

Vigilancia de Incidencia de VIH

Gabriela Paz Bailey
Universidad del Valle de
Guatemala
Tephinet Inc.

Generalidades de la presentación

- Visión general de métodos de estimación de incidencia de VIH
- Datos específicos relacionados con encuestas de incidencia
- Ejemplos de incidencia de VIH en los países
- Nuevas pruebas de incidencia

¿Por qué vigilancia de incidencia de VIH?

“Si se pueden identificar a las 100 infecciones recientes con VIH, se tiene la clave de la epidemia”

-- Kevin De Cock

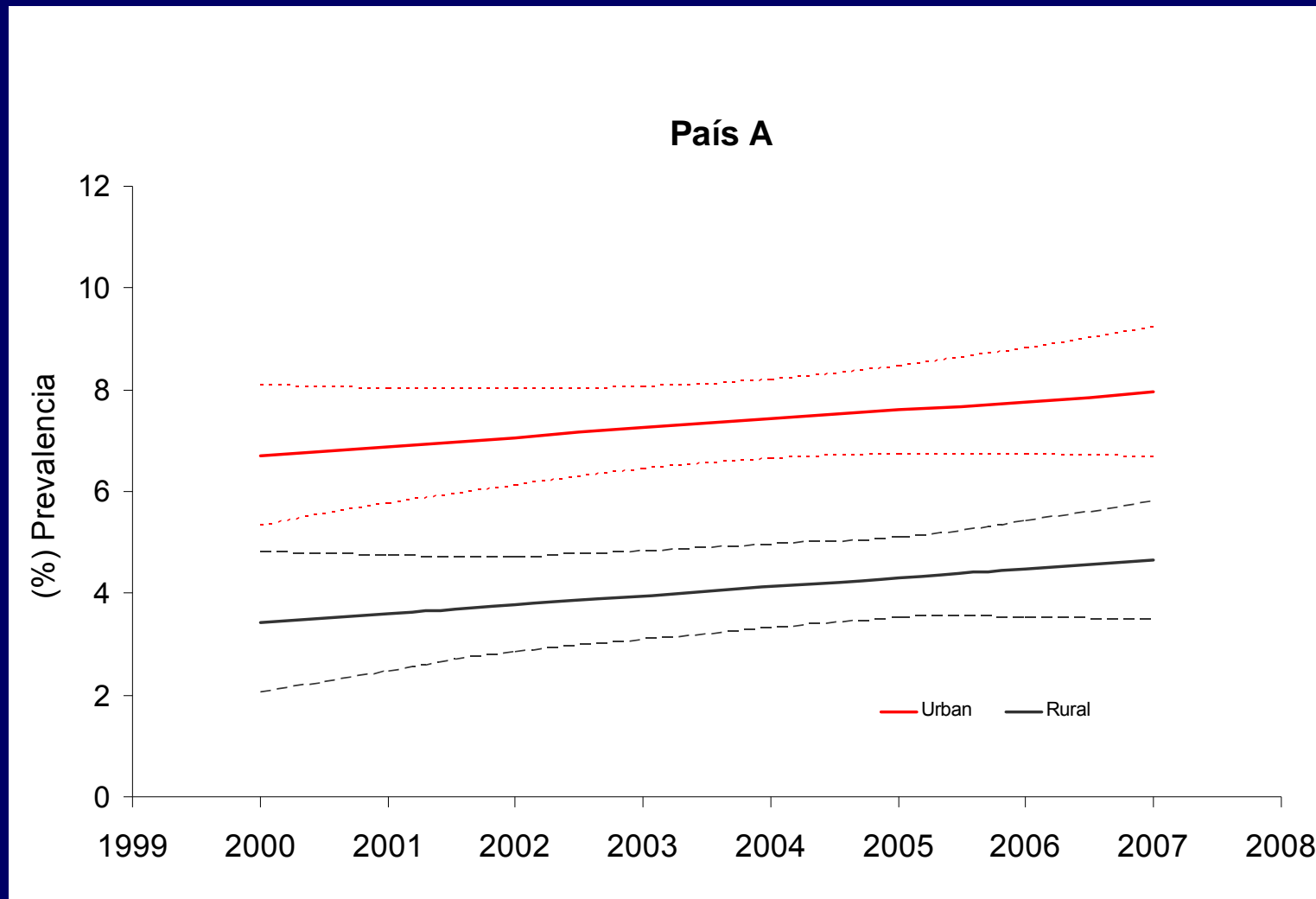
Métodos aproximación de tendencia de incidencia en la población

- Método 1: Tendencia de prevalencia en adultos jóvenes (15-24 años)
 - Utilizado como representación para tendencia de incidencia en la población general ya que las infecciones prevalentes son probables infecciones recientes en este grupo
 - Sesgo de selección: Las infecciones de VIH en la población entre 15 y 24 años puede no reflejar a las nuevas infecciones en el país
- Método 2: Modelaje matemático
 - Fácil de usar y de bajo costo
 - Requiere tomar en cuenta la mortalidad, datos que no está siempre disponible.

Métodos de aproximación de tendencia de incidencia en la población

- **Método 3: encuestas de laboratorio**
 - Simples, rápidos, bajo costo (aplicados a VIH+ solamente).
 - Sobre estimación de incidencia por estudiar a VIH+ (progresores lentos) quienes no clasifican como infecciones recientes para encuesta ya que han estado infectados por muchos años.
- **Método 4: encuestas de cohorte**
 - “Estándar Oro” para medir incidencia
 - Costoso, difícil de implementar

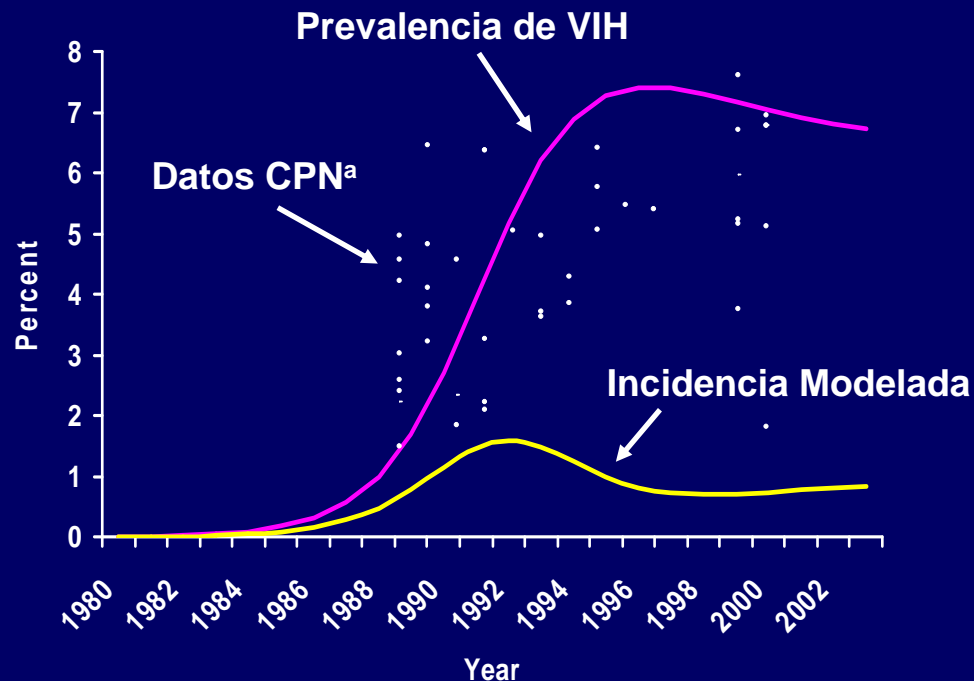
Método 1: Tendencias de prevalencia de VIH en mujeres jóvenes de 15-24 años



Método 2: Modelos matemáticos

Paquete de Estimaciones y Proyecciones (EPP) y Spectrum

Prevalencia de VIH e incidencia en el País



ª No se han mostrado todos los puntos de información

Métodos:

- Uso de información de vigilancia centinela en CPN
- Ajuste de la curva de prevalencia utilizando información de las encuestas de población
- Sobrevivientes de VIH = 11 años
- Ajuste para efecto TARV en sobrevivientes

Incidencia =

$$VIH_{\text{pos}(t)} - [VIH_{\text{pos}(t-1)} - \text{Decesos}_{(t-1,t)}]$$

Nuevo modelo utilizando información de encuestas (Hallett 2008, 2010)

- Un método matemático para estimar la incidencia de dos encuestas transversales de prevalencia de VIH basadas en un principio de cohorte sintético
 - En donde individuos de **a años** (por ejemplo: 15-19) en la primera encuesta serán representados por individuos de **a + 5 años** (por ejemplo: 20-24) en la segunda encuesta, en la cual el intervalo entre las encuestas es de 5 años (aunque las encuestas no incluyan a las mismas personas)
 - El cambio en la prevalencia en individuos de 15-19 años en la primera encuesta y en individuos de 20-24 años en la segunda encuesta puede ser atribuido a la incidencia de la infección y a muerte por SIDA
 - El incremento de TARV es tomado en cuenta para el modelo.
 - No cuenta para inmigrantes – ni es ideal para poblaciones móviles

Modelo de incidencia de Hallett*

- Insumos requeridos:
 - Información de prevalencia de VIH por cohorte de edad en la primera encuesta (10-14, 15-19, 20-24,...45-49)
 - Información de prevalencia de VIH por cohorte de edad en la segunda encuesta (15-19, 20-24, ...50-54)
 - Tamaño de población por grupos según su edad
 - Índices de mortalidad por VIH (EPP/Spectrum de mortalidad)
 - Número de tratamientos por año

