

Aplicación de modelos estructurales marginales para estimar los efectos de la terapia antirretroviral en 5 cohortes de seroconvertidores al virus de la inmunodeficiencia humana

Santiago Pérez-Hoyos^{a,b} / Inmaculada Ferreros^{a,c} / Miguel A. Hernández^d / GEMES^e

^aEscuela Valenciana de Estudios en Salud (EVES), Valencia, España; ^bDepartament d'Infermeria Comunitaria, Medicina Preventiva i Salut Pública i Història de la Ciència, Universitat d'Alacant, Alacant, España; ^cDepartamento de Salud Pública, Universidad Miguel Hernández, Alacant, España; ^dDepartamento de Epidemiología, Escuela de Salud Pública, Universidad de Harvard, Boston, Estados Unidos; ^eGrupo de Estudio Multicéntrico Español de Seroconvertidores (ver la relación completa de sus miembros en el anexo)

(Marginal structural models application to estimate the effects of antiretroviral therapy in 5 cohorts of HIV seroconverters)

Resumen

Objetivos: Los métodos convencionales tienen limitaciones para ajustar por factores de confusión dependientes del tiempo para evaluar la efectividad poblacional de tratamientos en estudios observacionales. En este trabajo se muestra un nuevo tipo de metodología, los modelos estructurales marginales (MEM), y se estima la efectividad de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) sobre la incidencia de sida o muerte.

Sujetos y métodos: Se identificaron los sujetos sin TARGA seguidos a partir de 1997 en las cohortes de seroconvertidores al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) del proyecto GEMES (Grupo de Estudio Multicéntrico Español de Seroconvertidores). Para estimar el efecto sobre la incidencia de sida o muerte, se obtuvieron los parámetros de un MEM mediante una regresión logística ponderada por probabilidad inversa. La estimación de los pesos se basó en el recuento de CD4, el tiempo desde la seroconversión, el sexo, la edad, la categoría de transmisión y el tratamiento previo.

Resultados: Los 917 sujetos elegibles se siguieron durante una media de 3,4 años, durante los cuales se observaron 139 desenlaces de interés. El 42,1% de los participantes recibió TARGA durante el estudio. La tasa relativa fue de 1,01 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,68-1,49) mediante un modelo de Cox convencional sin covariables, y de 0,90 (IC del 95%, 0,61-1,32) mediante un modelo de Cox convencional con covariables cambiantes en el tiempo. La tasa relativa causal estimada por un MEM fue de 0,74 (IC del 95%, 0,49-1,12).

Conclusiones: El efecto beneficioso del TARGA encontrado por los MEM está bien establecido, pero los modelos convencionales no pudieron detectarlo. El uso de un MEM permitió ajustar apropiadamente por la variable CD4, que es a la vez una variable de confusión dependiente del tiempo y está afectada por el uso previo de tratamiento.

Palabras clave: Modelos estructurales marginales. Análisis de supervivencia. Eficacia de los tratamientos. Sida.

Abstract

Objectives: Standard methods to evaluate population effectiveness of treatments in observational studies have important limitations to appropriately adjust for time-dependent confounders. In this paper, we describe a recently developed methodological approach, marginal structural models (MSM), and use it to estimate the effectiveness of highly active antiretroviral therapy (HAART) on AIDS or death incidence.

Subjects and methods: We analyzed all subjects followed after 1997 as part of the GEMES project (comprised by several cohorts of HIV seroconverters in Spain) and who had not used HAART before the start of follow-up. To estimate the effect of HAART on AIDS or death incidence, we estimated the parameters of a marginal structural Cox model by fitting an inverse probability weighted logistic regression model. The estimation of the weights was based on CD4 count, time since seroconversion, sex, age, transmission category and previous treatment.

Results: 917 eligible subjects were followed for an average of 3.4 years and we observed 139 events. 42.1% of the participants received HAART during the study. The estimated rate ratio was 1.01 (95% confidence interval [CI], 0.68-1.49) using a Cox model without covariates and 0.90 (95% CI, 0.61-1.32) using a Cox model with time-dependent covariates. The causal rate ratio estimated for MSM was 0.74, (95% CI, 0.49-1.12).

Conclusions: The beneficial effect of HAART estimated by the MSM, but largely missed by conventional methods, is consistent with the findings of previous randomized studies. The MSM appropriately adjusted for the time-dependent covariate CD4 count, which is both a time-varying confounder and is affected by prior treatment.

Key words: Marginal structural models. Survival analysis. Treatment efficacy. AIDS.

Correspondencia: Dr. Santiago Pérez-Hoyos.

Escuela Valenciana de Estudios en Salud (EVES). Joan de Garay, 21. 46017 Valencia. España.
Correo electrónico: perez_san@gva.es

Recibido: 14 de febrero de 2006.

