

90
2º

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
Instituto Mexicano del Seguro Social
Centro Médico Nacional "La Raza"

I. M. S. S.

Variaciones en la definición de tiempo cero de las cohortes infectadas por VIH y su relación con la sobrevivida
Un Meta-análisis cualitativo

T E S I S

Que para obtener
Especialista en Medicina



El Título de 1998
de Medicina Interna

Presenta

DR. CARLOS OSCAR VALENCIA - CUELLAR



IMSS

Asesor de Tesis:

Dr. Moises Casarrubias Ramirez
Dr. Alberto Carlo Fratini Munari



México, D.F.

1998

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA

107092

hospital de especialidades



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Variaciones en la definición de tiempo cero de las cohortes infectadas por VIH
y su relación con la sobrevida**

Un Meta-análisis cualitativo

TESISTA: Carlos Oscar Valencia-Coéllar ¹

ASESOR DE TESIS: Moises Casarrubias Ramírez ²

¹ Hospital General Regional No. 25, Instituto Mexicano del Seguro Social

² Hospital de Especialidades Centro Médico "La RAZA", Instituto Mexicano del Seguro Social

Resumen

Objetivo. Revisar críticamente la literatura médica que aborda el estudio de factores pronósticos para sobrevida en pacientes con infección por VIH o SIDA.

Diseño de la investigación. Meta-análisis cualitativo.

Unidades de estudio. Se analizaron 17 artículos con diseño de cohortes conformadas por pacientes con diagnóstico de infección por VIH o SIDA.

Mediciones. Se utilizaron los criterios propuestos por el Departamento de Epidemiología Clínica de la Universidad de McMaster para artículos que abordan el pronóstico de la enfermedad. Estos criterios incluyen la identificación de una cohorte incipiente, descripción del patrón de referencia, grado en que se logró el seguimiento, utilización de medidas objetivas para medir el desenlace, evaluación ciega del resultado, consideración estadística de otros factores pronósticos pertinentes, estimación de la probabilidad de ocurrencia del resultado y precisión en el cálculo de la probabilidad de ocurrencia del desenlace.

Resultados principales. La calidad metodológica de los artículos fue regular, ya que 10 cumplieron con 80 % o más de los criterios considerados. No se encontró, sin embargo relación entre el grado de cumplimiento global de dichos estándares y la duración de la sobrevida en las cohortes analizadas. Sin embargo, cuando se consideró cada uno de los criterios en forma individual se identificaron tiempos de sobrevida en las cohortes que variaron dependiendo de la definición de tiempo cero con que fueron seleccionadas. Las cohortes que incluyeron únicamente pacientes con diagnóstico de infección por VIH mostraron la mayor sobrevida (Probabilidad Acumulada de Sobrevida (PAS) al año = 100 %), cuando se seleccionaron pacientes seropositivos y enfermos de SIDA, la PAS fue de 75 % al año; cuando el tiempo cero correspondió a pacientes con SIDA al momento en que se estableció el diagnóstico, la PAS a un año fue de 48 % y cuando se incluyeron únicamente pacientes enfermos de SIDA por tiempo no precisado, la PAS a un año fue de 22 %. El cumplimiento de los restantes criterios de calidad metodológica en forma individual no mostró asociación con el tiempo de sobrevida.

Conclusiones. El tiempo de sobrevida de los pacientes infectados con VIH o con SIDA presentó variaciones dependiendo de la definición de tiempo cero empleada en los estudios analizados. Estos resultados contribuyen a confirmar la importancia de establecer cohortes incipientes para los estudios que abordan el pronóstico de esta enfermedad.

Palabras clave: SIDA, Sobrevida, Pronóstico, Estudios de cohorte, Meta-análisis,
Evaluación de la literatura.

Antecedentes

La infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y su resultado el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) constituyen un grave problema de salud pública por su frecuencia, letalidad y dificultades para su prevención y control (1). Para 1994 se estimó la existencia de 17 millones de casos infectados por VIH, y se calcula que 6000 personas al día adquieren la infección (2). En la república Mexicana se reportaron 24,843 casos hasta octubre de 1995, aun cuando la estimación real al corregir por subregistro fue de 35,500 personas enfermas (3). En relación a la incidencia de la enfermedad, México ocupa el tercer lugar en América, por debajo de los Estados Unidos de Norteamérica y Brasil (4).