**Reportado en Hallett et al, AIDS 2010*

Modelo Hallett: Índices de incidencia por país

País [índice de prevalencia]	Incidencia 1,000 años persona	IC 95%	Índice de incidencia proporcional (5 años)
Tanzania [7.0%], 2004-2008	3.37	1.52, 6.42	0.44*
Zambia [15.6%] 2002-2007	11.22	6.6, 16.5	0.63
Mali [1.2%] 2001-2006	1.14	0.23, 2.65	0.59
Nigeria [0.7%], 2002-2006	0.58	0.01, 2.14	0.47
República Dominicana [0.8%] 2002-2007	0.49	0.13, 1.04	0.44*

*Descenso significativo

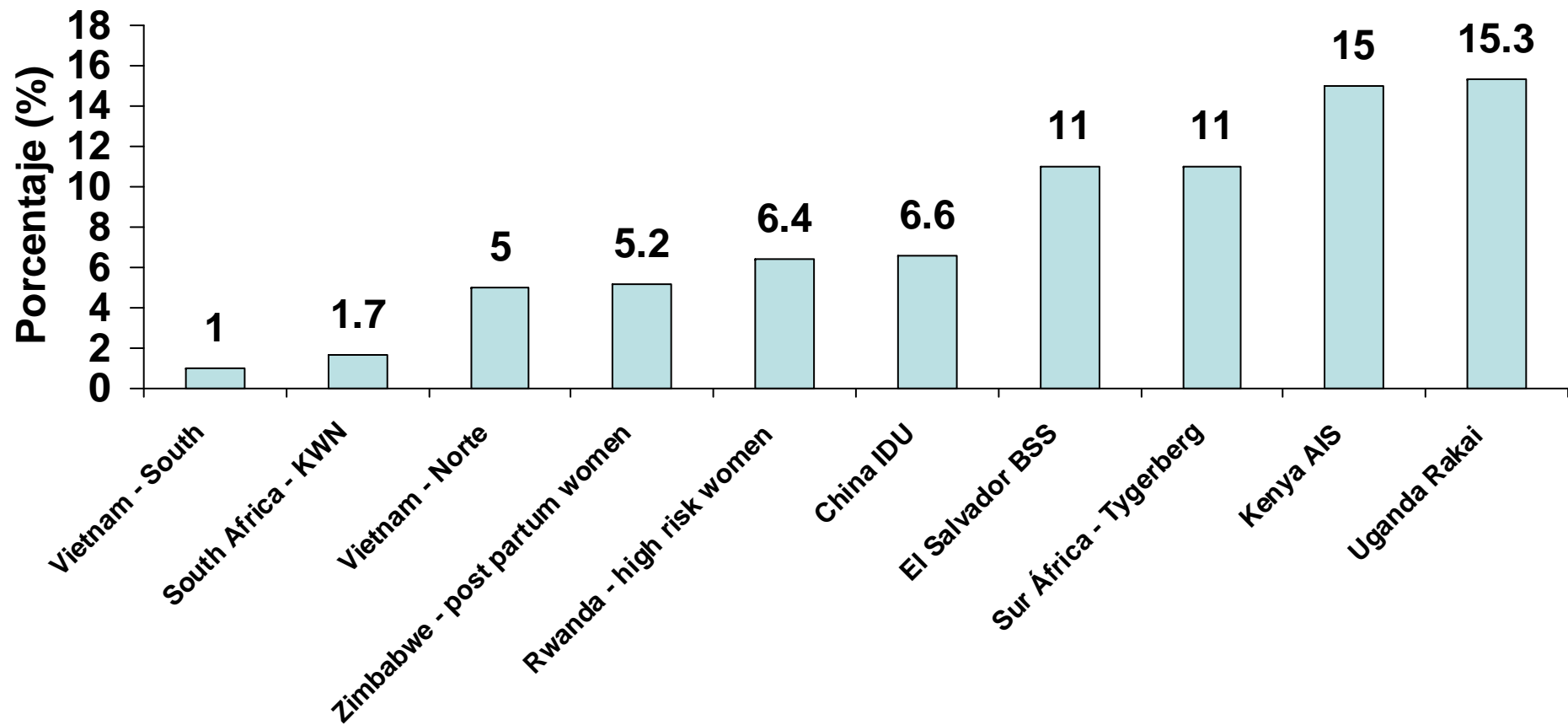
Método 3: Incidencia derivada del estudio

- En que partes del mundo se ha aplicado el BED para vigilancia de incidencia?
 - Vigilancia centinela
 - Etiopía, Zimbabwe, China, Camboya, Tailandia, Costa de Marfil, Botswana, Sur África, Zambia, Mozambique
 - Encuestas basadas en población
 - Uganda, Kenia, Sur África
 - Encuestas de comportamiento
 - Centroamérica, Rusia, Brasil, Bolivia
 - Sistemas de reporte de casos de VIH
 - Estados Unidos
 - ¿Puede cada uno de estos métodos producir un estimado nacional de incidencia?

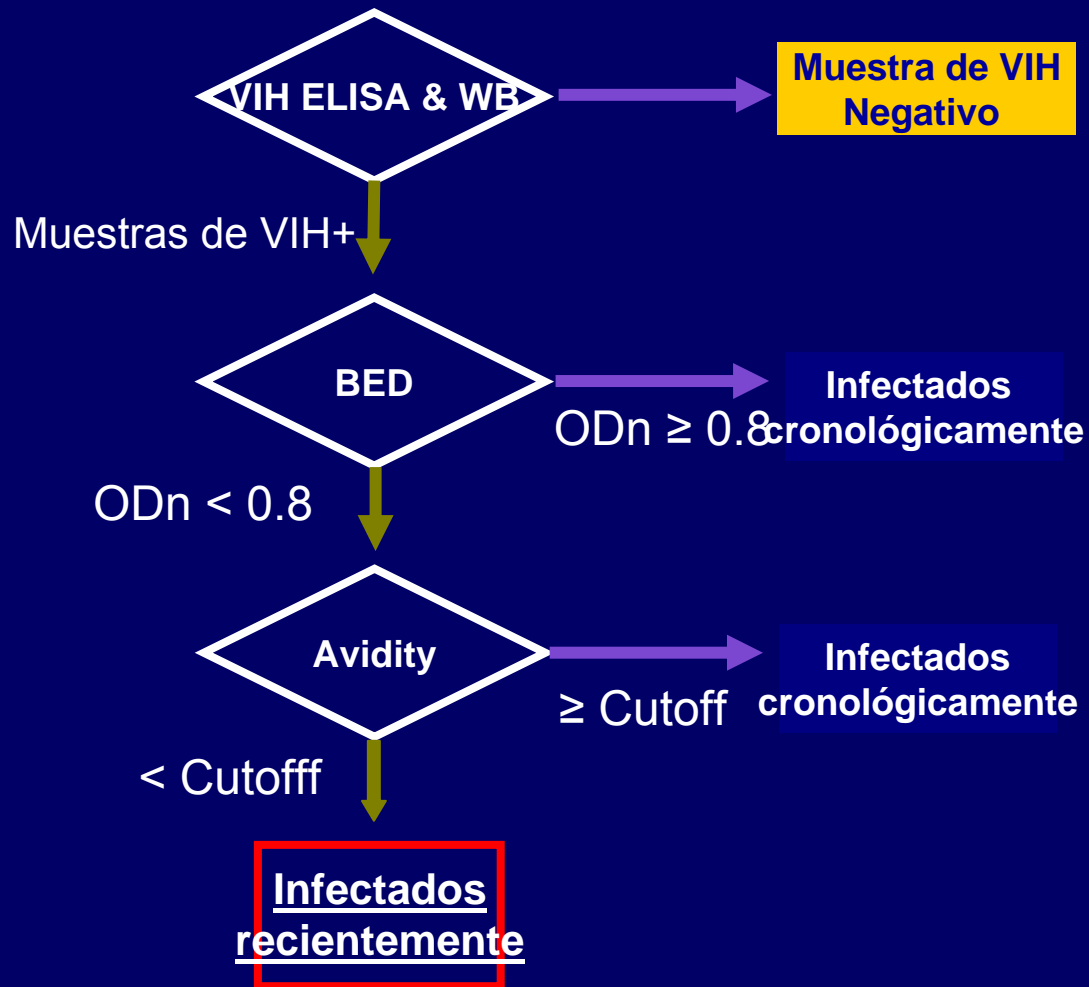
¿Como se ha realizado el BED?

- Comparado con modelos de incidencia matemática, la diferencia en los índices de incidencia es ~2-4 x más altos que los índices modelados
 - La sobre estimación parece ser más alta en África comparada con Asia.
- Posible razón para la clasificación errónea:
 - Pacientes en terapia antirretroviral (>10%)
 - Bajo conteo de células CD4 (>10%)
 - Total LgG elevado y co-infecciones
 - Almacenaje de especímenes y condiciones para la prueba
 - Seroconversión incorrecta (baja seroconversión = incidencia más alta)
 - Estado de la epidemia
- Hasta que encontremos estudios más específicos, los países deben calibrar sus estimados de incidencia aplicando un factor de ajuste
 - Este factor de ajuste (índice falso-reciente) es incorporado en la formula de incidencia para un estimado mejorado
 - La triangulación recomendada derivada del ensayo con otras medidas de incidencia (por ejemplo: modelos de incidencia matemática, cohortes) para confirmar resultados.