Aceptado: 18 de octubre de 2006.

Introducción

La llamada terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) combina al menos 3 fármacos, generalmente un inhibidor de la proteasa (IP) o un inhibidor análogo no nucleósido de la transcriptasa inversa (NNRTI) junto con 2 inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI). Dos ensayos clínicos han mostrado que la TARGA, comparada con un régimen compuesto por 2 NRTI^{1,2}, reduce la incidencia de sida y muerte entre las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Sin embargo, los resultados de estos ensayos clínicos de corta duración (menos de un año) no permiten evaluar la eficacia a largo plazo de la TARGA, una terapia que debe ser tomada de por vida. Por ello, se precisan estudios observacionales longitudinales para estimar el efecto de la TARGA a largo plazo y frente a diferentes estrategias terapéuticas³⁻⁶.

Sin embargo, la aplicación de métodos estadísticos convencionales para estudios longitudinales (p. ej., regresión de Cox con variables cambiantes en el tiempo) puede proporcionar estimadores sesgados del efecto causal del tratamiento⁷⁻¹⁰. Este sesgo aparece cuando hay factores de riesgo del evento que cambian con el tiempo, son predictores del inicio del tratamiento, y su valor está afectado por el uso previo de tratamiento. En estudios de TARGA y sida, un bajo recuento de CD4 es una indicación de inicio de tratamiento que se asocia con una menor supervivencia (es decir, es una variable de confusión dependiente del tiempo); además, el recuento de CD4 está afectado por el inicio del tratamiento. El sesgo de los métodos convencionales aparece aun en ausencia de confusión residual (es decir, incluso si se hubieran medido todas las indicaciones del tratamiento) porque se debe a un ajuste inapropiado de la confusión creada por variables dependientes del tiempo afectadas por el tratamiento previo.

Describimos un nuevo tipo de metodología, los modelos estructurales marginales (MEM), para ajustar apropiadamente por variables de confusión dependientes del tiempo afectados por el tratamiento previo. Los parámetros de estos modelos se estiman mediante ponderación por probabilidad inversa. El artículo muestra una aplicación práctica de los MEM para estimar la efectividad de TARGA sobre la incidencia de sida.

Sujetos y métodos

Datos

Se ha utilizado información proveniente de las 5 cohortes de seroconvertidores al VIH del proyecto GEMES

(Grupo de Estudio Multicéntrico Español de Seroconvertidores) que hemos descrito con detalles con anterioridad¹¹. Para este análisis se eligió a los 917 sujetos que en enero de 1997, o en el momento de su inclusión en la cohorte –si esta había ocurrido con posterioridad–, no habían recibido TARGA. Las siguientes variables se midieron al inicio del seguimiento: sexo, edad, uso previo de terapia antirretroviral (no TARGA), tiempo desde la seroconversión al VIH, categoría de transmisión (hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres, usuarios de drogas por vía parenteral, heterosexuales, otros), CD4 y carga viral. El seguimiento se organizó en intervalos mensuales y a cada intervalo se le asignó la medición más reciente de CD4 y carga viral. El CD4 se clasificó en 5 grupos con los siguientes puntos de corte (50, 100, 200, 350 células/ μ l). La carga viral se recodificó de acuerdo con los puntos de corte habituales (400, 1.000, 10.000, 100.000 copias por ml). La variable carga viral no se usó en nuestro análisis principal porque no está disponible para todos los individuos. El uso de TARGA se resumió en una variable dicotómica con valor 0 para los meses previos al inicio del tratamiento, y 1 para los meses desde el inicio de tratamiento hasta el final del seguimiento. Por tanto, nuestro análisis es por intención de tratar, es decir, se asume que cuando un paciente inicia TARGA permanece siempre en ella. Se analizó el tiempo desde el inicio del seguimiento hasta el primero de los siguientes eventos: el diagnóstico de sida o muerte, la pérdida de seguimiento, o septiembre de 2004.

Modelos estructurales marginales

El objetivo de nuestro análisis es comparar la tasa de incidencia de sida/muerte que habría sido observada, si todos los individuos hubieran iniciado TARGA al comienzo del seguimiento, con la tasa de incidencia de sida/muerte que habría sido observada si ningún paciente hubiera iniciado TARGA durante el seguimiento. Cada una de estas tasas describe una situación contrafactual¹² (esto es, una situación que no ha ocurrido en realidad). Como los efectos causales se definen como contrastes de situaciones contrafactuales, la razón de estas 2 tasas es una tasa relativa causal.

