

**Título:** Creación y validación de una escala clínica para la estratificación pronóstica de pacientes que requieren terapia antiretroviral en África Subsahariana. Estudio de cohorte abierto prospectivo.

**Autores:** Dr. Gerardo Rivero González, MSc. ([gerardoriv@gal.sld.cu](mailto:gerardoriv@gal.sld.cu)) y Dra. Dayana Pérez Valiente.

**Centros de procedencia:** Hospital Universitario "Gustavo Aldereguia Lima" Cienfuegos Y Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez". La Habana.

**Palabras claves:** África, terapia antiretroviral, estudios de seguimiento, VIH, mortalidad, escala clínica, pronóstico, estratificación, pérdidas en el seguimiento, Zimbabwe.

## **PREMIO EN LA INSTANCIA PROVINCIAL DEL CONCURSO PREMIO ANUAL DE LA SALUD 2012**

### **RESUMEN**

**Introducción:** Las tasas de mortalidad entre los pacientes que inician la terapia antiretroviral (TAR) en el África Subsahariana continúan altas. Además, los servicios que ofrecen los tratamientos antiretrovirales están afrontando el reto de estar atendiendo más pacientes que nunca. En este escenario, no existe una escala clínica capaz de ayudar en la identificación del riesgo/establecimiento de un orden basado en prioridades entre los pacientes que inician TAR, de tal forma que optimice los resultados actuales de los programas de tratamiento de la región.

**Metodología:** Se realizó un estudio de cohorte abierto prospectivo en una muestra de 1769 pacientes que iniciaron TARVAE en dos hospitales de Zimbabwe entre mayo del 2008 y diciembre del 2010. A los mismos se le aplicó una escala compuesta por 5 ítems seleccionados en base a las principales evidencias de emanadas de estudios de cohortes publicados en la región entre el 2002 y 2008. Los pacientes fueron seguidos durante 4 meses.

**Resultados:** Los pacientes seleccionados en el presente estudio exhibieron similares características clínicas e inmunológicas que lo reportado para la región. La discriminación de la escala clínica muestra una buena área bajo la curva (AUC: 0.915, IC95%: 0,901- 0,928). La calibración del instrumento fue buena dado por una  $p > 0,05$  en el test de Hosmer Lemeshow así como también la exactitud global de la misma dado por el resultado del test de Brier score de 0.084 (IC95%: 0.080-0.088). Se estableció el punto de corte en 3 para diferenciar a los casos con peores evoluciones.

**Conclusiones:** El nuevo modelo desarrollado exhibió adecuadas características que lo validan para el uso clínico. Futuros estudios con esta escala son recomendables en otros escenarios del África subsahariana.

## INTRODUCCION

Treinta años tras el inicio de la pandemia del VIH/SIDA, muchos más pacientes están recibiendo TAR en el mundo, que en ningún momento anterior de la historia de la humanidad [1]. En el África Subsahariana, alrededor del 37% de los pacientes elegibles para la TAR tenían acceso a la medicación necesaria para preservar la vida en el 2009; siete años antes tenían acceso a las mismas solo el 2% [1,2]. Las implicaciones de lo anterior son en estos momentos evidentes: 20% menos de muertes relacionadas con el VIH/SIDA en el 2009 comparado con igual fecha del 2004, momento este en que comenzó a expandirse dramáticamente la cobertura de tratamiento antirretrovírico en la región [1].

A pesar de los progresos, se mantienen los reportes relacionados con altas tasas de mortalidad temprana tras el inicio de la TAR. Entre un 8 y un 26% de los pacientes que inician el tratamiento fallecen en el primer año, ocurriendo la mayoría de las muertes en los primeros 4 meses tras el inicio de la TAR [3]. Dichas tasas de mortalidad pudieran incluso estar subestimadas si se tiene en cuenta que una proporción substancial de pacientes provenientes de estudios de cohortes de tratamiento en la región, son clasificados como “pérdidas en el seguimiento”, cuando en realidad se ha demostrado que de hecho la mayoría ha fallecido [4,5]. Las razones tras este problema son muchas y adecuadamente discutidas por otros [3,4]. Algunas de las cuales, sin embargo, reflejan problemas en el diagnóstico temprano de la enfermedad y debilidades en el seguimiento de los pacientes (altos porcentajes de “perdidos”) por parte de los sistemas. Está bien establecido que mortalidad temprana tras el inicio de la TAR está fuertemente asociada al grado de inmunodeficiencia de los pacientes al momento de enrolarse en los programas [3]. Combinaciones de demoras en remisión de los pacientes para la valoración en los centros de tratamiento del VIH, lista de espera para la iniciación en la TAR más el tiempo requerido en consejería con el objetivo de preparar a los pacientes en un tratamiento de por vida, contribuyen también a las tasas de mortalidad reportadas [3].

Por otro lado, las nuevas guías para el inicio de la TAR de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2010, recomiendan el inicio de la TAR en un momento más temprano durante la enfermedad con conteos de CD4 en 350 células/ $\mu$ l o menor (previamente era de 200 células/ $\mu$ l) [6]. A pesar de ser esto deseable y basado en las mejores evidencias disponibles, el cambio del punto de corte a partir del cual se vuelven elegibles a los pacientes para iniciar TAR, representara un incremento significativo del número estimado de personas que necesitaran terapia en términos de millones de pacientes [7]. Consecuentemente, los servicios de salud encargados de estos pacientes en la región del África Subsahariana están afrontando el desafío de recibir, tratar y seguir más pacientes que nunca antes; haciéndose más heterogénea las diferencias entre los mismos en relación con los estadios clínicos en que acuden así como el perfil inmunológico y el pronóstico en general. Como balancear lo anterior en orden de optimizar los resultados que ofrecen los

programas actuales de tratamiento antirretrovírico necesita una urgente atención por parte de los investigadores y de los decisores.

