

2 de marzo de 2015

Protocolo Cohorte Prospectiva Latinoamericana de pacientes VIH positivos (LATINA)

Estudio piloto descriptivo prospectivo

Patrocinado por Fundación Ibis para la investigación del HIV/SIDA

Versión 2, Marzo 2015

2 de marzo de 2015

Introducción e importancia del estudio

En las últimas dos décadas los países de América Latina han sido líderes dentro de los países de bajos a medianos ingresos en proveer control asistencial y tratamiento antirretroviral para personas con infección por VIH .

Desde el punto de vista de salud pública la disponibilidad de los tratamientos y la cobertura universal en los países de esta región, a pesar del avance en las cifras de la epidemia, constituye una realidad particular, diferenciada de la de países industrializados en los que la epidemia se encuentra acotada o controlada, y también de la situación de otros países de bajos ingresos en los que aún no existen políticas públicas muy desarrolladas vinculadas al abordaje de la problemática del VIH/SIDA y por tanto dependen en gran medida del apoyo extranjero.

Sin embargo, a pesar del funcionamiento de Programas estatales en conjunto con otras formas de cobertura de medicación específica, no se dispone en la actualidad de datos sistemáticos multicéntricos acerca de la condición clínica, respuesta terapéutica y pronóstico evolutivo específicos asociados con esta enfermedad.

La disponibilidad de este tipo de datos en un contexto regional en el que está prevista la asistencia y el tratamiento antirretroviral universales sería de fundamental importancia para la evaluación de la eficiencia de estas intervenciones de política sanitaria, la identificación de características particulares de la epidemia en nuestra región y la posibilidad de articular acciones coordinadas entre países con realidades similares.

Con esta intención es que se ha generado LATINA, una Cohorte Multicéntrica Internacional de Personas con diagnóstico de Infección por VIH/SIDA asistidos en centros de distintos países de la región, sustentada en la sistematización en la recolección, transferencia, recepción y análisis de datos de los pacientes participantes.

El desarrollo apropiado de estudios observacionales –en especial el diseño de Cohorte- en el contexto de la infección por VIH permite responder una variedad de preguntas científicas para los que un diseño experimental no es factible o no está justificado

El establecimiento de esta Cohorte brinda el sustento adecuado para la realización de distintos proyectos de investigación clínica, de significación para los países de América Latina y reconoce como antecedente a la cohorte Latina retrospectiva que ha presentado ya sus resultados

Propósitos:

- 1- Generar una red latinoamericana de centros que permitan
 - a. El acceso a una muestra representativa de pacientes con infección por VIH que permita conocer sus características demográficas, clínicas y terapéuticas

2 de marzo de 2015

- b. La colaboración entre los diferentes países de Latinoamérica para desarrollar proyectos de investigación
- 2- Utilización de los datos generados con el propósito de mejorar la atención y el seguimiento de personas viviendo con VIH en nuestra región.

Objetivos:

Primarios:

- 1- Caracterizar a los pacientes que HIV positivos en Latinoamérica al momento de su diagnóstico en el sistema de salud en términos de:
 - a. Perfil demográfico
 - b. Modalidad de infección
 - c. Estado clínico al momento de diagnóstico
 - d. Presencia de enfermedades serias no marcadoras al momento de diagnóstico
 - e. Hábitos: Consumo de alcohol, tabaco y drogas recreativas.
- 2- Efectuar un seguimiento clínico longitudinal para evaluar:
 - a. Progresión clínica de la enfermedad:
 - i. Incidencia de Enfermedades marcadoras
 - ii. Incidencia de Enfermedades serias no marcadoras
 - iii. Tasa de mortalidad asociada a SIDA y por todas las causas
 - b. Tratamiento recibido y adherencia al mismo
 - i. Frecuencia de pacientes tratados con ARV
 - ii. Descripción de los regímenes de primera línea empleados
 - iii. Incidencia de progresión de enfermedad según reciban o no tratamiento
 - iv. Incidencia de muerte según reciban o no tratamiento
 - v. Calcular la prevalencia de pacientes con adherencia de por lo menos 80% al esquema ARV indicado
 - vi. Incidencia de progresión de enfermedad según adhieran o no al tratamiento
 - vii. Incidencia de muerte según adhieran o no tratamiento

