mean	34.11648	31.85788	31.97815
	sd	6.678421	44.51846	41.84665
	25%	30	0	3
	50%	34	11	15
	75%	38	48	41

Otros	n	1052	1052	290
	mean	37.20913	24.76426	22.05862
	sd	14.305821	47.79668	34.78237
	25%	30	0	1
	50%	37	1	6
	75%	45	24	29

Tabla 1: Análisis descriptivo de las variables numéricas de la base de datos en función de los grupos de riesgo

		Age (years)	HIV – AIDS (months)	AIDS – death (months)
Candidiasis	n	623	623	316
	mean	36.78491	27.81059	33.79114
	sd	10.345881	45.21065	42.34305
	25%	30	0	4
	50%	36	2	15.5
	75%	42	39	42

Neumonía	n	1282	1282	584
	mean	37.25663	21.12090	26.93493
	sd	10.864023	40.33225	37.33244
	25%	30	0	1

	50%	35.5	1	13
	75%	43	23	34

Tuberculosis	n	1945	1945	938
	mean	35.26221	27.69614	38.46055
	sd	8.592162	42.47272	44.65412
	25%	30	0	6
	50%	34	5	21
	75%	40	40	53.75

Others	n	2016	2016	1167
	mean	38.31597	24.00099	19.25364
	sd	11.950637	41.76690	32.09523
	25%	31	0	1
	50%	37	2	7
	75%	44	30	21

Tabla 2: Análisis descriptivo de las variables numéricas de la base de datos en función de la enfermedad de diagnóstico de SIDA

		Age (years)	HIV – AIDS (months)	AIDS – death (months)
Terapia dual	n	2222	2222	1595
	mean	33.97660	9.90234	28.89028
	sd	10.47758	14.07406	40.59210
	25%	28	0	4
	50%	32	1	14
	75%	38	17	31

TARGA	n	3644	3644	1410
	mean	38.69759	34.21954	27.56950
	sd	10.26560	50.15449	37.88183
	25%	32	0	1
	50%	37	2	9
	75%	44	60	40

Tabla 3: Análisis descriptivo de las variables numéricas de la base de datos en función del momento del diagnóstico

		Age (years)	HIV – AIDS (months)	AIDS – death (months)
0 – 200	n	293	293	3
	mean	38.96246	27.57338	66.333
	sd	10.942755	49.92850	80.35131
	25%	32	0	20
	50%	38	0	24
	75%	44	35	91.5

200 – 500	n	107	107	1
	mean	36.96262	60.56075	49

	sd	9.59355	64.00504	--
	25%	30.5	3.5	49
	50%	35	35	49
	75%	42	114.5	49
> 500	n	57	57	0
	mean	34.3333	63.49123	
	sd	8.669185	72.17269	
	25%	28	1	
	50%	33	28	
	75%	40	123	
Missing	n	5409	5409	3001
	mean	36.8248	23.76058	28.22559
	sd	10.6268	40.19221	39.29392
	25%	30	0	2
	50%	35	2	12
	75%	42	32	35

Tabla 4: Análisis descriptivo de las variables numéricas en función de los niveles de CD4 en el momento del diagnóstico

3.1 ANÁLISIS DE LA EDAD DE LOS PACIENTES

Tras el análisis descriptivo realizado, procedemos a analizar la influencia de las variables categóricas en la distribución de los valores de la edad de los pacientes.

Para ello, hemos aplicado un diseño factorial con cinco factores sin considerar interacciones cuyo modelo estadístico es:

$$y_{ijklm} = \mu + \tau_i + \beta_j + \delta_k + \gamma_l + \varphi_m + u_{ijklm}; i, l = 1, 2; j, k, m = 1, 2, 3, 4$$

donde

- y_{ijklm} : Variable respuesta que representa la edad del paciente de sexo i , categoría de transmisión j , enfermedad de diagnóstico k , que recibe el tratamiento l y tiene un número m de niveles de CD4
- μ : Media global, efecto constante común a todos los niveles
- τ_i : Efecto producido por el nivel i -ésimo del factor sexo
- β_j : Efecto producido por el nivel j -ésimo del factor categoría de transmisión
- δ_k : Efecto producido por el nivel k -ésimo del factor enfermedad de diagnóstico
- γ_l : Efecto producido por el nivel l -ésimo del factor tratamientos
- φ_m : Efecto producido por el nivel m -ésimo del factor niveles de CD4
- u_{ijklm} : Error experimental o perturbaciones, variables aleatorias independientes $N(0, \sigma)$.

En la tabla 5 se muestran los resultados del análisis realizado. Se determina la influencia de las variables categóricas en la variable edad. Se observa que todas las variables categóricas estudiadas influyen significativamente en la edad media del

paciente. Es decir, existen diferencias significativas en la edad media de los pacientes según la variable sexo, categorías de transmisión, enfermedad de diagnóstico, tipo de tratamiento y nivel de CD4.

	Df	Sum-Sq	Mean-Sq	F-value	Pr(>F)
sexo	1	7706	7706	79.153	<2e-16***
Categorías de transmisión	3	54386	18129	186.161	<2e-16***
Enfermedad de diagnóstico	3	3301	1100	11.303	2.17e-07***
Tratamientos	1	22311	22311	229.183	2e-16***
CD4	3	906	302	3.101	0.0256*
Residuos	5854	569885	97		

Tabla 5: Tabla ANOVA. La variable respuesta: edad media

La tabla ANOVA muestra qué variables son significativas pero no distingue si lo son todas las modalidades. Para estudiar qué modalidades influyen y cuanto influyen vamos a utilizar el contraste de comparaciones múltiples de Tukey que muestra el intervalo de confianza al 95% para la diferencia de edad media entre las categorías de cada una de las variables significativas.

El análisis de comparaciones múltiple que realizamos determina los intervalos de confianza simultáneos construidos por el método de Tukey. Este análisis proporciona un resumen de las comparaciones de cada tratamiento con los restantes. Es decir, aparecen comparadas dos a dos las diferencias en la edad media entre cada par de categorías de las variables consideradas en el modelo. En los resultados que se muestran a continuación obtenemos, los valores **diff**, valor estimado de la diferencia de medias; **lwr** y **upr**, extremos inferior y superior respectivamente de los intervalos de confianza al 95% para cada diferencia.

La tabla 6 ofrece el resultado del análisis de las diferencias por el método de Tukey para la variable categoría de transmisión. Del análisis de los valores concluimos que todos los tratamientos difieren significativamente excepto los grupos de contagio del VIH por transmisión sexual. No existen diferencias significativas en la edad media de los pacientes contagiados por transmisión sexual (p-valor=0.055).