Si la iniciación de TARGA hubiera sido asignada aleatoriamente al principio del seguimiento, la tasa relativa observada sería un estimador consistente de la tasa relativa causal porque los tratados y los no tratados serían intercambiables. En cambio, en estudios observacionales la probabilidad de recibir el tratamiento suele depender de las características del sujeto. Los pacientes tratados no suelen ser intercambiables con los no tratados, por lo que la tasa relativa observada no coincide con la tasa relativa causal¹³. En estudios farmaco-

epidemiológicos, este problema es conocido como confusión por indicación.

Una solución al problema de la confusión consiste en medir todas las características de los pacientes que afectan a la decisión de tratamiento y al riesgo de sida/muerte (p. ej., las indicaciones de tratamiento) para estimar la tasa relativa causal entre pacientes que tienen los mismos valores de esas variables. Este método se conoce como estratificación. Los modelos de regresión con covariables son una versión sofisticada de la estratificación.

Una segunda solución al problema de la confusión consiste en medir las mismas características de los pacientes para estimar la probabilidad de que cada individuo reciba el tratamiento (p. ej., TARGA o nada) que recibió en la realidad. Después se calculan pesos individuales que son proporcionales al inverso de la probabilidad estimada (similar a la ponderación utilizada en algunas técnicas de muestreo¹⁴). La función de los pesos es simular una «seudopoblación» en la que cada individuo de la población original está ponderado, de forma que la distribución de las características de los pacientes es la misma entre los tratados y los no tratados en cada instante. Es decir, en ausencia de confusión residual en la población original, los tratados y los no tratados son intercambiables en la seudopoblación, y no hay confusión¹⁵. Este método se conoce como ponderación por probabilidad inversa o, en su forma más elemental, estandarización. Los parámetros de los modelos estructurales marginales se estiman mediante ponderación por probabilidad inversa^{8,13,16}.

Los dos métodos, estratificación y ponderación, proporcionan estimadores con una interpretación causal sólo bajo la condición de que las variables de confusión han sido correctamente medidas. Como es imposible demostrar el cumplimiento de esta condición de ausencia de confusión residual, los estudios observacionales no pueden garantizar la validez causal de sus estimadores. Sin embargo, los investigadores pueden incrementar la probabilidad de que la condición se cumpla si aplican su conocimiento experto al diseño y el análisis del estudio. Por ejemplo, nuestro estudio registra e incorpora en el análisis la mayor parte de las variables indicadoras de tratamiento que también son factores de riesgo conocidos para el sida.

Aunque tanto la validez de la estratificación como de la ponderación dependen de una condición que no puede ser verificada empíricamente, la ponderación permite ajustar correctamente por las variables de confusión que cambian con el tiempo y están afectadas por el tratamiento previo (p. ej., el recuento de CD4 en nuestro estudio). Los métodos basados en la estratificación, como los modelos de regresión convencional (incluido el modelo de Cox con variables cambiantes en el tiempo), no permiten ajustar correctamente por estas variables de confusión, incluso si han sido correctamen-

te medidas¹⁷. En este artículo usamos un modelo estructural marginal de Cox para estimar la tasa relativa causal. Para estimar los parámetros del modelo estructural marginal de Cox^{8,13,16}, se utiliza un proceso dividido en 2 etapas.

En la primera etapa se estima para cada sujeto la probabilidad de iniciar tratamiento en cada intervalo (un mes, en nuestro caso) utilizando, por ejemplo, una regresión logística, donde la variable respuesta es el indicador de uso de tratamiento y las covariables son los factores de riesgo que se asocian con el inicio del tratamiento. Cada sujeto contribuye con tantas observaciones como meses transcurridos desde el inicio de seguimiento hasta el inicio de tratamiento (la probabilidad de estar tratado después del inicio de tratamiento es 1 bajo la suposición de que los pacientes no abandonan la TARGA una vez iniciada la terapia). Estas probabilidades se utilizan para estimar los pesos para cada sujeto y mes.

En la segunda etapa se ajusta un modelo de Cox con la variable cambiante en el tiempo TARGA, y ninguna otra variable cambiante en el tiempo, ponderado por los pesos estimados en la etapa previa. El estimador de la tasa relativa de sida/mortalidad de este modelo es un estimador consistente de la tasa relativa causal bajo las condiciones de no confusión residual y correcta especificación de los modelos en ambas etapas. Para facilitar la programación, aproximamos el modelo de Cox ponderado mediante una regresión logística ponderada, en la que cada individuo contribuye con tantas observaciones como meses de seguimiento. La *odds ratio* de esta regresión logística se aproxima bien al riesgo relativo instantáneo o tasa relativa (TR) del modelo de Cox, porque el riesgo de eventos (sida o muerte) fue menor del 10% en todos los intervalos mensuales.