Un componente fundamental de la práctica médica es la formulación de juicios sobre el pronóstico de los enfermos, es decir, sobre la probabilidad de que ocurra determinado resultado en el curso clínico de una enfermedad (5-6); es importante por lo tanto identificar factores relacionados con el pronóstico de los pacientes con SIDA, ya que ello permitiría fundamentar racionalmente la toma de decisiones clínicas y el enfermo estaría en mejores condiciones de asumir sus propias decisiones. Los factores pronósticos descritos hasta el momento para muerte en el caso de SIDA son: edad, sexo, grupo étnico, año en que se estableció el diagnóstico, categoría de transmisión, número de linfocitos CD4 y modo de inicio de la enfermedad. Sin embargo, para ejemplificar la magnitud de las controversias en relación a los factores antes citados, baste mencionar las siguientes; algunos autores han concluido que mientras menor sea la edad del paciente al diagnóstico de infección por VIH/SIDA, la sobrevivida después del diagnóstico es más larga (7-18). Otros estudios, en cambio, no encontraron diferencias entre la edad y la duración de la sobrevivida (19,20). Respecto al género, se ha afirmado que el sexo masculino tiene mayor sobrevivida que el femenino (7,11,12,14), por otra parte, otras investigaciones encuentran que las mujeres sobreviven más tiempo (18,21,22); finalmente, otros autores no identificaron diferencias en este aspecto (13,19,23). En lo que se refiere al grupo étnico, algunos reportes muestran que los miembros de la raza blanca sobreviven más tiempo que los pacientes de los grupos étnicos negro o hispano (7,12,16); empero, otro estudio no identificó asociación entre raza y

tiempo de sobrevida (21). Al evaluar la categoría de transmisión, se observó mayor sobrevida con la homosexual-bisexual en algunas investigaciones (7,9,11,12), sin embargo, los adictos a drogas intravenosas sobrevivieron mayor tiempo en otros estudios (13,18) y al menos un estudio reportó mayor sobrevida en el grupo sin actividad homosexual (14).

Se ha propuesto que las controversias pueden explicarse debido a que los estudios tienen diseños diferentes, distinto grado de apego a estándares metodológicos, resultados estadísticamente inconclusos o bien, cuando el número de sujetos participantes es insuficiente (24,25). El objetivo de este trabajo fue revisar críticamente la literatura médica que aborda el estudio de factores pronósticos para sobrevida en pacientes con SIDA, utilizando como criterios de calidad los estándares metodológicos propuestos por el grupo de Epidemiología Clínica de la Universidad de McMaster para los estudios que evalúan el pronóstico (5,6).

Material y Métodos

Para revisar críticamente la literatura médica se eligió la técnica de meta-análisis cualitativo, que de acuerdo a Jeniceck se define como el método de evaluación de la información médica a partir de fuentes independientes y a través de la aplicación uniforme, general y sistemática de criterios preestablecidos de aceptabilidad a los estudios originales (26).

Selección de estudios. Los trabajos que potencialmente podían ser incluidos en la revisión fueron analizados por dos revisores. Los criterios de inclusión fueron: estudios de cohorte conformada por adultos de manera exclusiva o mayoritaria, con diagnóstico de infección por VIH y/o SIDA. Se excluyeron los artículos publicados en idiomas diferentes al español o inglés, resúmenes, editoriales, revisiones, cartas al editor y los estudios que se refirieran a los mismos pacientes incluidos en otros artículos ya seleccionados para su análisis.

Método de búsqueda de la literatura. Se identificaron 212 artículos en el Index Medicus en el periodo 1989-1994 bajo el encabezado SIDA, Sobrevida y Mortalidad, de los cuales 53 fueron elegibles para su revisión. De los registros de la base de datos Medline y utilizando las palabras clave SIDA, Mortalidad y Sobrevida se encontraron 330 artículos de los cuales se seleccionaron 33. A partir de las referencias bibliográficas de los artículos analizados se localizaron diecisiete artículos más. A partir de los diferentes métodos de búsqueda se identificaron un total de 103 artículos elegibles, de los cuales se seleccionaron 17 que cumplieron con los criterios establecidos para su inclusión.