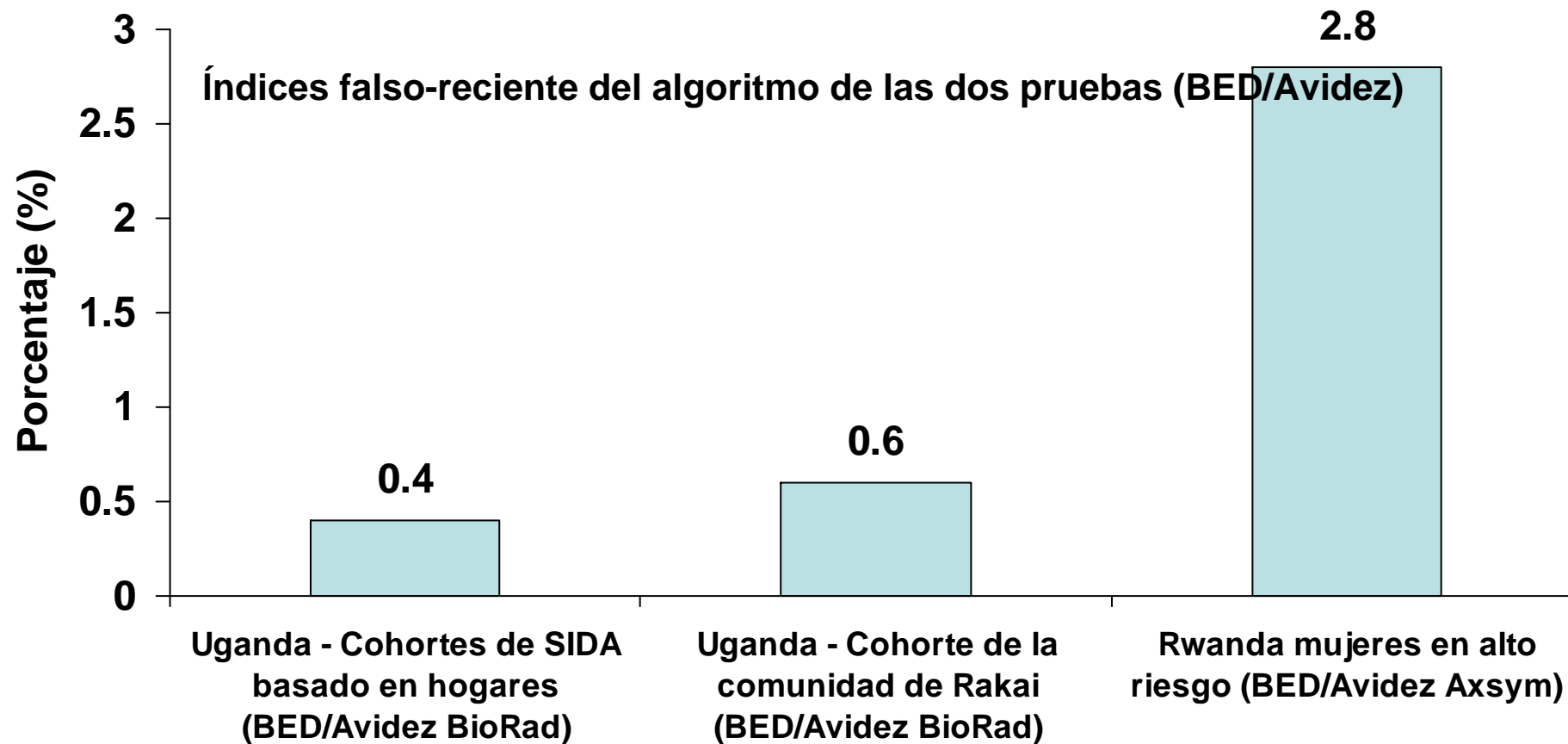
El índice BED falso reciente varía según escenario



Algoritmos de dos pruebas para estimación de incidencia



¿Es más efectivo el algoritmo de las dos pruebas que el BED por si mismo?



Estimando un índice falso-reciente (IF) local

- Estimar un IF local es esencial para todos los estudios de incidencia con un error esperado $> 1\%$
- El IF local deberá ser calculado por lo menos cada 5 años para tomar en cuenta los cambios en la epidemia a través del tiempo
- ¿Cuándo es el IF demasiado alto para ser utilizado?
 - Si el IF es $>10\%$, considere no aplicar el estudio de incidencia para estimar la incidencia en la población hasta que estén disponibles las mejoras a los estudios ($IF < 2\%$)

¿Como estimar el índice falso reciente?

- Dos acercamiento para estimar el IF local
 - Usar un IF calculado previamente en una población similar a la que usted está aplicando el estudio de estimación de incidencia
 - Estimar el IF en una muestra grande de sangre de especímenes representativos de la población en la cual será aplicado el estudio de incidencia.
 - Encuestas transversales de personas viviendo con VIH/SIDA
 - Muestra nacional de personas infectadas con VIH enroladas en clínicas de TARV
 - Casos documentados de infecciones de largo plazo identificadas en estudios de cohortes prospectivas

¿Como estimar el índice falso reciente?

- Exclusión de TARV
 - Debido a la clasificación errónea substancial de pacientes en TARV, el IF se debería estimar en poblaciones en las que el uso de TARV pueda ser medido y excluido de la muestra.
 - Sin embargo, la muestra en la que se ha estimado la incidencia también debería planificar, medir y excluir TARV para ser comparable a la muestra de IF
 - ¿Es el uso de la medida TARV factible en su escenario?

¿Que formula de incidencia utilizar?

- Existe un número de formulas disponibles para estimar incidencia:
 - Jannsen 1998 (sin ajustar)
 - McDougal 2006 (ajustada)
 - Hargrove 2008 (ajustada)
 - McWalter 2010 (ajustada)
- ¿Que fórmula se debería utilizar?
 - No existen diferencias estadísticas entre la variedad de formulas ajustadas. La fórmula más actualizada (más simple) es la McWalter's y actualmente recomendada por el grupo de trabajo de incidencia de VIH de la OMS

McWalter 2010 – Índice de incidencia Ajustado

$$I_r = \frac{R - \varepsilon P}{(1 - \varepsilon) \omega N}$$

En dónde: N es el número de individuos VIH negativos del estudio, P es el número de individuos VIH positivos en el estudio, y R es el número de individuos clasificados como recientes en el estudio, ω es el periodo de ventana de la prueba especificado en años, y ε es el índice falso-reciente (IF) del estudio

Nuevas herramientas par el cálculo de incidencia

Incidence Calculator		Inputs	Outputs
Calculates point estimate and confidence intervals for Incidence and Annual Risk of Infection			
TRI/Assay Characteristics			
Estimated Mean Window Period (days)		155	
CoV (Coefficient of Variation) of Mean Window Period Estimate		10.0%	
Estimated FPR (False Positive Rate = 1 minus specificity)		3.0%	
CoV of FPR Estimate		25.0%	
Sample Counts			
HIV negative		10000	
HIV positive		1000	
TRI positive (i.e. classified recent)		100	
Total sample size		11000	
Estimated Incidence			
Instantaneous incidence (95% Confidence Interval)		1.70%	(1.04% - 2.36%)
CoV of incidence		19.84%	
Annual Risk of Infection (95% Confidence Interval)		1.69%	(1.03% - 2.33%)

Disponibile en: <http://www0.sun.ac.za/sacema/collaboration/ABIE/>

Ejemplos actividades de incidencia El Salvador

Métodos

- Cálculo de incidencia en hombres que tienen sexo con hombres usando BED
- Comparación de encuestas disponibles HSH en San Salvador para explicar hallazgos

Estudio	Año	Muestreo	Tamaño muestra	Marcad. biológicos	Cuestionario
Multicéntrico	2003	Conveniencia	357	Si	Cara-cara
PASMO	2004	Conglomerados	269	No	Cara-cara
PASMO	2007	RDS	293	No	Cara-cara
ECVC	2008	RDS	613	Si	ACASI
MEGAS	2005, 2006, 2007				

Métodos

- Presentación de datos preliminares, diseño diferente de encuestas hace difícil comparación
- No pruebas de significancia estadística
- Indicadores:
 - Prevalencias VIH y sífilis
 - Incidencia: BED para VIH, RPR>1:8 para sífilis
 - Comportamiento (uso consistente de condón, uso de condón última vez, vender/comprar sexo, parejas múltiples, uso de drogas, sexo insertivo/receptivo, prueba de VIH) estratificados por orientación sexual y edad
 - Diferencias en tiempos de reporte (consistencia condón último mes versus último año)

Índice falso reciente - ELS

- 611 muestras de personas con VIH
- 150 con infección mayor de 12 meses no expuestas a terapia anti-retroviral
- 11% (95% CI 7.2, 15.4), se clasificaron erróneamente como recientes
- Los resultados de BED se corrigieron por este índice