A continuación presentamos una descripción más detallada de este proceso en 2 etapas. En nuestro estudio para cada observación mensual t de cada individuo i se dispone de un indicador de uso de tratamiento $A_i(t)$ y de covariables $L_i(t)$ (CD4 y carga viral), que se usan para decidir la asignación de tratamiento en el mes t . A partir de ahora eliminamos el subíndice i de cada individuo para aligerar la notación. Para referirnos a la historia de A desde el inicio del seguimiento hasta el mes t , usamos una barra horizontal, esto es, $\bar{A}(t) = \{A(0), A(1) \dots A(t)\}$, y lo mismo para L . $L(0)$ representa las covariables medidas al inicio del seguimiento (CD4, carga viral, tratamiento previo, edad, sexo y tiempo desde la seroconversión). $L(0)$ está incluido en $\bar{L}(t)$.

Informalmente, el peso asignado a un individuo en el mes t es el inverso de la probabilidad de que el individuo recibiera su propia historia de tratamiento desde el inicio de seguimiento hasta el mes t . Estos pesos:

$$W(t) = \prod_{k=0}^t \frac{1}{f[A(k) | \bar{A}(k-1), \bar{L}(k)]} \quad [1]$$

pueden usarse para ajustar por la confusión que causan las variables $\bar{L}(t)$. El numerador es, informalmente, la probabilidad de que el individuo reciba el tratamiento (TARGA o nada) que realmente recibió durante el mes k .

Sin embargo, los pesos $W(t)$ tienen una variabilidad excesiva, por lo que es recomendable estabilizarlos. La estabilización puede conseguirse reemplazando, para cada persona-mes, el numerador 1 por la probabilidad de haber recibido su propia historia de tratamiento desde el inicio de seguimiento hasta el mes t sin condicionar en las variables dependientes del tiempo en $L(t)$. Entonces, el peso estabilizado es:

$$SW(t) = \prod_{k=0}^t \frac{f[A(k) | \bar{A}(k-1), L(0)]}{f[A(k) | \bar{A}(k-1), \bar{L}(k)]} \quad [2]$$

Para estimar las probabilidades en el numerador de $SW(t)$, ajustamos el modelo de regresión logística:

$$\begin{aligned} \text{logit Pr } [A(t) = 1 | A(t-1) = 0, L(0)] \\ = \beta_0(t) + \beta_1 L(0) \end{aligned} \quad [3]$$

donde $\beta_0(t)$ se modela, por ejemplo, con un *spline* cúbico restringido (en nuestro ejemplo, con nodos en los percentiles 20, 40, 60 y 80, utilizando los valores por defecto del STATA para los percentiles 0 y 100). El modelo está restringido a los intervalos previos al inicio de tratamiento, $A(t-1) = 0$, porque para el resto la probabilidad de recibir tratamiento $A(t) = 1$ es igual a 1 bajo nuestra suposición de que «una vez tratado, siempre tratado». Las probabilidades estimadas por este modelo se utilizan para calcular la probabilidad estimada de que un individuo haya recibido su propia historia de tratamiento dado $L(0)$ desde el inicio de seguimiento hasta cada mes t .

Para estimar las probabilidades en el denominador, suponemos que la decisión de iniciar el tratamiento en el mes t depende sólo del valor basal y del valor más reciente de L , es decir, de $L(0)$ y de $L(t)$, y ajustamos el modelo de regresión logística:

$$\begin{aligned} \text{logit Pr } [A(t) = 1 | A(t-1) = 0, \bar{L}(t)] \\ = \beta'_0(t) + \beta'_1 \bar{L}(0) + \beta_2 L(t) \end{aligned} \quad [3]$$

Nuestros resultados fueron similares cuando usamos suposiciones menos restrictivas, por ejemplo, cuando el modelo incluyó $L(0)$ y los tres valores más recientes $L(t)$, $L(t-1)$ y $L(t-2)$, por lo que decidimos presentar el análisis más simple.

Análogamente, se estiman pesos $SW_c(t)$ para ajustar por el sesgo de selección causado por censura informativa. Para ello, en lugar de estimar el peso como la probabilidad de ser tratado, se estima el peso como la probabilidad de estar censurado. Multiplicando ambos pesos, $SW(t)$ y $SW_c(t)$, se obtiene el peso definitivo para cada persona-mes. Finalmente, se estima la tasa relativa causal mediante un modelo ponderado de Cox o, de forma aproximadamente equivalente, mediante un modelo ponderado de regresión logística. Los estimadores de los parámetros del modelo ponderado son estimadores consistentes de los parámetros de un modelo marginal estructural. Una descripción formal del modelo estructural marginal de Cox puede encontrarse en los trabajos de Hernan et al^{7,18}.