Estándares Metodológicos. Los criterios utilizados para evaluar los estudios fueron los propuestos por el Departamento de Epidemiología Clínica de la Universidad de McMaster para los artículos que abordan el pronóstico de la enfermedad y que en forma breve se refieren a los siguientes: *a) Establecimiento de una cohorte incipiente.* Es el criterio más importante y consiste en la selección de los pacientes participantes en el momento más temprano y uniforme posible de la historia natural de la enfermedad. *b) Descripción del patrón de referencia de los casos.* Con este criterio se intenta la detección de sesgos en la selección de los pacientes y de esta manera evitar distorsión en la validez externa de los resultados del estudio. *c) Grado en que se logró el seguimiento.* El interés está en conocer el

número de pérdidas de los sujetos durante el seguimiento ya que en la medida en que los pacientes abandonen el estudio, habrá mayores posibilidades de errores sistemáticos en los resultados. *d) Haber considerado el papel de otros factores pronósticos pertinentes.* Es decir, la evaluación del resultado requiere ajustar por la presencia de variables confusoras. *e) Utilización de criterios objetivos para evaluar el desenlace.* Las variables a través de las cuales se miden los resultados deben definirse en términos objetivos y explícitos para que los lectores puedan hacerse un juicio acerca de la precisión con que se llevaron a cabo dichas mediciones. *f) Evaluación ciega del resultado.* De esta manera se pueden evitar fuentes adicionales de error, por ejemplo el sesgo por sospecha diagnóstica o el secundario a una expectativa prejuiciada de los resultados. *g) Estimación de la probabilidad de ocurrencia del resultado en un periodo especificado.* Este criterio se refiere a si los autores en sus resultados proporcionan una estimación de la probabilidad del evento de interés en un tiempo determinado, por ejemplo, al año. *h) Precisión en el cálculo de la probabilidad de ocurrencia del desenlace.* Los investigadores deben estimar en términos de intervalos de confianza la probabilidad de que se presente el resultado (6-7). De esta serie de criterios se eliminaron los referentes a la utilización de criterios objetivos para evaluar el desenlace así como la evaluación ciega de dicho resultado por no ser aplicables al objetivo de este trabajo, ya que la medida de resultado fue la muerte la cual no requería de criterios más objetivos o de ceguera en su medición.

Se consideró tiempo cero a la fecha en que se estableció el diagnóstico de SIDA, tiempo pre-cero al momento en que se estableció la seropositividad al VIH y tiempo post-cero al momento en que fueron incluidos pacientes que ya cursaban con el diagnóstico establecido de SIDA y para quienes no se mencionaba el tiempo transcurrido entre la fecha del diagnóstico y la fecha de ingreso al estudio (27). Se definió como cohorte incipiente a la que incluyó pacientes seropositivos o a la fecha del diagnóstico de SIDA.

Análisis estadístico. Se utilizaron medidas de descripción estadística tales como frecuencias simples, porcentajes, promedio, desviación estándar, mediana y amplitud de acuerdo al nivel de medición de las variables. Para describir el tiempo de supervivencia se utilizó

la mediana del tiempo de sobrevida medido en meses y la probabilidad acumulada de sobrevida (PAS), para los años en que se mantuvo el seguimiento.

Resultados

Características generales de los estudios. De las 17 investigaciones analizadas, 10 se efectuaron en el continente americano (59 %) y 7 en el europeo (41 %). De los estudios realizados en América, 1 se efectuó en Brasil y 9 en los Estados Unidos de América. En este último país, 2 trabajos incluyeron pacientes provenientes de una sola ciudad (Nueva York y San Francisco), 6 estudiaron poblaciones de un estado (Massachussets, Nueva York, Washington, Maryland, Georgia y Connecticut) y uno incluyó pacientes del país entero. De los estudios realizados en Europa, 2 se efectuaron en Gran Bretaña, mientras que España, Italia, Francia y Suiza contribuyeron con uno. Otra de las investigaciones fue multicéntrica, comprendiendo 16 países de la región occidental del continente europeo y uno del Medio Oriente. En relación a las revistas donde se obtuvieron los artículos, AIDS contribuyó con 5 estudios (29 %), el New England Journal of Medicine con 3 (18 %), el Journal of AIDS, el American Journal of Public Health y JAMA con 2 artículos cada una (12 %) y finalmente, el British Medical Journal, el American Journal of Epidemiology y Transfusion con uno (6 %) (Cuadro 1).