En el resto de categorías si se aprecian diferencias significativas en la edad media de los pacientes. Tal y como ya se observó en el análisis descriptivo, las mayores diferencias provienen del grupo de individuos contagiados por vía intravenosa. En este grupo la edad media es significativamente inferior al de resto de grupos de contagio.

Concluimos que se detectan diferencias significativas en las edades entre los individuos contagiados por vía intravenosa (UDVP) y el resto de categorías, UDVP y el grupo de contagio por transmisión sexual (homosexuales y heterosexuales). Si bien este último grupo formado por el contagio por transmisión sexual tiene entre ellos un comportamiento similar en lo relativo a la edad media (p-valor = 0.5594) pero si presentan diferencias significativas con el comportamiento del grupo “otras categorías”.

	diff	lwr	upr	p-value
homo-hetero	-1.124925	-2.268885	0.019034	0.0559464
resto-hetero	-3.446449	-4.499566	-2.393332	0.0000000
udvp-hetero	-7.043592	-7.900007	-6.187177	0.0000000
resto-homo	-2.321524	-3.513905	-1.129143	0.0000035
udvp-homo	-5.918667	-6.941488	-4.895845	0.0000000
udvp-resto	-3.597143	-4.517238	-2.677047	0.0000000

Tabla 6: Análisis diferencias significativas en la edad media en función de los niveles de las categorías de transmisión

La figura 1 muestra gráficamente estos resultados. A la vista de la gráfica se observa nuevamente que el grupo de transmisión por contagio homosexual tiene una edad mediana superior a la del resto de grupos.

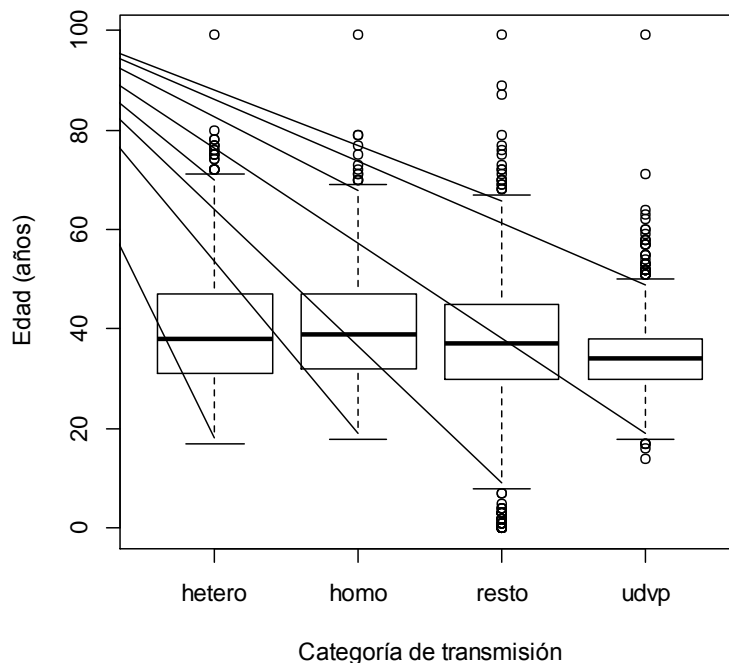


Figura 1: Diagrama de cajas de la edad en función de la categoría de transmisión del VIH

La tabla 7 muestra que las únicas diferencias significativas aparecen con relación a la tuberculosis. La edad media de los pacientes diagnosticados de SIDA por aparición de la tuberculosis difiere de la de los pacientes diagnosticados por neumonía y con la del resto de enfermedades englobadas en el grupo otras. La edad media de estos pacientes (diagnosticados por tuberculosis) se observa en estos dos casos, significativamente inferior. La aparición de la tuberculosis se produce en edades más tempranas que la neumonía o las enfermedades del grupo otras. En el resto de categorías no se observan diferencias significativas.

	diff	lwr	upr	p
neumonía-candidiasis	0.0595	-1.1787	1.2978	0.9993
otras-candidiasis	0.8216	-0.3405	1.9838	0.2655
tuberculosis-candidiasis	-0.958	-2.1256	0.2087	0.1149

otras-neumonia	0.7620	-0.1436	1.6678	0.1340
tuberculosis-neumonia	-1.0180	-1.9301	-0.1058	0.0215
tuberculosis-otras	-1.7801	-2.5859	-0.9742	0.0000001

Tabla 7: Análisis diferencias significativas en la edad media en función de los niveles de enfermedad de diagnóstico

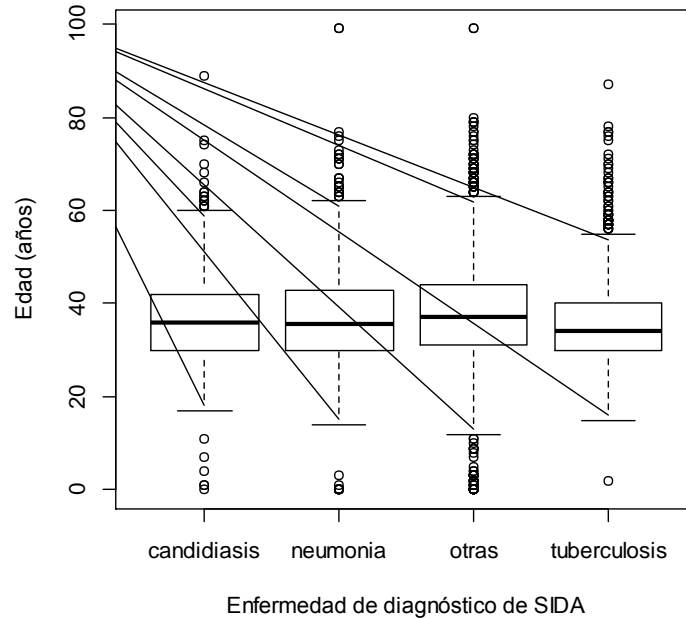


Figura 2: Diagrama de cajas de la edad en función de la enfermedad de diagnóstico de SIDA

La tabla 8 muestra que, con respecto a los niveles de CD4, las diferencias significativas al 90% de confianza con respecto a la edad media de los pacientes sólo se observan en los grupos de niveles extremos [0, 200] y superior a 500.

	diff	lwr	upr	p-value
[0,200] -]500,...]	3.4812	-0.1891	7.1517	0.0703
]200, 500] -]500,...]	1.2515	-2.9061	5.4092	0.8664
Missing -]500,...]	2.1472	-1.2287	5.5231	0.3592
]200-500] - [0, 200]	-2.2297	-5.0937	0.6341	0.1877
Missing - [0, 200]	-1.3340	-2.8549	0.1867	0.1090
Missing -]200, 500]	0.8956	-1.5795	3.3709	0.7888

Tabla 8: Análisis diferencias significativas en la edad media en función de los niveles de CD4

Comprobamos a continuación la idoneidad del modelo propuesto, para ello utilizamos procedimientos gráficos y analíticos.

