

25 AÑOS DE BATALLA CONTRA EL SIDA: 1983-2008

**Alvaro Muñoz, PhD
Profesor de Epidemiología
[y de Fabian Mendez]
Cali,
2008.450**

AMuñoz y UniValle

- ▶ 1983: Conferencia: The use of an autoregressive model for the analysis of longitudinal data in *epistemological* studies.
- ▶ 1984: Goldberg MB, Guerrero R, Muñoz A. Mortalidad neonatal temprana en Cali. Un estudio de casos y controles. Colombia Medica
- ▶ 1985: Curso: Análisis de Estudios de Casos y Controles. Cali. Co-instructor con Norman Breslow.
- ▶ 1990: Co-institucion con Hopkins en beca de la Fogarty en SIDA
- ▶ 1991: Curso: Epidemiologia del SIDA. Palmira
Vinieron de todas partes
dizque a darsen la buena vida
pero resultaron metidos
en la epidemiologia del sida [por SOspina]
- ▶ 1992: Trujillo JM, Concha M, Muñoz A, Bergonzoli G, Mora C, Borrero I, Gibbs CJ, Jr., Arango C. Seroprevalence and cofactors of HTLV-I infection in Tumaco, Colombia. AIDS Res Hum Retroviruses
- ▶ 1993: Alzate A, Crespo MDP, Carrasquilla G, Corral R, Sánchez N, Muñoz A. PPD and HIV infection in Cali, Colombia. J Acquir Immune Defic Syndr

AMuñoz y UniValle (cont.)

- ▶ 2000: Méndez F, Carrasquilla G, Muñoz A. Risk factors associated with malaria infection in an urban setting. *Trans R Soc Trop Med Hyg*
- ▶ 2002: Mendez F, Muñoz A, Carrasquilla G, Jurado D, Arevalo-Herrera M, Cortese JF, Plowe CV. Determinants of treatment response to pyrimethamine-sulfadoxine and subsequent transmission potential in non-severe falciparum malaria. *Am J Epidemiol*
- ▶ 2004: Muñoz N, Mendez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJC, Ronderos M, Meijer C, Muñoz A, for the INC HPV Study Group. HPV infection. *J Infect Dis*
- ▶ 2005: Mendez F, Muñoz N, Posso H, Molano M, Moreno V, van den Brule AJC, Ronderos M, Maijer C, Muñoz A, for the INC HPV study group. Coinfection with HPV types. *J Infect Dis*
- ▶ 2006: Mendez F, Muñoz A, Plowe CV. Use of area under the curve to characterize transmission potential after antimalarial treatment. *Am J of Tropical Med and Hygiene*
- ▶ 2007: Mendez F, Herrera S, Murrain B, Gutierrez A, Moreno L, Manzano M, Muñoz A, Plowe C. Selection of Antifolate resistant *P. Falciparum* by Sulfadoxine-Pyrimethamine treatment and infectivity to Anopheles Mosquitoes. *Am J of Tropical Med & Hygiene*

Epidemiología del VIH/SIDA

- ▶ **Infección con HIV**
- ▶ **Biomarcadores**
 - **Virologicos: Cantidad del virus en la sangre (copias/ml)**
 - **Immunologicos: Grado de inmunodepresión (conteo de células CD4 por mm³)**
- ▶ **Intervenciones: terapia antiretroviral, profilaxis contra infecciones oportunistas**
- ▶ **Eventos clínicos: SIDA**
- ▶ **Muerte: tiempos de supervivencia**

Distinguishing Efficacy, Individual and Population Effectiveness of Therapies

**Muñoz A, Gange S, Jacobson LP. *AIDS*,
2000; 14:754-6.**

Epidemiologic Concepts

Muñoz, Gange, Jacobson *AIDS*'00

Clinical Trials

Observational/
Cohort Studies



Effectiveness



Efficacy ← — →

Individual

Population

[Efficiency]

Hammer et al., *NEJM* '97

Gulick et al., *NEJM* '97

Cole et al., *AJE* '03

Phillips et al., *AIDS* '99

Sabin et al., *AIDS* '99

Benson et al., *NEJM* '00

Concato et al., *NEJM* '00

Hoover et al. *Stat Med*'94

Detels et al., *JAMA* '98

Porter et al., *Lancet* '03

Schneider et al., *AIDS*'05

Cox et al., *Stat in Med*'07

Brenner et al., *Lancet* '02

Stukel et al., *JAMA*'07

Concato *et al* Conclusions

- ▶ **“The popular belief that only randomized, controlled trials produce trustworthy results and that all observational studies are misleading does a disservice to patient care, clinical investigation, and the education of health care professionals.”**
- ▶ **“La creencia popular de que solamente ensayos controlados y con aleatorización producen resultados fidedignos y que todos los estudios observacionales son engañosos le sirve negativamente al cuidado de pacientes, a la investigación clínica y a la educación de las profesionales de la salud”**

Source: N Engl J Med 2000, vol 342, p 1889

Setting / Study

- ▶ **Efficacy** **Clinical Trial**
- ▶ **Individual Effectiveness** **Observational/Cohort**
- ▶ **Population Effectiveness** **Observational/Cohort**

Groups Compared

- ▶ **Efficacy** Individual A-Treated
 Individual B-Untreated
- ▶ **Individual Effectiveness** Individual A-Treated
 Individual B-Untreated
 or
 Within individuals -
 Pre-treatment compared to
 Post-treatment
- ▶ **Population Effectiveness** Population A when most ill
 are treated
 compared to
 Population A when none
 are treated

Comparability

- ▶ **Efficacy** **Randomization**
- ▶ **Individual Effectiveness** **Stratification/Regression;
Inverse Probability Weights**
- ▶ **Population Effectiveness** **Groups with similar
times at risk**

or
**Groups with similar
markers at start of eras**

Public Health Impact

- ▶ **Efficacy** **Results under controlled conditions**
- ▶ **Individual Effectiveness** **Supplements (confirms) results of clinical trials**
- ▶ **Population Effectiveness** **Complements clinical trials; Measures reduction of disease burden resulting from treating subgroups at highest risk**

Drawbacks

- ▶ **Efficacy** **Not necessarily applicable to “real world”**
- ▶ **Individual Effectiveness** **Residual confounding due to selection by indication**
- ▶ **Population Effectiveness** **Possible ecological fallaciousness**

Use of Cohort Studies for Evaluating Effectiveness of AIDS Therapies

Patterns of the Hazard of Death after AIDS through the Evolution of Antiretroviral Therapy: 1984 -2004