Descripción de las características metodológicas de los estudios. Se utilizó un diseño de cohortes prolectivas en 6 de las investigaciones (35 %) y de cohortes retrolectivas en 11 (65 %). Se incluyeron pacientes tanto de sexo masculino como de sexo femenino en 15 de los estudios, sin embargo, la proporción de las personas de sexo femenino osciló entre 1 y 26 %. En lo que se refiere a la vía de trasmisión de la infección, 13 estudios seleccionaron pacientes que la adquirieron a través de diferentes vías, 3 artículos mencionaron haber incluido únicamente pacientes cuya vía de trasmisión fue la transfusión de sangre y hemoderivados y una investigación incluyó únicamente varones homosexuales o bisexuales. La suma total de pacientes potencialmente elegibles para ser estudiados, considerando todos los artículos incluidos fue 43,086, de los cuales se seleccionaron finalmente 34,475 (80 %), con una mediana de pacientes incluidos por artículo de 1,028 (amplitud = 111 a 6,578). La

mediana del tiempo de sobrevida para el total de pacientes incluidos en 14 artículos que incluyeron esta medición fue de 13 meses (Cuadro 1).

Evaluación de la calidad metodológica de los estudios. *a) Cohorte incipiente.* Este criterio fue cumplido por 14 de los 17 artículos analizados al incluir a los pacientes al estudio en el tiempo cero o en el tiempo pre-cero. Tres artículos incluyeron pacientes identificados en diferentes fases del espectro de la infección (Cuadro 2). El tiempo promedio de sobrevida varió de acuerdo a los diferentes tiempos en que fueron ensambladas las cohortes; el mayor tiempo de sobrevida se observó en el estudio que incluyó exclusivamente pacientes en etapa pre-cero (PAS de 100 % al año y de 50 % a 12 años), lapsos de sobrevida menores al anterior se identificaron en los artículos que incluyeron pacientes en etapa pre-cero y post-cero (PAS de 75 % a un año y 53 % a 2 años); periodos intermedios de sobrevida se presentaron en aquellas investigaciones que seleccionaron pacientes únicamente en el tiempo cero (PAS de 48 % a un año, 30 % a 2 años y 17 % a 3 años) y el menor lapso de sobrevida se observó en el estudio que incluyó pacientes en el tiempo post-cero (PAS de 22 % al año) (Cuadro 3). *b) Patrón de referencia.* 15 estudios mencionaron la forma en que fueron seleccionados los pacientes, en tanto que dos artículos no proporcionaron información alguna al respecto. Los pacientes fueron identificados a partir de centros de control de enfermedades en 11 ocasiones y de unidades hospitalarias en 6. *c) Seguimiento.* Los artículos describieron pérdidas menores al 20 % en 11 ocasiones, en tanto que un estudio reportó pérdidas mayores al 20 % y 5 no mencionaron el porcentaje de pacientes que no terminaron el seguimiento. Dos artículos reportaron un seguimiento máximo de un año (PAS promedio de 51 %), cuatro investigaciones mencionaron un tiempo de seguimiento de 2 años (PAS promedio a los dos años de 41%), cinco estudios siguieron a los pacientes durante tres años (PAS promedio a los tres años de 16 %), un estudio siguió durante cuatro años a los pacientes con una PAS final de 14 %, otra de las investigaciones mantuvo un seguimiento durante 5 años con una PAS de 15 % y el artículo que incluyó únicamente pacientes seropositivos reportó un periodo de seguimiento de 12 años con una PAS final de 50 %

