



**VNiVERSIDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

Máster Universitario en Enfermedades Tropicales

**RETRASO DIAGNÓSTICO Y RESISTENCIAS PRIMARIAS EN VIH.
ESTUDIO OBSERVACIONAL, DESCRIPTIVO, RETROSPECTIVO
DE UNA COHORTE DE PACIENTES DE UN HOSPITAL DE
REFERENCIA EN SALAMANCA, ESPAÑA**

Trabajo Fin de Máster

Autora:

Lía Carolina Monsalve Arteaga

Tutores:

Miguel Cordero Sánchez

Juan Luis Muñoz Bellido

Salamanca, 2016

ÍNDICE

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	1
JUSTIFICACIÓN	7
OBJETIVOS.....	8
PACIENTES Y MÉTODOS	9
RESULTADOS	11
DISCUSIÓN.....	20
CONCLUSIONES	26
BIBLIOGRAFÍA.....	27

GLOSARIO DE ABREVIATURAS:

3TC: Lamivudina

ATV: Atazanavir

CAUSA: Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

CMV: Citomegalovirus

DA: Diagnóstico avanzado

DT: Diagnóstico tardío

ddl: Didanosina

d4T: Estavudina

DRV: Darunavir

ECDC: Centro Europeo para la Prevención y Control de las Enfermedades

EFV: Efavirenz

ETR: Etravirina

FPV: Fosamprenavir

FTC: Emtricitavina

HSH: Hombres que tienen sexo con hombres.

IDV: Indinavir

INNTR: Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa

INTR: Inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa

IP: Inhibidor de proteasa

ITS: Infección de transmisión sexual

LNH: Linfoma no Hodgkin

LPV: Lopinavir

NFV: Nelfinavir

NVP: Nevirapina

OMS: Organización Mundial de la Salud

ONU: Organización de Naciones Unidas

RPV: Rilpivirina

SACYL: Sanidad de Castilla y León

SQV: Saquinavir

SK: Sarcoma de Kaposi

TAM: Análogos de la timididina

TAR: Tratamiento antirretroviral

VHB: Virus de hepatitis B.

VHC: Virus de hepatitis C

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

VPH: Virus del papiloma humana

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

NÚMERO ESTIMADO DE ADULTOS Y NIÑOS QUE VIVEN CON EL VIH DE ACUERDO A ONUSIDA 2014	1
GRÁFICO 1: DISTRIBUCIÓN DE NUEVOS DIAGNÓSTICOS DE VIH DE ACUERDO A LOS GRUPOS ETARIOS	11
GRÁFICO 2: INCIDENCIA DE CASOS DE VIH EN EL CAUSA (2009 – 2015)	11
GRÁFICO 3: PORCENTAJE DE DT EN EL CAUSA (2009 – 2015)	12
GRÁFICO 4: MECANISMOS DE TRANSMISIÓN DE LOS NUEVOS DIAGNÓSTICOS DE VIH EN EL CAUSA (2009 – 2015)	12
GRÁFICO 5: DISTRIBUCIÓN DE ACUERDO A LUGAR DE ORIGEN	13
GRÁFICO 6. RECUENTO DE LINFOCITOS T CD4(+) EN LOS NUEVOS DIAGNÓSTICOS DE VIH DEL CAUSA (2009 – 2015).....	13
GRÁFICO 7: DISTRIBUCIÓN POR SEXO DE LOS NUEVOS DIAGNÓSTICOS DE VIH EN EL CAUSA (2009 – 2015)	14
GRÁFICO 8: PORCENTAJE DE DT DE ACUERDO AL GRUPO ETARIO	14
GRÁFICO 9: MECANISMO DE TRANSMISIÓN DEL VIH EN LOS DT DEL CAUSA (2009 – 2015)	15
GRÁFICO 10: RECUENTO DE LINFOCITOS T CD4(+) EN LOS NUEVOS DIAGNÓSTICOS DE VIH DEL CAUSA (2009 – 2015) DE ACUERDO AL MECANISMO DE TRANSMISIÓN.....	15
GRÁFICO 11: PORCENTAJE DE DIAGNÓSTICO TARDÍO DE ACUERDO AL LUGAR DE ORIGEN	16
GRÁFICO 12: FRECUENCIA DE EVENTOS DEFINITORIOS DE SIDA EN LOS PACIENTES DE NUEVO DIAGNÓSTICO DE VIH EN EL CAUSA (2009 – 2015)	16
GRÁFICO 13: FRECUENCIA DE ITS EN PACIENTES CON NUEVOS DIAGNÓSTICOS DE VIH EN EL CAUSA (2009 – 2015)	17
GRÁFICO 14: FRECUENCIA DE MUTACIONES DE RESISTENCIA A LOS FÁRMACOS ANTIRRETROVÍRICOS	18
TABLA 1: MUTACIONES PRIMARIAS A LOS FÁRMACOS ANTIRRETROVÍRICOS	18