Muñoz, Gange, Jacobson. *AIDS*; 2000

Schneider, Gange, ..., Muñoz.
AIDS; 2005

Objective

Years after AIDS diagnosis \leftrightarrow time axis

Death \leftrightarrow event

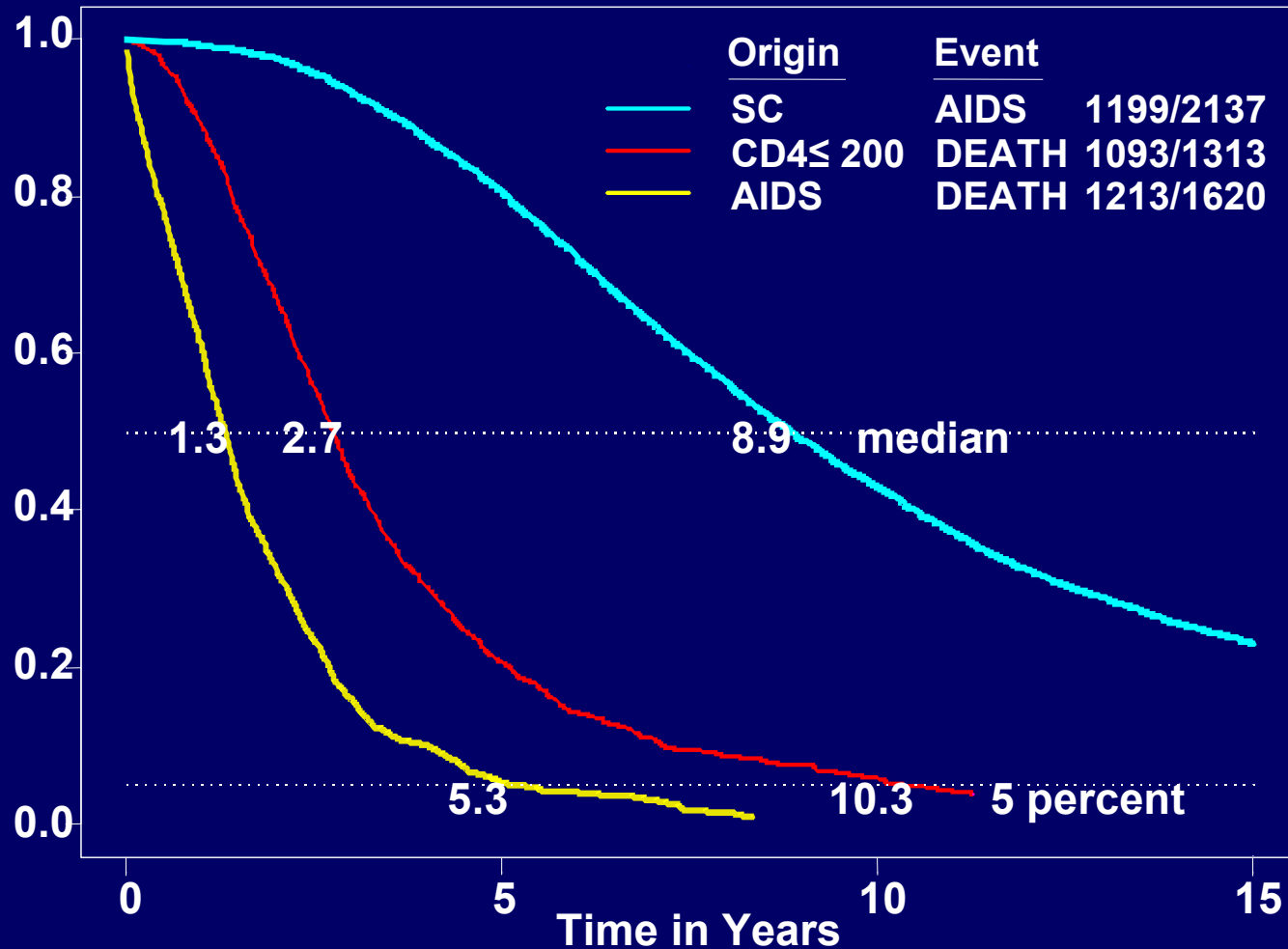
calendar \leftrightarrow exposure

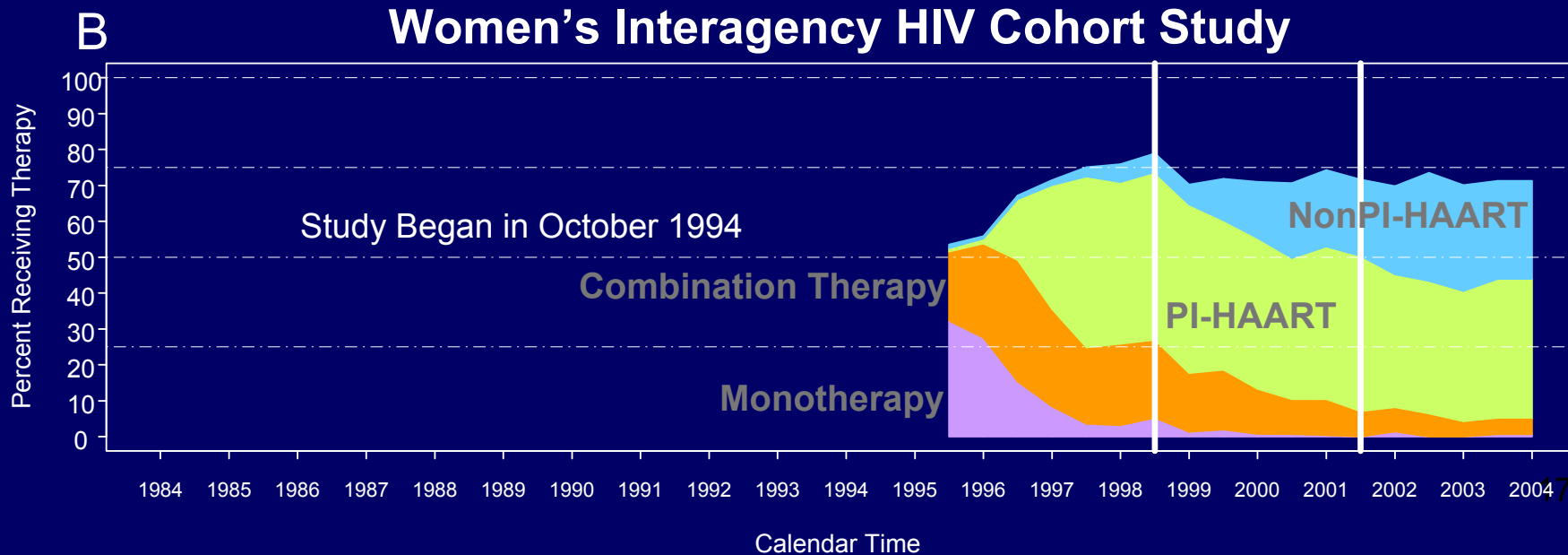
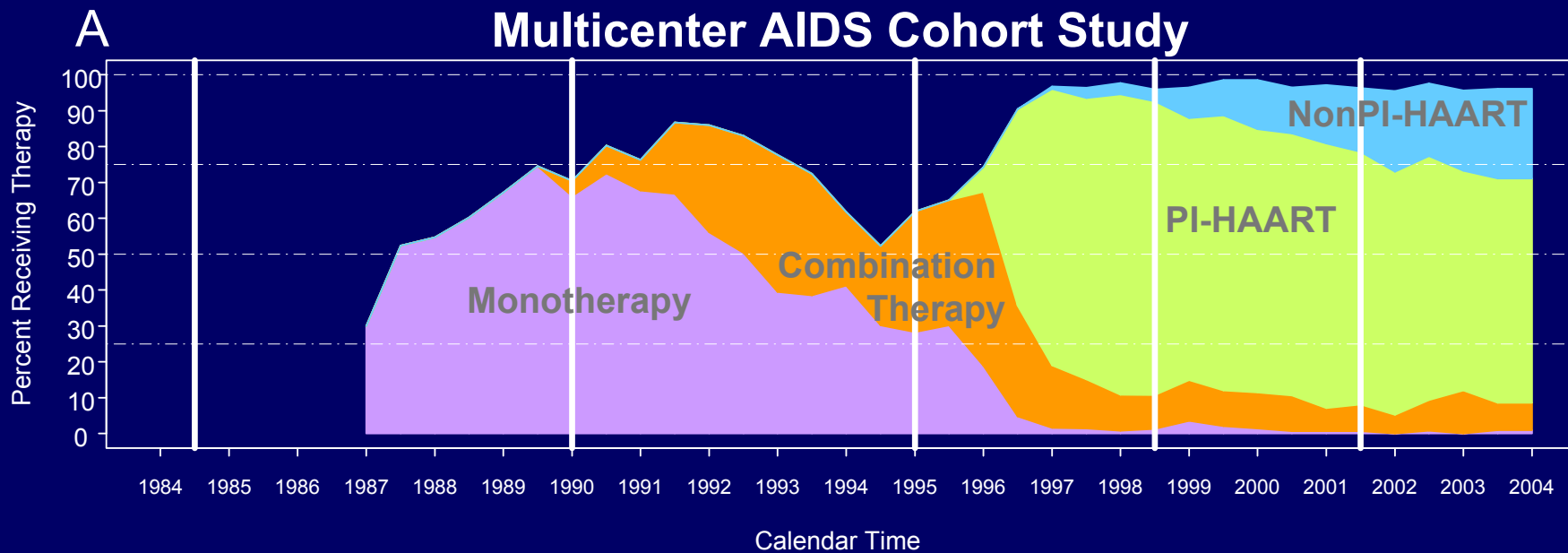
Age, Type of AIDS,
CD4 cell count at diagnosis \leftrightarrow confounders

