

## LA IMPORTANCIA DEL DIAGNOSTICO TEMPRANO EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES HIV POSITIVOS

DARIO A. DILERIA<sup>1</sup>, DANIELA C. MONACO<sup>1</sup>, ALEJANDRO KROLEWIECKI<sup>2</sup>, CARINA CESAR<sup>2</sup>, PEDRO CAHN<sup>2</sup>, HORACIO SALOMON<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Nacional de Referencia para el SIDA, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires;

<sup>2</sup>Fundación Huésped, Buenos Aires

**Resumen** En la Argentina, el diagnóstico del HIV se realiza por solicitud voluntaria de los individuos o a través de la detección de sintomatología asociada a la infección. Sin embargo, debido a la elevada proporción de sujetos portadores que desconocen su estado serológico son necesarias nuevas estrategias. En el presente artículo mostramos cómo un modelo matemático predice el impacto de la expansión de la prueba diagnóstica del HIV en la Argentina. El modelo se basa en matrices de Markov y utiliza probabilidades de transición dependientes de parámetros obtenidos de estudios de cohortes nacionales e internacionales. Las predicciones incluyen tiempo en estadios clínicos y tratamiento, conteo de CD4, carga viral, estadio de infección, edad, tasas de mortalidad y proporción de infección desconocida a nivel poblacional. Las simulaciones se desarrollaron para la situación actual y para un escenario hipotético con diagnóstico más temprano. Mostramos predicciones que sugieren que el diagnóstico realizado antes de la progresión a sida incrementaría la expectativa de vida en unos 10.7 años. También, mostramos cómo la reducción del tiempo al diagnóstico hasta 5 años o menos desde la infección reduciría la tasa de mortalidad en el primer año de HAART de 7.6% a 2.1%, la proporción de infección no reconocida de 43.2% a 23.8% y la proporción de individuos con infección desconocida y que requieren tratamiento de 12% a 0.2%. Basados en estas predicciones resaltamos la importancia de implementar políticas de salud destinadas a detectar la infección por HIV en estadios tempranos en la Argentina.

**Palabras clave:** HIV, modelo matemático, expansión del diagnóstico de HIV, expectativa de vida con HIV

**Abstract** *The importance of early diagnosis for the survival of HIV positive patients.* In Argentina, HIV diagnosis is reached by voluntary testing or symptom-based case findings. However, because of the high proportion of infected individuals unaware of their serologic status new strategies are required. In this article we show how a mathematic model predicts the impact of expanding HIV testing in Argentina. The model is based on time-dependent Markov matrixes and applies parameters-dependent transition-probabilities obtained from both national and international cohort studies. Outputs include time on clinical stages and therapy regime, CD4-count, viral-load, infection-state and age; mortality rates and proportion of unidentified infection at a population-level. Simulations were performed for current testing strategy and for a theoretical scenario with earlier diagnosis. We show how our prediction suggests that diagnosis before onset of symptoms would increase life expectancy by 10.7 years. Also, we show how a reduction of time to diagnosis to 5 or less years from infection would reduce mortality rates in the first year of HAART from 7.6% to 2.1%, the proportion of unrecognized infection from 43.2% to 23.8% and the proportion of individuals with unaware infection needing treatment from 12% to 0.2%. Based on this prediction we stress the importance of implementing health policies aimed at detecting HIV infection in early stages in Argentina.

**Key words:** HIV, mathematic model, HIV diagnostic expansion, life expectancy with HIV

Desde los primeros informes de casos a comienzos de la década de los 80<sup>1-3</sup>, la epidemia del HIV/sida se ha constituido en un problema mundial de salud pública, con un número estimado de 3 millones de nuevas infecciones

y 2 millones de muertes por año<sup>4</sup>. El desarrollo de drogas antirretrovirales principalmente durante los últimos 10 a 15 años ha mejorado la eficiencia de los tratamientos, disminuyendo la tasa de progresión a sida, la tasa de mortalidad e incluso recomponiendo el número de células T CD4<sup>+</sup><sup>5-8</sup>, componentes fundamentales de una respuesta inmune funcional. Este avance en el tratamiento ha producido beneficios adicionales a nivel poblacional, ya que la tasa de transmisión del virus disminuye significativamente cuando se alcanzan bajos niveles de viremia plasmática<sup>9, 10</sup>. Sin embargo, aun frente a los esfuerzos constantes por

Recibido: 15-VI-2010

Aceptado: 29-VUU-2010

**Dirección postal:** Dr. Horacio Salomón, Centro Nacional de Referencia para el SIDA, Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Paraguay 2155, 1121 Buenos Aires, Argentina

Fax: (54-11) 4508-3705

e-mail: hsalomon@fmed.uba.ar

incrementar el acceso al tratamiento en todo el mundo, menos de la mitad de los pacientes que lo requieren por su condición inmunológica tiene acceso al mismo. Este problema es aún mayor en países con bajos recursos donde se ha notificado una cobertura media del 31% (27-34%)<sup>11</sup>. En el caso de la Argentina, a pesar de ser clasificado como de "recursos limitados", posee coberturas de tratamiento estimadas del orden del 80%.