Con el fin de comparar los resultados obtenidos con el modelo ponderado, se ajustaron 3 modelos logísticos no ponderados. El primero incluye la variable tratamiento como dependiente del tiempo, pero ninguna covariable (modelo crudo). El segundo añade al modelo anterior $L(0)$, es decir, las covariables medidas en el momento de entrada en el estudio. El tercero añade al modelo anterior los factores cambiantes en el tiempo $L(t)$. El modelo ponderado incluye las mismas covariables que el segundo modelo no ponderado. Se estimaron las tasas relativas y sus intervalos de confianza (IC) del 95%. En el modelo ponderado se utilizó la varianza robusta para ajustar por la correlación inducida por los pesos y, por tanto, el IC del 95% de la tasa relativa en el modelo ponderado es conservador (cubre más del 95%). Los análisis se efectuaron mediante el programa STATA 9.0, y para el modelo ponderado se siguieron las instrucciones publicadas por Fewell et al¹⁹.

Resultados

En la tabla 1 se muestran las características de los 917 sujetos elegibles que fueron seguidos durante una media de 3,4 años. Se observaron 139 desenlaces de interés (88 casos de sida y 51 muertes), lo que implica una tasa anual de 4,5 desenlaces por 100 personas. Durante el seguimiento, 388 sujetos (42,1%) iniciaron TARGA, lo que implica una tasa de incidencia anual de inicio de TARGA de 21,3 por 100 personas; 87 de los eventos se presentaron en personas no tratadas (incidencia del 4,8%) y 52 en personas tratadas (incidencia del 4,3%). El 39,8% del tiempo de seguimiento por persona fue observado tras el inicio de TARGA. En la tabla 2 se muestran los factores asociados con una mayor probabilidad de inicio de TARGA: sexo femenino, no usar drogas por vía parenteral, intervalo largo desde el inicio de la infección por el VIH y bajo nivel de CD4 en el seguimiento.

Tabla 1. Características de los seroconvertidores del estudio GEMES libres de sida a partir de 1997

Características	Sujetos (n = 917)		Personas-año (n = 3.085,5)	
	n	%	n	%
Edad, mediana (rango intercuartílico) (años)	30 (27-34)			
Sexo				
Hombres	721	78,6		
Mujeres	196	21,4		
Categoría de transmisión				
HSH	233	25,4		
Usuarios de drogas por vía parenteral	616	67,2		
Heterosexuales	36	3,9		
Otros	32	3,5		
Tratamiento antirretroviral previo	251	27,4		
Recuento de CD4, mediana (intervalo intercuartílico), células/ μ l	518 (329-728)		522 (343-746)	
Recuento de CD4 (células/ μ l)				
< 50	13	1,4	30	0,9
(50-100)	17	1,8	54,8	1,8
(100-200)	69	7,5	173,6	5,6
(200-350)	154	16,8	527,7	17,1
(350-500)	182	19,8	644,8	20,9
(\geq 500)	482	56,6	1.654,7	53,6
Valor del VIH-ARN (copias/ μ l) ^a				
(0-400)	50	11,4	910,9	36,2
(400-1.000)	21	4,8	190,2	7,6
(1.000-10.000)	97	22,2	572	22,8
(10.000-100.000)	184	42,1	667,3	26,6
(\geq 100.000)	83	19,4	172,4	6,8
Duración de la infección en la entrada al estudio, mediana (rango inter- cuartílico) (años)	2,6 (1,0-4,8)			
TARGA	388	42,1	1.229,8	39,8
Muertes	51	5,6		
Sida	88	9,6		
Desenlaces (muerte o sida)	139	15,2		

HSH: hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres; TARGA: terapia antirretroviral de gran actividad; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

^aDatos sólo disponibles para 437 sujetos.

Los modelos de regresión logística para estimar la probabilidad de inicio de TARGA y de censura en cada mes se usaron para estimar los pesos estabilizados. En la figura 1 se presenta la tasa relativa (IC del 95%) utilizando los diversos modelos no ponderados: 1,01 (0,68-1,49) sin covariables, 0,80 (0,54-1,19) con variables

Tabla 2. Factores asociados con el inicio de TARGA tras ajuste mediante regresión logística