TABLA 2: POLIMORFISMOS Y MUTACIONES ACCESORIAS (SECUNDARIAS) PRESENTADOS POR LOS PACIENTES NAÍVE QUE ACUDIERON AL CAUSA EN EL PERÍODO 2009 – 2015	19
NUEVOS DIAGNÓSTICOS DE VIH. DISTRIBUCIÓN POR EDAD Y SEXO. ESPAÑA, AÑO 2014.....	20
PORCENTAJE DE ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE VIH CON CIFRA DE LINFOCITOS T CD4(+) INFERIOR A 350 CÉLULAS POR MM ³ EN EUROPA EN EL AÑO 2014	21
INCIDENCIA DE SÍFILIS EN EUROPA, AÑO 2015.....	23
TABLA 4: RESISTENCIAS GENOTÍPICAS OBSERVADAS PARA INTR.....	23
TABLA 5: RESISTENCIAS GENOTÍPICAS OBSERVADAS PARA INNTR ...	24
TABLA 6: RESISTENCIAS GENOTÍPICAS OBSERVADAS PARA LOS IP ..	24

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi gratitud a todas las personas que me han ayudado, apoyado y mostrado su confianza en la elaboración del presente trabajo.

De manera especial, a mis directores, los Profesores Miguel Cordero y Juan Luis Muñoz, quienes con su actitud optimista y sus amplios conocimientos en la materia han contribuido en suscitar en mí, una motivación y un estímulo que valoro.

Debo incluir en mi agradecimiento también a Patricia López, Carmen Castillo y María Sánchez, con quienes he podido compartir conocimientos y experiencias en la realización mutua de nuestros trabajos de fin de grado y máster en el hospital. Ellas me han ayudado e impulsado a llevar a cabo una investigación mejor orientada.

A María Siller quien de manera atenta y desinteresada nos ayudó siempre en la búsqueda de datos del laboratorio de Microbiología.

A mi familia, en especial a mi madre y a mi primo Luis quienes siempre están apoyándome y dándome ánimos para llevar a mejor término todos mis proyectos.

Lía Monsalve Arteaga
Salamanca, junio de 2016

Declaro que he redactado el trabajo “**Retraso diagnóstico y resistencias primarias en VIH. Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de una cohorte de pacientes de un hospital de referencia en Salamanca, España**” para la asignatura de Trabajo Fin de Máster en el curso académico 2015/2016 de forma autónoma, con la ayuda de las fuentes bibliográficas citadas en la bibliografía, y que he identificado como tales todas las partes tomadas de las fuentes indicadas, textualmente o conforme a su sentido.

