

Supervivencia de pacientes con VIH en América Latina y El Caribe entre los años 2000 y 2018

Chávez Santiago, Rafael.
Barra Melendrez, Enki Alonso.
Romero Guadarrama, Jeshua.
Montaño Castro, David.

Mayo 20

Resumen

Se realizó un estudio para pacientes con VIH o SIDA en algunos países disponibles bajo la base de datos proporcionada por “The Caribbean, Central and South America network for HIV epidemiology (CCASAnet)” (Cáceres, 2004) que se encuentran dentro de América Latina y El Caribe entre los años 2000 y 2018, bajo curvas de Kaplan-Meier se analizó el comportamiento de las variables que se manejan como explicativas tales como “sexo”, “edad”, “carga viral (CV)”, etc, para la sobrevivencia de los pacientes. Se usó el modelo de Cox para analizar la relevancia de cada variable explicativa y realizamos un comparativo de cada subnivel de las variables si estos están disponibles, para explicar la tasa de supervivencia de los pacientes con VIH.

1. Justificación

Se analizó que variables son relevantes en la supervivencia de los pacientes además, del tipo de tratamiento que recibe, para que ayuden a la disminución de la tasa de mortalidad estimada y que nos ayuden a tener un aumento en la prevalencia de esta enfermedad para que la condición de ser seropositivo ante el VIH no sea un impedimento en una vida cotidiana tranquila.

Es de suma importancia hacer ver que el ser portador de VIH NO es una condición que impida a las personas realizar actividades cotidianas y que no pone en riesgos a terceros, como aun en la actualidad se piensa, por la exposición ante personas con esta condición. Aún existe temor por parte de la población que tiene presencia del virus a la discriminación, como se nos menciona en (de Mexico) que en México cada 3 de 10 personas que viven con VIH se han abstenido de usar un servicio de salud durante la pandemia.

No solamente no acuden por otros problemas que puede padecer cualquier individuo de la población, pueden tener complicaciones más severas que una persona que no viven con VIH y por no ser discriminados se abstienen de ir a una revisión. Lo que puede llegar a transformarse en un mal severo o en una posible defunción del paciente.

2. Análisis Descriptivo

Se seleccionó una corte de estudio de los años 2000 a 2018, esto bajo el criterio de que los tratamientos ART han evolucionado para disminuir la mortalidad de los pacientes que nos definen la fecha de inicio. Debido a que la base proporcionada por CCASAnet(Cáceres, 2004) es de datos simulados y que cuando fue creada no se tomaron en cuenta los años de pandemia que actualmente vivimos (pues no se sabía que ocurrirían), no se incluye esta variante(de pandemia que afecta la mortalidad) para los años 2019 y posteriores lo que nos restringe a los años 2000-2018.

Contamos con variables explicativas tales como edad, sexo, lugar de origen de los pacientes, carga viral (CV), cuentas de células CD4, forma de adquisición del virus grupo de tratamiento al cual pertenece y algunas más para el análisis de importancia de cada variable dentro del modelado con Cox.

Se agruparon las variables que contaban con demasiados niveles, para no tomarlas como continuas, para tener un mejor análisis de cada variable. La variable de edad se agrupó bajo el criterio proporcionado por (CONAPO et al.), se clasificaron en 4 grupos de tratamiento inicial, seleccionados en base al tercer componente que son NNRTI, IP, ITRAN y COMBINADO, para el primer y último tratamiento que le fue asignado a cada paciente entre las fechas de cohorte del estudio.

Se generó una clasificación para los resultados del conteo de CD4 clasificándolo en 3 grupos que mide el nivel de células CD4 por ml^3 de sangre al inicio de su tratamiento y el nivel de carga viral inicial que mide el nivel de copias de ARN del virus por ml^3 de sangre al inicio de su tratamiento.