La figura 3 muestra que se cumple la hipótesis de normalidad de los residuos del modelo. En el gráfico se observan anomalías en las colas de la distribución, lo cual puede venir motivado por la fuerte censura del modelo (el modelo ANOVA es robusto a desviaciones de la normalidad). En la figura 4 comprobamos que se cumple la hipótesis de homocedasticidad e independencia mediante la representación de los valores ajustados por el modelo frente a los residuos obtenidos. Gráfico que no presenta ninguna tendencia sistemática que haga sospechar del incumplimiento de dichas hipótesis.

La independencia de los residuos se ve también confirmada numéricamente a través del contraste de Durbin-Watson que nos permite aceptar la hipótesis de independencia al 95% de confianza ($DW = 1.9603$, $p\text{-value} = 0.06119$)

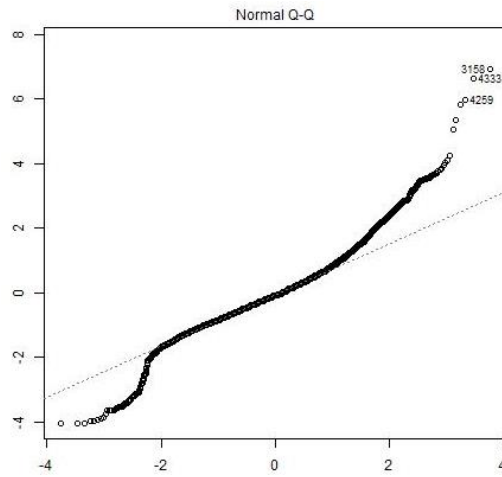


Figura 3: Q-Q plot de los residuos del modelo anova

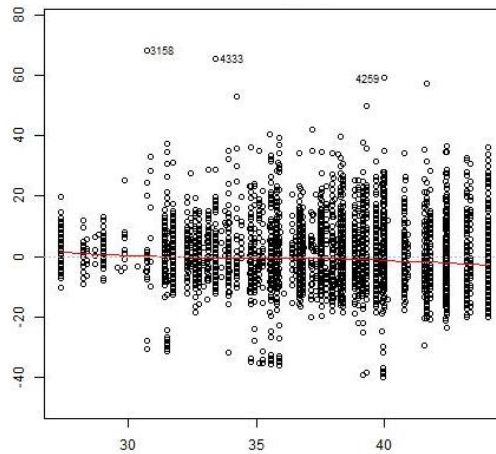


Figura 4: Valores ajustados frente a residuos del modelo

3.2 ANÁLISIS DE LOS TIEMPOS DE INCUBACIÓN

Analizamos a continuación la variable objeto de nuestro estudio: los tiempos de incubación del virus del VIH, es decir, el tiempo transcurrido entre que se detecta la infección por VIH y la aparición de los síntomas de alguna enfermedad indicativa del SIDA.

En primer lugar realizamos un análisis descriptivo de los tiempos medios de incubación (medidos en meses) de los pacientes con SIDA según el año de diagnóstico de SIDA y el sexo. Siguiendo las pautas establecidas en Bueno-Cavanillas et al. (2010) en el estudio realizado sobre 10571 pacientes diagnosticados de SIDA hasta Junio de 2008, se analiza el total de nuestros individuos.

La figura 5 muestra la distribución de los diagnósticos de VIH y SIDA durante el periodo temporal analizado 1992 – 2013. En el caso de los diagnósticos de VIH se observa un notable descenso en el número de diagnósticos respecto a los primeros años analizados. En el caso de los diagnósticos de SIDA, también se observa este descenso si bien no es tan notable. En ambos casos se mantiene el carácter descendente del número de diagnósticos de VIH y SIDA, lo cual pone de manifiesto la eficiencia de las campañas de prevención.

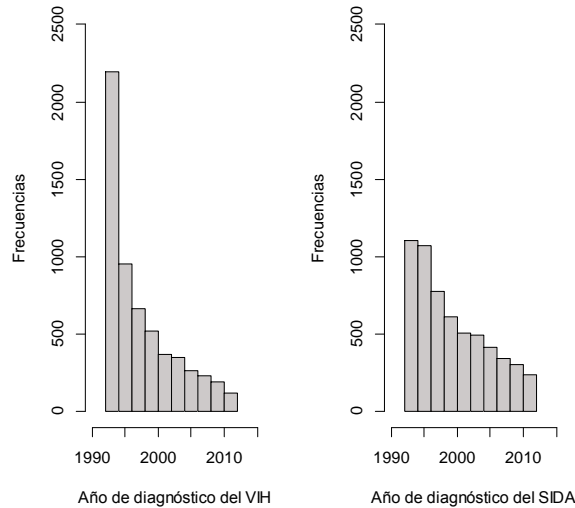


Figura 5: Distribución de las frecuencias de diagnósticos de VIH y SIDA por años.

En la figura 6 se analizan los tiempos de incubación del VIH según el momento de diagnóstico del SIDA, distinguiendo en los individuos según el sexo. En la gráfica de la izquierda se analizan el total de la población y en la de la derecha los individuos contagiados por vía heterosexual; en este punto hemos de señalar que en la base de datos no se contempla la homosexualidad femenina.