En Salamanca, a 21 de Junio de 2016

Lía Carolina Monsalve Arteaga

RESUMEN

Introducción: Todo diagnóstico tardío conlleva un inicio retardado, e inadecuado por tanto, del tratamiento antirretrovírico (TAR). Se define como "presentación tardía" (PT) cuando el paciente presenta un recuento de linfocitos T CD4(+) inferior a 350 células/μl al diagnóstico o un evento definitorio de Sida. Asimismo, una cifra de CD4(+) inferior a 200 células/μl al diagnóstico y/o la presencia de enfermedades relacionadas con el Sida son diagnósticas como "Presentación con Enfermedad Avanzada". **Objetivos:** Determinar el porcentaje de pacientes diagnosticados de VIH tardíamente y con enfermedad avanzada en el CAUSA en el período 2009 – 2015. **Pacientes y métodos:** Estudio observacional, descriptivo y de cohorte retrospectivo. Se incluyeron los últimos pacientes consecutivos diagnosticados de infección por VIH en el período 2009 – 2015 que acudieron para control al CAUSA (SACYL, España). **Resultados:** De los 131 pacientes incluidos, 116 (88,5 %) correspondían al sexo masculino y 15 (11,5 %) al sexo femenino. Existió una tendencia al descenso en el número de nuevos diagnósticos, sin embargo eso no ha sucedido con el porcentaje de DT. La media de linfocitos T CD4(+) al diagnóstico fue de 340,51 células/μl, con una DS: ± 255,55. El 57% (75 pacientes) fueron DT y de esos 75 pacientes, 46 tenían menos de 200 linfocitos T CD4(+). El grupo con mayor número de casos nuevos fueron los hombres que practican sexo con otros hombres (HSH), sin embargo fueron el grupo con menor porcentaje de PT. Las mujeres, los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) y los ancianos presentaron los más altos porcentajes de PT. Se realizó estudio de resistencias genotípicas en 107 de los pacientes y se evidenció que el 85% presentaba sensibilidad a todos los fármacos antirretrovíricos. **Discusión:** El diagnóstico tardío de la infección del VIH, sigue siendo una 'signatura pendiente' en Europa, y desde luego en España. Muchos son los factores asociados a que los pacientes no se realicen habitualmente la serología de VIH, tales como la auto percepción de estar en bajo riesgo de tener VIH, miedo a los resultados del test y la accesibilidad a los sistemas de salud. El llamativo porcentaje de pacientes con UDVP con presentación con enfermedad avanzada; esto se asocia al poco contacto con el sistema sanitario que tienen estos individuos, debido a que en la actualidad son un grupo en exclusión social. Por el contrario los mayores también se diagnostican tardíamente pero en este caso no se asocia a poco contacto con el sistema sanitario, sino a la poca sospecha de los facultativos quienes solicitan la serología de VIH en estos pacientes en última instancia. La educación tanto a la población como al personal los servicios sanitarios acerca de la necesidad de expansión del diagnóstico de VIH para reducir la mortalidad asociada a sida y para realizar una medida epidemiológica es necesaria en Salamanca, donde se ha encontrado un porcentaje de DT que está por encima de las cifras estimadas para España.