Objective of analysis:

In individuals with the same years since AIDS diagnosis and of the same age, type of AIDS and CD4 cell count at AIDS diagnosis, the hazard of death has **quantitatively** and **qualitatively** changed in the HAART eras.

Progression of HIV-1 Infection prior to HAART





Periods

July 1984 – Dec 1989	no/mono therapy
Jan 1990 – Dec 1994	mono/combination (dual)
Jan 1995 – June 1998	HAART introduction
July 1998 – June 2001	Short-term stable HAART
July 2001 – Dec 2003	Moderate-term stable HAART

Descriptive Statistics by Period

<u>Period</u>	<u>Number Seen</u>	<u>Incident AIDS</u>	<u>Deaths</u>
1984.5 – 1990.0	633	100%	61%
1990.0 – 1995.0	660	100%	67%
1995.0 – 1998.5	472	100%	23%
1998.5 – 2001.5	496	29%	14%
2001.5 – 2004.0	464	12%	9%

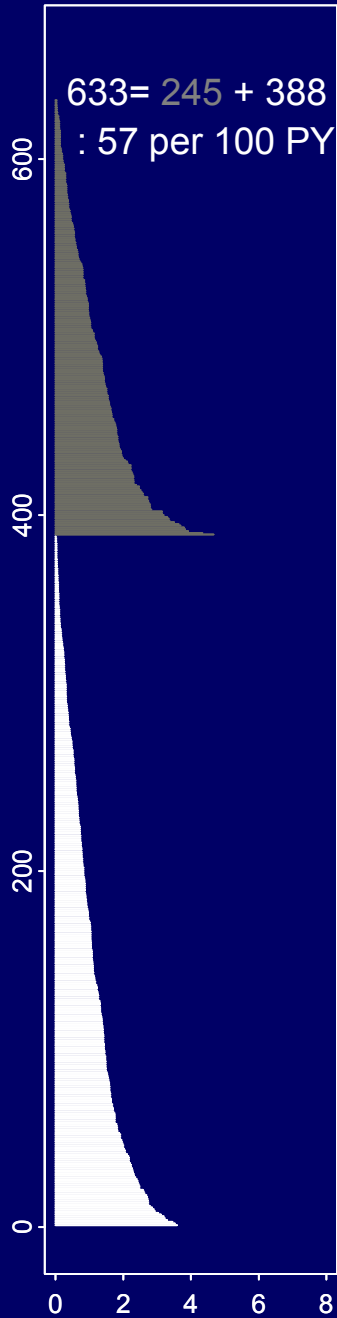
Descriptive Statistics by Period (cont.)

<u>Period</u>	<u>Person Visits</u>	<u>Median CD4</u>	<u>Median HIVRNA</u>	<u>Adherence <95%</u>
1984.5 – 1990.0	690	65	169,105	NA
1990.0 – 1995.0	1,173	37	175,198	NA
1995.0 – 1998.5	1,555	242	10,000	10%
1998.5 – 2001.5	2,131	317	2,274	24%
2001.5 – 2004.0	1,600	349	927	21%

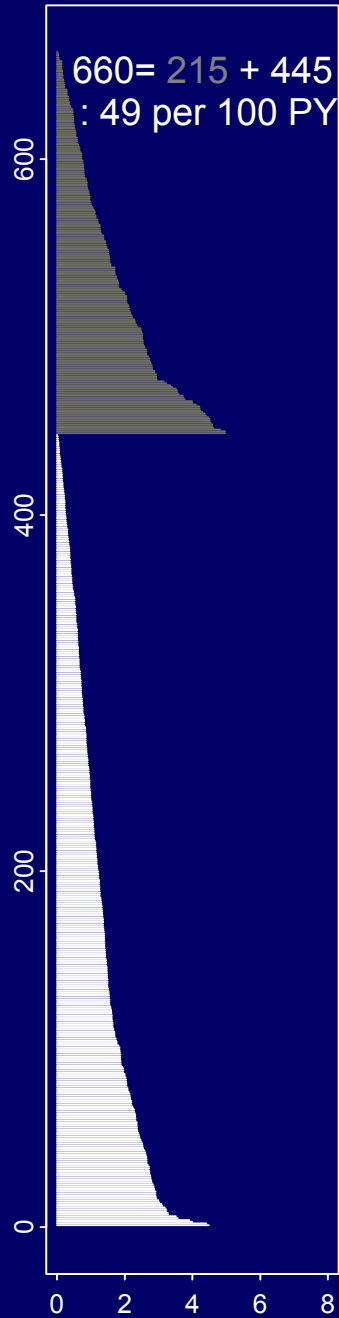
Data Analysis Methods

- ▶ **Survival methods for staggered entries (i.e., at the start of a given period, those diagnosed in previous periods and alive enter “late” to the given period)**
- ▶ **Calendar as external time-dependent exposure**
- ▶ **Relative times : parametric (e.g., weibull) regression**