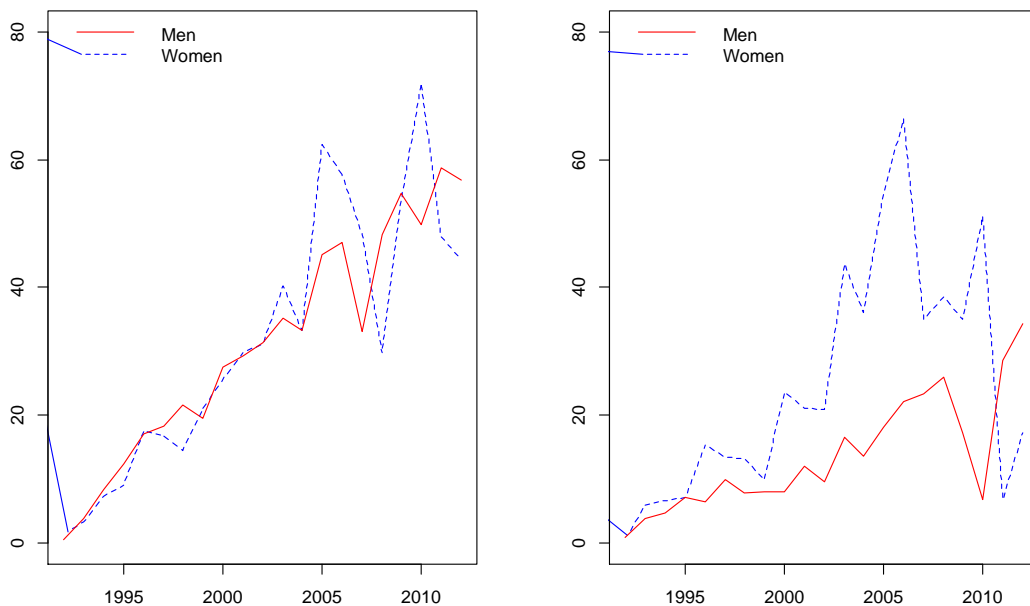


Figura 6: Tiempos medios de incubación según año de diagnóstico de SIDA y sexo. Izq.: Todos los individuos, dcha: sólo aquellos contagiados por vía heterosexual

En ambas gráficas se observa una tendencia creciente en los tiempos de incubación. En el análisis global de todos los pacientes (Fig. izq), se muestra que los individuos con diagnóstico de SIDA anterior a 1995 tienen un tiempo medio de incubación (hasta que se desencadenó el SIDA) de unos 10 meses frente a los individuos con diagnóstico de SIDA de 2010 que tienen un tiempo medio de incubación de unos 50 meses (hombres) y en torno a los 70 meses (mujeres). El tiempo de incubación de las mujeres suele ser mayor que el de los hombres exceptuando algunos periodos (1995- 2000) y (2007-2008). Los picos más grandes se observan en 2009 con tiempo medio de incubación de unos 25 meses (mujeres) y 45 meses (hombres). Y en 2011 con tiempos medios de incubación de 70 meses (mujeres) y 45 meses (hombres).

El análisis realizado sólo a los individuos contagiados por vía heterosexual (gráfica de la derecha) muestra un comportamiento muy distinto entre los dos sexos. En los individuos contagiados por vía heterosexual, el tiempo medio de incubación de las mujeres es generalmente superior al de los hombres, siendo la diferencia más notable en el año 2005 en el que el tiempo medio de incubación de las mujeres fue de unos 70 meses mientras que el de los hombres fue de unos 20 meses y en 2010 con tiempos medios de incubación de 50 meses (mujeres) y 5 meses (hombres).

Para concluir podemos decir que al analizar toda la población se observa que no hay grandes diferencias en los tiempos de incubación de la enfermedad según el sexo, sin embargo si consideramos tan solo como vía de transmisión, el contagio heterosexual se observan notables diferencias en la evolución de los tiempos según el sexo del individuo, observándose un incremento considerable del tiempo de incubación de VIH en las mujeres, con mayor relevancia en la etapa del TARGA.

En las figuras 7 y 8 se representa gráficamente el comportamiento de la evolución de los tiempos de incubación de SIDA distinguiendo según categorías de transmisión y enfermedad de diagnóstico respectivamente.

La tendencia creciente de los tiempos de incubación se sigue manifestando en todas las categorías de ambas variables, a excepción del grupo de heterosexuales (fig 7) en el que se observa un descenso a partir del 2007.

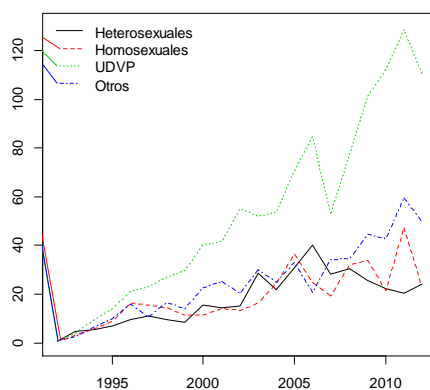


Fig 7: Tiempos medios de incubación según año de diagnóstico de SIDA y categoría de transmisión

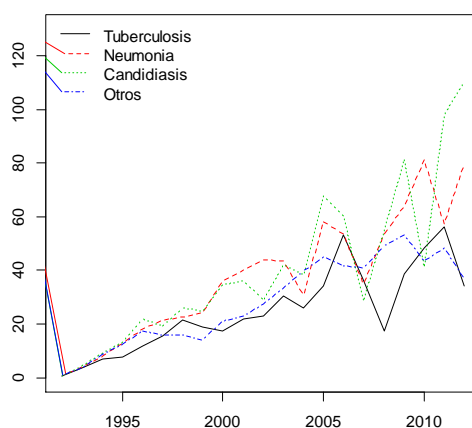


Figura8: Tiempos medios de incubación según año de diagnóstico de SIDA y enfermedad de diagnóstico de SIDA

CURVAS DE SUPERVIVENCIA

Como ya señalamos anteriormente, el análisis de los tiempos de incubación de la infección por VIH requiere de la aplicación de técnicas de análisis específico. El estudio de estos tiempos adquiere una gran importancia, el diagnóstico precoz es uno de los aspectos más relevantes a la hora de tratar a un enfermo de VIH/SIDA. En los últimos años se ha puesto de manifiesto la eficiencia de los tratamientos y con este estudio, queremos destacar los aspectos más influyentes durante los últimos años en la evolución de esta enfermedad.

Para el análisis inferencial de estos tiempos aplicaremos las técnicas de supervivencia. Si consideramos X , la variable *Tiempo de incubación* (tiempo sin SIDA en los pacientes infectados por VIH), la función de supervivencia se define como

$$S(x) = P[X > x] \quad , \quad \forall x \geq 0$$

Como primera etapa en el análisis construiremos las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Para la determinación de estas curvas se consideran todas las observaciones disponibles en el estudio. Además, este método nos permite evaluar, de modo individual, los posibles factores pronóstico, calcular la supervivencia cada vez que un sujeto presenta el evento y, al igual que otros métodos univariantes, nos permite comparar dos o más curvas de supervivencia a lo largo del tiempo (Armesto, D. 2011).

En la figura 9 se observan las curvas de supervivencia para los tiempos de incubación observadas para el total de los individuos (izquierda) y según sexos (derecha).