Incidencia VIH-1 en HSH con la prueba de BED por grupo de edad, ELS ECVC, 2008

Poblacion^a	VIH + (N)	VIH+ disponibles N (%)	Recientes N (%)	Incidencia anual BED VIH-1 (95% CI)^b
18-24 años (n=430)	36	35	13	10.1 (4.6, 15.61)
25-34 años (n=195)	27	21	4	4.2 (0.1, 8.3)
35+ años (n=85)	14	8	0	0
Total San Salvador	77	64	17	7.0 (3.7, 10.3)

a. Tamano de muestra basado en las muestras con prueba de VIH de San Salvador

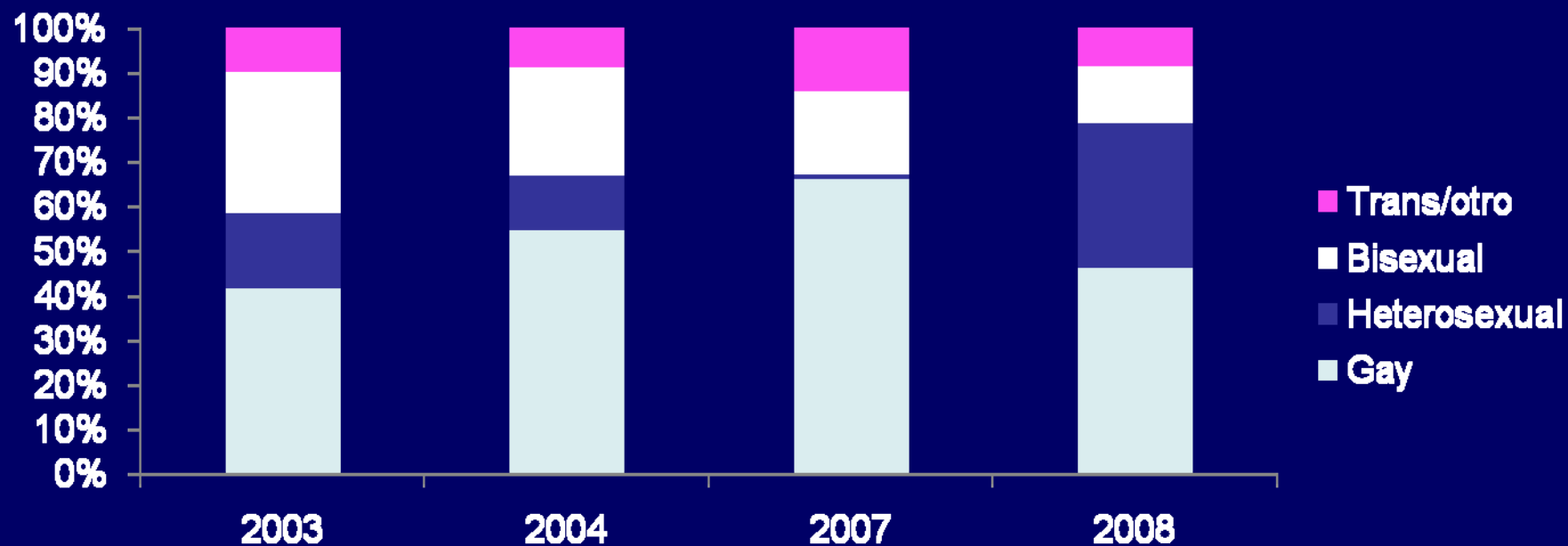
^bAjustado por un ϵ determinado localmente de 11%.

Triangulación de datos

Porque la alta incidencia de VIH
en jóvenes HSH?

Descripción de los participantes HSH El Salvador 2003-2008

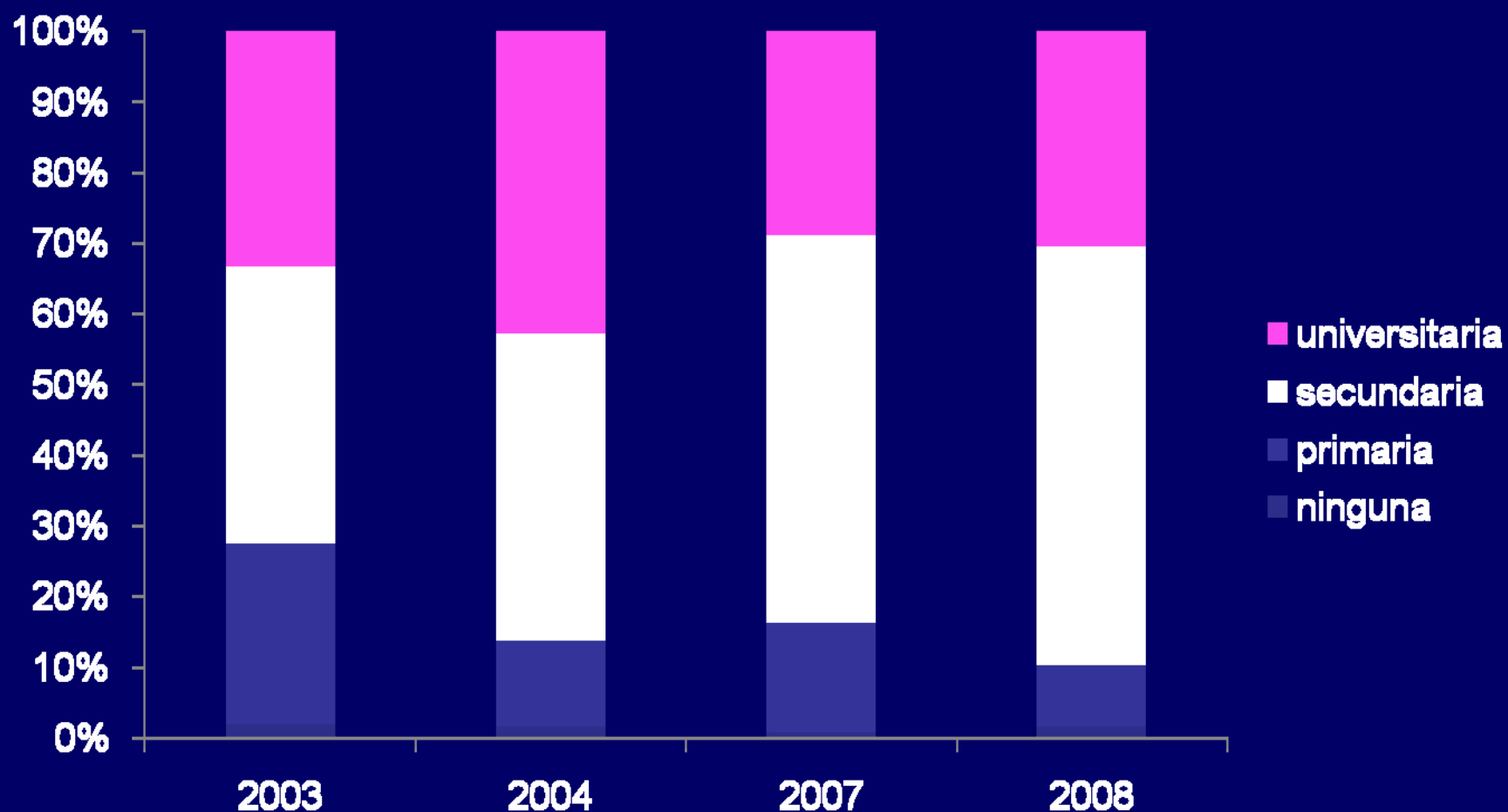
Autoidentificación sexual



	2003	2004	2007	2008
Edad mediana	24	23	25	23

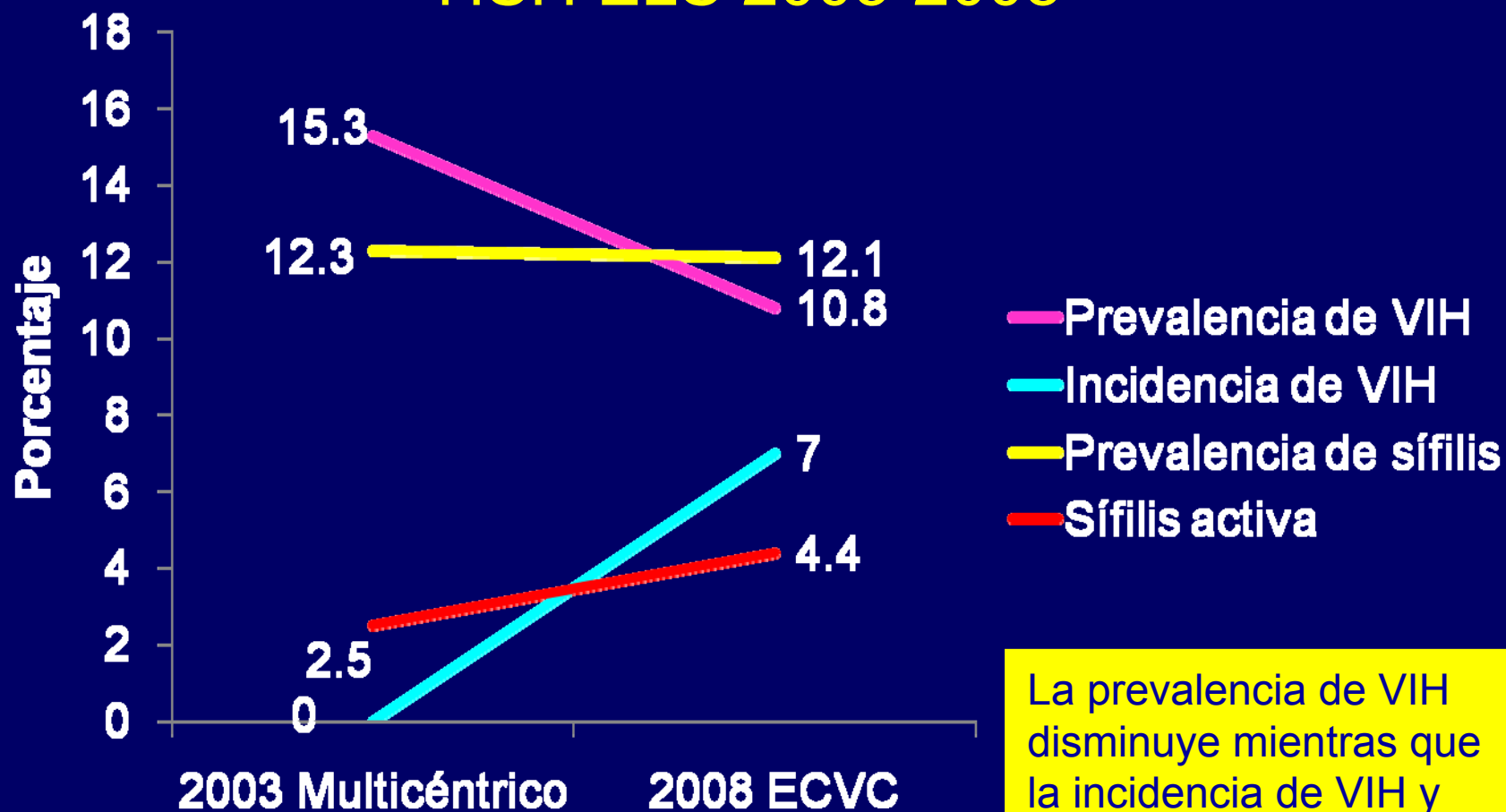
Descripción de los participantes HSH El Salvador 2003-2008