A la limitación en el acceso al tratamiento de los individuos diagnosticados que lo requieren se suma el problema de que, al igual que en la mayoría de los países, alrededor de la mitad del total de individuos portadores del HIV desconocerían su condición<sup>11,12</sup>. Las fallas para lograr una detección eficiente de los pacientes perjudica significativamente su pronóstico, reduciendo también la eficiencia de la respuesta a los primeros regímenes antirretrovirales y aumentando la tasa de mortalidad en el primer año de tratamiento<sup>13-17</sup>. Una estrategia útil para incrementar la detección de los infectados es la promoción de la prueba diagnóstica, lo que podría modificar significativamente la epidemia global del HIV, en el contexto de un sistema adecuado de Salud Pública.

Con el objetivo de evaluar el impacto del diagnóstico temprano sobre el futuro de la epidemia de HIV, nuestro grupo desarrolló un modelo matemático basado en matrices de Markov. La metodología de análisis de este modelo fue basada en simulaciones de Monte-Carlo, en las cuales se monitoreó la vida de un número elevado de individuos, que al ser analizadas en forma conjunta permite realizar predicciones para la población. Los datos incorporados al modelo fueron obtenidos de registros de test realizados en el Centro Nacional de Referencia para el SIDA, en la Fundación Huésped, en el Hospital Fernández y en la Asociación Civil NEXO, así como también de análisis derivados de cohortes nacionales como PUMA<sup>18</sup>, e internacionales como CCASAnet<sup>19</sup>, EUROSIDA<sup>8, 20</sup>, ART-LINC<sup>21</sup>, ART-CC<sup>14</sup>, MACS<sup>22</sup> y CASCADE<sup>23, 24</sup>. En el presente artículo presentamos una serie de predicciones obtenidas con dicho modelo, analizando distintos aspectos de la epidemia del HIV y la interrelación entre ellos.

Los modelos matemáticos han demostrado ser herramientas útiles para realizar predicciones frente a situaciones hipotéticas cuando el resultado esperado es dependiente de múltiples factores interrelacionados, como la evaluación de distintas estrategias de tratamiento<sup>25</sup>,<sup>26</sup>, la evaluación de costos y beneficios asociados a la frecuencia de realización de test<sup>27, 28</sup>, la progresión a sida de los pacientes que inician tratamiento<sup>29</sup>, entre otros. Nuestro modelo, en particular, permite la predicción de diversos parámetros dentro de la población infectada, como tasas de mortalidad, expectativa de vida, proporción de individuos con infección no diagnosticada, proporción de infectados que requieren tratamiento, y el impacto de distintos niveles de cobertura de tratamiento, entre otros. Debido a que este modelo no incluye la transmisión entre

individuos dentro de la simulación, el mismo no realiza predicciones acerca de incidencia o prevalencia de la infección, pero ciertas inferencias pueden derivarse del análisis de los resultados.

Inicialmente, se confirmó que nuestro modelo predice correctamente los tiempos de progresión a sida así como también la expectativa de vida, tanto en ausencia de tratamiento como bajo el mismo. En este mismo análisis, nuestro modelo predijo una proporción de 43.4% de pacientes HIV+ que desconocen su estado serológico, lo cual concuerda con el 50% estimado por la Dirección de SIDA del Ministerio de Salud de la Nación Argentina<sup>12</sup>. De la misma forma, las predicciones acerca del estadio clínico de los individuos portadores del virus al momento del diagnóstico son cercanos a lo notificado: mientras nuestro modelo predice un 35.4% de individuos con sida al momento del diagnóstico, la Coordinación SIDA de la Ciudad de Buenos Aires informa un 22.7%<sup>30</sup>.

Como nuestro modelo simula también la vida de los individuos antes de ser diagnosticados, podemos estimar parámetros de este grupo "oculto". Uno de los datos más relevantes a conocer con respecto al mismo es el número de personas sin diagnóstico que requieren tratamiento, es decir, cuántas de ellas no acceden al tratamiento por desconocer su condición serológica. Nuestro modelo predice que un 11.9% de los portadores de HIV se encuentran en esta situación.