ABSTRACT

Introduction: All late diagnosis leads to a delayed and inadequate initiation of antiretroviral therapy (ART). It is defined as "late diagnosis" (LD) when the patient has a CD4(+) T cell count below 350 cell/μl or an AIDS defining event. Also, a CD4(+) counts below of 200 cells/μl and/or the presence of AIDS-related events are diagnosis as "Advanced Disease". **Objectives:** To determine the percentage of patients with HIV with late diagnosis and determine the percentage of patients diagnosed with advanced HIV disease at the University Hospital of Salamanca in the period 2009 - 2015. **Materials and methods:** observational, descriptive and retrospective cross-sectional study. We included all the last diagnosis patients in the period 2009 – 2015 who has come for control to CAUSA (SACYL, Spain). **Results:** Of the 131 patients enrolled, 116 (88.5%) were males and 15 (11.5%) were female. a downward trend in the number of new diagnoses It is noted, however that has not happened with the percentage of diagnosis delay. The mean CD4(+) T lymphocytes diagnosis was 340.51 cells / L, with a DS: ± 255,55. 57% (75 patients) were LD and of those 75 patients, 46 had fewer than 200 CD4(+) T lymphocytes. The group with the highest number of new cases were men who have sex with men (MSM), however were the group with the lowest percentage of DD. Women, drug users (IDU) and the elderly had the highest percentages of LD. genotypic resistance study was performed in 107 patients and showed that 85% had sensitivity to all antiretroviral drugs. **Discussion:** Late diagnosis of HIV infection remains an 'unfinished business' in Europe, and certainly in Spain. Many factors associated with patients are not routinely performed HIV serology, such as the self-perception of being at low risk for HIV, fear of the test results and accessibility to health systems. The striking percentage of patients with IDU with presentation with advanced disease; this is associated with little contact of this individuals with the health system, which is associated that currently are a group on social exclusion. By contrast the elderly also are diagnosed late but in this case not associated with little contact with the health system, but little suspicion of physicians who request HIV serology in these patients ultimately. Education of both the public and staff of health services about the need for expansion of HIV diagnosis to reduce the mortality associated with AIDS and for an epidemiological measure is necessary in Salamanca, where we found a percentage of LD above the estimated for Spain.

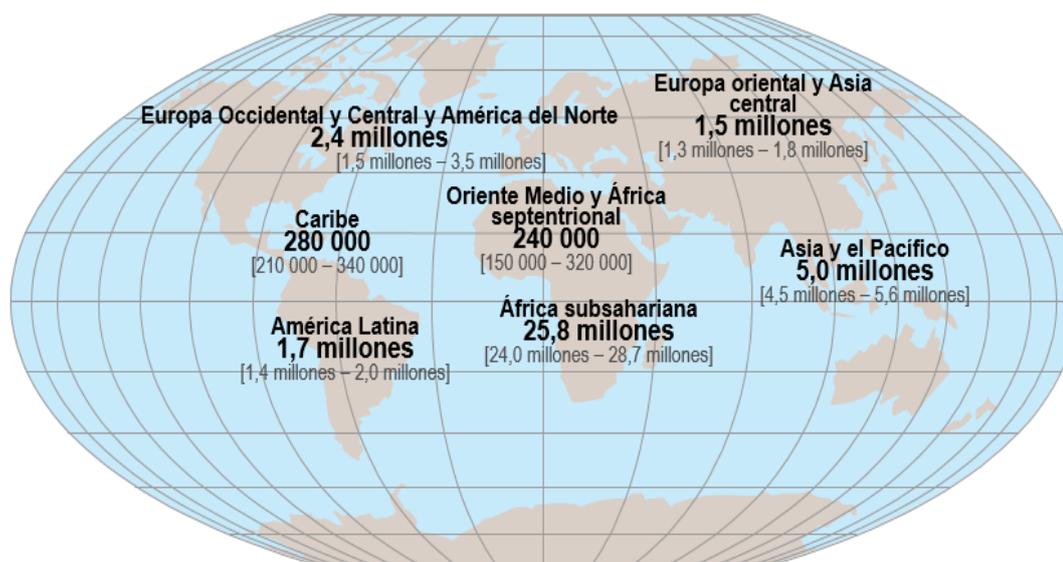
INTRODUCCIÓN:

Impacto del VIH en el mundo:

La pandemia asociada al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (Sida) se ha convertido en la peor epidemia sufrida por la humanidad. Con más de 35 millones de víctimas mortales, ha superado en términos de mortalidad, a la pandemia de influenza de principios de 1900 y a la peste bubónica en el siglo XIV ⁽¹⁾.

Según estimaciones de ONUSIDA, en 2015 la prevalencia de personas que vivían con VIH en el mundo era de 36,7 millones (34 – 39.8 millones). Las mayores proporciones de adultos infectados por número de habitantes se encuentran en el África Subsahariana y el Caribe ⁽²⁾.