	Odds ratio	IC del 95%	p
Sexo			
Hombres	1		
Mujeres	1,48	1,16-1,88	0,001
Categoría de transmisión			
HSH	1		
Usuarios de drogas por vía parenteral	0,62	0,47-0,80	< 0,001
Heterosexuales	0,66	0,38-1,17	0,154
Otros	0,35	0,17-0,72	0,004
Tiempo desde seroconversión (años)	1,07	1,03-1,11	< 0,001
Edad en el inicio seguimiento	0,99	0,97-1,01	0,276
Tratamiento previo	1,08	0,88-1,34	0,445
Recuento de CD4 al inicio (células/ μ l)			
< 50	0,99	0,42-2,37	0,991
(50-100)	0,81	0,33-1,99	0,639
(100-200)	0,84	0,47-1,49	0,557
(200-350)	1,06	0,71-1,59	0,773
(350-500)	1,32	0,97-1,83	0,081
(\geq 500)	1		
Recuento de CD4 en el seguimiento (células/ μ l)			
< 50	6,91	3,14-15,23	< 0,001
(50-100)	2,98	1,28-6,94	0,011
(100-200)	3,76	2,16-6,55	< 0,001
(200-350)	2,23	1,52-3,29	< 0,001
(350-500)	1,35	0,98-1,87	0,066
(\geq 500)	1		

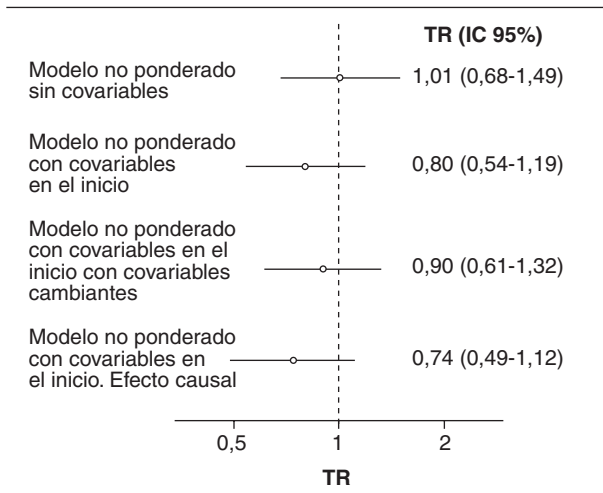
HSH: hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres; IC: intervalo de confianza; TARGA: terapia antirretroviral de gran actividad.

medidas en el momento inicial (sexo, tratamiento antirretroviral previo, CD4 basal, edad, tiempo desde la seroconversión) y 0,90 (0,61-1,32) con covariables medidas en el momento inicial y que cambian en el tiempo (CD4). La tasa relativa causal (IC del 95%) estimada por el modelo ponderado con covariables iniciales fue 0,74 (0,49-1,12).

En el modelo ponderado no se observó una interacción significativa ($p = 0,522$) entre el nivel inicial de CD4 y TARGA. La tasa relativa causal (IC del 95%) fue de 0,62 (0,26-1,34) para CD4 < 200, de 0,74 (0,38-1,43) para CD4 200-350, de 1,24 (0,56-2,74) para CD4 350-500, y de 0,57 (0,25-1,31) para CD4 > 500 al inicio del seguimiento.

Cuando se ajustaron los modelos en los 437 sujetos para los que se disponía de mediciones de carga viral, las tasas relativas estimadas (IC del 95%) fueron de 1,00 (0,68-1,49) en el modelo sin covariables, de 1,02 (0,63-1,66) en el modelo con variables cambiantes en el tiempo, y de 0,54 (0,24-1,26) en el modelo ponderado.

Figura 1. Efecto de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en el tiempo libre de sida o tiempo hasta la muerte, comparando modelos no ponderados (habituales) y modelo de Cox ponderado (Modelo Estructural Marginal).



TR: tasa relativa; IC: intervalo de confianza.

Discusión

Los estudios de cohortes observacionales, como el proyecto GEMES, complementan la información sobre eficacia suministrada por los ensayos clínicos porque reflejan mejor las condiciones reales de aplicación de los tratamientos. El uso de los modelos marginales estructurales nos ha permitido estimar el efecto neto de la TARGA en la progresión a sida o muerte después de ajustar apropiadamente por los factores confusores dependientes del tiempo.

A pesar de que los IC de nuestros estimadores son más amplios que los observados en otros trabajos que usaron MEM^{9,10}, nuestro análisis confirma el efecto beneficioso de TARGA: una reducción de la incidencia de sida o muerte de un 25% cuando los pesos dependen de la historia individual de recuento de CD4, y de un 46% cuando los pesos dependen también de la historia individual de carga viral del VIH. Sin embargo, un modelo de Cox convencional (no ponderado) con variables dependientes del tiempo estimó una reducción de sólo el 10%. Este efecto hacia la nulidad se debe en parte al sesgo de selección que se produce al utilizar una variable como el recuento de CD4, que induce al tratamiento y, a la vez, se ve afectada por éste^{17,20}. Nuestros resultados son consistentes con las estimaciones de la efectividad poblacional obtenida por diversos autores³⁻⁶ que usaron métodos basados en considerar el período de calendario como una variable instrumental de TARGA.