Hasta el momento, no se ha descrito ningún sistema de escala capaz de estratificar este grupo heterogéneo de pacientes que acuden a recibir los servicios de TAR y que tengan en cuenta el pronóstico de los mismos al momento de contactar el sistema. Los modelos pronósticos que pueden ayudar en las tomas de decisiones clínicas, han sido ampliamente aceptados pues ayudan en la identificación/diferenciación de pacientes con alto y bajos riesgos de morir [8]. Una adecuada identificación/estratificación del actual grupo heterogéneo de pacientes que requieren TAR y que acuden a los diferentes sistemas de salud de la región, ofrecería la oportunidad de mejorar los servicios pre-tratamiento, ya que el tiempo para iniciar la terapia pudiera ser favorablemente manejado en aquellos pacientes con grados mayores de inmunosupresión. Además, una vez en tratamiento, el personal médico y los decisores pudieran centrarse en un estrato más homogéneo de pacientes, ofreciendo de esta forma una atención más diferenciada de acuerdo a las necesidades de los mismos. Por otra parte una mayor optimización de los recursos humanos y monetarios pudiera ser posible a través de todo el proceso.

Mientras que la principal determinante en la mortalidad a largo plazo tras el inicio de la TAR es la respuesta al tratamiento (medidos por carga viral y conteos de CD4), la mortalidad en los primeros 4 meses está asociada a algunos factores de riesgo independientes de base de los pacientes al inicio de la terapia [3]. De acuerdo con Lawn y col. [3,4], los factores que más consistentemente se han correlacionado con una mortalidad temprana, de acuerdo con los principales estudios de cohorte publicados en la región entre el 2002 y el 2008 fueron: sexo masculino, índice de masa corporal bajo, anemia, conteos de CD4 extremadamente bajos y pacientes en estadios 4 de acuerdo a la clasificación de la OMS [9-26]. Nuestra hipótesis de trabajo asume que los factores de riesgo antes mencionados pudieran integrarse en una nueva escala clínica capaz de estratificar los pacientes de acuerdo a su pronóstico al momento de contactar los mismos sus correspondientes sistemas de salud en la región.

## **METODOLOGIA**

### **Pacientes y escenarios**

Se realizó un estudio de cohorte abierto prospectivo en una muestra de 1769 pacientes que iniciaron TAR en dos hospitales de Zimbabwe entre mayo del 2008 y diciembre del 2010. Los hospitales involucrados en el estudio fueron el Parirenyatwa Groups of Hospitals, ubicado en la capital y el Chinhoyi Provincial Hospital, perteneciente a la provincia de Mashonaland West.

La fuente de los datos recopilados correspondió a las historias clínicas individuales y a los libros de registros de pacientes bajo TAR, los cuales se encontraban en las Clínicas de Enfermedades Oportunistas (OIC)

pertencientes a los hospitales incluidos en el estudio. El llenado de dichas documentaciones correspondió al personal zimbabwano capacitado a tal efecto. La información fue transferida luego a una base de datos conformada a propósito del estudio y siempre con consentimiento previo y por escrito de las autoridades correspondientes de los mencionados hospitales (ver ética).

### **Criterios de selección**

Los siguientes fueron considerados criterios de inclusión en el estudio:

1. Edad  $\geq$  18 años
2. Ausencia de embarazo durante todo el periodo de estudio.
3. Disponibilidad de conteos de CD4 al inicio de la TARVAE
4. Iniciación de la terapia siguiendo los criterios contemplados en las Guías para Terapia Antiretroviral en Zimbabwe del 2007 [27] : 1) estadio 3 OMS [28] y conteos de CD4 menores de 350 células/ $\mu$ l ó 2) estadio 4 OMS independientemente de los conteos de CD4 iniciales ó 3) Conteos de CD4 menores de 200 células/ $\mu$ l independientemente del estadio clínico.
5. Combinaciones de TARVAE y esquema de visitas a la OIC según las Guías para Terapia Antiretroviral en Zimbabwe del 2007 [27] .
6. Pacientes vírgenes de tratamiento (TARVAE- naïve).
7. Puntuaciones derivadas del modelo MASIB a la iniciación de la TARVAE (ver desarrollo del modelo).

Los siguientes fueron considerados criterios de exclusión en el estudio:

1. Pacientes perdidos en su seguimiento (se definió arbitrariamente como pérdida en el seguimiento si el ultimo contacto con el paciente fue >1 mes antes de la fecha de cierre del estudio).
2. Se excluyeron aquellos pacientes cuyas causas de muertes no fueron adecuadamente precisadas o en las que el SIDA no fue la causa básica.

### **Seguimiento y variable de salida**

Los pacientes seleccionados fueron evaluados cada quince días en el primer mes y luego mensualmente hasta completar el periodo de seguimiento del estudio fijado en 4 meses para cada paciente, no interfiriendo esto con el esquema de consultas de las OIC de Zimbabwe <sup>(47)</sup> programado de forma similar. La variable de salida en el estudio fue la muerte debido al SIDA. Los datos relacionados con la defunción de los pacientes fueron recogidos de los registros de defunciones hospitalarios (en caso de muertes intrahospitalarios) o a través de vistas de terreno o llamadas telefónicas en caso de fallecimientos en la comunidad.

### **Desarrollo del modelo**

Se conformó un modelo en donde se tuvo en consideración las 5 variables clínicas que más consistentemente se han relacionado de forma independiente con el mal pronóstico en los primeros 4 meses tras el inicio de la TARVAE en los pacientes provenientes del África subsahariana. Para lo anterior se tuvo en cuenta las evidencias emanadas de 18 estudios de cohortes que analizaron pacientes de la región en el periodo comprendido 2002-2008 [3,9-26].