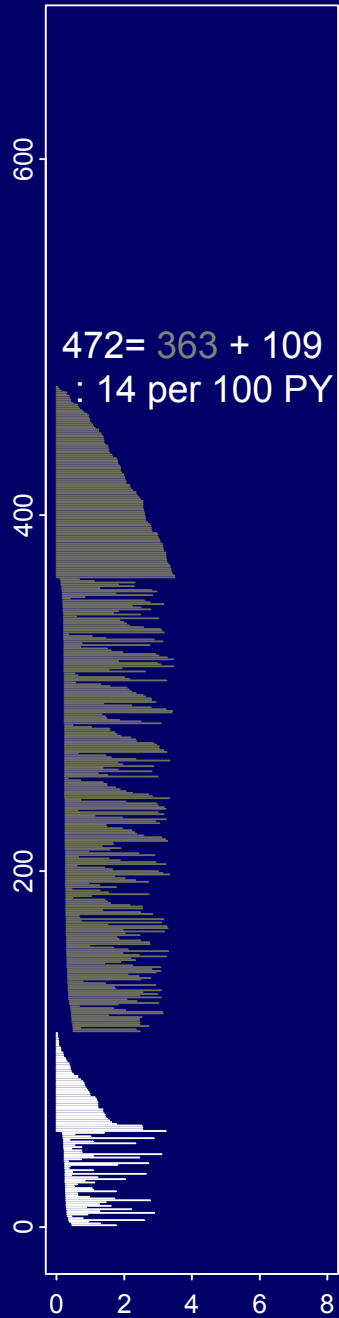
1984.5 - 1990.0



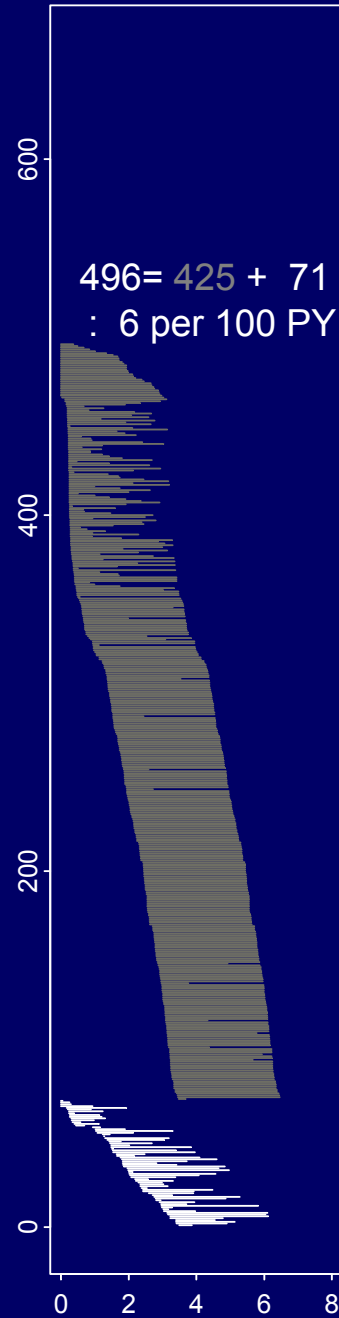
1990.0 - 1995.0



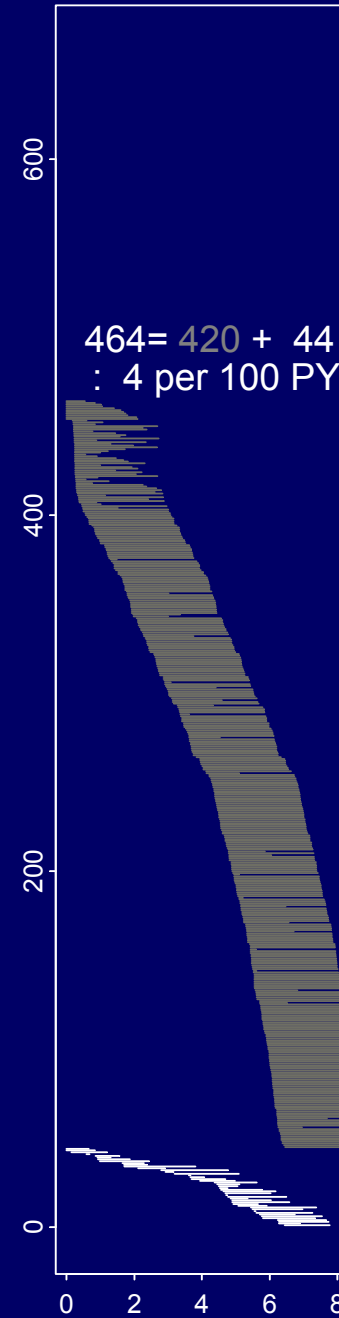
1995.0 - 1998.5

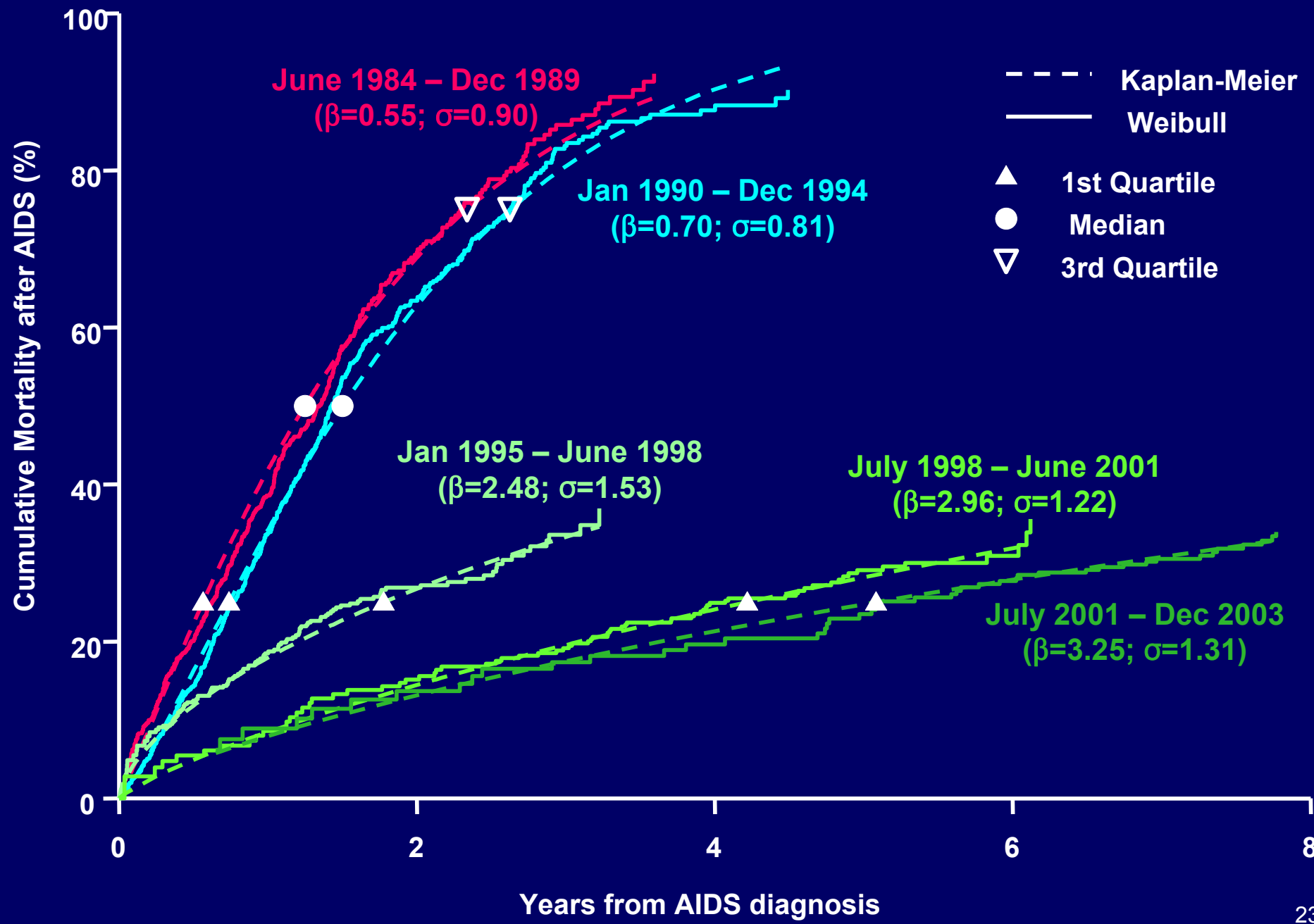


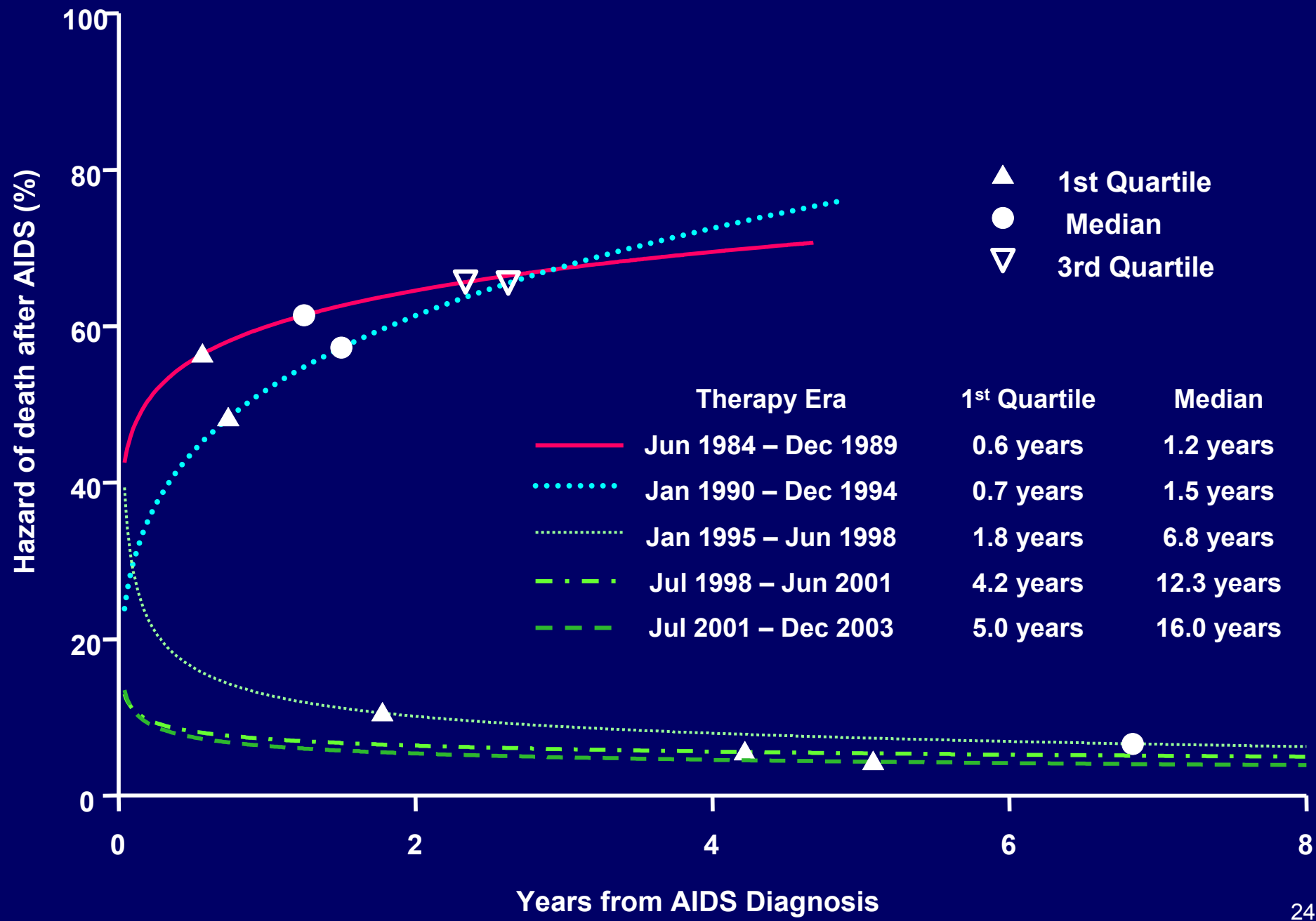
1998.5 - 2001.5



2001.5 - 2004.0







A General Gamma-Based History of Survival after AIDS: 1984-2004

**Cox C, Chu H, Schneider M, Muñoz A.
Parametric Survival Analysis and
Taxonomy of Hazard Functions for the
Generalized Gamma Distribution.
Stat Med 2007;26:4352-74.**

Parametric Models for Survival Data

- **Exponential, Weibull, lognormal, gamma, log logistic**
- **Do not require proportionality of hazards**