La gráfica de la izquierda muestra que 50% de los individuos superan un tiempo de incubación de 10 meses y un 20% superar un tiempo de incubación de 50 meses. Según sexos, se observa (dcha) que el tiempo de incubación es relativamente superior para las mujeres que para los hombres, las mujeres sobreviven más tiempo sin desarrollar ninguna enfermedad indicativa del SIDA, hasta los 140 meses (año 2003) donde el tiempo es algo inferior en las mujeres o están muy próximos. El 25% de las

mujeres no ha desarrollado el SIDA antes de los 50 meses mientras que los hombres está frontera se establece en 40 meses. Sin embargo, tal y como se observa en la tabla 9 de análisis de diferencias entre curvas de supervivencia, el valor mediano es el mismo para ambos sexos, 10 meses. En dicha tabla se observa también que la diferencia entre los tiempos de incubación entre ambos sexos no es significativa para un nivel de significación del 5% (P-valor = 0.0842)

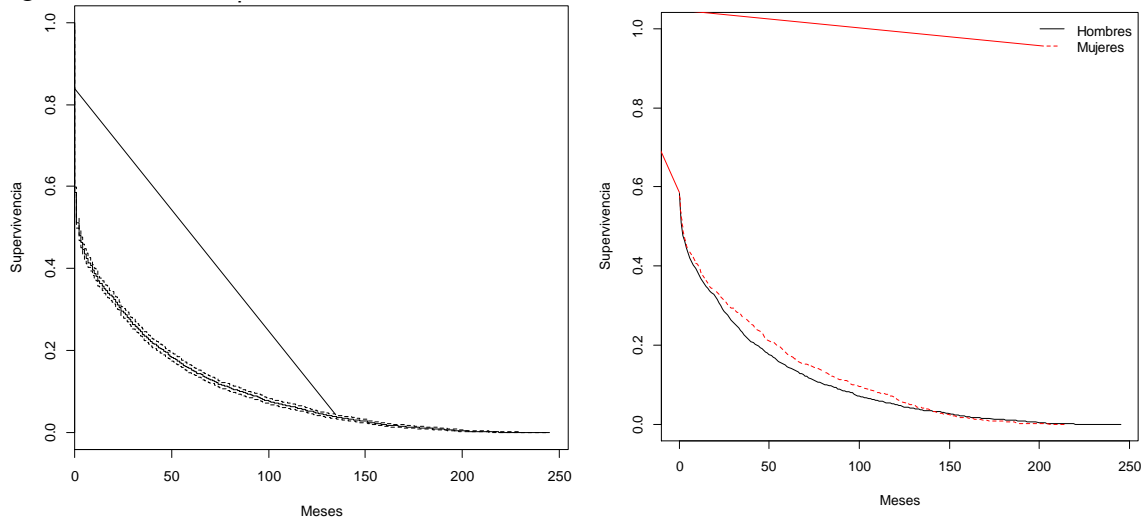


Figura 9: Curvas de Kaplan-Meier de los tiempos de incubación. Izqda:total de individuos. Dcha: según sexos

	N	Observed	Expected	$(O-E)^2/E$	$(O-E)^2/V$
sexo=H	4745	4745	44697	0.496	3.07
sexo=M	1121	1121	1169	1.992	3.07

Chisq= 3 on 1 degrees of freedom, p= 0.0842

Tabla 9: Análisis de diferencias en la curva de supervivencia según sexo

Continuamos el análisis con el estudio según categorías de transmisión y enfermedad en el diagnóstico (figuras 10 y 11).

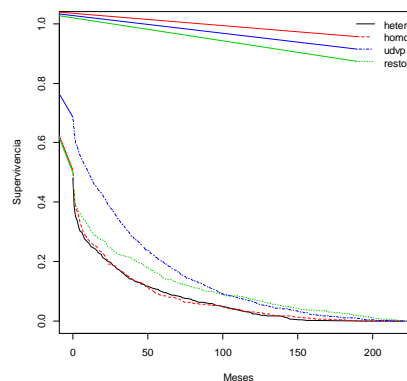


Figura 10: Curva de supervivencia del tiempo de incubación en función de la categoría por transmisión

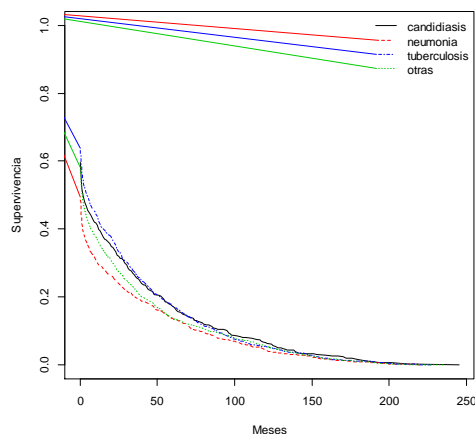


Figura 11: Curva de supervivencia del tiempo de incubación en función de la enfermedad de diagnóstico

La figura 10 muestra que el tiempo de incubación es superior para los individuos contagiados por vía intravenosa (UDVP), hasta los 100 meses (año 1999), a partir de este momento el grupo formado por el resto de los pacientes sobreviven más tiempo sin desarrollar el SIDA. Los pacientes heterosexuales y homosexuales se manifiestan de forma muy similar entre ellos. Observamos que el 50% de los UDVP sobreviven más de 40 meses mientras que los heterosexuales y homosexuales no sobreviven más de 10 meses. A partir de 2008 aunque el tiempo medio de incubación sigue siendo superior para los UDVP, las diferencias entre ellos es cada vez menor. La tabla 10 muestra que la diferencia entre los tiempos de incubación entre las categorías de transmisión se pueden considerar significativa para un nivel de significación del 5% (P-valor <0.000001)

A la vista de la figura 11, se deduce que el tiempo de incubación de la neumonía es el menor mientras que el tiempo de incubación de la tuberculosis es el mayor hasta los 90 meses (año 1998) a partir del cual se mantiene superior el tiempo de incubación de la candidiasis.