Las variables en cuestión fueron: sexo masculino (M, male), anemia <8 g/l (A, anemia), estadio 4 según OMS (S, stage), conteos de CD4 <50 células/ $\mu$ l (I, immunological) e índice de masa corporal <18.5 kg/m<sup>2</sup> (B, body). Para la asignación del peso específico de las variables de la escala MASIB, se calculó la mediana de los Hazard ratios ajustados (AHR) para cada variable según los estudios de cohorte publicados [3,9-26]. La mediana a su vez fue redondeada al valor entero más próximo, definiendo así la puntuación de la variable. La puntuación total para un paciente dado de acuerdo a la escala MASIB correspondió a la suma algebraica de las puntuaciones de las variables presentes en el paciente.

### **Análisis estadístico**

El análisis estadístico se llevó a cabo empleando los software: SPSS software para Windows, versión 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) y MedCalc versión 11.4.0. Las variables discretas se presentan en totales y porcentos. Las variables continuas se presentan como mediana-rango intercuartil. Para la comparación de las medias se utilizó el test de Kruskal-Wallis de análisis de la varianza así como la t de student. Otras pruebas estadísticas empleadas fueron del test de  $\chi^2$  cuadrado. Para la estimación de la función de supervivencia utilizamos el método de Kaplan y Meier. Para la comparación de las curvas de supervivencia se utilizó el test de log-rank. Asumimos un nivel de significación  $\alpha = 0.05$ .

Para la validación del modelo MASIB se empleó las pruebas estadísticas básicas para la validación de escalas en estudios no psicométricos: calibración, discriminación, exactitud global y validez predictiva.

Calibración: Capacidad del modelo para diferenciar entre los pacientes que sobrevivirán de los que fallecerán. Para examinar la misma se empleó el análisis del área bajo la curva (ABC) ROC (Receiving Operating Characteristics). Un modelo discrimina de forma aceptable si el AUC es superior a 0.8.

Discriminación: Grado de correspondencia entre las probabilidades estimadas de mortalidad y la mortalidad realmente observada en la población estudiada. Se calcula utilizando el test de Bondad de ajuste o test de Hosmer-Lemeshow (H-L). Para que el modelo tenga adecuada calibración, el  $\chi^2$  del test de H-L debe tener una  $p > 0.05$ . de esta forma se acepta la hipótesis nula  $H_0$  que asume no diferencias entre las frecuencias predichas y observadas.

Exactitud global: Se define como cuan bien el modelo predice la probabilidad de un resultado determinado en un individuo en particular. Se calcula empleando los test de Brier score (BS). El BS se mueve en el rango de 0 a 0.25, un BS cercano a 0 significa un modelo predice cercano a lo perfecto. Por el contrario un BS de 0.25 o cercano a este valor significa un modelo inexacto [29,30].

Validez predictiva: Se examina la validez predictiva del instrumento cuando quiera que se evalúe la correlación o concordancia entre el resultado actual de

una puntuación del modelo y un evento relacionado que puede suceder en el futuro. En este caso examinamos la correlación entre las puntuaciones iniciales del modelo y la supervivencia ulterior de los pacientes.

### **Determinación del punto de corte**

Se procedió a aplicar en diferentes puntos de corte de la puntuación inicial el cálculo de la sensibilidad (S), especificidad (E), las razones de máxima verosimilitud para los resultados positivo y negativo y razones de probabilidad positiva (RPP) y negativa (RPN) para cada intervalo, en función de la mortalidad (teniendo en cuenta sus respectivos intervalos de confianza del 95%). Se tuvo en consideración también el análisis del área bajo la curva ROC con la prueba de contraste de Hanley y McNeil, llegándose por ambas pruebas a consenso del punto de corte con mejor relación sensibilidad/especificidad para diferenciar los casos graves de los moderados.

### **Ética**

La realización del presente trabajo se ajustó a las recomendaciones para investigación biomédica de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Quienes participaron en el presente trabajo en condición de sujetos de observación lo hicieron de manera voluntaria. No hubo interferencia en el manejo y seguimiento de los pacientes quienes fueron tratados de acuerdo con los protocolos de actuación de Zimbabwe.

Los autores principales obtuvieron previamente al desarrollo de la investigación el permiso de trabajo a través del Ministry of Health and Child Welfare de Zimbabwe. Para acceder a los registros de pacientes y desplegar el proceso de investigación, se obtuvo por escrito cartas de autorización por parte de las máximas autoridades zimbabwanas pertenecientes al Parirenyatwa Groups of Hospitals y el Chinhoyi Provincial Hospital. Las opiniones expresadas en este trabajo son las de los autores y no necesariamente representa las de la Brigada Médica Cubana en Zimbabwe u otra institución zimbabwana o cubana.

## **RESULTADOS**

### **Conformación del modelo MASIB**

La tabla 1 resume las evidencias derivadas de los 18 estudios de cohorte publicados con base a poblaciones de la región del África subsahariana entre el 2002 y el 2008[3,5-22]. Un total de 4 cohortes soportan a la anemia como factor de riesgo independiente para la mortalidad temprana tras el inicio de la TARVAE, un número similar de cohortes sustentaron al sexo masculino como factor de riesgo. Calculando la mediana de los resultados del análisis multivariado en estos estudios para cada variable resulta una mediana del AHR de 2.8 para la anemia y 1.6 para el sexo masculino. El valor de las variables para conformar el score MASIB resultó de redondear estas medianas a 3 y 1.5 respectivamente.

Un total de 8 cohortes que involucró a una población de 31 179 pacientes avalaron a los conteos de CD4 inferiores a 50 células/ $\mu$ l como una de las variables de mayor impacto sobre la mortalidad temprana con una mediana del

AHR en estos estudios de 2.7, lo cual fue redondeado a 3 a la hora de conformar nuestra escala. Similarmente 7 estudios sustentaron (para cada factor de riesgo) a un índice de masa corporal bajo y un estadio 4 según OMS al momento de inicio de la TARVAE. Las medianas del AHR en cada caso fueron de 2.4 y 2.8 respectivamente. Las puntuaciones otorgadas a estas variables resulto de redondear dichos valores a 2.5 para el índice de masa corporal y 3 para el estadio 4 OMS (ver tabla 1).