(Cuadro 4). *d) Ajuste de factores de confusión.* Este criterio se cumplió en 15 de los artículos; 14 utilizaron la técnica de riesgos proporcionales de Cox y uno empleó regresión logística. Las variables que se consideraron como potencialmente confusoras fueron la forma de inicio del SIDA y la edad al momento del diagnóstico en 14 artículos, el sexo y la categoría de transmisión en 12, el año del diagnóstico en 9, el grupo étnico en 7, el número de linfocitos CD4 en 5 y el tratamiento antirretroviral en 4. *e) Estimación de la probabilidad de ocurrencia del evento de resultado en un periodo específico.* En 15 artículos se incluyó la probabilidad acumulada de sobrevida; 16 estudios utilizaron curvas de Kaplan-Meier para describir la probabilidad de sobrevida y un autor utilizó una tasa de densidad-incidencia para describir el efecto. En seis de las investigaciones se calcularon riesgos relativos además de la probabilidad acumulada de sobrevida, en tanto que en dos se calculó únicamente el riesgo relativo. *f) Precisión en el cálculo de la probabilidad de ocurrencia del desenlace.* En 14 de los artículos se estimaron los intervalos de confianza de la probabilidad de sobrevida, en tanto que en los restantes 3 estudios no se mencionaron. El cuadro 5 muestra el porcentaje de cumplimiento con los estándares para cada uno de los artículos incluidos, destacando que la mayor parte de estudios tuvo un elevado grado de calidad metodológica; sin embargo, cuando se analizó el grado de cumplimiento en relación al tiempo promedio de sobrevida o con la probabilidad acumulada de sobrevida no se identificaron diferencias ni se observó una tendencia particular (Cuadros 6 y 7).

Discusión

La variabilidad de los resultados en la investigación clínica es una constante ampliamente documentada; las razones que explican estas diferencias pueden agruparse en biológicas, socioculturales y metodológicas. Las diferencias metodológicas entre estudios son un factor que con frecuencia explica los resultados divergentes entre las investigaciones que abordan un mismo problema, situación que se deriva fundamentalmente del empleo de diferentes diseños de investigación, variables tamaños de muestra y diversidad de los instrumentos utilizados, entre otros. Los estudios dirigidos a evaluar el pronóstico de pacientes seropositivos o con SIDA muestran tiempos de sobrevida que varían entre 5 a 18 meses y probabilidades de sobrevida que oscilan entre 26 a 100 % después de un año de seguimiento. Para superar algunas de las dificultades relacionadas con la heterogeneidad en los resultados se han descrito criterios de calidad metodológica de acuerdo al tipo de estudio, uno de los cuales lo constituye la investigación que evalúa el pronóstico de los pacientes. El criterio más importante en este tipo de investigación es el establecimiento de una cohorte de inicio, cuando este estándar no se cumple, la validez de las conclusiones se encuentra seriamente en entredicho. Este requerimiento explica la gran dificultad técnica que existe para llevar a cabo estudios válidos de pronóstico, ya que la inclusión de los pacientes en el momento más temprano y uniforme de la enfermedad es frecuentemente difícil cuando no imposible de conseguir, fundamentalmente debido a las limitaciones de los instrumentos para detectar anomalías en fases muy tempranas de la historia natural de la enfermedad.

En esta investigación fue evidente que la definición de la cohorte de inicio influyó decisivamente sobre los resultados medidos en tiempo o en probabilidad de sobrevida. Cuando el indicador utilizado fue el tiempo de sobrevida, la mediana identificada a partir de 13 estudios que incluyeron pacientes en el tiempo cero fue de 13 meses; en cambio, el estudio que identificó a los pacientes en el tiempo post-cero mostró un tiempo de sobrevida de 5 meses. Al utilizar la probabilidad de sobrevida, el estudio que seleccionó pacientes en el momento más cercano a la ocurrencia de la infección obtuvo la probabilidad de sobrevida

más elevada (100 % a un año), el artículo que incluyó tanto pacientes seropositivos como a pacientes con SIDA tiempo después de que se había establecido su diagnóstico reportó una sobrevida menor (75 % a un año), los 13 artículos que incluyeron pacientes seleccionados al tiempo cero identificaron una probabilidad de sobrevida aún menor (48 % a un año) y la investigación que únicamente seleccionó pacientes en la etapa post-cero obtuvo la probabilidad de sobrevida más baja de todas (22 % a un año).