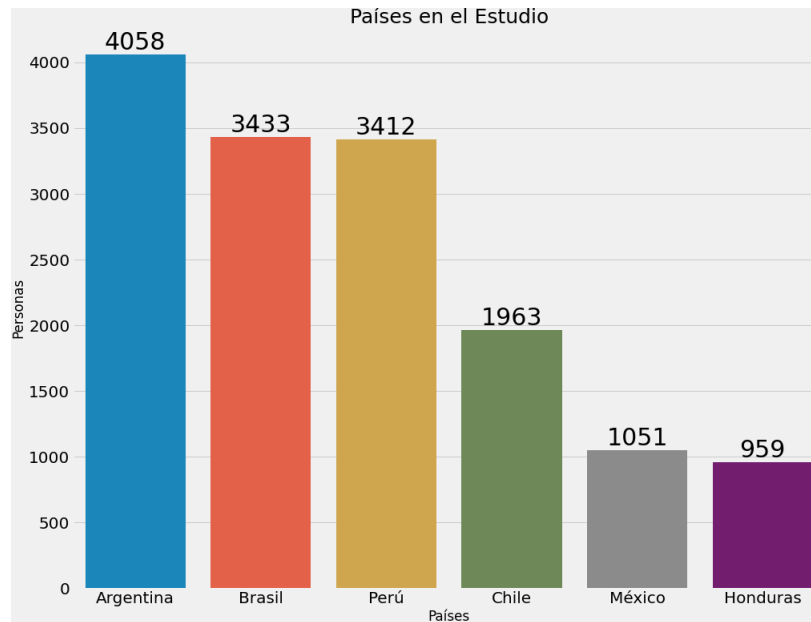
El conjunto de datos proveniente de *The Caribbean, Central and South America network for HIV epidemiology (CCASAnet)*(Crabtree-Ramírez et al.,2011) (Cáceres, 2004) contiene información sociodemográfica y clínica de un total de 25,435 individuos. En pos de filtrar la mayor cantidad de datos útiles para nuestro estudio, aplicamos algunos filtros y transformaciones a las variables de interés. Después de ello, la muestra con la que se llevaron a cabo los análisis fue de 14,876 individuos:

Países

El conjunto original tiene la presencia de 7 países:

1. Argentina;
2. Brasil;
3. Chile;
4. Haíti (mayor proporción de registros);
5. Honduras;
6. México;
7. Perú.

Pese a que Haíti contribuía en mayor medida a la cantidad de registros en el conjunto de datos, el 100 % de ellos no contenía información relevante para el estudio. Fue así como se decidió excluirlo totalmente de la muestra.

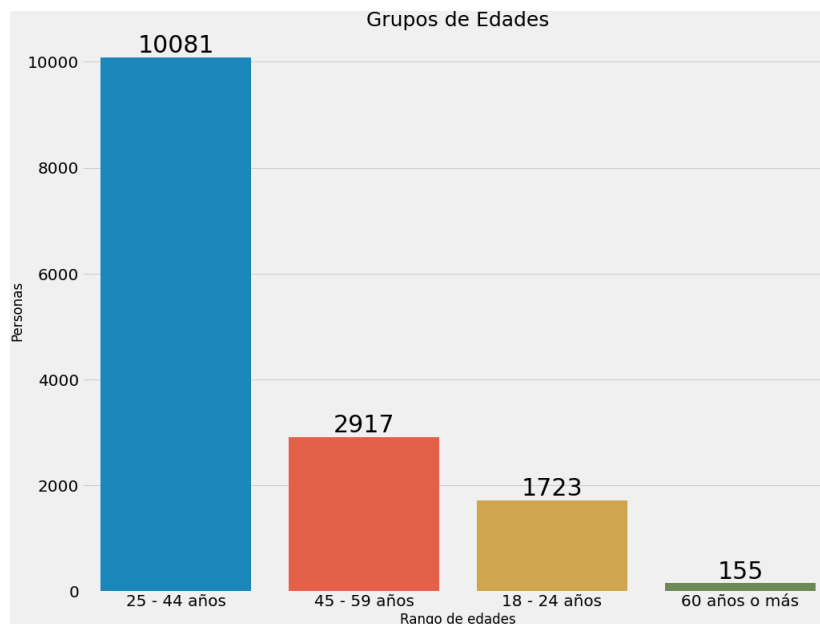


Se cuenta con una distribución por país de 4,058 (27.57 %) individuos en Argentina; en Brasil, 3,433 (23.07 %); en Perú, 3,412 (22.93 %); en Chile, 1,963 (13.26 %); en México, 1,051 (7.06 %) y en Honduras, 959 (6.44 %).

Edad

La variable edad fue originalmente presentada en forma continua (Ej: 21.82 años). Para transformar esta variable en una categórica, se propuso el siguiente esquema:

- **18 - 24 años:** Edad mayor o igual a 18 pero menor o igual a 24.
- **25 - 44 años:** Edad mayor a 24 pero menor o igual a 44.
- **45 - 59 años:** Edad mayor a 44 pero menor o igual a 59.
- **60 años o más:** Edad mayor a 59 años.