Número estimado de adultos y niños que viven con el VIH de acuerdo a ONUSIDA 2014 ⁽³⁾



Lucha contra el Sida:

En el año 2003, tan solo 800.000 personas del total de infectados recibían TAR en el mundo, aún cuando ya era conocido el impacto que tenían dichos fármacos en el control de la enfermedad ⁽⁴⁾.

Esto llevó, en ese entonces, a que la ONU se plantease a formular como uno de los objetivos del Milenio ampliar la cobertura mundial de acceso a TAR a 15 millones de personas para el año 2015. Este objetivo fue alcanzado nueve meses antes de lo previsto ⁽⁴⁾.

Todos estos esfuerzos se han traducido en que, en los últimos 15 años de lucha contra el Sida, las nuevas infecciones por VIH se redujeran en aproximadamente un 40 por ciento, de un estimado de 3,5 millones de casos nuevos en el 2000 a un estimado de 2,1 millones en el 2013 ⁽¹⁾.

El TAR:

Este descenso en la incidencia y aumento de la prevalencia del VIH, salvo excepciones como en países de Europa del Este y Asia Central, donde el aumento de la incidencia parece ir de la mano del uso de drogas por vía parenteral, se ha asociado a la prolongación de la supervivencia de los individuos infectados gracias al TAR. La implantación de los esquemas combinados con inhibidor de proteasa (IP) a partir de 1995 marcó el inicio de la disminución de la mortalidad asociada a Sida ⁽⁵⁾.

El Sida pasó de ser la primera causa de muerte en hombres entre 25 y 44 años en Estados Unidos en 1991 y 1992 ⁽⁶⁾, a ser la octava causa de muerte en el mismo grupo en la actualidad ⁽⁷⁾. Sin embargo sigue siendo la principal causa de muerte en el África Sub-Sahariana ⁽⁸⁾, donde se ha hecho una importante inversión desde 2005 para facilitar el acceso al TAR de manera expansiva y progresiva ⁽⁹⁾.

Estas cifras hacen evidente que tanto el pronóstico como la calidad de vida de las personas con VIH han sido modificados por el TAR. Hoy en día están comercializados 18 antirretrovirales, muchos de ellos con diferentes mecanismos de acción, posología y perfil de seguridad. Existe una tendencia cada vez mayor en favorecer la simplificación de los regímenes terapéuticos y consecuentemente facilitar la adherencia ⁽¹⁰⁾.

Además de reducir el riesgo de mortalidad por Sida, un objetivo fundamental del TAR es reducir la carga vírica de VIH a niveles indetectables. Se ha determinado que el control de la carga vírica comunitaria sirve como una medida epidemiológica para evitar la propagación del virus. Se ha demostrado que en poblaciones con cargas víricas controladas, la incidencia de VIH disminuye sustancialmente ^(11 - 14) y puede ser usado como una medida para el control de la diseminación de cepas resistentes a fármacos antirretrovíricos ⁽¹⁵⁾.

Diagnóstico tardío de VIH:

El inicio tardío del TAR se ha asociado con un aumento en las tasas de mortalidad temprana ⁽¹⁶⁾. El retraso del inicio del tratamiento específico puede ser debido a causas de todo tipo. Tanto la estigmatización como la ausencia de percepción de riesgo o la falta de contacto con el sistema sanitario entre ellas, pero también la inexistencia de un sistema sanitario óptimo o la histórica ausencia de consenso internacional en la definición del momento idóneo para iniciar el TAR ⁽¹⁷⁾.

Todo diagnóstico tardío conlleva, por defecto, a un inicio retardado del TAR y por tanto inadecuado. Se define como “presentación tardía” (PT) cuando el paciente presenta un recuento de linfocitos T CD4(+) inferior a 350 células/ μ l al diagnóstico o un evento definitorio de Sida ⁽¹⁸⁾. Asimismo, una cifra de CD4(+) inferior a 200 células/ μ l al diagnóstico y/o la presencia de enfermedades relacionadas con el Sida son diagnósticas de “Presentación con Enfermedad Avanzada” ^(18 - 20).