Una explicación alternativa de las diferencias observadas en sobrevida podría derivarse de los diferentes tiempos de seguimiento de los estudios incluidos. Para analizar esta posibilidad los artículos se agruparon diferencialmente conforme a los variables periodos de seguimiento. Los estudios que siguieron a los pacientes durante un año, mostraron una probabilidad de sobrevida de 51 %, comparado con 55 % del total restante de estudios con tiempos mayores de seguimiento. Los estudios con un periodo de seguimiento de 2 años, presentaron una probabilidad de sobrevida de 41 % en promedio vs 30 % de los estudios restantes; los artículos con un tiempo de seguimiento de 3 años, mostraron un promedio de sobrevida de 16 % vs 20 % y los estudios que siguieron a los pacientes durante 4 y 5 años, identificaron una probabilidad de sobrevida de 14 y 19 % respectivamente. La similitud en estos resultados nos sugiere que las diferencias no son explicadas en función de los diferentes tiempos de seguimiento.

El cumplimiento con los restantes estándares metodológicos no se asoció a la duración de la sobrevida. Los resultados de este estudio confirman la importancia de un orden jerárquico de los criterios de calidad metodológica, en los que un estándar decisivo en los estudios de pronóstico está dado por la incorporación de una cohorte de inicio. Para identificar resultados homogéneos en las investigaciones que evalúan el pronóstico en pacientes con SIDA se requiere una definición uniforme del tiempo cero que permita incluir únicamente cohortes incipientes.

Bibliografía

1. Wardrop KA. Framework for health promotion... a framework for AIDS. *Can J Public Health* 1993; 84 (suppl 1): 9-12.
2. Centers for Disease Control and Prevention. World AIDS Day-December 1, 1994. *MMWR*. 1994;43:825
3. SIDA / ETS (México). Separata de la revista 1995; 1: I-XVI.
4. Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos. Boletín mensual de SIDA / ETS (México) 1993; 7: 2496-507.
5. Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton Ont: Users' guides to the medical literature III. How to use an article about prognosis. *Can Med Assoc J* 1981; 124: 869-72.
6. Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. *J Am Med Assoc* 1994; 272: 234-7.
7. Seage GR, Oddleifson S, Carr E, et al. Survival with AIDS in Massachussets. *Am J Public Health* 1993; 83: 72-8.
8. Phillips AN, Elford J, Sabin C, Bofill M, Janossy G, Lee CA. Immunodeficiency and the risk of death in HIV infection. *J Am Med Assoc* 1992; 268: 2662-6.
9. Lundgren JD, Pedersen C, Clumeck N, Gatell JM, Johnson AM, Ledergerber B, et al. Survival differences in European patients with AIDS, 1979-89. *Br Med J* 1994; 308: 1068-73.
10. Whitmore-Overton SE, Tillett HE, Evans BG, Allardice GM. Improved survival from diagnosis of AIDS in adult cases in the United Kingdom and bias due to reporting delays. *AIDS* 1993; 7: 415-20.
11. Rothenberg R, Woelfel M, Stoneburner R, Milberg J, Parker R, Truman B. Survival with the acquired immunodeficiency syndrome: experience with 5833 cases in New York City. *N Engl J Med* 1987; 317: 1297-302.
12. Chang HG, Morse DL, Noonan C, et al. Survival and mortality patterns of an acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) cohort in New York state. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 341-9.

13. Chequer P, Hearst N, Hudes ES, Castillo E, Rutherford G, Loures L, et al. Determinants of survival in adult Brazilian AIDS patients, 1982-1989. *AIDS* 1992; 6: 483-7.
14. Moore RD, Hidalgo J, Sugland BW, Chaisson RE. Zidovudine and the natural history of the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324: 1412-6.
15. Saah AJ, Hoover DR, He Y, Kingsley A, Phair J. Factors influencing survival after AIDS: report from the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7: 287-95.
16. Stehr-Green JK, Holman RC, Mahoney MA. Survival analysis of hemophilia-associated AIDS cases in the US. *Am J Public Health* 1989; 79: 832-5.
17. Schinaia N, Bellocco R, Arcieri R, Zaccarelli M. Time from diagnosis of acquired immune deficiency syndrome (AIDS) to death among persons with blood-borne AIDS in Italy. *Transfusion* 1993; 33: 509-14.
18. Batalla J, Gatell JM, Caylà JA, Plasencia A, Jansà JM, Parellada N. Predictors of the survival of AIDS cases in Barcelona, Spain. *AIDS* 1989; 3: 355-9.
19. Justice AC, Feinstein AR, Wells CK. A new prognostic staging system for the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989; 320: 1388-93.
20. Osmond D, Charlebois E, Lang W, Shiboski S, Moss A. Changes in AIDS survival time in two San Francisco cohorts of homosexual men, 1983 to 1993. *J Am Med Assoc* 1994; 271: 1083-7.
21. Hanson LD, Horsburgh CR, Fann SA, Havlik JA, Thompson SE. Survival prognosis of HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6: 624-8.
22. Morlat P, Parneix P, Douard D, Lacoste D, Dupon M, Chene G, et al. Women and HIV infection: a cohort study of 483 HIV-infected women in Bordeaux, France, 1985-1991. *AIDS* 1992; 6: 1187-93.
23. Overbeck J, Egger M, Smith GD, Schoep M, Ledergerber B, Furrer H, et al. Survival in HIV infection: do sex and category of transmission matter? *AIDS* 1994; 8: 1307-13.