La tabla 11 pone de manifiesto que la diferencia entre los tiempos de incubación según las enfermedades de diagnóstico se puede considerar significativa para un nivel de significación del 5% (P-valor=4.11e-06)

	N	Observed	Expected	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
heterosexual	1291	1291	1030	66.1233	105.10054
homosexual	793	793	649	32.0162	46.7687
udvp	2730	2730	3141	53.7868	146.3694
resto	1052	1052	1046	0.0335	0.0513

Chisq= 198 on 3 degrees of freedom, p= 0

Tabla 10: Análisis de diferencias en la curva de supervivencia según categorías de transmisión

	N	Observed	Expected	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
candidiasis	623	623	661	2.231	3.09
neumonía	1282	1282	1163	12.107	19.04

tuberculosis	1945	1945	2065	7.024	13.39
otras	2016	2016	1976	0.817	1.53

Chisq= 27.1 on 3 degrees of freedom, p= 4.11e-06

Tabla 11: Análisis de diferencias en la curva de supervivencia según enfermedad en el diagnóstico

El siguiente aspecto a considerar es la evolución según los tratamientos recibidos por los pacientes. Como ya se indicó al principio del estudio, analizamos los individuos diagnosticados de SIDA durante el periodo 1992 – 2013, etapa en la que se han empleado dos tratamientos diferentes. Durante al periodo 1992 – 1996 se aplicaron las terapias duales y a partir del 1996 comienza la era TARGA en el tratamiento del SIDA. Los individuos han sido clasificados en uno u otro grupo según el momento del diagnóstico de la enfermedad (SIDA). Siguiendo los parámetros establecidos en (Román-Montoya et al, 2013), obtenemos las curvas de supervivencia según tratamiento de la figura 12. Tanto gráfica como analíticamente (tabla 12) se observan notables diferencias entre los tiempos de incubación según el tratamiento aplicado, poniendo de manifiesto la efectividad del TARGA.

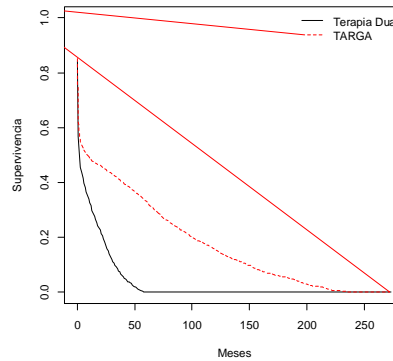


Figura 12: Curva de supervivencia del tiempo de incubación en función del tratamiento recibido

	N	Observed	Expected	(O-E)^2/E	(O-E)^2/V
Dual	2222	2222	1575	266.2	550
TARGA	3644	3644	4291	97.7	550

Chisq= 550 on 1 degrees of freedom, p= 0

Tabla 12: Análisis de diferencias en la curva de supervivencia según tratamiento

MODELO DE COX

Tras estudiar los factores pronóstico a nivel individual es necesario analizarlos conjuntamente con objeto de evaluar el efecto de las covariables edad, sexo, enfermedad de diagnóstico y categorías de transmisión así como el de posibles interacciones entre ellas.

Como es sabido, el modelo de Cox (Cox, 1972) es un modelo de regresión semiparamétrico que permite determinar el riesgo de ocurrencia de un evento en un momento determinado a partir del análisis conjunto de una serie de variables independientes. Este modelo se basa en la suposición de riesgos proporcionales. En nuestro estudio reviste particular importancia el análisis de las relaciones entre el tiempo

de supervivencia y las covariables (proporcionadas por el Registro Andaluz de casos de SIDA) con el objetivo de determinar factores influyentes en el desarrollo de la enfermedad. El modelo de Cox permite, no solo el cálculo de probabilidades, sino que también proporciona una prueba de diagnóstico para medir la relevancia de las covariables incluidas en el estudio.

Los resultados obtenidos de aplicar el modelo de Cox a nuestros datos se resumen en la tabla 13, donde se observa que todas las variables son significativas excepto candidiasis, tuberculosis y el grupo de homosexuales. Analizadas las posibles interacciones entre dichas variables se observa que no son significativas, es decir se comportan igual que el resto (el riesgo de desarrollar SIDA no reviste diferencias significativas cuando se desarrolla por candidiasis o tuberculosis que cuando lo hace por otra enfermedad; análogamente ocurre con el contagio homosexual), eliminando por tanto dichas variables, el modelo resultante queda resumido en la tabla 14.

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)
edad_años	-0.003942	0.996066	0.001435	-2.748	0.0060**
sexo[T.M]	-0.192243	0.825106	0.036592	-5.254	1.49e-07***
candidiasis	-0.086252	0.917363	0.046117	-1.870	0.0614.
neumonia	0.144582	1.155557	0.035912	4.026	5.67e-05***
tuberculosis	-0.046913	0.954170	0.032561	-1.441	0.1496
udvp	-0.336090	0.714559	0.037742	-8.905	<2e-16***
homo	0.081972	1.085426	0.049236	1.665	0.0959.
hetero	0.242494	1.274423	0.042731	5.675	1.39e-08***
tratamiento[T.TARGA]	-0.643980	0.525198	0.030714	-20.967	<2e-16***

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Tabla 13: Modelo de Cox de los tiempos de incubación

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)
edad_años	-0.003572	0.996435	0.001425	-2.506	0.0122*
sexoM	-0.203731	0.815682	0.035743	-5.700	1.20e-08***
neumonia	0.175702	1.192083	0.031687	5.545	2.94e-08***
udvp	-0.375483	0.686958	0.030814	-12.185	<2e-16***
hetero	0.209479	1.233036	0.037724	5.553	2.81e-08***
tratamientoTARGA	-0.647527	0.523338	0.030601	-21.160	<2e-16***

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

	exp(coef)	exp(-coef)	lower.95	upper.95
edad_años	0.9964	1.0036	0.9937	0.9992
sexoM	0.8157	1.2260	0.7605	0.8749
neumonia	1.1921	0.8389	1.1203	1.2685
udvp	0.6870	1.4557	0.6467	0.7297
hetero	1.2330	0.8110	1.1452	1.3277
tratamientoTARGA	0.5233	1.9108	0.4929	0.5557

Concordance= 0.607 (se = 0.006)

Rsquare= 0.117 (max possible= 1)

Likelihood ratio test= 732.9 on 6 df, p=0

Wald test = 746 on 6 df, p=0

Score (logrank) test = 760.1 on 6 df, p=0

Tabla 14: Modelo de Cox de los tiempos de incubación considerando interacciones

Tras la observación de los resultados aportados en la tabla 14, podemos concluir que el modelo es apropiado (todos los contrastes, verosimilitud, Wald y score así lo confirman)

A continuación analizamos la razón de riesgo (probabilidad de que un individuo pueda desarrollar SIDA sabiendo que no lo ha hecho hasta ahora) del tiempo de supervivencia con el virus del VIH hasta el desarrollo del SIDA a partir de la estimación de los efectos de las covariables.