### **Características de base de los pacientes**

Durante el período de estudio un total de 1769 pacientes fueron incluidos en la cohorte, de los cuales 413 (23.3%) resultaron fallecidos al finalizar el estudio. Los principales datos demográficos, clínicos, inmunológicos y de tratamiento de la cohorte son resumidos en la tabla 2. La mediana de edad entre los participantes en la cohorte fue de 38 años (rango intercuartil, IQR: 31-43) sin diferencias estadísticas entre vivos y fallecidos. Un total de 666 pacientes (37.6%) pertenecieron al sexo masculino, 428 pacientes (24.2%) fueron clasificados como estadio 4 OMS de los cuales habían fallecido 288 pacientes (67.3%) para la fecha de cierre del estudio. La mediana del conteo de CD4 para la cohorte fue de 117 células/ $\mu$ l con significativas diferencias entre las medianas para esta variable entre los que resultaron vivos y fallecidos al finalizar el estudio (ver tabla 2). De igual forma resultaron diferencias estadísticamente significativas entre vivos y fallecidos en relación con el índice de masa corporal (mediana global de la cohorte 20 kg/m<sup>2</sup>), niveles de hemoglobina (mediana global de la cohorte 11.2 g/l). la mayoría de los pacientes estaban bajo régimen de profilaxis con cotrimoxazole (96.7%) y en la primera línea de terapia según las guías zimbabuanas (ver tabla 2).

### **Desempeño del modelo**

Como se aprecia en la figura 1A, las puntuaciones de escala MASIB mostraron una fuerte relación con la mortalidad a los 4 meses, con aumentos graduales en los porcentajes de la misma entre aquellos con score de 0 y los que obtuvieron más de este valor y hasta llegar a la puntuación máxima posible de 13 puntos [p(tendencia) <0.0001]. Más del 85% de los pacientes seguidos en la cohorte resultaron fallecidos cuando las puntuaciones iniciales de la escala MASIB fueron de 10 puntos o más. Por otro lado la mortalidad fue un evento infrecuente si las puntuaciones iniciales se encontraban por debajo de 1.5 puntos, donde por demás se encontraban la mitad de los pacientes que fueron seguidos (49.6%).

### Calibración

Las propiedades de calibración tal y como se muestran en la figura 1B y la tabla 3, resultaron ser adecuadas teniéndose en cuenta el resultado del test de H-L, donde asumimos (teniendo en cuenta el valor de la p del resultado) que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre la mortalidad predicha por el modelo y la observada ( $\chi^2$  test H-L=4.62, p=0.71).

### Discriminación

Las propiedades de discriminación examinadas (ver figura 2A y tabla 3) con el AUC-ROC (área bajo la curva-Operating Receiving Characteristics) resultó ser

buena para el modelo MASIB ya que el análisis arrojó un valor de 0.915 (IC 95%: 0,901- 0,928).

#### Exactitud global

La exactitud global del modelo MASIB fue buena cuando fue examinada con el test de BS el cual resultó cercano a 0 con un valor de 0.084 (IC95%: 0.080-0.088), ver tabla 3.

#### Validez predictiva

Examinamos las propiedades predictivas del modelo al comparar las medianas de supervivencia (en días) según puntuaciones iniciales de los pacientes empleando el modelo MASIB, observándose (figura 3A) reducciones graduales en las medianas de los días que sobrevivieron los pacientes a medida que aumentaban las puntuaciones iniciales (Kruskal Wallis test= 257, 2641,  $p < 0,0001$ ).

La figura 3B representa el impacto sobre la supervivencia de acuerdo a las puntuaciones iniciales de la escala, observándose diferencias significativas entre la supervivencia de los pacientes con menos de 3 puntos y los que obtuvieron en sus puntuaciones iniciales 3 puntos o más (log-Rank: 702.157,  $gl=1$   $p=0.000$ ).

#### Análisis del punto de corte

En la tabla 3, figura 2B se reflejan los datos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, así como los cocientes de probabilidades positivas y negativas; para diferentes puntos de corte. El software MedCalc recomendó un punto de corte  $\geq 3$  para diferenciar a los casos con peor pronóstico con una sensibilidad de 86,9 (IC 95%: 83,3 - 90,0), especificidad 83,4 (IC 95%: 81,3 - 85,3).

## **DISCUSION**

### **Valor de los principales resultados**

A pesar de la existencia de un buen cuerpo de evidencias en estudios publicados relacionado con el problema de la mortalidad temprana entre los que inician la TARVAE en el África subsahariana, muy poco se ha reportado en cuanto la sistematización de dichos factores con el objetivo de identificar/estratificar los pacientes teniendo en cuenta su pronóstico al momento de inicio de la terapia. El presente estudio arroja alguna luz en relación con este problema.

El modelo validado en el presente trabajo muestra adecuadas características de discriminación, calibración, exactitud y validez de criterio predictivo que la hacen apta para ser introducida a la clínica. Debido a lo anterior la supervivencia puede ser adecuadamente predicha y por consiguiente acciones pueden ser tomadas tempranamente. De acuerdo con nuestros hallazgos, pacientes con puntuaciones de 3 o más en la escala MASIB deben ser manejados de forma diferente a los que se encuentran por debajo de este valor. En este grupo de pacientes se debe disminuir al máximo las demoras

dentro del sistema de salud para iniciar la TAR, se le debe proveer un óptimo diagnóstico y tratamiento de enfermedades oportunistas y tal vez iniciar la terapia antiretroviral con combinaciones que incluyan inhibidores de proteasas, fármacos que se emplean muy poco en estos momentos tal y como se describió en nuestros resultados. Pacientes con puntuaciones muy altas pueden y deben incluso valorarse hospitalización además de comenzarse sin muchas más demoras la TAR. Al mismo tiempo, una adecuada y exacta estratificación pronóstica en estos pacientes abre la posibilidad de un mejor manejo de los recursos humanos y materiales.