- **Maximum likelihood for data with right, interval and left censoring; and data with late entries (truncation)**
- **Complete description of hazards**
- **Relative times and relative hazards**

Challenges in Parametric Analysis of Survival Data

- Choosing among many alternatives
- Avoid being too restrictive (e.g., Weibull)
- Family should incorporate hazards which are:

– increasing 

– decreasing 

– arc-shaped 

– bathtub-shaped 

Generalized Gamma

Parameters: location, scale, shape $\leftrightarrow \beta, \sigma, \lambda$

- ▶ **Proportion surviving greater than t time units:**

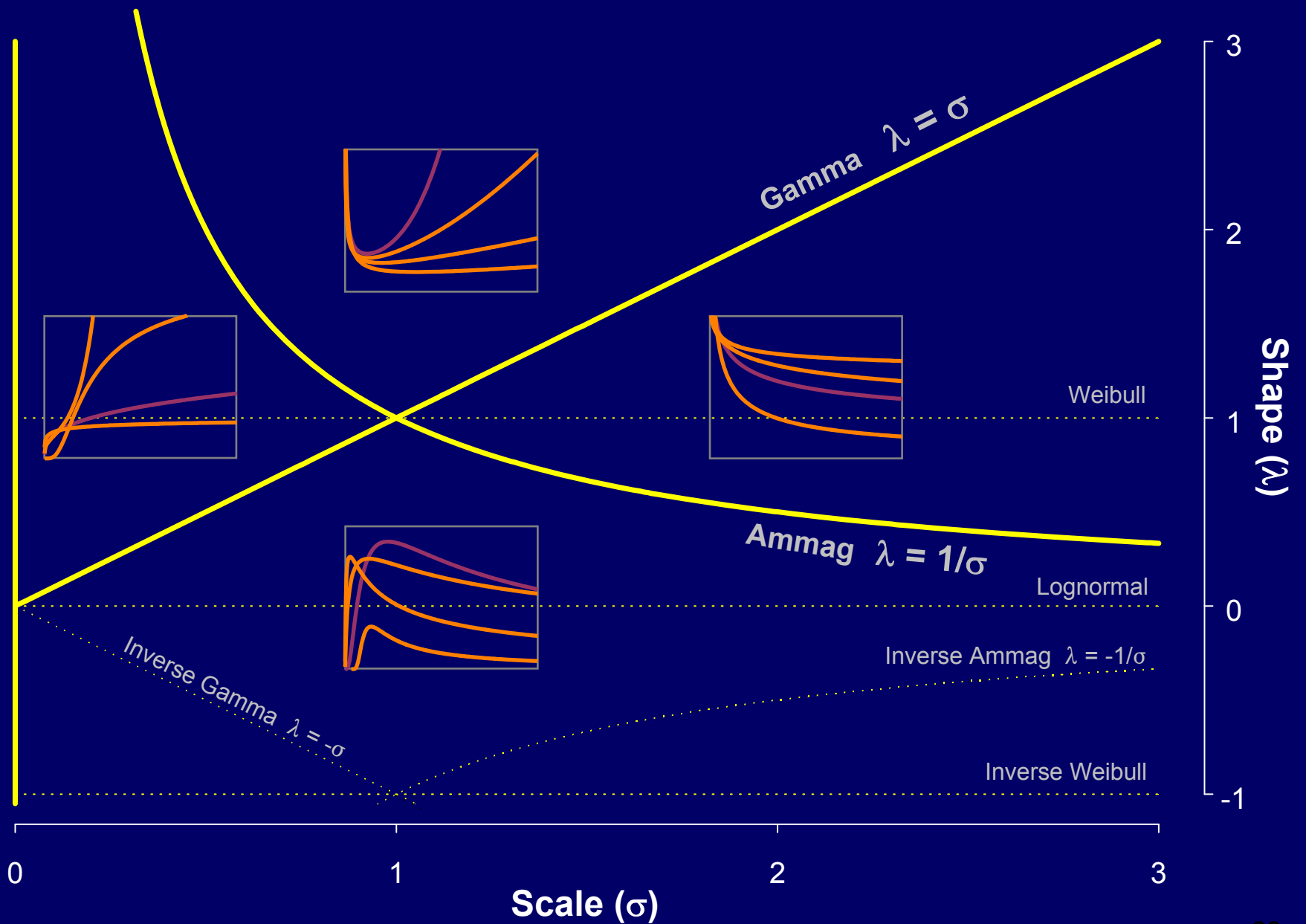
$$S_{GG}(t) = 1 - \Gamma[\lambda^{-2} (e^{-\beta} t)^{\lambda/\sigma}; \lambda^{-2}] \quad \lambda > 0$$