En este último sentido, el inicio del TAR cuando el paciente tenía una cifra de linfocitos T CD4(+) inferior a 350 células/ μ l había sido la opción clásicamente recomendada por la OMS ⁽²¹⁾. No obstante, esto ha sido un motivo de debate que ha conducido a la publicación de múltiples estudios ^(22 - 24).

En 2009, fueron publicados los resultados del estudio de cohortes NA-ACCORD en el cual se demostró que los pacientes con inicio diferido de TAR tenían incremento del riesgo de muerte RR: 1.94 (IC 95%: 1,37 – 2,79) ⁽²⁵⁾.

Posteriormente, en 2010 fueron publicados los resultados de otro estudio de cohortes (HIV-CAUSAL Collaboration) en el cual se incluyeron pacientes de Estados Unidos y Europa. En el mismo se determinó que el inicio del TAR reducía a la mitad la tasa promedio de mortalidad y mejoraba la supervivencia de los individuos infectados con VIH ⁽²⁶⁾.

Posteriormente, en 2010 fueron publicados los resultados de otro estudio de cohortes (HIV-CAUSAL Collaboration) en el cual se incluyeron pacientes de Estados Unidos y Europa. En el mismo se determinó que el inicio del TAR reducía a la mitad la tasa promedio de mortalidad y mejoraba la supervivencia de los individuos infectados con VIH ⁽²⁶⁾.

Luego, muchos otros estudios de cohortes apuntaron a la necesidad de revisar los puntos de corte para el inicio del TAR, dado su beneficio neto en morbimortalidad. Los estudios definitivos se publicaron en el New England Journal of Medicine en agosto de 2015. Los resultados de los ensayos clínicos START (Strategic Timing of Antiretroviral Treatment) ⁽²⁷⁾ y TEMPRANO ⁽²⁸⁾ mostraron de forma contundente los beneficios del inicio no diferido del TAR.

El estudio START ⁽²⁷⁾ consistió en un ensayo aleatorio iniciado en 2009 en 6 regiones geográficas: África, Europa e Israel, América del Norte, América del Sur, Australia y Asia. Se asignaron 4.685 pacientes con recuentos de CD4(+) mayores a 500 células/ μ l (mediana de 651 células/ μ l) a dos grupos.

Al primer grupo se le indicó iniciación inmediata de TAR y al segundo grupo se les retrasó el inicio de TAR hasta que los recuentos de CD4(+) fuesen inferiores a 350 células/ μ l, o hasta que desarrollasen otra condición que justificara la iniciación del TAR. Los sujetos fueron seguidos durante un promedio de 3 años, sin embargo el estudio fue detenido antes de lo previsto dados los beneficios de la iniciación inmediata de TAR, con una disminución de más del 50 % de los eventos graves asociados o no a Sida o la muerte.

Por su parte el estudio TEMPRANO ⁽²⁸⁾ se llevó a cabo en una población de 2056 pacientes con recuentos de CD4(+) inferiores o iguales 800 células/ μ l en Costa de Marfil. Se utilizó un diseño factorial 2x2 para evaluar cuatro posibles estrategias de tratamiento: TAR diferido (hasta que el paciente hubiese cumplido con los criterios de la Organización Mundial de la Salud para el inicio), TAR inmediato, 6 meses de tratamiento con isoniazida preventiva, o una combinación de TAR inmediato más 6 meses de isoniazida.

Al igual que con el estudio START, el objetivo primario fue evaluar el desarrollo de una afección diagnóstica de Sida, la aparición de cánceres no asociados a Sida, o la muerte por cualquier causa después de 30 meses. El riesgo de muerte o enfermedad grave relacionada con el VIH fue sustancialmente menor con el grupo de inicio temprano de TAR en comparación con el grupo de TAR diferida y también se observaron menos eventos asociados a Sida en el grupo al que se inició isoniazida.