Métodos:

Financiamiento: La Fundación Ibis proveerá de fondos para la recolección de datos de los primeros 2000 pacientes. Asimismo sostendrá el funcionamiento de la plataforma web para recolección de datos. Simultáneamente a la conformación de la red de centros Latinoamericana, se trabajará activamente en la obtención de financiamiento de origen académico del sector público o privado de los países participantes.

Conducción de la cohorte: Un comité ejecutivo central, conformado por representantes de todos los centros coordinadores nacionales de los países participantes coordinará las actividades de conducción e iniciativas de investigación. Se publicará periódicamente (por cuatrimestre) un

2 de marzo de 2015

boletín a través de la cual se mantendrá al tanto de reclutamiento tanto de nuevos centros como de pacientes por centro y demás novedades que surjan.

Centros Coordinadores Nacionales: En cada uno de los países participantes de la Cohorte se establecerá un Centro Coordinador Nacional, encargado de representar a los centros del país en el Comité Ejecutivo, de coordinar la logística de la conducción de la Cohorte en los centros del país correspondiente y de promover la participación de centros en la Cohorte Latina

Centros participantes: La presente cohorte se conforma a fines de valorar la realidad de los pacientes latinoamericanos al momento del diagnóstico de infección por HIV. Dadas las dificultades iniciales para el establecimiento de una cohorte abarcativa y representativa de la realidad regional, se inicia la recolección de datos invitando centros que reúnan las siguientes características:

- 1- Sean centros de referencia de pacientes HIV positivos
- 2- Tengan una población de por lo menos 500 pacientes HIV positivos a la fecha de comenzar en el protocolo
- 3- Expresen una voluntad manifiesta de participación en el proyecto destinando recurso humano apropiado para tal fin
- 4- Cuenten con acceso a Internet para el ingreso de datos.

Actualmente se cuenta con centros en Perú, México y Argentina. Se continuará el reclutamiento de centros en los países ya participantes y en los aún no incluidos, contactando e invitando centros reconocidos internacionalmente y referidos por los investigadores ya participantes. El objetivo de LATINA es generar información científica de valor para la región y por lo tanto planea la ampliación de la red tanto dentro de los países ya integrados a través de sus Centros Coordinadores como mediante la incorporación de nuevos Centros Coordinadores. En este sentido ya se iniciaron gestiones con investigadores de Bogotá (Colombia), San Pablo (Brasil), Caracas (Venezuela), Guayaquil (Ecuador) y Asunción (Paraguay) para establecer allí nuevos Centros Coordinadores asociados en el futuro cercano.

Población objetivo:

Pacientes latinoamericanos con acceso al sistema de salud, infectados por el virus del VIH. Para esto será deseable la participación de por lo menos un centro de referencia en por lo menos una de las 3 ciudades más pobladas de cada país de Latinoamérica. El Centro Coordinador nacional correspondiente coordinará el ingreso de nuevos centros al estudio: por lo menos un centro de referencia en cada una de las divisiones geográficas políticas del país. Dado que uno de los objetivos es describir las condiciones de los pacientes al diagnóstico, limitaremos la selección de los pacientes a aquéllos que tengan diagnóstico de infección reciente

2 de marzo de 2015

Criterios de Inclusión:

- 1- Pacientes con edad mayor o igual a 18 años
- 2- Pacientes con diagnóstico de HIV positivo en el último año previo al ingreso en la Cohorte: Infección por HIV documentada por Carga Viral (HIV RNA), test rápido para HIV o test de Elisa y confirmado por un segundo test empleando un método diferente que incluya: Test rápido para HIV, Western Blot, cultivo viral, Antígeno HIV, DNA proviral
- 3- Pacientes con al menos una consulta previa a la institución que los recluta
- 4- Pacientes que puedan comprometerse a efectuar visitas semestrales de control en el centro que los recluta
- 5- Firma de consentimiento informado (*Anexo I: Modelo de Consentimiento informado para participar de la Cohorte Latina*)

Criterios de Exclusión:

- 1- Pacientes cuyas características hagan imposible el seguimiento en el centro de reclutamiento.