$$= \Gamma[\lambda^{-2} (e^{-\beta} t)^{\lambda/\sigma}; \lambda^{-2}] \quad \lambda < 0$$

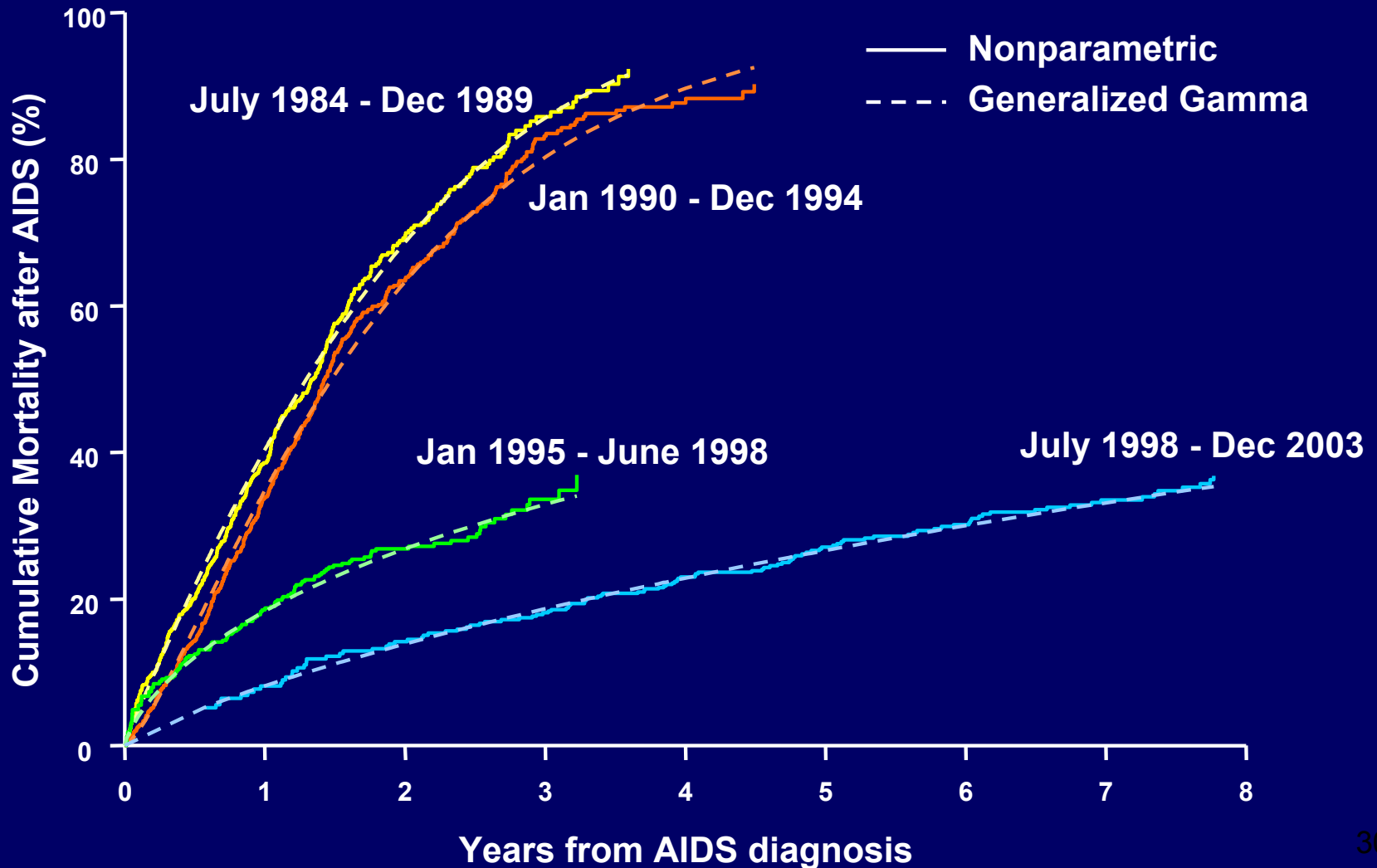
where $\Gamma(z; \gamma) = \frac{1}{\Gamma(\gamma)} \int_0^z u^{\gamma-1} e^{-u} du$

is the Gamma c.d.f. with mean and variance equal to γ

- $\lambda \rightarrow 0$ corresponds to Lognormal
- $\lambda = 1$ corresponds to Weibull
- **Time at which $p\%$ fail:** $\log[t(p)] = \beta + \sigma \log[t_\lambda(p)]$
where $t_\lambda(p)$ is the p th percentile of the standard $GG(0, 1, \lambda)$