Nivel educativo



Tendencias de prevalencia e incidencia de VIH y sífilis

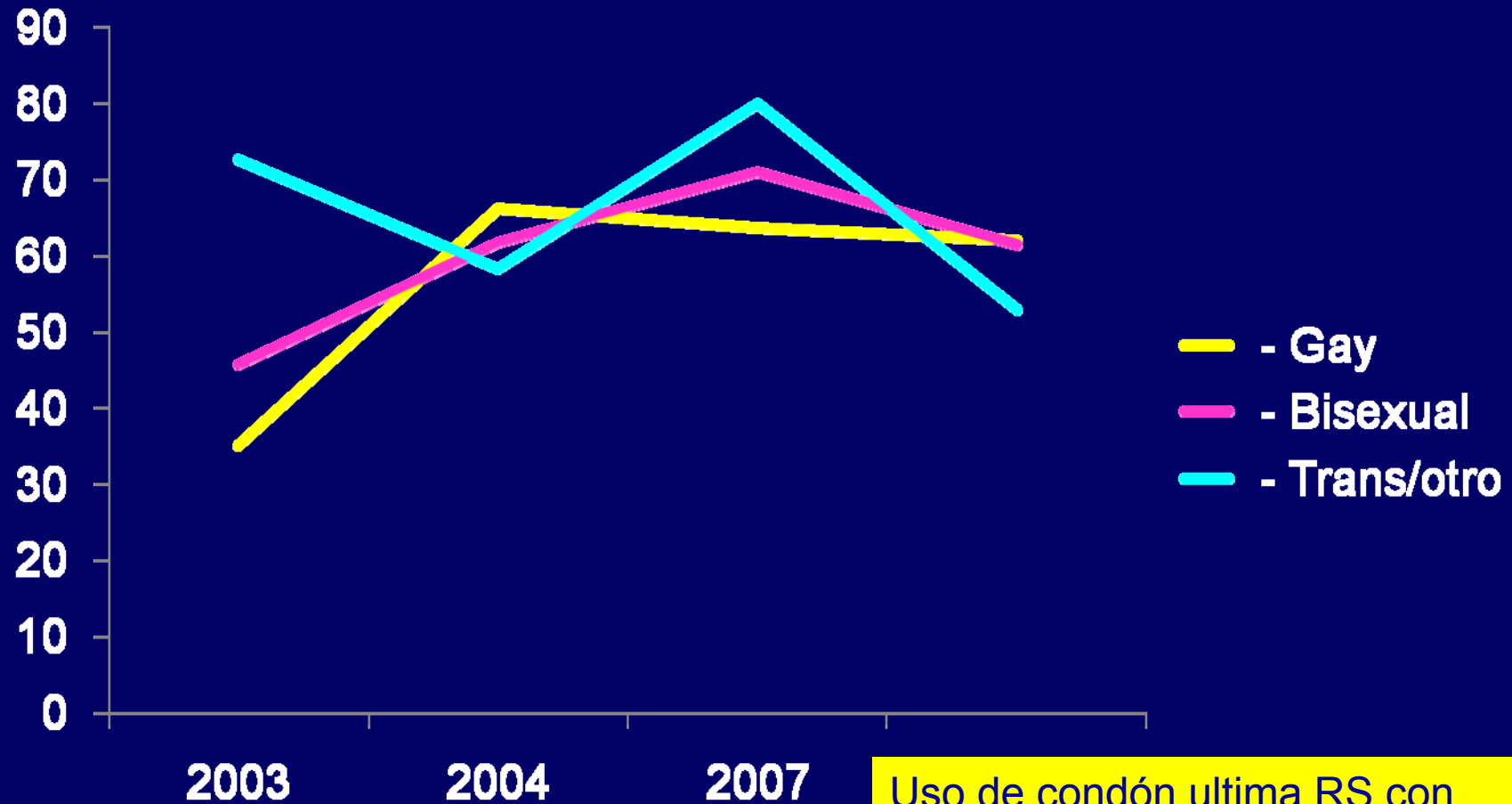
HSH ELS 2003-2008



La prevalencia de VIH disminuye mientras que la incidencia de VIH y sífilis aumenta

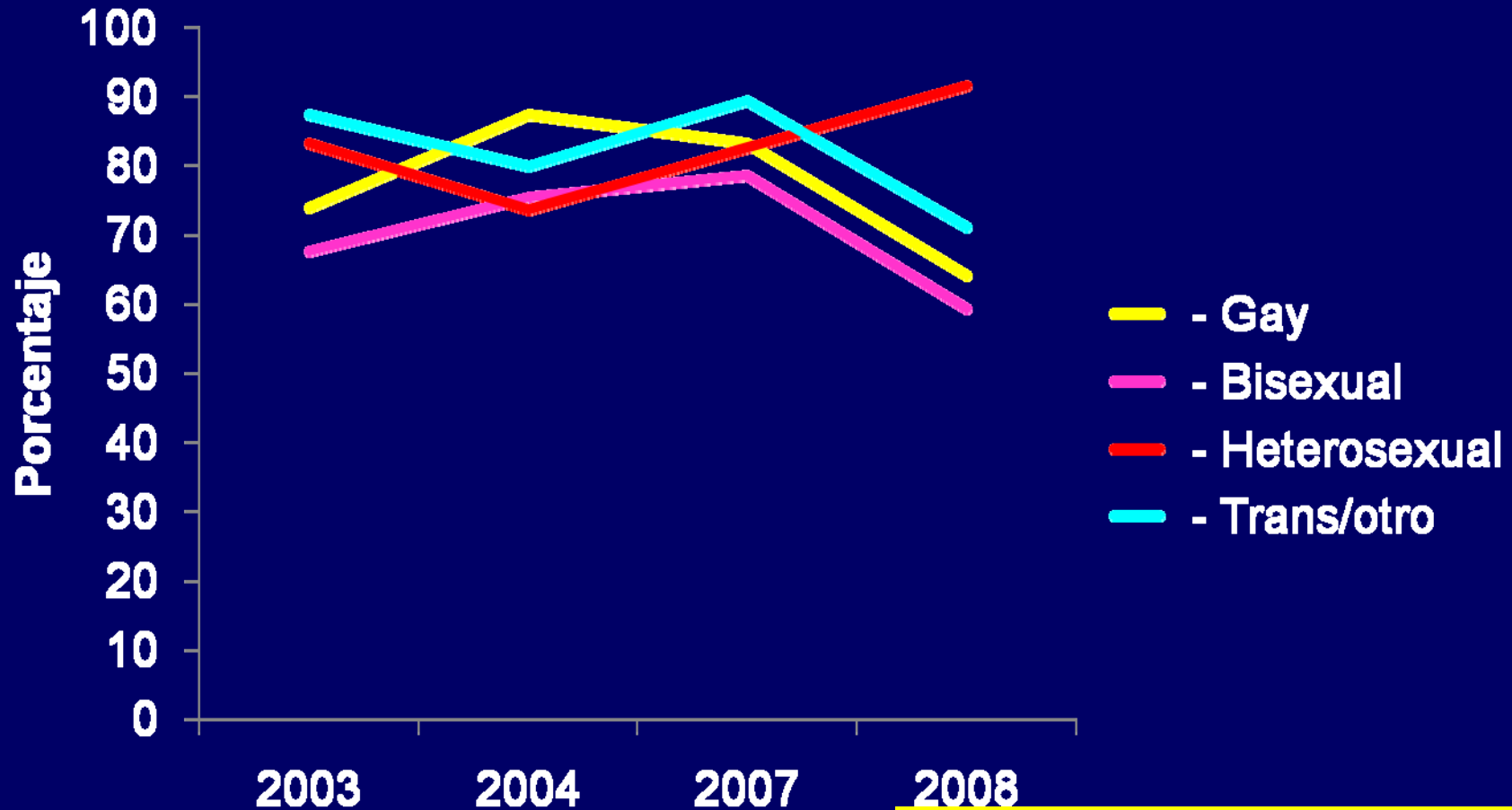
Indicadores de comportamiento
estratificados por orientación sexual y
grupos de edad

Uso de condón ultima relación sexual pareja estable por orientación sexual, HSH ELS 2003-2008