Recolección de datos:

La diversidad de formas y modalidades en que cada uno de los centros afiliados en cada país participante de la red consigna los datos habituales generados en la asistencia de pacientes con infección por VIH determina la necesidad de conciliar herramientas comunes capturadas en lenguajes compatibles para la obtención de una base de datos adecuada para cada uno de los proyectos de investigación multinacionales. La identificación de los campos de los datos a recolectar requiere una revisión y discusión periódicas e implica la conjunción de diversas tareas como el desarrollo de formularios específicos (con soporte electrónico o en papel) y el desarrollo de herramientas informáticas que permitan el traspaso de datos ya existentes en plataformas individuales de distintos centros.

Los datos, recolectados inicialmente en SISCLIN, plataforma electrónica provista por Impacta Perú, serán recolectados a partir de mayo de 2015 a través de un formulario electrónico que se encuentra en internet www.latina.cical.org. Las variables incluidas son iguales a las halladas inicialmente en el sistema provisto por Impacta Perú a través de SISCLIN, que fuera la plataforma web con la que se comenzara el registro de datos en 2014 (*Anexo II: Características de la plataforma web de Latina.org.ar*). El acceso a esta base de datos es restringido y se asignarán entre 2 y 4 accesos por centro. Se proveerá de copias imprimibles a los fines de incluir en la historia clínica de los pacientes si los centros lo desearan. Esto facilitará tanto la recolección del dato en el terreno (consulta médica) y permitirá la carga ulterior de los mismos en la plataforma

Comité de Revisión de Eventos Clínicos

Un aspecto significativo de los datos a recolectar lo constituyen los eventos clínicos. La Cohorte LATINA tiene particular interés en relevar los datos relativos a enfermedades oportunistas

2 de marzo de 2015

(eventos de progresión del VIH), enfermedades serias No oportunistas, efectos adversos vinculados a la medicación antirretroviral y fallecimientos) *Ver anexo III Definición de Eventos: Criterios diagnósticos para Latina*). Dada la significación de este tipo de eventos como desenlaces en el seguimiento de pacientes con infección por VIH bajo tratamiento antirretroviral es fundamental contar con un mecanismo adicional de verificación y control de la calidad de la información enviada a la Base de Datos. Por ello la Cohorte LATINA prospectiva ha organizado un Comité de Revisión de Eventos Clínicos que tendrá a su cargo la tarea de solicitar información que respalde el diagnóstico de cada evento informado a la red, analizarlo y finalmente decidir si el evento es aceptado o no en base al cumplimiento de criterios diagnósticos prefijados.

Grupo de Control y Análisis de Datos

El Grupo de Control y Análisis de Datos tiene a su cargo la recepción de los datos de seguimiento de la Cohorte y de cada proyecto de investigación en particular, su control y verificación, la propuesta del plan de análisis de cada uno de los proyectos de la Cohorte en base a lo establecido por la red en sus conferencias telefónicas, ejecutar el grupo de análisis más pertinentes para cada proyecto y elaborar informes de resultados para ser revisados por el Comité Ejecutivo de la red. La rigurosidad y profundidad de los análisis de datos son pilares fundamentales de la calidad del trabajo de la Cohorte.