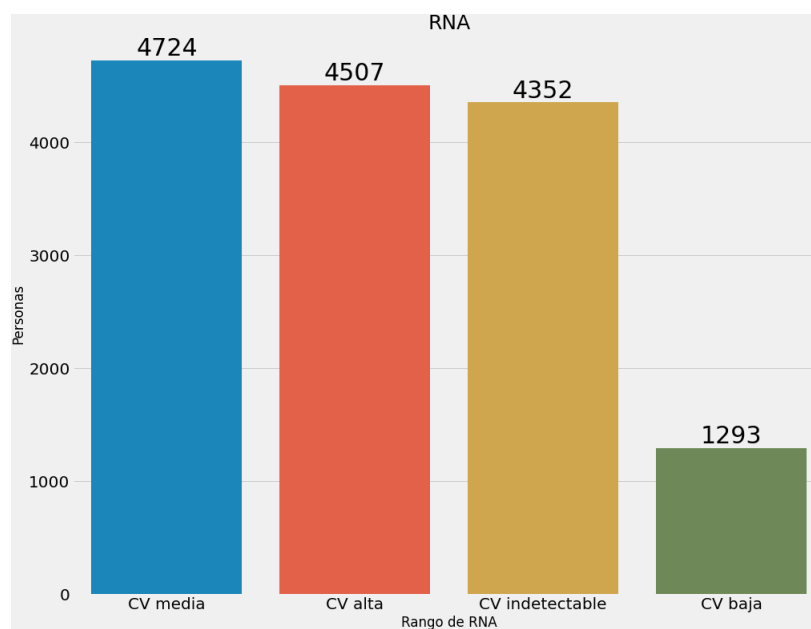


Con ello, se tiene una distribución de 1,723 (11.58 %) individuos en la categoría **18 - 24 años**; en **25 - 44 años**, 10,081 (67.76 %); en **45 - 59 años**, 2,917 (19.60 %) y en **60 años o más**, 155 (1.04 %). La proporción de individuos en la categoría **25 - 44 años** es la de mayor peso, acaparando más del 50 % de la muestra.

RNA

Se propusieron las siguientes categorías:

- **CV indetectable**: valores menores o iguales a 50.
- **CV baja**: valores mayores a 50 pero menor a 500.
- **CV media**: valores mayores o iguales a 500 pero menores a 40,000.
- **CV alta**: valores mayores o iguales a 40,000.

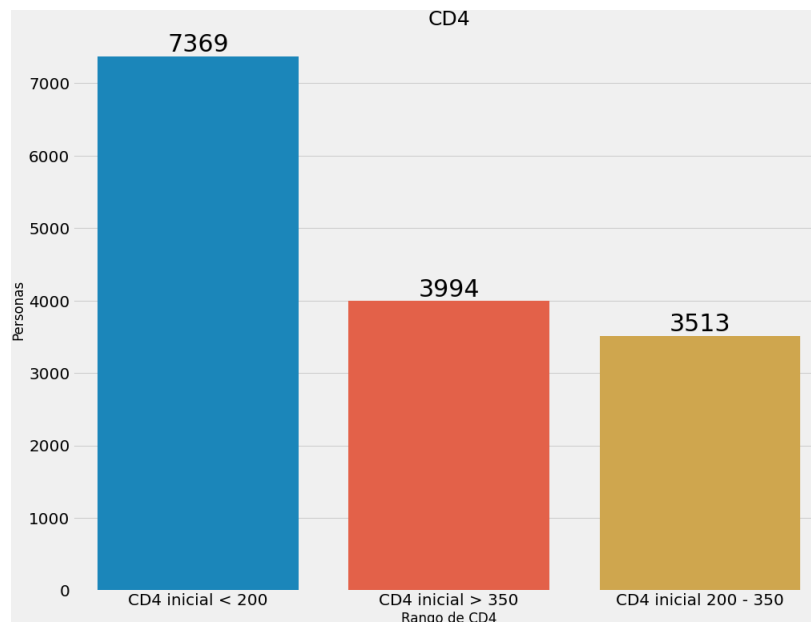


Con ello, se tiene una distribución de 4,352 (29.25 %) individuos en la categoría **CV indetectable**; en **CV baja**, 1,293 (8.69 %); en **CV media**, 4,724 (31.75 %) y en **CV alta**, 4,507 (30.29 %).