La predicción del impacto del retardo del diagnóstico sobre distintos parámetros epidemiológicos se realizó definiendo como un factor fijo en el análisis el tiempo transcurrido desde la infección al diagnóstico. De esta forma, la edad al momento del diagnóstico fue calculada sumando a la edad de infección un valor constante entre 1 y 12 años y los distintos parámetros predichos fueron recalculados para cada valor de retardo. Como se observa en la Fig. 1, la tasa de mortalidad en el primer año de tratamiento aumenta bruscamente cuando el tiempo transcurrido desde la infección al diagnóstico excede los 7 u 8 años. Por lo tanto, nuestro modelo predice que, si se lograra diagnosticar a todos los individuos infectados al menos dentro de este período de tiempo, se lograría una importante reducción de la mortalidad por HIV. Al mismo tiempo, la necesidad de tratamiento de las personas recientemente diagnosticadas sería prácticamente nula si el diagnóstico se realizara dentro de los 4 a 5 años posteriores a la infección.

Teniendo en cuenta este último resultado, analizamos también la expectativa de vida de un portador del HIV de acuerdo al estadio clínico al momento del diagnóstico. Como se observa en la Fig. 2, nuestro modelo predice que el diagnóstico en estados avanzados de la infección, en particular luego de ocurrida la progresión a sida, disminuiría la expectativa media de vida en unos 10 años con respecto al individuo que es diagnosticado antes de que esa progresión ocurra.

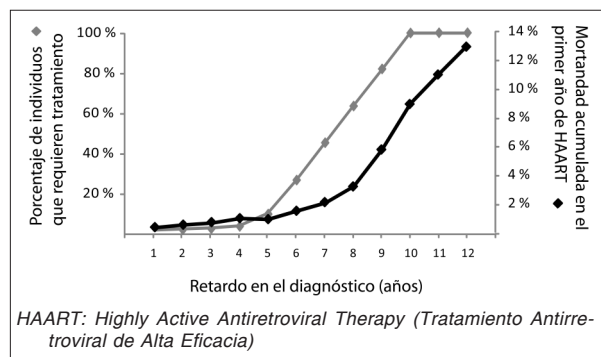


Fig. 1.- Impacto del retardo en el diagnóstico de la infección por HIV sobre la mortalidad en el primer año de tratamiento y el porcentaje de pacientes que requieren tratamiento inmediato, según las predicciones de nuestro modelo.

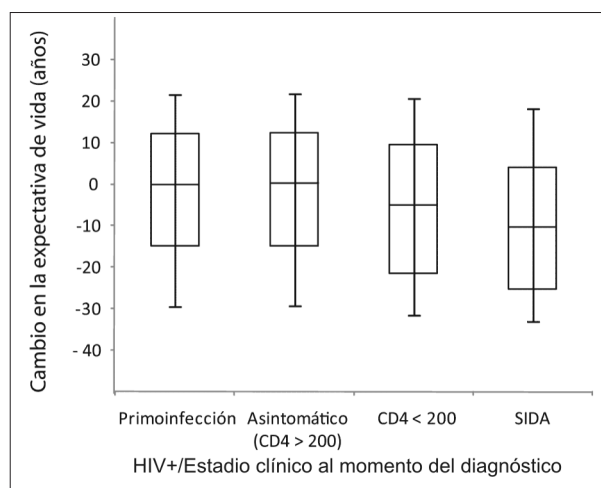


Fig. 2.- Impacto del diagnóstico tardío en la expectativa de vida, según las predicciones realizadas por nuestro modelo. Se observa el cambio en años de vida en relación al esperado para un paciente diagnosticado en el estadio más temprano posible de la infección HIV.

En conclusión, nuestros resultados resaltan la importancia de implementar políticas de salud que apunten a detectar infecciones en etapas tempranas. Lograr la detección de la infección en los primeros 5 años de haberse producido significaría una reducción de los casos de sida y un aumento de la expectativa de vida de los individuos portadores del HIV en nuestro país

**Agradecimientos:** Darío Alberto Dileria agradece el apoyo del Fogarty International Center/NIH grant a través del AIDS International Training and Research Program at Mount Sinai School of Medicine-Argentina Program. Grant #D43 TW001037.