El Centro Coordinador de Argentina es el encargado de mantener esta estructura, a través de personal propio o eventual contratado para tal fin. Se prevé en esta fase inicial realizar análisis al momento de alcanzar los 1000 y 2000 pacientes reclutados

Variables

Para mayor detalle sobre definición y operativización de variables ver Anexo IV

Recolectadas al ingreso del paciente

- 1- Demográficas: Fecha de nacimiento, sexo al nacimiento, raza, cobertura de salud y de antirretrovirales, nivel de educación
- 2- Antecedentes de Infección por HIV: Fecha de diagnóstico por HIV (segunda prueba confirmatoria), fecha de último test negativo si lo tuviere, fecha de inicio de seguimiento en el centro, forma más probable de infección con el virus, circunstancias del diagnóstico
- 3- Antecedentes personales:
 - a. Generales: Diabetes, HTA, obesidad, dislipemia, co-infección con HBV o HCV, depresión endógena, enfermedades de transmisión sexual, embarazos
 - b. Si se encontraran recibiendo ARV: Lipodistrofia, acidosis láctica

Recolectadas en cada una de las visitas

Variables antropométricas: Peso en kg, talla y circunferencia abdominal

Enfermedades marcadoras: Listado definido por el CDC

2 de marzo de 2015

Hábitos personales: Consumo de drogas y alcohol actual, consumo de tabaco actual y antecedentes (exfumador)

Enfermedades No marcadoras: Infarto, Enfermedad coronaria, ACV, hepatopatía terminal/cirrosis, Insuficiencia renal bajo diálisis o trasplante, neoplasias no marcadoras de SIDA, TVP/TEP, otras

Vacunas: Hepatitis A, B, Influenza, Neumococo, otras

Bioquímicos: Glucemia, hemoglobina, recuento de plaquetas y glóbulos blancos, uremia, creatininemia, colesterol total, HDL, y LDL y triglicéridos.

Serología: Hepatitis A, B, C, Toxoplasmosis, VDRL, FTA abs, Chagas, PPD, PAP

CD4 y Carga Viral (CV): Recuento y porcentaje de CD4, Carga viral (escala natural y logarítmica)

Hospitalizaciones: Motivo de internación, fecha de ingreso y alta

Tratamiento ARV: Si recibe o no tratamiento, Esquema y fecha de inicio

Tratamientos concomitantes: Tuberculostáticos, profilaxis PCP, antifúngicos, antivirales (no ARV), corticoides, inmunomoduladores, antihipertensivos, hipolipemiantes, hipoglucemiantes, psicofármacos

Efectos adversos: Trastornos del SNC, Erupción cutánea, pancreatitis, Acidosis láctica, nefrolitiasis, anemia, osteonecrosis, lipoatrofia, lipohipertrofia

Otras condiciones de interés; : Infarto, Enfermedad coronaria, ACV, hepatopatía terminal/cirrosis, Insuficiencia renal bajo diálisis o trasplante, neoplasias no marcadoras de SIDA, TVP/TEP, otras

Recolección de datos: Se seguirá semanalmente el número de pacientes reclutados por cada centro, y el número total de visitas realizada por cada paciente.

Análisis:

Se realizarán dos cortes uno a los 1000 y otro a los 2000 pacientes reclutados. En cada uno de estos cortes se calcularán las medidas enumeradas en objetivos. Adicionalmente será necesario que transcurra un período de al menos un año de inclusión de pacientes de cada Centro Asociado y al menos dos años de seguimiento de los pacientes como para contar con un núcleo de datos suficiente como para proyectar estudios de investigación específicos basados sobre la plataforma de la Cohorte Prospectiva. Durante este período se presentarán análisis descriptivos de los pacientes incluidos. Se compararán los datos obtenidos en la cohorte con los datos provistos por los sistemas de salud locales siempre que se disponga de los mismos. Por ejemplo: Se compararán los datos demográficos de Argentina con los publicados por el Programa Nacional de SIDA del Ministerio de Salud de la República Argentina con el fin de corroborar la representatividad de los

2 de marzo de 2015

pacientes de la Cohorte Prospectiva respecto de la población de pacientes con infección por VIH/SIDA de la República Argentina.

Salvaguardia ética

La constitución de esta Cohorte Prospectiva deberá ser autorizada por cada uno de los Comités de Ética (y/o Docencia e Investigación) de los Centros Asociados.