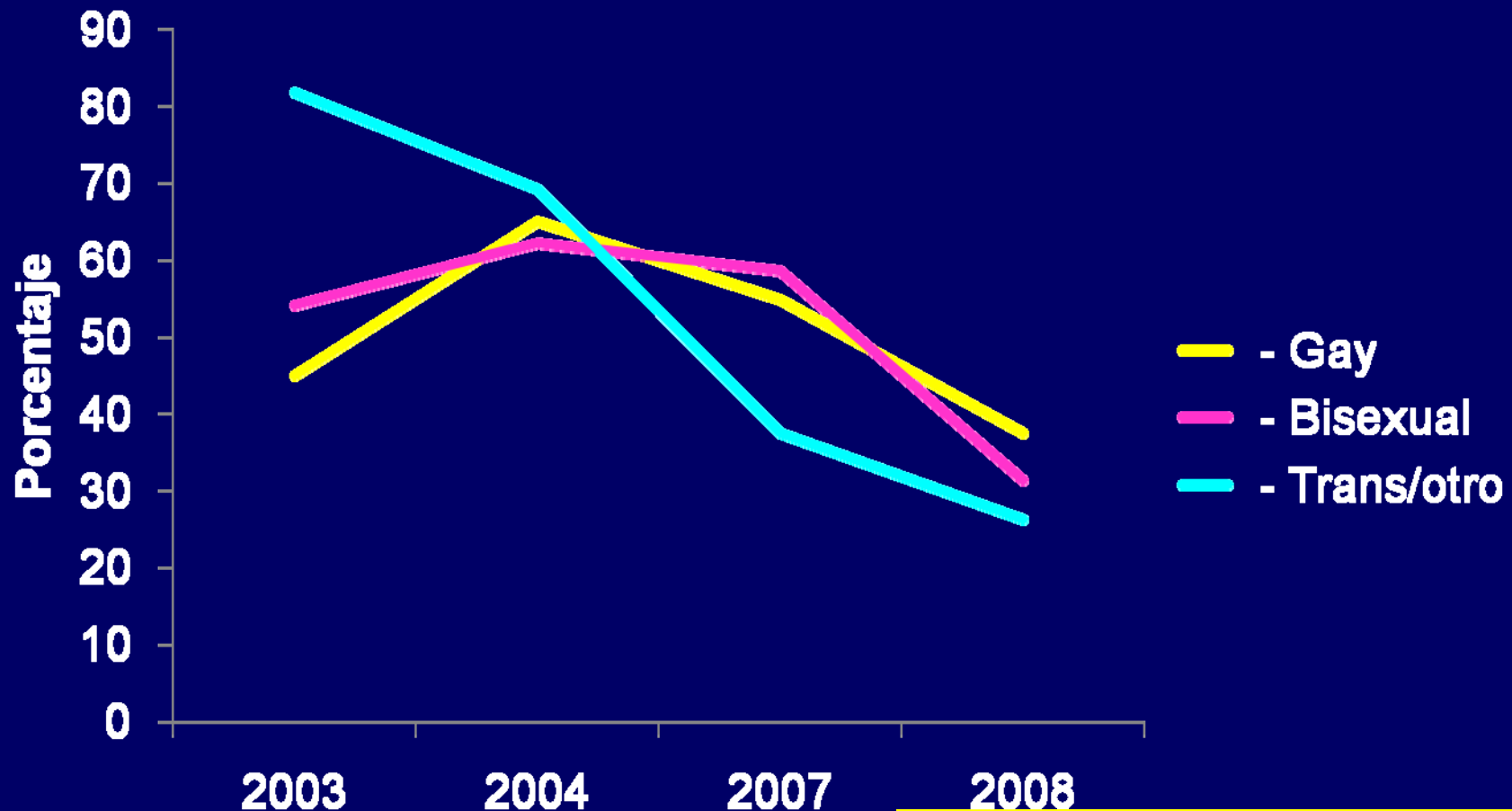
Uso de condón ultima RS con pareja estable se ha mantenido alrededor del 60%

Uso de condón ultima relación sexual pareja casual por orientación sexual, HSH ELS 2003-2008



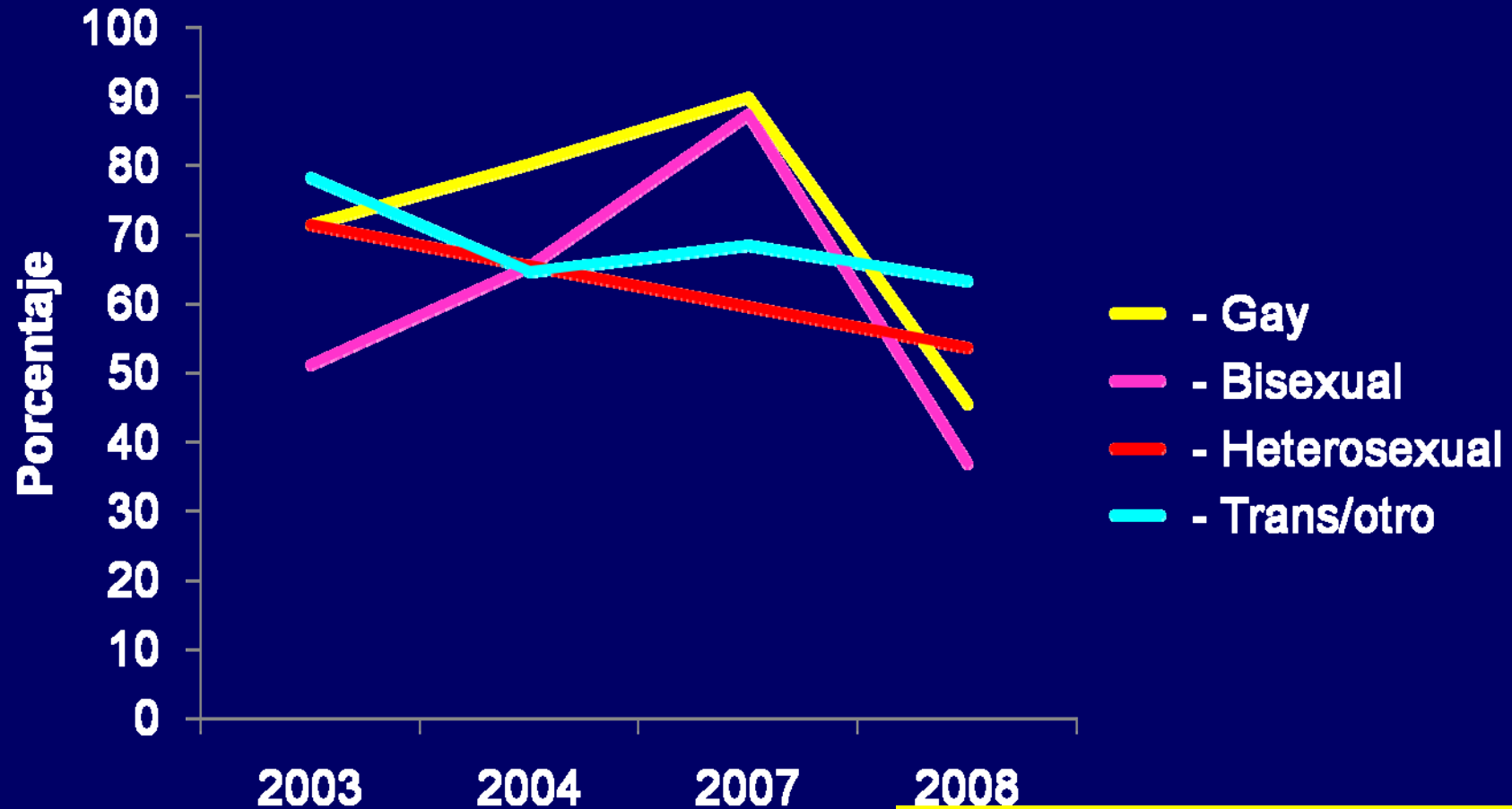
Uso de condón ultima RS con pareja casual se ha mantenido alrededor del 75%

Uso consistente de condón pareja estable por orientación sexual, HSH ELS 2003-2008



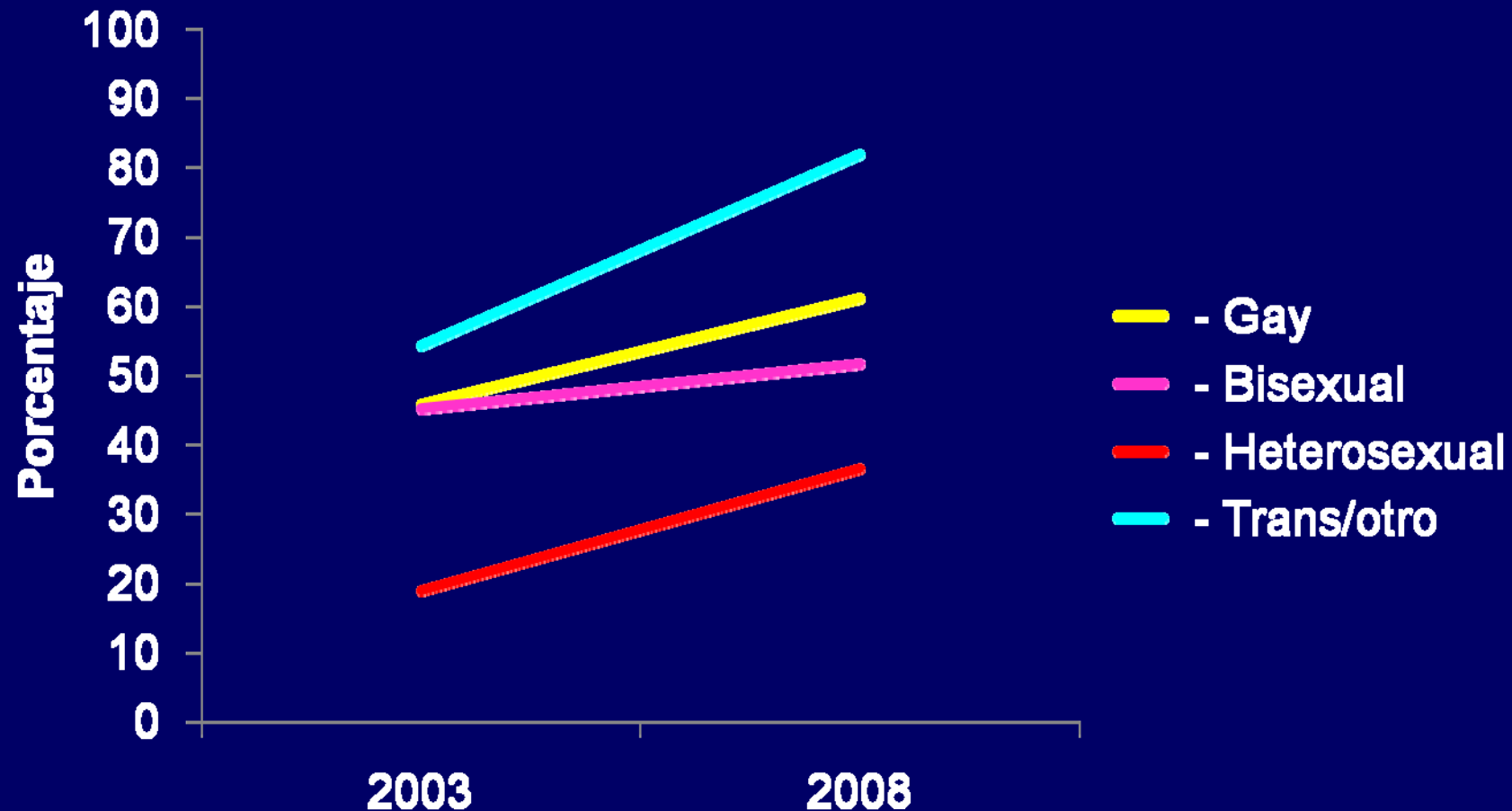
Uso consistente de condón pareja estable, aparente disminución