### **Fortalezas y debilidades**

Nuestro estudio tiene la fortaleza de ser una cohorte prospectiva, desarrollada en 2 centros de salud diferentes de Zimbabwe. Para la conformación de la escala se tuvo en cuenta las mejores evidencias disponibles emanadas de estudios que tenían en cuenta exclusivamente a poblaciones provenientes del África subsahariana entre el 2002 y el 2008. La muestra total de pacientes que se incluyeron en el seguimiento es la cuarta más grande si se compara con los estudios de cohorte antes mencionados [3, 9-26]. La mediana de los conteos de CD4 de 117 células/ $\mu$ l (IQR: 50-204) está en el rango de lo reportado para la región en los estudios antes mencionados. Este estudio además constituye la primera vez en que poblaciones provenientes tanto de la región urbana como rural de un país se toman en consideración en una cohorte. Por otra parte, la escala MASIB tiene la fortaleza de ser integrada por solo 5 variables, de fácil aplicación y que rutinariamente son medidas en cada paciente al iniciarse en la mayoría de los programas de terapia antiretroviral de la región.

La principal debilidad de nuestro estudio esta derivada de lo inherente al empleo de escalas. Algunos autores han debatido las limitaciones de los factores de riesgo cuando se integran en herramientas pronósticas (tales como escalas clínicas), especialmente a nivel individual [32, 33]. Consideramos otra debilidad en nuestro estudio la ausencia de modelos previos con finalidades similares a las nuestras, careciendo por tanto de la posibilidad de comparar el rendimiento de la escala MASIB con una herramienta "certificada" con anterioridad (criterio de validez concurrente).

### **Cuestiones no resueltas**

Los diferentes países que conforman el África subsahariana tienen características políticas, geográficas, económicas, sociales y de infraestructuras muy diferentes, por tanto futuras evaluaciones del modelo en diferentes escenarios de la región son necesarias y deseables. [4].

Por otra parte las variables que conforman el modelo MASIB, se encontraban también entre las principales y únicas variables clínicas que influyen en el mal pronóstico entre los pacientes que inician TARVAE en otras partes del mundo subdesarrollado fuera del África subsahariana, tal y como se refleja en una reciente revisión del tema por Lawn y colaboradores [4]. Por tanto, lo anterior abre la posibilidad del empleo de nuestra escala en estos lugares, fuera de África.

## CONCLUSIONES

Los pacientes enrolados en el presente estudio de cohorte exhibieron similares características de base al inicio de la TAR que los pacientes que fueron seleccionados en estudios previos realizados en la región. Los resultados de la presente investigación confirman nuestra hipótesis de trabajo que una escala pronostica puede ser desarrollada teniendo como base las 5 variables fundamentales que han mostrado correlacionarse mejor con una mortalidad temprana tras el inicio de la TAR. Usando esta escala se obtuvo buenas características de calibración del modelo así como de exactitud, discriminación y validez predictiva. Se necesita futuras evaluaciones del modelo en otros escenarios de la región del África Subsahariana.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AIDS epidemic update 2009. Geneva, UNAIDS, 2009 (<http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/Resources/Publications>, accessed 13 December 2010).
2. WHO, UNICEF and UNAIDS. Towards universal access: scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. Progress report 2010. Geneva, World Health Organization, 2010 (<http://www.who.int/hiv/pub/2010progressreport/report/en/index.html>, accessed 7 November 2010).
3. Lawn SD, Harries AD, Anglaret X, et al. Early mortality among adults accessing antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa. *AIDS* 2008; 22:1897–1908.
4. Lawn SD, Harries AD, Wood R. Strategies to reduce early morbidity and mortality in adults receiving antiretroviral therapy in resource-limited settings. *Curr Opin HIV AIDS*. 2010 Jan;5(1):18-26. Review.
5. Brinkhof MW, Pujades-Rodriguez M, Egger M. Mortality of patients lost to follow-up in antiretroviral treatment programmes in resource-limited settings: systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2009; 4:e5790.
6. WHO, "Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach, 2010 revision," <http://www.who.int/hiv/pub/arv/adult2010/en/index.html>.
7. WHO/UNAIDS/UNICEF (2010) 'Towards Universal Access: Scaling up priority HIV/AIDS Interventions in the Health Sector'.
8. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting Mortality Among Patients Hospitalized for Heart Failure Derivation and Validation of a Clinical Model. *JAMA*. 2003; 290:2581-2587
9. Stringer JS, Zulu I, Levy J, Stringer EM, Mwango A, Chi BH, et al. Rapid scale-up of antiretroviral therapy at primary care sites in Zambia: feasibility and early outcomes. *JAMA* 2006; 296:782–793.
10. Toure S, Kouadio B, Seyler C, Traore M, Dakoury-Dogbo N, Duvignac J, et al. Rapid scaling-up of antiretroviral therapy in 10 000 adults in Cote D'Ivoire: two-year outcomes and determinants. *AIDS*. 2008 Apr 23;22(7):873-82
11. Coetzee D, Hildebrand K, Boulle A, Maartens G, Louis F, Labatala V, et al. Outcomes after two years of providing antiretroviral treatment in Khayelitsha, South Africa. *AIDS* 2004; 18:887–895.
12. Wester CW, Kim S, Bussmann H, Avalos A, Ndwapi N, Peter TF, et al. Initial response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1C-infected adults in a public sector treatment program in Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40:336–343.