La Base de Datos Centralizada de la Cohorte se encuentra inscrita en la Dirección Nacional de Protección de Datos Personales, dependiente del Ministerio de Justicia de la República Argentina, de acuerdo con la normativa vigente, especificando las medidas de seguridad que se tomarán para el mantenimiento de la confidencialidad de los datos recolectados. Cada uno de los Centros Coordinadores Nacionales decidirá de manera autónoma la inscripción de la base en los organismos regulatorios nacionales que considere pertinente

A los fines de asignar un código único de identificación de los pacientes que asegure el anonimato del paciente, se seguirán las normativas compartida por distintos países Latinoamericanos, el paciente se identificará de la siguiente manera:

- 1- Inicial del Sexo al nacimiento
- 2- Dos primeras letras del primer nombre
- 3- Dos primeras letras del primer apellidos
- 4- Fecha de nacimiento con formato DD/MM/AAA con dos dígitos para el día y el mes

Todos los pacientes participantes de la Cohorte Prospectiva deberán expresar su acuerdo mediante el proceso de Consentimiento y la firma del Formulario de Consentimiento Informado correspondiente. (*Anexo I*)

Todos los proyectos de Investigación de la Cohorte se enmarcarán dentro de las consideraciones éticas expresadas en la Declaración de Helsinki .

Autoría de trabajos científicos

Se establece una Política de Autoría de trabajos científicos aplicable a todo proyecto de la red que sea presentado en reuniones científicas o publicado.

Esta política se basa en el respeto por todas las personas involucradas en un proyecto particular y está basada en la Normativa de International Committee of Medical Journal Editors (*Uniform requirements for Manuscripts submitted to biomedical journals*) <http://www.icmje.org>

Tendrán derecho a figurar como autores todas las personas que hayan tenido contribuciones sustanciales en el diseño, concepción, análisis o interpretación de los datos o resultados, y/o que hayan intervenido en la redacción o supervisión del manuscrito.

2 de marzo de 2015

Todas las personas involucradas en la obtención de datos o llenado de CRF, al igual que el resto de los participantes de cada centro que no haya calificado como autores de un trabajo serán reconocidos en una lista de Contribuyentes que figurará como apéndice del trabajo.

Bibliografía:

- 1- Dirección de SIDA y enfermedades de transmisión sexual, Ministerio de Salud de la Nación. Boletín sobre VIH/SIDA en la Argentina. Año 12 Número 25, Diciembre de 2007.
- 2- Sociedad Argentina de Infectología. Recomendaciones de tratamiento antirretroviral 2007 y 2013
- 3- Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP for the STROBE initiative. The Strenghtening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for the reporting of observational studies. *Bull World Health Organ* 2007 Nov;85(11):867-72.
- 4- Lubin, JH; Gail, M.H. (1984). Biased Selection of Controls for Case-Control Analyses of Cohort Studies. *Biometrics*, 40: 63-75.
- 5- Robins, J.M.; Gail, M.H.; Lubin, JH (1986). More on "Biased Selection of Controls for Case-Control Analyses of Cohort Studies" *Biometrics*, 42: 293-299.
- 6- Rotnitzky, AG. Inverse probability weighted methods. In: *Advances in Longitudinal Data Analysis*. Fitzmaurice G, Davidian M, Verbeke G, Molenberghs G, eds. New York: Chapman and Hall/CRC Press, 2007.
- 7- Barbaro G., Klatt E.C. (2003) Highly active antiretroviral therapy and cardiovascular complications in HIV-infected patients. *Current pharmaceutical design*, 9: 1475-81.
- 8- Kaslow R.A., Ostrow D.G., Detels R., Phair J.P., Polk B.F., Rinaldo C.R.(1987) The Multicenter AIDS Cohort Study: rationale, organization, and selected characteristics of the participants. *American Journal of Epidemiology*, 126: 310--318.
- 9- Robins JM (1997). Causal Inference from complex longitudinal data. Latent Variable Modeling and Applications to Causality. *Lecture Notes in Statistics* (120), 69-117, (eds: M. Berkane).