Los estudios START y TEMPRANO proporcionaron los más altos niveles de evidencia obtenidos de ensayos clínicos controlados apoyando la importante recomendación del inicio inmediato del TAR. Estos resultados fueron tan relevantes que las guías internacionales para inicio de tratamiento antirretrovírico fueron modificadas aceptándose en la actualidad que todo paciente diagnosticado de VIH debe recibir tratamiento sin importar el recuento de linfocitos T CD4(+) que posea ^(29 - 31).

Debido a lo expuesto previamente, ONUSIDA formula las metas para el 2020 con el título “90 – 90 – 90” ^(32 - 33). Estas metas consisten en aumentar al 90% la proporción de personas que viven con el VIH y conocen su diagnóstico, también aumentar al 90% la proporción de personas que conocen su diagnóstico y reciben TAR, y aumentar al 90% la proporción de personas en TAR que poseen un nivel de carga vírica indetectable. Una cuarta meta acordada buscará reducir los diagnósticos tardíos.

Un estudio publicado en mayo de 2016, cuyo objetivo era demostrar los efectos clínicos y epidemiológicos anticipados de la estrategia 90 – 90 – 90 en Sudáfrica, determinó que en 5 años de iniciada evitará 873.000 transmisiones del virus, 1.174.000 muertes, y 726.000 huérfanos de madre, y se salvarán 3.002.000 años de vida.

En 10 años serán evitadas 2.051.000 transmisiones de VIH, 2.478.000 muertes y 1.689.000 huérfanos de madre, y se salvarán 13.340.000 años de vida. El presupuesto adicional necesario para cumplir el objetivo será de 7.965 mil millones de dólares (\$) en 5 años y 15.979 millones \$ en 10 años, produciendo una relación incremental de coste-efectividad de 2.720 \$ y 1.260 \$ por año de vida ganado, respectivamente ⁽³⁴⁾.

Otro estudio también realizado en Sudáfrica y publicado en mayo de 2016, concluyó que indicar el inicio del TAR en la primera visita, con respecto a la estrategia de esperar 2 a 4 semanas mientras el paciente completa sus estudios, aumenta la captación de pacientes al sistema sanitario y por tanto a la terapia antirretrovírica en un 36%, por lo que esta intervención debe ser considerada para su adopción en el sector público ⁽³⁵⁾.

Sin embargo, en otro ensayo clínico publicado en marzo, en el que se incluyeron pacientes con y sin VIH en una proporción 10:1 se demostró que el TAR ha mejorado la esperanza de vida de manera importante, pero los pacientes con VIH aun no han alcanzado la expectativa de vida de la población VIH negativa ⁽³⁶⁾.

Si en los años 96 - 97 la diferencia en la esperanza de vida con la población no infectada por VIH era de 44,3 años, en 2008 pasó a ser de 11,8 años. Entre 2008 y 2011, se observó que aquellos individuos infectados que iniciaban TAR con recuentos de CD4(+) mayores a 500 células/μl lograban reducir la brecha a 7,9 (5,1 - 10,6) años. Por esta razón se concluye que la diferencia en la expectativa de vida con la población no infectada disminuye si los pacientes inician TAR tempranamente, cuando tienen recuentos elevados de CD4(+) ⁽³⁶⁾.

Situación en Europa y en España:

En los países de ingresos altos, de un cuarto a un tercio de las personas infectadas con el VIH se diagnostican tardíamente, cuando tienen un recuento de linfocitos T CD4(+) inferior a 200 células/μl o una enfermedad definitoria de Sida. Sin embargo, esto puede variar según el país y el subgrupo de población ⁽³⁷⁾.

En los países del oeste de Europa, en el año 2014, de un total de 17.278 nuevos casos de VIH declarados, el 46,2% fueron DT y el 27% se diagnosticaron con EA ⁽³⁸⁾.