13. Lawn SD, Myer L, Orrell C, Bekker LG, Wood R. Early mortality among adults accessing a community-based antiretroviral service in South Africa: implications for programme design. *AIDS* 2005; 19:2141–2148.
14. Lawn SD, Myer L, Harling G, Orrell C, Bekker LG, Wood R. Determinants of mortality and nondeath losses from an antiretroviral treatment service in South Africa: implications for program evaluation. *Clin Infect Dis* 2006; 43:770–776.
15. Ferradini L, Jeannin A, Pinoges L, Izopet J, Odhiambo D, Mankhambo L, et al. Scaling up of highly active antiretroviral therapy in a rural district of Malawi: an effectiveness assessment. *Lancet* 2006; 367:1335–1342.
16. Weidle PJ, Malamba S, Mwebaze R, Sozi C, Rukundo G, Downing R, et al. Assessment of a pilot antiretroviral drug therapy programme in Uganda: patients' response, survival, and drug resistance. *Lancet* 2002; 360:34–40.
17. Djomand G, Roels T, Ellerbrock T, Hanson D, Diomande F, Monga B, et al. Virologic and immunologic outcomes and programmatic challenges of an antiretroviral treatment pilot project in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS* 2003; 17 (Suppl 3):S5–S15.
18. Seyler C, Anglaret X, Dakoury-Dogbo N, Messou E, Toure S, Danel C, et al. Medium-term survival, morbidity and immunovirological evolution in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy, Abidjan, Cote d'Ivoire. *Antivir Ther* 2003; 8:385–393.
19. Moh R, Danel C, Messou E, Ouassa T, Gabillard D, Anzian A, et al. Incidence and determinants of mortality and morbidity following early antiretroviral therapy initiation in HIV-infected adults in West Africa. *AIDS* 2007; 21:2483–2491.
20. Jerene D, Endale A, Hailu Y, Lindtjorn B. Predictors of early death in a cohort of Ethiopian patients treated with HAART. *BMC Infect Dis* 2006; 6:136.
21. Zachariah R, Fitzgerald M, Massaquoi M, Pasulani O, Arnould L, Makombe S, et al. Risk factors for high early mortality in patients on antiretroviral treatment in a rural district of Malawi. *AIDS* 2006; 20:2355–2360.
22. Johannessen A, Naman E, Matee M, Gundersen SG, Bruun JN. Risk factors for early mortality on antiretroviral treatment in a rural hospital in Tanzania. Abstracts of the 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; July 2007. Sydney, Australia: International AIDS Society [abstract WEPEB054].
23. Bajunirwe F, Arts EJ, Tisch DJ, Debanne SM, Sethi AK. Survival, adherence to care and antiretroviral treatment (ART) among HIV-infected adults in rural Western Uganda. Abstracts of the 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; July 2007. Sydney, Australia: International AIDS Society [abstract WEPEB049].
24. Moore D, Yiannoutsos C, Musick B, Downing R, Were W, Degerman R, et al. Determinants of mortality among HIV-infected individuals receiving home-based ART in rural Uganda. Abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2007; Los Angeles, USA [abstract 34].
25. Laurent C, Ngom Gueye NF, Ndour CT, Gueye PM, Diouf M, Diakhate N, et al. Long-term benefits of highly active antiretroviral therapy in Senegalese HIV-1-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38:14–17.
26. Chen SC, Yu JK, Harries AD, et al. Increased mortality of male adults with AIDS related to poor compliance to antiretroviral therapy in Malawi. *Trop Med Int Health* 2008; 13:513–519.
27. Ministry of Health and Child Welfare of Zimbabwe. Guidelines for Antiretroviral Therapy in Zimbabwe. National Drug and Therapeutics Policy. Advisory Committee. July 2007.
28. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. 2006 revision. Geneva: World Health Organization.

<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf>. Accessed 13 June 2008

29. Arkes HR, Dawson NV, Speroff T, et al. The covariance decomposition of the probability score and its use in evaluating prognostic estimates. *Medical Decision Making* 1995; 15: 120–31.
30. Nagelkerke NJ. A note on a general definition of the coefficient of determination. *Biometrika* 1991; 78: 691–2.
31. Geng EH, Glidden DV, Emenyonu N, Musunguzi N, Bwana MB, Neilands TB et al. Tracking a Sample of Patients Lost to Follow-up has a Major Impact on Understanding Determinants of Survival in HIV-infected Patients on Antiretroviral Therapy in Africa. *Trop Med Int Health*. 2010 Jun;15 Suppl 1:63-9.
32. Ware JH. The limitations of risk factors as prognostic tools. *N Engl J Med*. 2006; 355(25):2615-2617.
33. Wald NJ, Hackshaw AK, Frost CD. When can a risk factor be used as a worthwhile screening test? *BMJ*. 1999;319(7224):1562-1565.

#### Anexos

| <b>Tabla 1. Factores de riesgo independientes para la mortalidad temprana tras inicio de la TARVAE en el África subsahariana, estudios de cohorte 2002-2008 y puntos asignados para escala MASIB.</b> |   |                               |   |                            |
|---|---|-------------------------------|---|----------------------------|
| <b>Factores de riesgo independientes</b>  | <b>Evidencias de estudios de cohorte* (2002-2008)</b> | <b>Pacientes involucrados</b> | <b>Mediana (IQR) de los AHR para mortalidad</b> | <b>Puntuación asignada</b> |
| <b>Sexo masculino</b>   | 27, 31, 32, 43  | 15 280                        | 1.6<br>(1.5-1.9)                                | <b>1.5</b>                 |
| <b>Conteos de CD4&lt;50 cells/µl</b>  | 26, 27, 28, 30, 32, 33, 34, 38                        | 31 179                        | 2.7<br>(2.2-3.1)                                | <b>3</b>                   |
| <b>Estadio 4 OMS</b>  | 26, 27, 28, 30, 31, 32, 34, 36, 37, 38, 43            | 35 408                        | 2.8<br>(2.1-3.4)                                | <b>3</b>                   |
| <b>IMC&lt;18.5 kg/m<sup>2</sup></b>   | 26, 27, 32, 36, 38, 39, 43                            | 33 174                        | 2.4<br>(1.9-2.9)                                | <b>2.5</b>                 |
| <b>Anemia &lt;8 g/l</b>   | 26, 27, 36, 39  | 27 521                        | 2.8<br>(1.5-7.6)                                | <b>3</b>                   |