Uso consistente de condón pareja casual por orientación sexual, HSH ELS 2003-2008



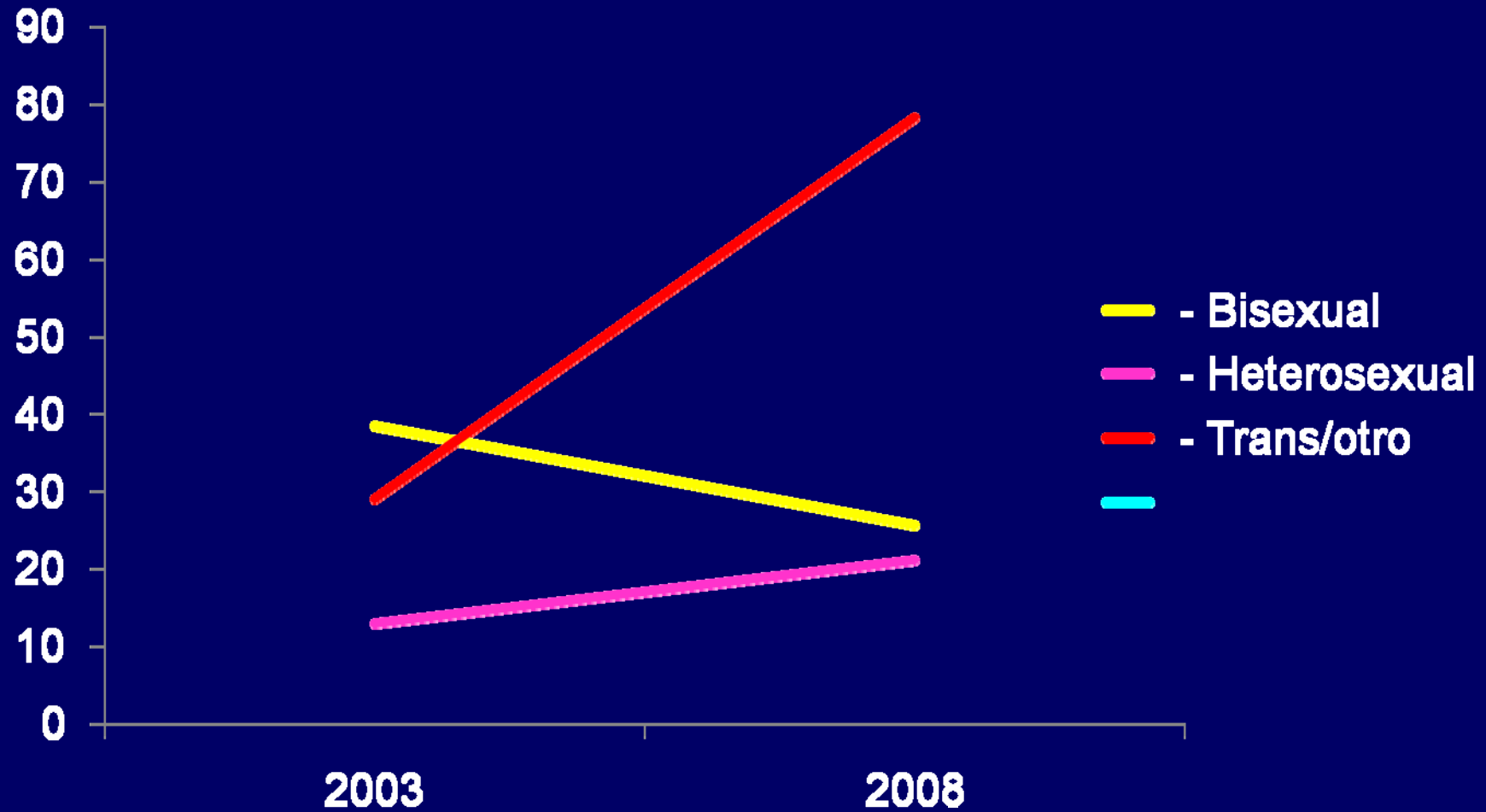
Tendencia menos clara de uso consistente con pareja casual pero últimos valores en ~45%

Acceso pruebas VIH ultimo año, por orientación sexual HSH ELS 2003-2008



Incremento modesto en acceso a prueba del 2003 al 2008

Uso de drogas, por orientación sexual HSH ELS 2003-2008



Incremento en uso de drogas
en grupo Trans

Otros indicadores

- No hay cambios evidentes en sexo insertivo versus receptivo
- No hay aumento en comprar/vender sexo
- No hay aumento en reportes de parejas múltiples
- Se mantiene la proporción que tiene sexo con hombres y mujeres

Usos de la información

- Compartir con autoridades y donantes
- Discutir prioridades actuales y necesidades según los datos (inversión en prevención para HSH es menor al 3%)
- Evaluar intervenciones existentes
- Elaborar plan estratégico nacional

Desarrollo de nuevos estudios en CDC

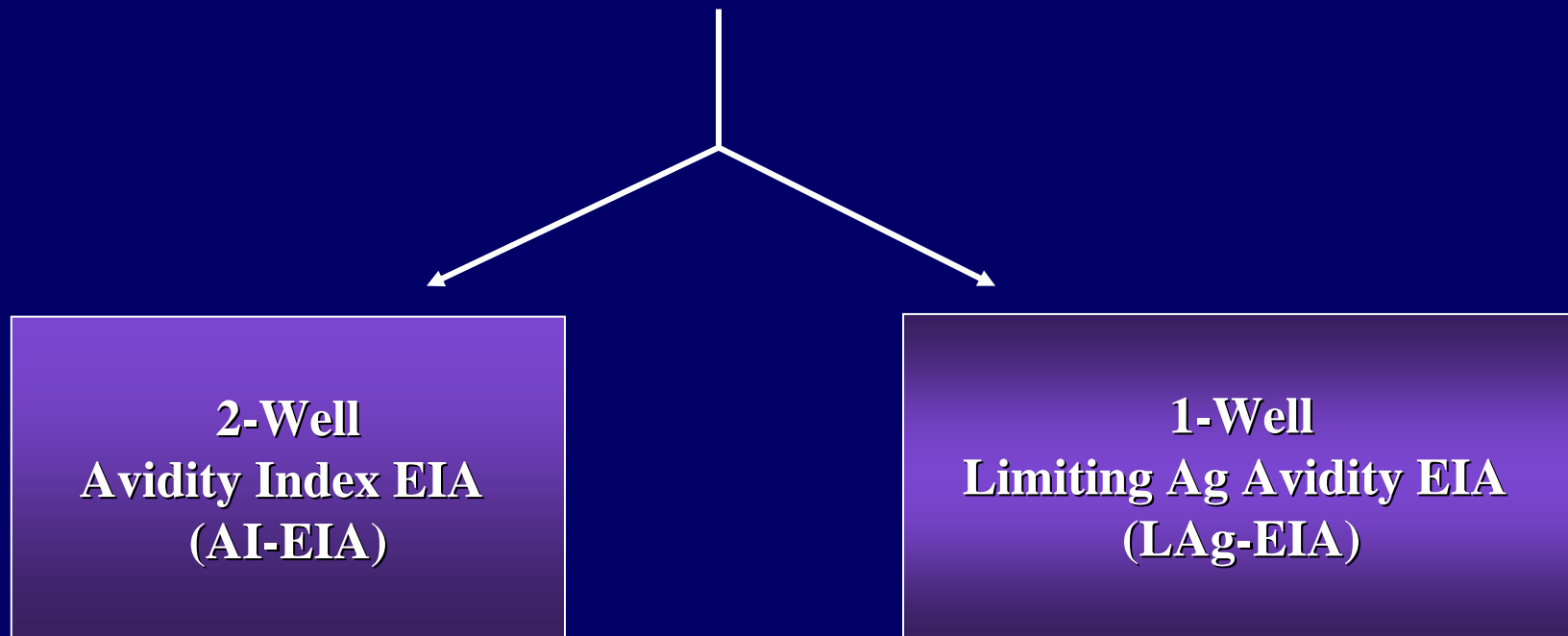
Avidez de anticuerpos

- Medida de la fuerza de unión de los anticuerpos
- Es bajo en la infección temprana e incrementa después de la seroconversión (baja avidéz ≈ infección reciente)
- Se puede medir de forma sencilla con ELISA de dos pozos usando el índice de avidéz y un ELISA de un pozo usando valores de densidad óptica

Estudios basados en Aidez – ¿Que hay disponible actualmente?