Uno de los principales retos del método utilizado es la necesidad de estimar consistentemente la probabi-

lidad de inicio de TARGA en cada intervalo (un mes, en nuestro caso). Esto requiere registrar longitudinalmente las covariables que los médicos y los pacientes utilizan para decidir el inicio del tratamiento. En el caso de la infección por el VIH, las guías de inicio de tratamiento están basadas en las cargas virales y, sobre todo, en los valores de CD4, que fue la variable cambiante en el tiempo usada en nuestro análisis principal. Otros factores que pueden asociarse con el inicio del tratamiento también fueron incluidos en nuestro análisis (sexo, categoría de transmisión, edad, tiempo desde seroconversión)²¹. Aunque no estaban disponibles otros factores pronóstico del inicio del tratamiento, como la comorbilidad u otros problemas específicos, creemos que los más importantes han sido incluidos en el análisis.

Para garantizar que nuestros estimadores no dependieran de suposiciones no verificables respecto a nuestra capacidad para predecir la probabilidad de abandono del tratamiento, adoptamos la convención de que una vez el paciente entra en tratamiento permanece siempre en él. Un resultado de esta estrategia es que nuestras estimaciones son análogas a las de un ensayo clínico con análisis por intención de tratar. En nuestro estudio desconocemos si hubo interrupciones y si éstas fueron motivadas por un mal cumplimiento terapéutico o por decisión clínica. En los estudios en que esta información está disponible, los modelos estructurales marginales pueden usarla para estimar la eficacia real del tratamiento (no el efecto por intención de tratar), siempre y cuando se pueda estimar consistentemente la probabilidad de interrupción del tratamiento, que veces también se asocia con factores de confusión dependientes del tiempo, como el recuento de CD4.

A diferencia de otros trabajos previos⁹, no hemos encontrado una clara interacción del tratamiento con los valores iniciales de CD4 al comienzo del estudio, aunque esto puede deberse a diferencias en la composición de las cohortes. Una limitación de nuestro trabajo es que al comparar los pacientes tratados y no tratados con TARGA, este último grupo incluye a los tratados con terapia antirretroviral no definida como TARGA. Cuando el análisis se restringió a individuos que no habían recibido ningún tipo de terapia antirretroviral al inicio del seguimiento, la reducción en la incidencia de sida o muerte fue del 40% (tasa relativa de 0,61; IC del 95%, 0,30-1,24). Este efecto es menor que el estimado anteriormente en una cohorte suiza¹⁰, pero hay que tener en cuenta que nuestro análisis no se pudo ajustar por la carga viral (por falta de datos) y que la composición de la cohorte suiza es diferente de la nuestra. Mientras que la cohorte suiza está formada por sujetos VIH-positivos que reciben atención médica en centros hospitalarios, GEMES⁴ incluye algunas cohortes de seroconvertidores seleccionadas fuera del ambiente hospitalario, en centros de información y prevención del sida antes de 1996.

En resumen, este artículo ha presentado una aplicación de los MEM al control de confusión por una indicación debida a las variables cambiantes en una cohorte de pacientes VIH-positivos. A pesar de que los MEM permiten estimar los efectos causales, incluso cuando hay variables de confusión dependientes del tiempo que están afectados por el tratamiento previo, las suposiciones que este tipo de modelización requiere (información fiable, sin variables de confusión no medidas, sin censura informativa y con una correcta especificación de los modelos) no son más restrictivas que las de los métodos convencionales. La aplicación de los MEM en otros campos de la investigación clínica y epidemiológica ayudará a evaluar las posibilidades que tiene esta metodología para analizar los efectos causales en estudios observacionales.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado gracias a ayudas para la investigación de FIPSE (Fundación para la investigación y la prevención del sida en España) integrada por el Ministerio de Sanidad, Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Merck Sharp and Dohme and Roche), (FIPSE 36349/02) y parcialmente al FIS (Fondo de Investigación Sanitaria) (FIS 02/0639) y a la ayuda de la Escuela Valenciana de Estudios para la Salud (EVES) 2005.