CD4

Se propusieron las siguientes categorías:

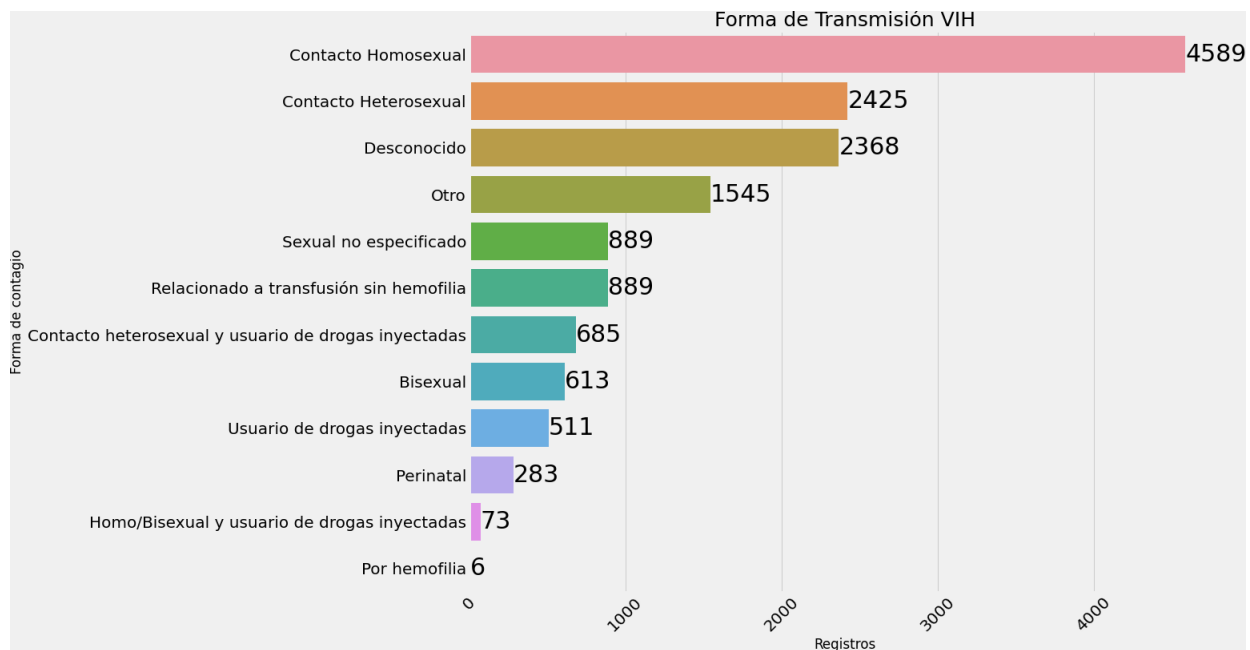
- **CD4 inicial <200**: Valores menores a 200.
- **CD4 inicial 200 - 350**: Valores entre 200 y 350 (incluidos los extremos).
- **CD4 inicial >350**: Valores mayores a 350.



Con ello, se tiene una distribución de 7,369 (49.53 %) en la categoría **CD4 inicial <200**; en **CD4 inicial 200 - 350**, 3,513 (23.61 %) y en **CD4 inicial >350**, 3,994 (26.84 %).

Modo de Transmisión

El conjunto de datos tenía ya las siguientes clasificaciones. Estas no sufrieron ningún tipo de modificación durante el proceso de modelado.



Por **Contacto Homosexual** hubo 4,589 (30.85 %) infectados; por **Contacto Heterosexual**, 2,425 (16.3 %); de manera **desconocida**, 2,368 (15.92 %); por **otro** tipo de causa, 1,545 (10.39 %); por **Sexual no especificada**, 889 (5.98 %); por **Relacionado a transfusión sin hemofilia**, 889 (5.98 %); por **Contacto heterosexual y usuario de drogas inyectadas**, 685 (4.6 %); por relaciones sexuales **Bisexuales**, 613 (4.12 %); por **usuario de drogas inyectadas**, 511 (3.44 %); de manera **Perinatal**; 283 (1.9 %); por relaciones sexuales **Homo/Bisexual y usuario de drogas inyectadas**, 73 (0.49 %) y por **hemofilia**, 6 (0.04 %)