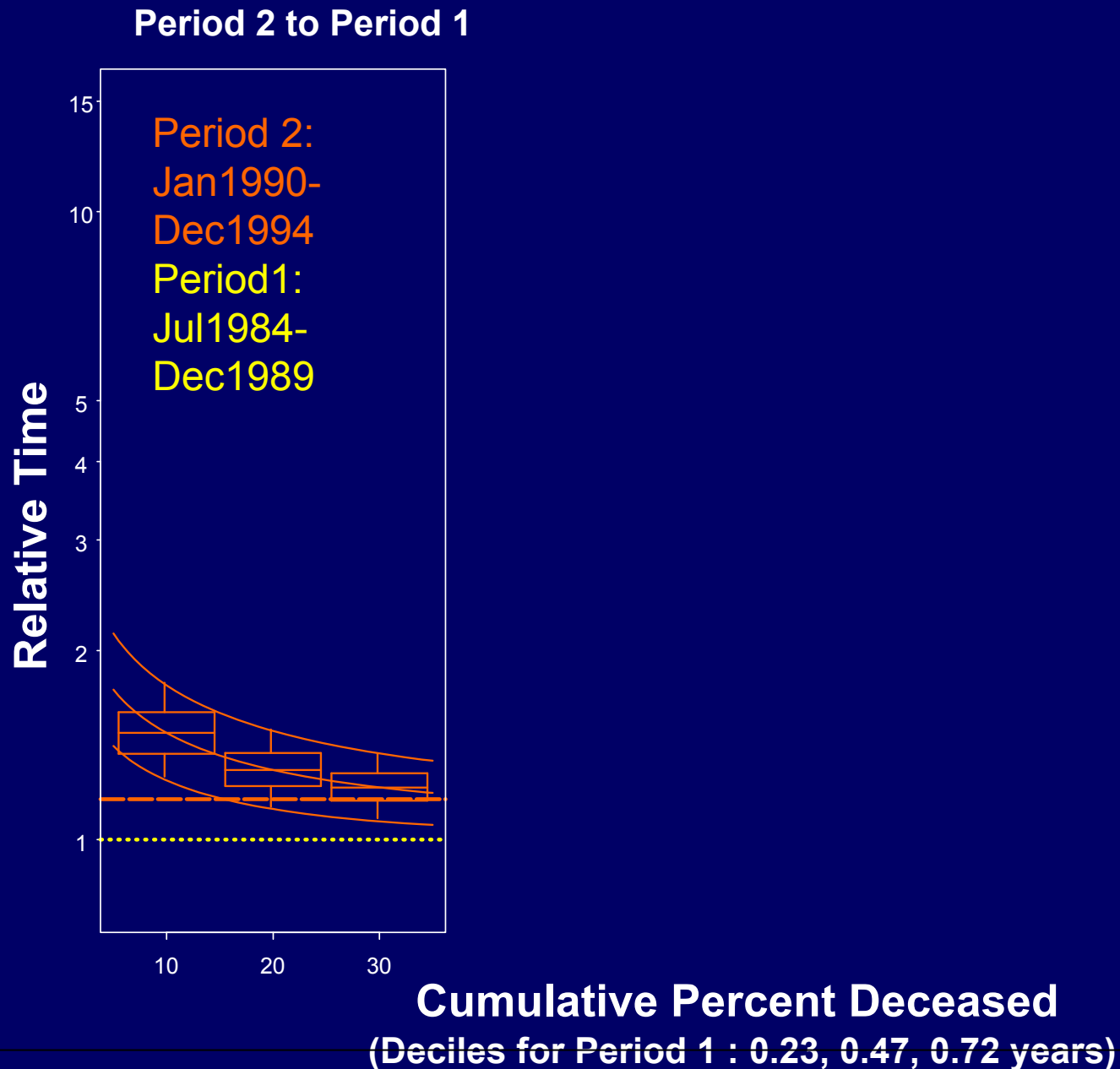


Fit of the General Gamma vs. Nonparametric



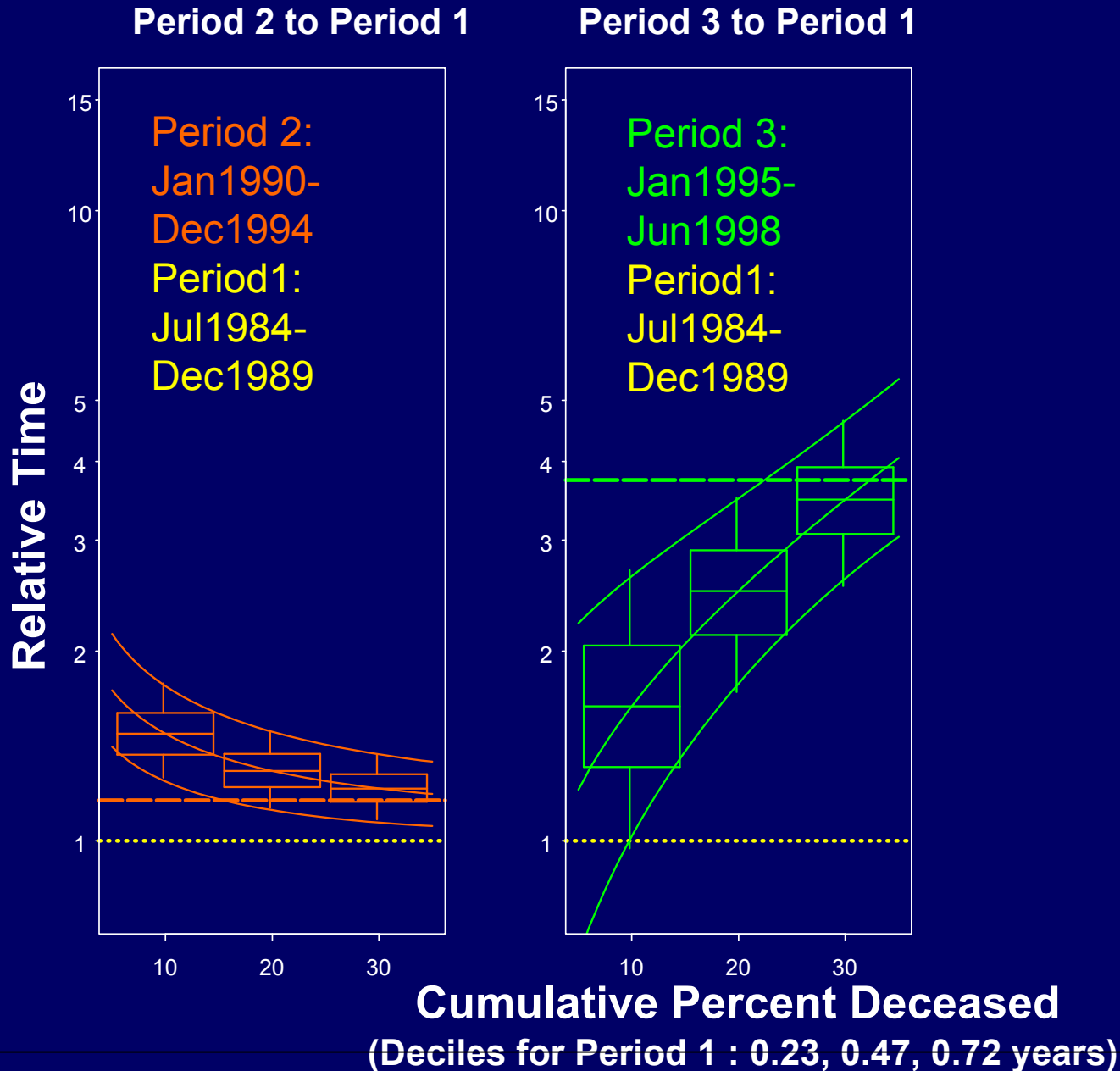
Relative Times

Cox, Chu, ..., Muñoz. Stat Med 2007

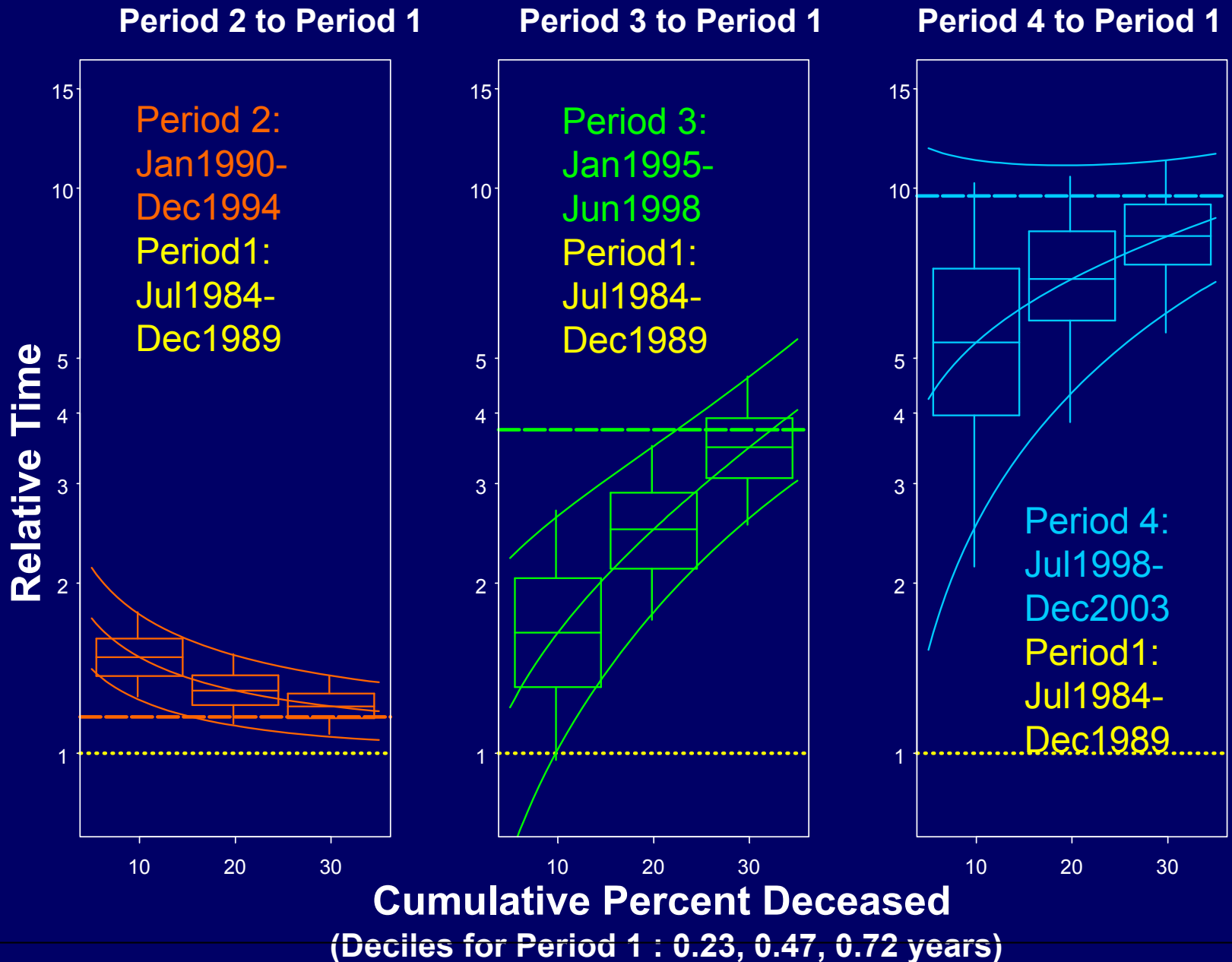


Relative Times

Cox, Chu, ..., Muñoz. Stat Med 2007



Relative Times



Software for the Doers

www.statepi.jhsph.edu/software

- **STATA** : streg

anc and anc2 options allow general regression, not simply conventional

- **SAS** : PROC LIFEREG

Conventional

PROC NLMIXED

General

- **S-plus**: censorReg

nlminb

Conclusions

- **Parametric survival analysis based on the General gamma**
 - allows for different shapes of the hazard function from increasing to decreasing; from arc-type to bathtub.
 - provides a means to characterize the HISTORY of the survival after AIDS through the evolution of antiretroviral therapies.
 - enhances the power of the cohort design by linking epidemiology to public health via the assessment of population effectiveness.
 - directly estimates relative times, a measure of effect that facilitates wider communication of findings.

Reflecciones con cara al futuro

- ▶ **El SIDA como enfermedad crónica.**
- ▶ **La necesidad imperativa de ofrecer tratamiento a individuos infectados con VIH e indicados a recibir tratamiento**
- ▶ **Oportunidad de un tratamiento de tener efectos de prevención pero al mismo tiempo hacer más difícil elucidación de eficacia de vacunas.**
- ▶ **El interés de caracterizar el envejecimiento con tratamiento prolongado contra el VIH.**

TROVAS

Por Sigifredo Ospina;1991

Vinieron de todas partes
dizque a darsen la buena vida
pero resultaron metidos
en la epidemiologia del sida

Se escogio muy bien el sitio
con disenos especiales
es un lugar excelente
pa' retiros espirituales

Vinieron las presentaciones
mucha gente conocida
primer factor de riesgo
en la epidemia del sida

Empezo pues la academia
no hubo ningun debate
todo iba muy bien
con carrasquilla y alzate

CIAT, Palmira

SOspina, FdelaOz, VEspitia, LMGomez,
EPMuñoz, AConcha, RCorral,