La tabla 14 muestra los resultados de nuestro modelo: coeficientes, exponenciales de los coeficientes (efecto de cada covariable en la función de riesgo), error, valor del estadístico y p-valor asociado al estadístico. Teniendo esto en cuenta, y dado que todos los coeficientes son significativos como ya indicamos anteriormente (p -valor < 0.05), podemos concluir lo siguiente:

- Se observa una asociación positiva del tiempo de incubación del VIH respecto a las covariables neumonía y heterosexual, es decir el riesgo de contraer SIDA es mayor en los pacientes que contraigan neumonía y los contagiados de VIH por vía heterosexual. Por el contrario la asociación con el resto de covariables es negativa. Concretamente se observa que:
 - El riesgo de desarrollar SIDA en un mes disminuye un 0.36% conforme aumenta la edad del paciente.
 - El riesgo de desarrollar SIDA es menor en las mujeres en un 18.43%
- Con respecto a las enfermedades de diagnóstico, se observa que es más probable desarrollar SIDA en el grupo de enfermos por neumonía, concretamente un 19.21%. Dado que el resto de enfermedades han resultado no significativas, podemos concluir que el riesgo es el mismo con el resto de grupos de enfermedades.
- En relación a los grupos de riesgo en el momento del contagio de VIH, se observa dos casos relevantes: el riesgo de desarrollar SIDA disminuye en los pacientes contagiados por vía intravenosa en un 31.3% y por el contrario aumenta en los pacientes contagiados por vía heterosexual en un 23.30%.
- Si consideramos los periodos de tratamiento, se observa la eficiencia de la aplicación del TARGA en el tiempo de incubación del VIH. En los pacientes tratados con TARGA, el riesgo de desarrollar SIDA disminuye en un 47.67%.

Una vez establecidos los efectos de cada covariable, procedemos a la validación del modelo ajustado. Se presenta tanto la evaluación global del supuesto de riesgos proporcionales como la evaluación del mismo por cada covariable dentro del modelo. Para ello representaremos los residuos de Schoenfeld y Cox-Snell que nos permiten contrastar las hipótesis de riesgos proporcionales para cada covariable y la idoneidad del modelo respectivamente.

RESIDUOS COX-SNELL

Para cada caso, el residuo de Cox-Snell es la esperanza de que se produzca un evento durante el tiempo de observación

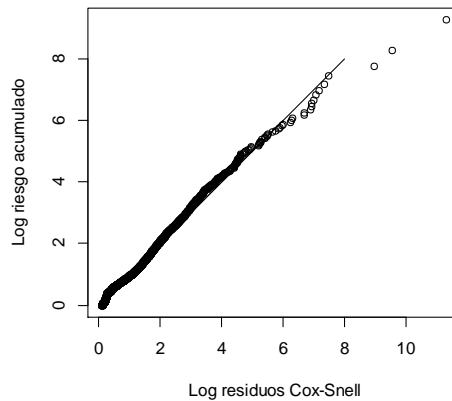


Figura 13: Residuos Cox-Snell

La Figura 13 representa los residuos de Cox-Snell frente a su función de riesgo acumulada. En ella debe observarse una línea recta con pendiente uno que pasa por el origen, que indica que el modelo se ajusta bien. Esta gráfica muestra este comportamiento a excepción de los puntos de la cola.

RESIDUOS DE SCHOENFELD

Los residuos de Schoenfeld son los más efectivos para detectar anomalías para cada una de las covariables que intervienen en el modelo. Se calculan un residuo para cada variable y para cada paciente, en nuestro caso que tenemos un modelo de Cox con seis factores pronósticos se calcularán seis residuos de Schoenfeld por paciente. Estos residuos valen cero para observaciones censuradas o incompletas, por lo que para facilitar su interpretación las salidas de ordenador se suelen presentar sólo para los pacientes fallecidos. Para cada caso no censurado y cada parámetro no redundante del modelo, el residuo de Schoenfeld es la diferencia entre el valor observado del predictor asociado al parámetro del modelo y el valor esperado del predictor para los casos con el riesgo establecido en el momento del evento observado. Los residuos de Schoenfeld se utilizan para evaluar el supuesto de proporcionalidad. La hipótesis nula especifica que los riesgos son proporcionales, contra la alternativa de que al menos uno no lo es. Gráficamente se manifiesta en curvas paralelas desplazadas una respecto de las otras. La Figura 14 muestra que se cumple el supuesto de proporcionalidad (no hay coeficientes dependientes del tiempo) excepto para la variable edad. En la representación de los residuos de Schoenfeld para el factor pronóstico Edad en función del tiempo de supervivencia, si se cumple la hipótesis de riesgos proporcionales los residuos deberían agruparse de forma aleatoria a ambos lados del valor 0 del eje de ordenadas y la curva ajustada debería aproximarse a una línea recta.