Tratamientos

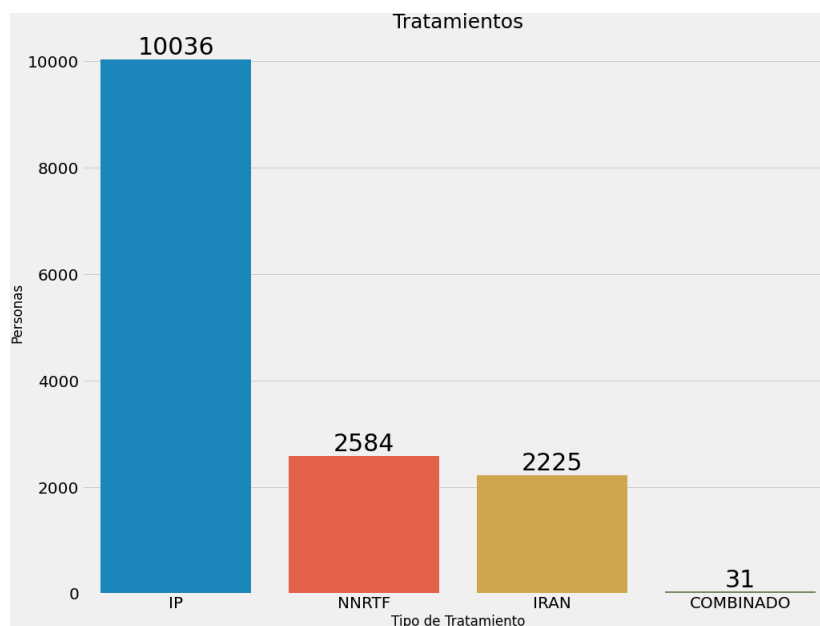
Los medicamentos fueron clasificados según su género biológico, entre los cuales hay muchas combinaciones como para ser plasmados en este apartado.

Los individuos pudieron haber cambiado o no de tratamiento a lo largo del estudio por diversas razones:

1. Por toxicidad del medicamento;
2. El paciente era alérgico o sufrió algún tipo de daño;
3. Ya no resultaba efectivo el tratamiento

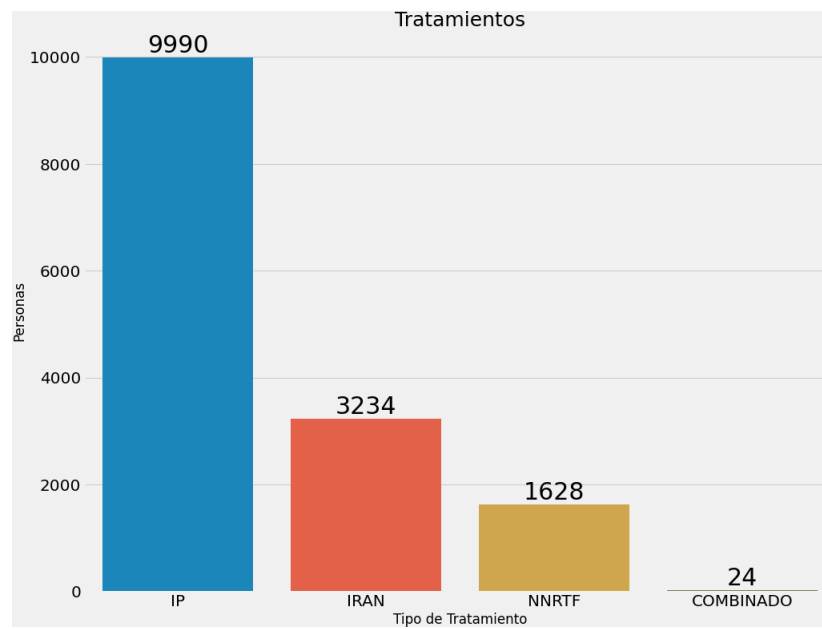
Por ello, se tiene registro de cuáles fueron los tratamientos con los que iniciaron y con los que terminaron el estudio.

Tratamientos iniciales



Se describe la presencia de 10,036 (67.46 %) individuos con tratamiento **IP**; **NNRTF**, 2,584 (17.37 %); **IRAN**, 2,225 (14.96 %) y **COMBINADO**, 31 (0.21 %)

Tratamientos finales



Se describe la presencia de 9,990 (67.16 %) individuos con tratamiento **IP**; **NNRTF**, 2,324 (21.74 %); **IRAN**, 1,628 (10.94 %) y **COMBINADO**, 24 (0.16 %).