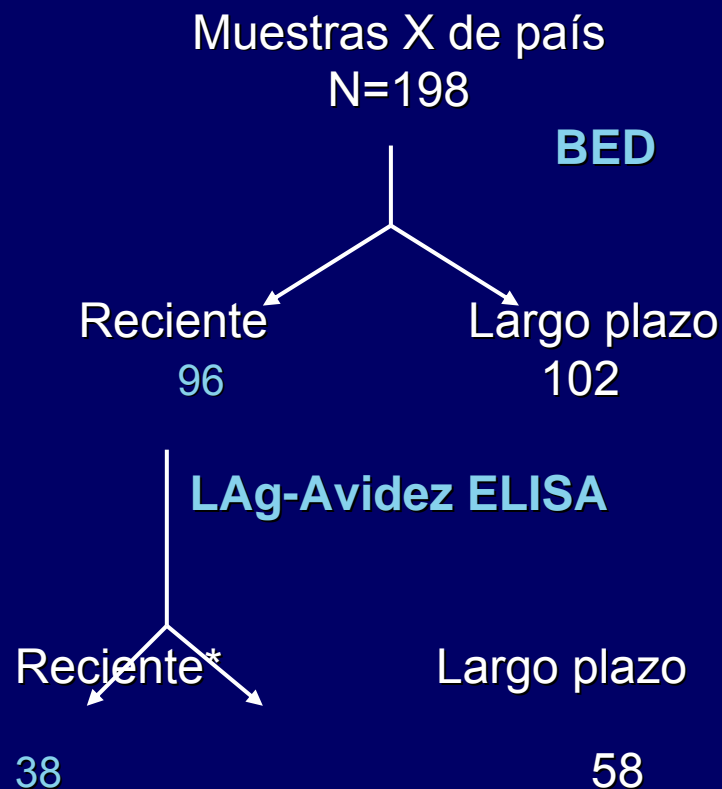
- Los estudios actuales de Aidez están basados en versiones modificadas de estudios comerciales de diagnóstico de VIH.
 - Aidez basado en el Abbott AxSYM VIH 1/2/gO (Suligo 2007)
 - Aidez basado en el anti-VIH-1 y -2 estudio VITROS ECi (Diagnóstico Ortoclínico) (Chawla 2008)
 - Aidez basado en el BioRad VIH 1/2+O ELISA
- Desventajas de los estudios de aidez actuales
 - Todos están basados en antígenos sub-tipo B
 - Ninguno está calibrado (período de ventana) y no tienen estudios de validación
 - Si el estudio de diagnóstico comercial es retirado del mercado, la modificación de la aidez quedará desactualizada
- Se necesita una prueba de aidez para varios subtipos que sea desarrollado con el único propósito de estimar incidencia

El nuevo estudio de Aidez de CDC Usando Antígenos rIDR-M (*“Wei et al, AIDS Research and Human Retroviruses 2010”*)

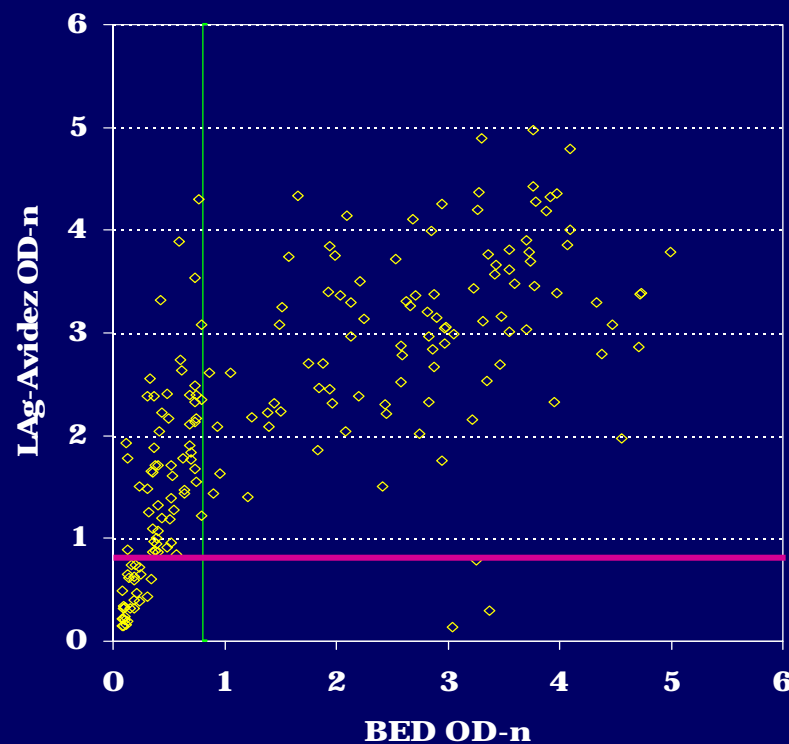


- Uso de antígenos multi-subtipo
- Fácil de reproducir
- Desarrollado para propósitos de estimación de incidencia

Algoritmo de dos pruebas: Información preliminar



Correlación de dos estudios



Con solo el BED la incidencia es de 2.3%. Con el algoritmo BED + ELISA LAg Avidez usando un corte de 0.8, la incidencia es de 1.0%

Siguientes pasos: Aplicación

- Datos preliminares muestran que los nuevos estudios de afección son más específicos que el estudio BED
- Aumento de producción de placas (método casero) para correr un número grande de muestras para validar y calibrar el método
- Determinación del periodo de ventana y cut-off para cada prueba
- Estandarizar procedimientos para minimizar variaciones en las pruebas (intra e inter)
- Transferencia de tecnología a compañías para la producción comercial de kits (para fines de 2010)

Conclusiones

- Nuevos metodos para la detección de infecciones recientes estan en desarrollo
- Combinar dos métodos diferentes basados en principios diferentes mejora el valor predictivo positivo y la precisión de las estimaciones de incidencia
- Requerimientos actuales para estimaciones derivadas de las pruebas disponibles
 - Estimación de IF para calibrar los estimados de incidencia
 - Medir y excluir el uso de TARV en la población

Conclusiones

- Los estudios deben tener tamaños de muestra apropiados para estimación de incidencia y análisis de tendencias
- Triangulación de múltiples fuentes para llegar a un estimado de incidencia con mayor “evidencia” para la población

Gracias.

Consideraciones del tamaño de la muestra para estimar la incidencia basada en estudio

Cálculo de la potencia para detectar tendencia en la incidencia a través del tiempo

		Approximate T (Total to be Screened at Each Time Period) for 80% Power				
		True Incidence Ratio (I_2 / I_1)				
		0.5	0.6	0.7	0.8	0.9
Simulation Type	True Baseline Incidence (I_1) per 100 PY					
(1) BED at Baseline and Endline, no Error	0.25	48800	81700	>100000	>100000	>100000
	0.5	24400	40700	76700	>100000	>100000
	1	12600	20400	38300	91500	>100000
	1.5	8200	13800	25800	61100	>100000
	2	6100	10100	19300	45800	>100000
(2) BED at Baseline and Endline, $e=0.0517$	0.25	>100000	>100000	>100000	>100000	>100000
	0.5	>100000	>100000	>100000	>100000	>100000
	1	37200	57300	>100000	>100000	>100000
	1.5	18100	29500	53100	>100000	>100000
	2	12500	19100	34200	78200	>100000

En resumen, necesitaremos tener un tamaño de muestra de 37.200 en los dos puntos de tiempo para alcanzar una potencia del 80% para detectar un 50% de disminución en la incidencia, asumiendo que la base de incidencia es del 1.0%, la prevalencia de VIH es de 10%, y el IE es de 0.0517. **Es factible obtener estos tamaños de muestra en su país?**

Calculo del tamaño de la muestra para estudio Epsilon

Expected Frequency (%)	Worst Acceptable (1/2 width of the desired confidence interval) (%)	Lower 95% Confidence Interval (%)	Upper 95% Confidence Interval (%)	Z-score	Sample Size (infinite population)
1.000%	0.500%	0.500%	1.500%	1.96	1521
1.000%	0.750%	0.250%	1.750%	1.96	676
1.000%	1.000%	0.000%	2.000%	1.96	380
2.000%	0.500%	1.500%	2.500%	1.96	3012
2.000%	0.750%	1.250%	2.750%	1.96	1339
2.000%	1.000%	1.000%	3.000%	1.96	753
3.000%	1.000%	2.000%	4.000%	1.96	1118
3.000%	2.000%	1.000%	5.000%	1.96	279
3.000%	3.000%	0.000%	6.000%	1.96	124
4.000%	1.000%	3.000%	5.000%	1.96	1475
4.000%	2.000%	2.000%	6.000%	1.96	369
4.000%	3.000%	1.000%	7.000%	1.96	164
5.000%	1.000%	4.000%	6.000%	1.96	1825
5.000%	2.000%	3.000%	7.000%	1.96	456
5.000%	3.000%	2.000%	8.000%	1.96	203
10.000%	1.000%	9.000%	11.000%	1.96	3457
10.000%	2.000%	8.000%	12.000%	1.96	864
10.000%	3.000%	7.000%	13.000%	1.96	384

Calculador para tamaño de muestra disponible en:

<http://www0.sun.ac.za/sacema/collaboration/ABIE/>

*¿Es factible obtener estos tamaños de muestra en su país?