Anexo 1. Grupo de Estudio Multicéntrico Español de Seroconvertidores (GEMES)

Centro Coordinador, Departamento de Salud Pública, Universidad Miguel Hernández: Julia del Amo, Ildefonso Hernández Aguado. *Centro de Análisis de datos, Escuela Valenciana de Estudios para la Salud:* Santiago Pérez-Hoyos, Inmaculada Ferreros. *Cohorte del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona:* Robert Muga, Arantza Sanvicens, Bonaventura Clotet, Jordi Tor. *Cohorte de Madrid-Sandoval:* Jorge del Romero, Paloma Raposo, Carmen Rodríguez, Soledad García, Vicente Soriano, y el Grupo de Seroconvertidores de la Comunidad de Madrid. *Cohorte de los CIPS de la Comunidad Valenciana:* Isabel Hurtado, Manoli García de la Hera, Ignacio Alastrúe, Josefina Belda, Josep Trullen, Elisa Fernández, Concha Santos, Teresa Tasa. *Cohorte de los Centros de Atención y Prevención de Sida de Barcelona.* *Cohorte IMSP:* Patricia García de Olalla, Joan A. Caylà. *Cohorte de las Prisiones de Cataluña:* Rafael Guerrero, Andrés Marco. *Cohorte de hemofílicos del Hospital La Paz:* Manolo Quintana, Cristina González. *Cohortes de hemofílicos del Hospital Vall d'Hebron:* Isa-

bel Ruiz. *Cohortes de hemofílicos del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla:* Rosario Pérez, José Miguel Cisneros. *Cohorte del Instituto de Salud Pública de Navarra:* Jesús Castilla.

Bibliografía

1. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeeter LM, Currier JS, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med.* 1997;337:725-33.
2. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, Cohen C, Kravcik S, Maurath C, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet.* 1998;351:543-9.
3. Detels R, Muñoz A, McFarlane G, Kingsley LA, Margolick JB, Giorgi J, et al. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. Multicenter AIDS Cohort Study Investigators. *JAMA.* 1998;280:1497-503.
4. Pérez-Hoyos S, Del Amo J, Muga R, Del Romero J, García O, Guerrero R, et al. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in Spanish cohorts of HIV seroconverters: differences by transmission category. *AIDS.* 2003;17:353-9.
5. Babiker A, Darbyshire J, Pezzotti P, Porter K, Rezza G, Walker SA, et al. Changes over calendar time in the risk of specific first AIDS-defining events following HIV seroconversion, adjusting for competing risks. *Int J Epidemiol.* 2002;31:951-8.
6. Porter K, Babiker A, Bhaskaran K, Darbyshire J, Pezzotti P, Walker AS, et al. Determinants of survival following HIV-1 seroconversion after the introduction of HAART. *Lancet.* 2003;362:1267-74.
7. Hernan MA, Brumback B, Robins JM. Marginal structural models to estimate the causal effect of zidovudine on the survival of HIV-positive men. *Epidemiology.* 2000;11:561-70.
8. Robins JM, Hernan MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology.* 2000;11:550-60.
9. Cole SR, Hernan MA, Robins JM, Anastos K, Chmiel J, Detels R, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on time to acquired immunodeficiency syndrome or death using marginal structural models. *Am J Epidemiol.* 2003;158:687-94.
10. Sterne JA, Hernan MA, Ledergerber B, Tilling K, Weber R, Sendi P, et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet.* 2005;366:378-84.
11. GEMES (Grupo Español Multicéntrico para el Estudio de Seroconvertidores). El período de incubación del sida en España antes de la terapia antirretroviral de alta eficacia. *Med Clin (Barc).* 2000;115:681-6.
12. Neyman J. On the application of probability theory to agricultural experiments: essay on principles, section 9. *Statistical Science.* 1990;5:465-80.
13. Hernan MA. A definition of causal effect for epidemiological research. *J Epidemiol Community Health.* 2004;58:265-71.
14. Horvitz DG, Thompson DJ. A generalization of sampling without replacement from a finite population. *JASA.* 1952;47:663-85.

15. Hernan MA, Robins JM. Estimating causal effects from epidemiological data. *J Epidemiol. Community Health.* 2006;60: 578-86.
16. Hernan MA, Hernández-Díaz S, Robins JM. A structural approach to selection bias. *Epidemiology.* 2004;15:615-25.
17. Robins JM. Marginal structural models. Proceedings of the American Statistical Association, Section on Bayesian Statistical Science, p. 1-10. Alexandria: American Statistical Association; 1998.
18. Hernan MA, Brumback B, Robins JM. Marginal structural models to estimate of joint causal effect of non-randomized treatments. *JASA.* 2001;96:440-8.
19. Fewell Z, Hernan MA, Wolfe F, Tilling K, Choi H, Sterne JA. Controlling for time-dependent confounding using marginal structural models. *Stata J.* 2004;4:402-20.
20. Cole SR, Hernan MA. Fallibility in estimating direct effects. *Int J Epidemiol.* 2002;31:163-5.
21. Ahdieh L, Gange SJ, Greenblatt R, Minkoff H, Anastos K, Young M, et al. Selection by indication of potent antiretroviral therapy use in a large cohort of women infected with human immunodeficiency virus. *Am J Epidemiol.* 2000;152:923-33.