24. Dávila VJ, Martínez CS, Martínez GMC, Garduño EJ. Meta-análisis: un método alternativo en la investigación clínica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991; 48: 576-82.
25. Oxman A, Cook D, Guyatt G. *Users' Guides To The Medical Literature*. VI How to Use an Overview. *JAMA* 1994;272:1367-71.
26. Jenicek M. Meta-analysis in medicine. Where we are and where we want to go. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 35-44.
27. Feinstein AR, Pritchett JA, Schimpff CR. The epidemiology of cancer therapy II. The clinical course: data, decisions, and temporal demarcations. *Arch Intern Med* 1969; 123: 323-44.

Cuadro 1. Características generales y metodológicas de los artículos sobre el pronóstico en pacientes con SIDA.

Autor	País	Periodo de estudio	Revista	Diseño	Población elegible	Muestra (%)	Hombres (%)	Tiempo de seguimiento (años)	Mediana de supervivida (meses)
Seage	EUA	79-89	AJPH	CP	2 158	1 931 (89)	90	2	14
Phillips	Inglaterra	79-91	JAMA	CP	111	111 (100)	99	12	--
Lundgren	Europa	79-92	BMJ	CR	6 665	6 578 (99)	91	1	17
Whitmore	Inglaterra	79-91	AIDS	CR	5 451	3 984 (73)	97	--	14
Justic	EUA	81-87	NEJM	CR	156	117 (75)	76	1	5
Rothenberg	EUA	81-86	NEJM	CR	5 849	5 833 (99)	90	5	12
Chang	EUA	81-91	AJE	CR	3 744	3 699 (98)	85	3	12
Stehr-Green	EUA	81-88	AJPH	CR	716	716 (75)	97	2	12
Chequer	Brasil	82-89	AIDS	CR	3 521	2 135 (60)	92	4	5
Madden	EUA	82-91	JAIDS	CP	2 350	2 132 (90)	100	3	15
Moore	EUA	83-90	NEJM	CR	1 028	1 028 (100)	83	3	13
Osmond	EUA	83-93	JAMA	CP	1 496	370 (24)	100	3	16
Hanson	EUA	85-90	JAIDS	CR	1 253	839 (66)	90	2	--
Morlat	Francia	85-90	AIDS	CP	1 816	128 (7)	73	1	18
Batalia	España	86-87	AIDS	CR	294	289 (98)	85	2	13
Overbeck	Suiza	85(?)>93	AIDS	CP	6 253	4 428 (70)	74	--	--
Schnaia	Italia	89-90	T	CR	225	157 (69)	--	3	10

Dinamarca, Bélgica, España, Inglaterra, Suiza, Italia, Grecia, Portugal, Alemania, Hungría, Irlanda, Finlandia, Holanda, Francia, Suecia, Luxemburgo e Israel
 American Journal of Public Health, Journal of American Medical Association, British Medical Journal, New England Journal of Medicine, American Journal of Epidemiology,
 Journal Acquired Immune Deficiency Syndrome, Transfusion

Cohorts Prospective, Cohorts Retrospective

(-) dato no incluido

Cuadro 2. Probabilidad acumulada de sobrevida en pacientes con SIDA de acuerdo al momento de infección en que fueron incluidos al estudio.