IQR, rango intercuartil; AHR, Hazard ratio ajustado; IMC, Índice de masa corporal.  
\*los números representan el orden de aparición en la bibliografía.

| <b>Tabla 2. Características de base de los pacientes y regímenes iniciales de terapia antiretroviral. Zimbabwe 2010.</b> |                      |                       |                      |
|--|----------------------|-----------------------|----------------------|
| <b>Características de base</b>   | <b>Total cohorte</b> | <b>Sobrevivientes</b> | <b>Fallecidos</b>    |
| <b>No. Masculinos (%)</b>  | 666 (37.6)           | 425 (31.3)            | 241 (58.4)           |
| <b>Edad, mediana (IQR), en años</b>  | 38<br>(31-43)        | 37.61<br>(31.4-42.8)  | 37.13<br>(31.1-42.6) |
| <b>IMC, mediana (IQR), en kg/m<sup>2</sup></b>   | 20<br>(17-23)        | 20.9<br>(17.3-23.1)   | 18.5<br>(16.1-21.6)  |
| <b>Conteos CD4:</b>  |                      |                       |                      |
| <b>Mediana (IQR), en células/µl</b>  | 117<br>(50-204)      | 162.1<br>(106-256)    | 55.9<br>(25.2-113.3) |
| <b>Conteos&lt;50 células/µl, en n (%)</b>  | 439 (24.8)           | 183 (13.5)            | 256 (62.0)           |
| <b>Estadios OMS en n(%):</b>   |                      |                       |                      |

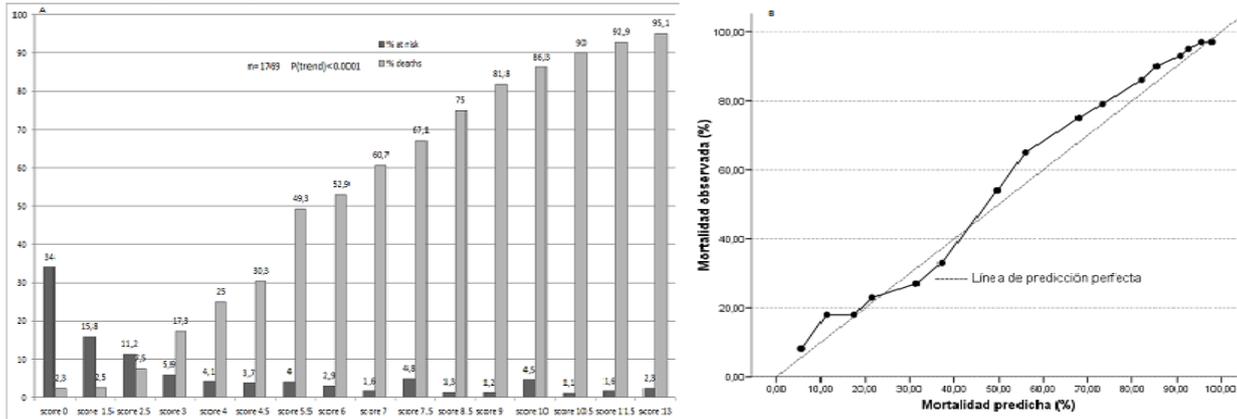
|   |                     |                     |                     |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|
| 1 y 2   | 236 (13.3)          | 234 (13.2)          | 2 (0.1)             |
| 3   | 1105 (62.5)         | 982 (55.5)          | 123(7.0)            |
| 4   | 428 (24.2)          | 140 (7.9)           | 288(16.2)           |
| Hemoglobina, mediana (IQR), en g/l  | 11.2<br>(10.7-11.8) | 11.3<br>(9.9-12.6)  | 8.8<br>(6.3-11.5)   |
| Profilaxis cotrimoxazole: n (%)   | 1711 (96.7)         | 1323 (97.6)         | 388 (93.9)          |
| <b>Regímenes de TARVAE:</b>   |                     |                     |                     |
| NNRTI en n (%)  | 1760 (97.8)         | 1356 (100)          | 404 (97.8)          |
| NVP: n (%)  | 1288 (73.2)         | 1168 (86.1)         | 120 (29.7)          |
| EFV: n (%)  | 472 (26.8)          | 188 (13.9)          | 284 (70.3)          |
| PI: n (%)   | 9 (2.2)             | -                   | 9 (2.2)             |
| Mediana seguimiento (IQR), en semanas   | 16<br>(15.7-16.0)   | 16.0<br>(16.0-16.0) | 5.71<br>(1.23-8.34) |
| IQR, rango intercuartil; IMC, Índice de masa corporal; NNRTI, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa; NVP: nevirapina; EFV: efavirenz; PI, inhibidores proteasas. |                     |                     |                     |

Tabla 3. Características de validación del modelo MASIB para predicción de mortalidad tras inicio de la TARVAE en el África subsahariana. Zimbabwe 2010.