JRodriguez, RRodriguez, FDelgado,
RCarvajal, JMuñoz, MIGutierrez,
MConcha,

Incidencia y Prevalencia

El profe antes de hablar
de un poco de garabatos
logro mariar todo el grupo
moviendo los acetatos

Si era poco importante
no pudimos saber
o era tan importante
que no lo dejaba ver

Pero de todas maneras
habia cosas muy raras
las variables de reinaldo
eran muchisimo mas claras

Y a alguien le dieron titulo
lo bautizaron el biologo
frente al microcomputador
ya quedaba microbiologo

Para promover la BUSQUEDA

Oh, Oh

Reinaldo Carvajal

“no tiene sentido biologico”

Y llego el segundo dia
muñoz comenzo primero
no hubo ni una pregunta
quedamos viendo un chispero

Vino un cambio refrescante
pues todo estaba al reves
queriamos que nos hablaran claro
y nos hablaron en ingles

Preguntaron quien no entiende
y alguien dijo con enojos
yo le entiendo muy bien al profe
pero no le entiendo a estos patojos

El trabajo se hizo en grupos
trabajamos en tripleta
y por mas que lo intentamos
no pudimos encontrar el beta

Yours truly or “el paisa”

Ken Nelson, el otro “blanco”

Estudiantes preguntando en
ingles de juanchito

β

Las presentaciones de sida
no fueron cosa cualquiera
con la primera presentacion
se armo pues la garrotera

Que es culpa del ministerio
que problemas de tiempo atras
mentiras que es problema
del que recibe por detras

OR= 4.3

Hablaron bastante paja
atacaron sin compasion
y a proposito de paja
es un factor de proteccion

OR= 0.67

Y en los casos de sida en Valle
una verdad muy dura
dizque no hay ni un solo caso
en el municipio de Buenaventura

Mucha paja?

Nadie podia creer
alguien sabe que paso?
alguien tuvo la respuesta
el colera los mato

Chucho alcanzo la estrella
y tomo la iniciativa
nos puso a ver en egret
la epidemiologia del sida

Hablaron tambien muy claro
y sin muchos disimulos
nos entregan la tarea
casi nos vamos de culos

Y ya para terminar
yo quiero decir adios
espero volverlos a ver
en el proximo llamado de dios.

Riesgos Competitivos

Chucho Rodriguez

A los 25 años de la maestria
en epidemiologia, UniValle:
2008.450