Autor	Momento en que fueron incluidos los pacientes	Probabilidad acumulada de sobrevida					
		1 año (%)	2 años (%)	3 años (%)	4 años (%)	5 años (%)	12 años (%)
Phillips	seroconversión	100	--	--	--	--	50
Hanson	70% pre-cero -- 30% post-cero	75	53	--	--	--	--
Overbeck	65% pre-cero -- 35% post-cero	--	--	--	--	--	--
Osmond	dx de SIDA	61	28	11	--	--	--
Seage	dx de SIDA	54	23	--	--	--	--
Lundgren	dx de SIDA	42	--	--	--	--	--
Whitmore	dx de SIDA	--	--	--	--	--	--
Rothenberg	dx de SIDA	48	28	22	19	15	--
Chang	dx de SIDA	49	29	18	--	--	--
Stehr-Green	dx de SIDA	49	29	--	--	--	--
Chequer	dx de SIDA	32	21	18	14	--	--
Maden	dx de SIDA	63	31	13	--	--	--
Moore	dx de SIDA	52	31	12	--	--	--
Morlat	dx de SIDA	60	--	--	--	--	--
Batalla	dx de SIDA	52	40	--	--	--	--
Schimaia	dx de SIDA	41	38	24	--	--	--
Justice	dx de SIDA -- 7 post-cero	22	--	--	--	--	--

Cuadro 3. Sobrevida en meses y en probabilidad de sobrevida acumulada a diferentes tiempos de acuerdo al momento de la historia natural de la enfermedad en que fueron incluidos los pacientes al estudio.

Momento de la historia natural de la enfermedad en que fueron incluidos los pacientes						
	↓ Infección	↓ Tiempo pre-cero	↓ Tiempo cero	↓ Tiempo post-cero	↓ Muerte	
	Seroconversión					
			Dx de SIDA	Post-Dx de SIDA		
n	111	839	29,066	31		
PAS 1 año	100 %	75 %	48 %	22 %		
PAS 2 años	--	53 %	30 %	--		
PAS 3 años	--	--	17 %	--		
PAS 12 años	50 %	--	--	--		
MS (meses)	--	--	13	5		

referencia 9 al inicio del seguimiento 70% de pacientes en etapa pre-cero y 30% en etapa post-cero

referencia 22

referencias 8,10,15,17-21,23

referencia 20

PAS = probabilidad acumulada de sobrevida

MS = mediana de sobrevida

Cuadro 5. Grado de cumplimiento de los estándares de calidad metodológica para estudios que evalúan el pronóstico de una enfermedad en los artículos analizados.

Autor	Cohorte incipiente	Patrón de referencia	Seguimiento	Ajuste variables de confusión	Probabilidad de ocurrencia	Precisión de la medición	Porcentaje de cumplimiento
Seage	+	+	+	+	+	+	100
Phillips	+	--	+	--	+	+	67
Lundgren	+	+	--	+	+	+	83
Whitmore	+	+	+	+	--	+	83
Justice	--	+	+	+	+	--	67
Rothenberg	+	+	--	+	+	--	67
Chang	+	+	+	+	+	+	83
Stehr-Green	+	+	--	--	+	--	50
Chequer	+	+	--	+	+	+	83
Maden	+	+	+	+	+	+	100
Moore	+	+	--	+	+	+	83
Osmond	+	+	+	+	+	+	83
Hanson	--	+	+	+	+	+	67
Morlat	+	+	+	+	+	+	83
Batalla	+	+	+	+	+	+	100
Overbeck	--	--	+	+	--	+	50
Schimaia	+	+	--	+	+	+	67

Artículos que mencionaron pérdidas menores al 20% al final del seguimiento

Cuadro 6. Cumplimiento de los estándares metodológicos en forma individual y su relación con el tiempo promedio y la probabilidad acumulada de sobrevida.

criterio	Cumplimiento	No. de estudios	MS (meses)	PPAS (1 año)
Cohorte incipiente	si	14	13	52
	no	3	5	48
Patrón de referencia	si	15	13	50
	no	2	--	100
Seguimiento	si	11	14	60
	no	6	9	44
Ajuste de variables de confusión	si	15	13	50
	no	2	12	74
Probabilidad de ocurrencia	si	15	13	54
	no	2	14	--
Precisión en la medición	si	14	14	49
	no	3	12	41

MS = mediana de sobrevida

PPAS = promedio de las probabilidades acumuladas de sobrevida