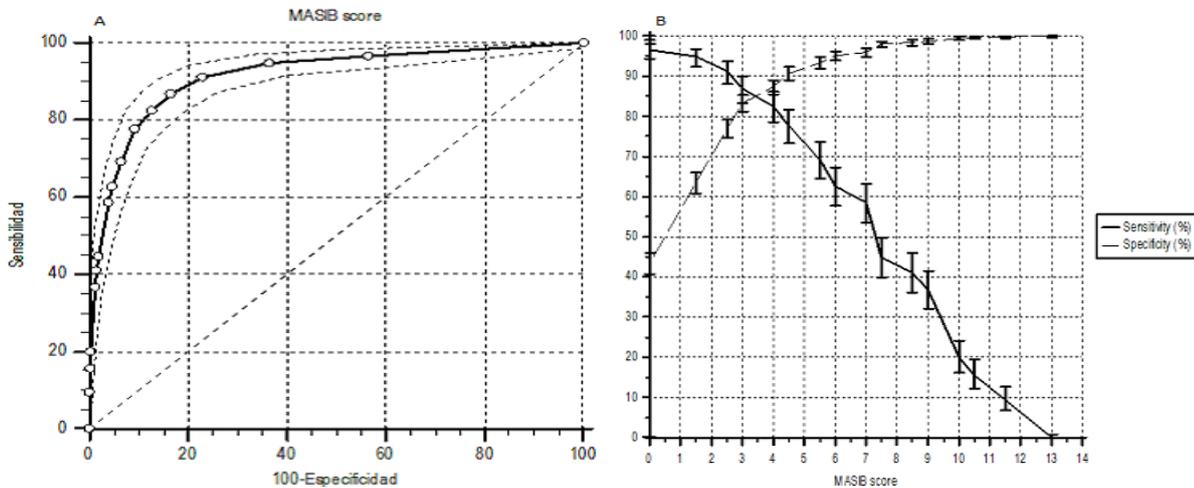
| Generalidades  |                                   |                                   | Estadísticas de desempeño del modelo |                                 |                                   |                                   |                        |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------|
| No. Pacientes  | Variable de salida                | No. de eventos (%)                | Discriminación                       |                                 | Calibración                       |                                   | Exactitud global       |
| 1769   | Muerte relacionada con VIH-SIDA   | 413<br>(23,3%)                    | AUROC (IC 95%)                       | p                               | H-L test                          | p                                 | BS (IC 95%)            |
|  |                                   |                                   | 0.915<br>(0,901- 0,928)              | 0.000                           | 4.62                              | 0.71                              | 0.084<br>(0.080-0.088) |
| <b>Parámetros de validez según puntos de cortes seleccionados (puntuación inicial escala MASIB).</b> |                                   |                                   |                                      |                                 |                                   |                                   |                        |
| Punto de Corte   | Sensibilidad                      | Especificidad                     | VP+                                  | VP-                             | CP+                               | CP-                               |                        |
| ≥0<br>IC: 95%  | 100<br>99,1 - 100                 | 0<br>0,0 - 0,3                    | 1                                    | -                               | 23,3<br>21,4 - 25,4               | -                                 |                        |
| ≥1.5<br>IC: 95%  | 94,9<br>92,3 - 96,8               | 63,5<br>60,9 - 66,1               | 2,6<br>2,5 - 2,7                     | 0,08<br>0,05 - 0,1              | 44,2<br>40,9 - 47,5               | 97,6<br>96,4 - 98,5               |                        |
| ≥2.5<br>IC: 95%  | 91,3<br>88,1 - 93,8               | 77,1<br>74,7 - 79,3               | 3,98<br>3,8 - 4,1                    | 0,11<br>0,08 - 0,2              | 54,8<br>51,0 - 58,6               | 96,7<br>95,4 - 97,7               |                        |
| ≥3*<br>IC: 95%   | <b>86,9</b><br><b>83,3 - 90,0</b> | <b>83,4</b><br><b>81,3 - 85,3</b> | <b>5,24</b><br><b>5,0 - 5,5</b>      | <b>0,16</b><br><b>0,1 - 0,2</b> | <b>61,5</b><br><b>57,4 - 65,4</b> | <b>95,4</b><br><b>94,1 - 96,6</b> |                        |
| ≥4<br>IC: 95%  | 82,6<br>78,6 - 86,1               | 87,4<br>85,5 - 89,1               | 6,55<br>6,2 - 6,9                    | 0,2<br>0,2 - 0,3                | 66,6<br>62,3 - 70,7               | 94,3<br>92,8 - 95,5               |                        |
| ≥4.5<br>IC: 95%  | 77,7<br>73,4 - 81,6               | 90,8<br>89,1 - 92,3               | 8,43<br>8,0 - 8,9                    | 0,25<br>0,2 - 0,3               | 72<br>67,6 - 76,1                 | 93<br>91,5 - 94,4                 |                        |
| ≥5.5<br>IC: 95%  | 69,3<br>64,6 - 73,7               | 93,4<br>92,0 - 94,7               | 10,55<br>9,9 - 11,3                  | 0,33<br>0,3 - 0,4               | 76,3<br>71,6 - 80,5               | 90,9<br>89,3 - 92,3               |                        |

AUROC, área bajo la curva; H-L, Hosmer–Lemeshow; BS, Brier Score; Vp+: Valor predictivo positivo, Vp-: Valor predictivo negativo, CP+: Cociente de Probabilidades positivo, CP- : Cociente de Probabilidades negativo, \* Punto de corte recomendado por el software MedCalc

**Figura 1.** Predicción del modelo MASIB de la mortalidad a los 4 meses. Panel A: Gráfico de barras que representa las frecuencias absolutas (en porcentajes) por cada puntuación posible en la escala. Panel B: Curva de calibración del sistema ( $\chi^2= 4.62$ ,  $p=0.71$ ).



**Figura 2.** Análisis del área bajo la curva. Panel A: Área bajo la curva del modelo MASIB (IC: 95%). Panel B: Sensibilidad vs especificidad (IC: 95%) de acuerdos a las posibles puntuaciones de la escala.



**Figura 3.** Análisis de la supervivencia según modelo MASIB. Panel A: Gráfico de barras y bigotes que muestra las diferencias entre las medianas de supervivencia (en días) según las puntuaciones iniciales (Kruskal Wallis test= 257, 2641,  $p < 0,0001$ ). Panel B: Comparaciones de curvas de supervivencia entre pacientes con puntuaciones mayores de 3 y pacientes con puntuaciones  $\leq 3$  en la escala.