**Conflictos de interés:** Los autores del presente trabajo declaran que no existen conflictos de interés.

### Bibliografía

1. Epidemiologic aspects of the current outbreak of Kaposi's sarcoma and opportunistic infections. *N Engl J Med* 1982; 306: 248-52.
2. CDC. Pneumocystis Pneumonia - Los Angeles. *MMWR* 1981; 30:1-3.
3. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220: 868-71.
4. UNAIDS. AIDS epidemic update. Geneva: UNAIDS; 2009. En: [http:// data.unaids.org/pub/Report/2009/2009\\_epidemic\\_update\\_en.pdf](http://data.unaids.org/pub/Report/2009/2009_epidemic_update_en.pdf); consultado mayo 2010.
5. Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med* 2007; 146: 87-95.
6. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003; 362: 22-9.
7. Mocroft A, Phillips AN, Gatell J, et al. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet* 2007; 370: 407-13.
8. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998; 352: 1725-30.
9. Lima VD, Johnston K, Hogg RS, et al. Expanded access to highly active antiretroviral therapy: a potentially powerful strategy to curb the growth of the HIV epidemic. *JID* 2008; 198: 59-67.
10. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 921-9.
11. WHO. Towards universal access. Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector: Progress report 2008. Geneva: World Health Organization; 2008. En: [http://data.unaids.org/pub/Report/2009/jc1736\\_2008\\_annual\\_report\\_en.pdf](http://data.unaids.org/pub/Report/2009/jc1736_2008_annual_report_en.pdf); consultado mayo 2010.
12. Boletín sobre el VIH-SIDA en la Argentina. Buenos Aires: Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación; 2008.
13. Marazzi MC, Liotta G, Germano P, et al. Excessive early mortality in the first year of treatment in HIV type 1-infected patients initiating antiretroviral therapy in resource-limited settings. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008; 24: 555-60.
14. Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F, et al. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet* 2006; 367: 817-24.
15. Severe P, Leger P, Charles M, et al. Antiretroviral therapy in a thousand patients with AIDS in Haiti. *N Engl J Med* 2005; 353: 2325-34.
16. Stringer JS, Zulu I, Levy J, et al. Rapid scale-up of antiretroviral therapy at primary care sites in Zambia: feasibility and early outcomes. *JAMA* 2006; 296: 782-93.
17. Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 119-29.
18. Zala C, Rustad CA, Chan K, et al. Determinants of treatment access in a population-based cohort of HIV-positive men and women living in Argentina. *Journal of the IAS* 2008; 10:78.
19. Tuboi SH, Schechter M, McGowan CC, et al. Mortality during the first year of potent antiretroviral therapy in HIV-

- 1-infected patients in 7 sites throughout Latin America and the Caribbean. *JAIDS* 2009; 51: 615-23.
20. Mocroft A, Phillips AN, Soriano V, et al. Reasons for stopping antiretrovirals used in an initial highly active antiretroviral regimen: increased incidence of stopping due to toxicity or patient/physician choice in patients with hepatitis C coinfection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005; 21: 527-36.
  21. Tuboi SH, Brinkhof MW, Egger M, et al. Discordant responses to potent antiretroviral treatment in previously naive HIV-1-infected adults initiating treatment in resource-constrained countries: the antiretroviral therapy in low-income countries (ART-LINC) collaboration. *JAIDS* 2007; 45: 52-9.
  22. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126: 946-54.
  23. Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival including the CASCADE EU Concerted Action. Concerted Action on Seroconversion to AIDS and Death in Europe. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. *Lancet* 2000; 355: 1131-7.
  24. Phillips A, Pezzotti P. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naive individuals and those treated in the monotherapy era. *AIDS* 2004; 18: 51-8.
  25. Hallett TB, Gregson S, Dube S, Garnett GP. The impact of monitoring HIV patients prior to treatment in resource-poor settings: insights from mathematical modelling. *PLoS medicine* 2008; 5: e53.
  26. Phillips AN, Pillay D, Miners AH, Bennett DE, Gilks CF, Lundgren JD. Outcomes from monitoring of patients on antiretroviral therapy in resource-limited settings with viral load, CD4 cell count, or clinical observation alone: a computer simulation model. *Lancet* 2008; 371: 1443-51.
  27. Paltiel AD, Weinstein MC, Kimmel AD, et al. Expanded screening for HIV in the United States--an analysis of cost-effectiveness. *N Engl J Med* 2005; 352: 586-95.
  28. Sanders GD, Bayoumi AM, Sundaram V, et al. Cost-effectiveness of screening for HIV in the era of highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2005; 352: 570-85.
  29. May M, Porter K, Sterne JA, Royston P, Egger M. Prognostic model for HIV-1 disease progression in patients starting antiretroviral therapy was validated using independent data. *J Clin Epidemiol* 2005; 58: 1033-41.
  30. InfoSIDA5. Ciudad de Buenos Aires: Coordinación SIDA del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires; 2006. En: <http://www.buenosaires.gov.ar/areas/salud/sida/publicaciones/>; consultado: mayo 2010.

-----

*Hay que reconocer que en materia de idioma son decisivos algunos conceptos que irritan nuestra impaciencia racionalista. El concepto de uso, que es fundamental, está vinculado a circunstancias temporales, que nos parecen más propias de rápidos modistos y de astutos decoradores que de un escritor: lo que ahora se usa, lo que todavía no se usa, lo que ya no se usa, como en el consejo de Alexander Pope: no ser los primeros en tomar lo nuevo, ni los últimos en descartar lo viejo.*

Adolfo Bioy Casares (1914-1999)

En: Diccionario del argentino exquisito. Revista Noticias, edición 776, del 10-11-91, Buenos Aires: Emecé Editores, p 7