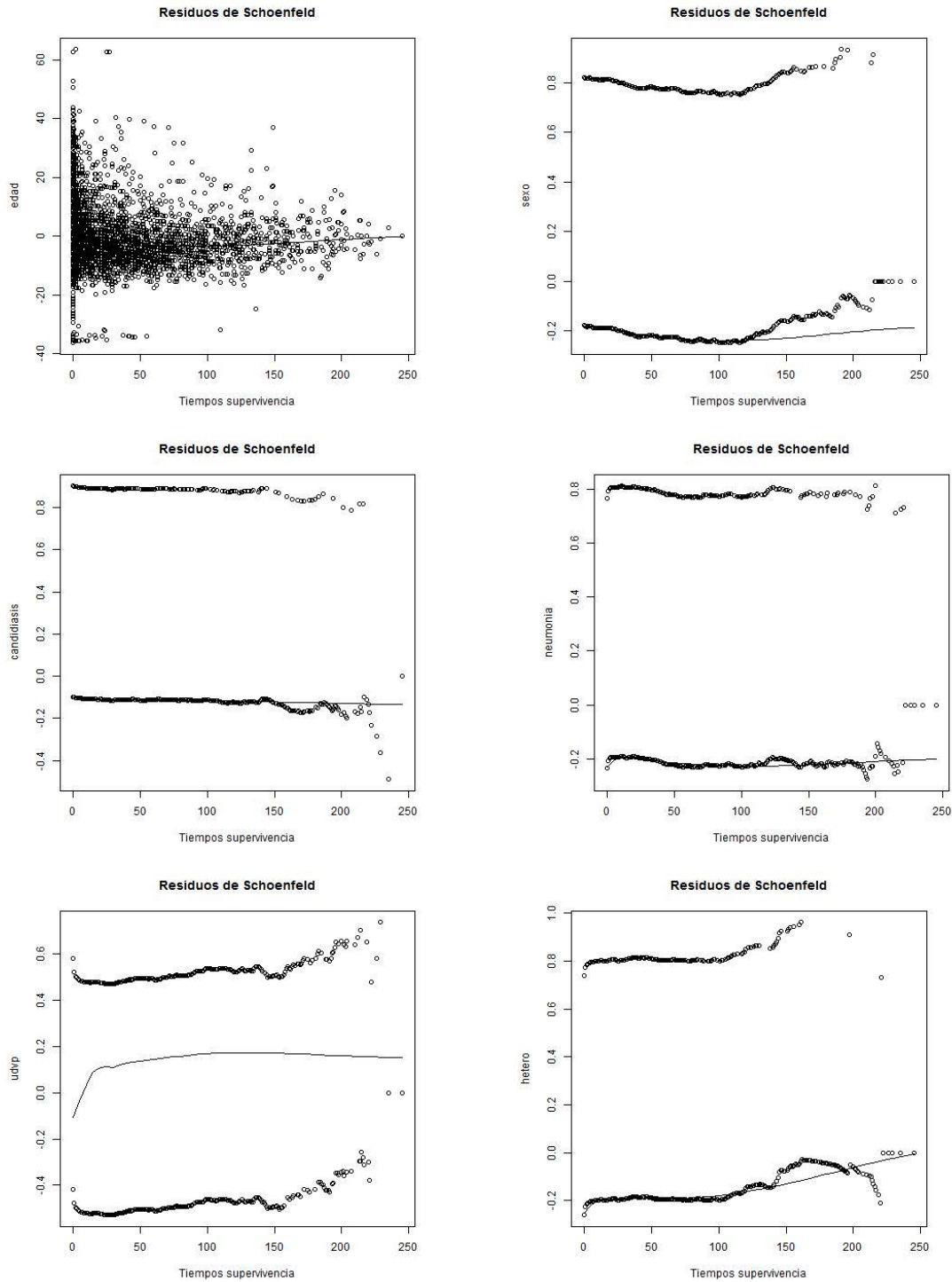


Figura 14: Residuos de Schoenfeld

4. CONCLUSIONES

El estudio de los tiempos de incubación de virus en el desarrollo de enfermedades constituye un aspecto fundamental en el conocimiento de cualquier enfermedad. En el caso del SIDA, el análisis de estos tiempos se reviste de una particular importancia.

A partir de los datos proporcionados por el Registro Andaluz de casos de SIDA analizamos la información relativa al periodo 1992-2013, momento en el que se introdujeron las terapias combinadas en el tratamiento de la enfermedad.

Se ha realizado un estudio descriptivo de todas las variables del registro e inferencial sobre la edad media de los pacientes y los tiempos de incubación de los enfermos. En ambos casos se ha analizado la influencia del resto de variables medidas en la base de datos.

Se observan diferencias en la edad media de los pacientes respecto al sexo, entre todas las categorías de los grupos de transmisión excepto los grupos de contagio por vía sexual (homosexuales y heterosexuales) y en los diagnosticados de SIDA por tuberculosis. En cuanto a los niveles observados de CD4 en el momento de diagnóstico de VIH, se observan diferencias en la edad media de los pacientes en los individuos clasificados en las categorías extremas: $[0, 200[$ y nivel de CD4 de 500 o superior.

Para el análisis de los tiempos de incubación hemos recurrido a las técnicas de supervivencia. Del análisis de regresión del modelo de Cox concluimos que a diferencia de lo que ocurría con la edad media, el diagnóstico de SIDA por tuberculosis no es influyente en el riesgo de desarrollar la enfermedad. Por otra parte, en este caso no se observan diferencias en el grupo de contagio por vía homosexual, observándose modificaciones significativas según edad, sexo, desarrollo de neumonía, contagio por vía intravenosa o heterosexual y tratamiento de la enfermedad con TARGA.

REFERENCIAS

- [1] ARMESTO, D. (2011). Análisis de supervivencia. *Rev Electron Biomed* 2: 53-58.
- [2] BUENO-CAVANILLAS, A., GÁMIZ-PÉREZ, L., LARA-POORAS, A. and ROMÁN-MONTOYA, Y. (2010): **Análisis estadístico con datos truncados a la derecha. Estudio de los tiempos de incubación de una muestra de pacientes diagnosticados de SIDA.** En García-Rodríguez, J.F. y Bouza-Herrera, C.N. Investigación aplicada a la salud. Una mirada desde la investigación de operaciones. 117-136. Mexico.
- [3] KLEIN, J. P. and MOESCHBERGER, M. L. (2003): **Survival analysis: techniques for censored and truncated data.** Springer, New York.
- [4] KLEINBAUM DG. (1996). **Statistics in the health sciences: Survival analysis.** New York: Springer_Verlag;
- [5] KOENIG, S., RIVIERE, C., LEGER, P. et al. (2009): High mortality among patients with AIDS who received a diagnosis of tuberculosis in the first 3 months of antiretroviral therapy. *Cinical Infectious Diseases*, 48, 829-831.
- [6] LARA-PORRAS, A., ROMÁN-MONTOYA, Y. y GÁMIZ, M.L. (2009): Regression models with right-truncated data. Applications to the analysis of the incubation time in a sample of AIDS-diagnosed patients. **Proc. of the XIIIth International Conference on Applied Stochastic Models and Data Analysis**, 387–390, Ed: Sakalauskas, L., Skiadas, C. and Zavadskas, E.K.

- [6] PÉREZ-HOYOS, S, [DEL AMO, J.](#), MUGA, R, [DEL ROMERO, J.](#), DE OLALLA, P. G. et al. (2003): Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in Spanish cohorts of HIV seroconverters: differences by transmission category. *AIDS* 17, 353-359.
- [8] PEZZOTTI, P., DORRUCI, M., DONISI, A. et al. (2003): Survival, progression to AIDS and immunosuppression in HIV-positive individuals before and after the introduction of the highly active antiretroviral therapy (HAART). *Epidemiol Prev.* 27, 348-355.
- [9] ROMÁN-MONTOYA, Y.; BUENO-CAVANILLAS, A.; LARA-PORRAS, AM. (2013): Evolution of HIV Incubation Times in AIDS Patients. <http://dx.doi.org/10.1080/09540121.2012.748876>. *AIDS Care: Psychological and Socio-medical Aspects of AIDS/HIV.* 25, Issue 8, pages 1051-1061.
- [10] Informe de Vigilancia Epidemiológica del VIH/SIDA en España (2013). Sistema de Información sobre nuevos diagnósticos de VIH Registro Nacional de casos de SIDA. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Sistemas Autonómicos de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología
- [11] International Asociation of Providers of Aids Care. InfoRed SIDA (2014). URL: http://www.aidsinfonet.org/fact_sheets/view/124?lang=spa