En pocas palabras, hubo una preferencia general en utilizar compuestos biológicos como el IRAN al finalizar el estudio.

3. Curvas de Kaplan-Meier y Modelo de regresión de Cox

Las curvas de Kapla-Meier son un método para estimar, para cada tiempo, la probabilidad de que un evento ocurra después. Estiman la probabilidad de que ocurra el evento para cada tiempo, junto con el correspondiente error estándar. También se representa el número de casos expuestos al riesgo en cada momento.

Como se nos menciona en el artículo (M. Fernández et al.) las curvas de Kaplan-Meier incluyen los siguientes datos numéricos.-

- 1) Tiempo: tiempo transcurrido en ocurrir la muerte, en desarrollar una determinada complicación clínica, en presentar una respuesta a un tratamiento, etc. El tiempo puede representarse en segundos, minutos, horas, días, meses o años.
- 2) Número de sujetos que continúan expuestos al riesgo al finalizar este tiempo.
- 3) Sucesos o eventos: número de casos que presentan la respuesta en ese tiempo (número de muertes, número de casos que han presentado una respuesta favorable a un tratamiento, etc.).
- 4) Pérdidas: número de individuos que han salido del estudio.
- 5) Función de supervivencia: se muestra la función de probabilidad de supervivencia acumulada para ese tiempo. Como en cada momento se estima la función de supervivencia, se aporta el correspondiente error estándar que permite cuantificar la precisión en dicha estimación.
- 6) Función de riesgo: estima en cada tiempo la probabilidad de que suceda el evento en ese instante, condicionado a que no haya ocurrido antes (no todos los programas calculan este parámetro)."

Antes de realizar el modelo de se deberá realizar un análisis simple de cada una de las variables a estudiar mediante una curva de Kaplan-Meier para observar el comportamiento de esa variable de forma individual. Es interesante comprobar cómo una variable, que condiciona mortalidad al analizarla de forma individual, pierde su significación estadística al hacerla interrelacional o al ajustarla con otras variables.

El modelo de regresión de Cox

En ensayos clínicos o estudios observacionales diseñados para evaluar el efecto de una intervención en el tiempo hasta que ocurre el evento de interés, es muy importante ajustar por el efecto de otras variables (covariantes) que pueden estar asociadas con el evento en cuestión. Estas covariantes pueden ser variables demográficas, como edad o género, medidas de laboratorio, como lo serán para este estudio cuenta de células CD4 y carga viral (copias del virus).

El modelo de Cox establece la relación entre la distribución del tiempo de fallo y las covariables en términos del modelo.

$$\lambda(t|z) = \lambda_0(t) * e^{\beta_1 * z_1 + \beta_2 * z_2 + \dots + \beta_m * z_m}$$

Donde tenemos m variables explicativas o covariables, como podemos leer en el artículo (Guadalupe Gómez Melis et al., 2017).

Referencias

Consejo Nacional de Población CONAPO et al. Índices de desarrollo social en las etapas del curso de vida.

URL <http://www.conapo.gob.mx/work/models/CONAPO/Resource/1342/1/images/02introduccion.pdf>.

Carlos F Cáceres. Intervenciones para la prevención del vih e its en américa latina y caribe: una revisión de la experiencia regional. *Cadernos de Saúde Pública [online]*, 20(6):1468–1485, 2004. URL <https://www.scielo.br/j/csp/a/xzr6JyfyfjMJPxckBWW7xzzGd/?lang=es#>.

Gobierno de Mexico. Estigma y discriminación relacionados al VIH. URL <https://www.gob.mx/censida/es/articulos/estigma-y-discriminacion-relacionados-al-vih?idiom=es#:~:text=En%20M%C3%A9xico%20se%20estima%20que,por%20temor%20a%20sufrir%20discriminaci%C3%B3n&text=Se%20refiere%20a%20los%20prejuicios,viven%20con%20VIH%20y%20sida>.

Carmen Cadarso-Suárez Guadalupe Gómez Melis et al. El modelo de riesgos proporcionales de cox y sus extensiones. impacto en estadística y biomedicina. *La Gaceta de la RSME*, (3), 2017.

C. Quereda y J. Ortuño Servicio de Nefrología y Unidad de Bioestadística Clínica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. M. Fernández et al., V. Abaira. Curvas de supervivencia y modelos de regresión: errores y aciertos en la metodología de aplicación. *NEFROLOGIA*, (5).