De acuerdo a la última publicación de la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación de España, el 85,9% de los nuevos diagnósticos de VIH, en el año 2014, disponían de información sobre la primera determinación de linfocitos T CD4(+) tras el diagnóstico. Se obtuvo una mediana de CD4(+) de 370 células/μl (IC: 176 - 379). Por su parte, el porcentaje de casos con diagnóstico tardío fue de 46,2% y de enfermedad avanzada de 27,7% ⁽³⁹⁾.

Al ser analizado según el sexo y modo de transmisión, el diagnóstico tardío fue mayor en el grupo de pacientes con uso de drogas parenterales con un 75%, seguido de los casos asociados a transmisión heterosexual en hombres con un 58,6% y en mujeres con un 55,3 %.

Los hombres que practican sexo con otros hombres, tuvieron DT en un 39,5 %, con lo que representaron el grupo con menor porcentaje de DT ⁽³⁹⁾.

Resistencias primarias en el VIH:

Es conocido que, en un paciente infectado por VIH sin TAR, pueden existir variantes víricas con mutaciones de resistencia ⁽⁴⁰⁾. También, y con más frecuencia, existen resistencias primarias debido a la transmisión de virus con mutaciones desde pacientes experimentados que ya han recibido tratamiento ⁽⁴¹⁾.

La resistencia transmitida se asocia con mayor frecuencia de fracaso virológico, mayor riesgo de desarrollar resistencia incluso a aquellos fármacos que originalmente estaban en plena actividad, y también con mayor mortalidad ^(42 - 43).

Se denomina resistencia genotípica a la presencia de mutaciones que reducen la susceptibilidad a, por lo menos, una de las familias de fármacos antirretrovíricos disponibles para el tratamiento ⁽⁴⁴⁾.

Por su parte, se denomina polimorfismo a las mutaciones que ocurren con frecuencia en los virus que no están expuestos a la presión selectiva de medicamentos ⁽⁴⁵⁾. Suelen presentarse polimorfismos con mayor frecuencia a los fármacos inhibidores de la proteasa vírica

La información que proporciona la determinación de resistencias en los pacientes que no han recibido TAR (*naïve*) resulta crucial en la clínica a la hora de instaurar el tratamiento más idóneo ⁽⁴⁶⁾.

La resistencia primaria a los fármacos antirretrovíricos ha sido bien documentada, sobre todo en países desarrollados, y su tendencia es variable dependiendo del área geográfica y las características de los pacientes analizados ⁽⁴⁷⁾. En Europa, se estima que existe una prevalencia de 9,1% (96 / 1050 IC 95%: 7,5 – 11,1%) ⁽⁴⁸⁾.

En España, la tasa de mutaciones de resistencia primaria difiere entre regiones y períodos de tiempo, pero en general se estima que estas mutaciones están presentes en alrededor del 10% de los pacientes no tratados previamente ^(49 - 52).

JUSTIFICACIÓN:

El año 2015 ha marcado un hito en la historia del VIH cuando tras la publicación de los ensayos START ⁽²⁷⁾ y TEMPRANO ⁽²⁸⁾ se decidió modificar las guías a nivel global y concluir que el inicio del TAR se debe indicar a todos los pacientes independientemente de su estado inmunológico ^(29 – 31).

Se ha demostrado que el TAR no solo reduce la mortalidad asociada a eventos relacionados con Sida, sino que también prolonga la esperanza de vida y puede ser utilizado como una medida epidemiológica para evitar la propagación del VIH.

Es por esto que ONUSIDA, planteándose como objetivo fundamental la erradicación del VIH para el año 2030, publica ese mismo año la estrategia 90 – 90 – 90, para que así el 90% de personas que viven con el VIH conozcan su diagnóstico, y de ellos el 90% reciban TAR, y de estos un 90% tengan carga vírica indetectable. ^(32 – 33).

El “talón de Aquiles” de esta medida siguen siendo los diagnósticos de VIH que se realizan tardíamente cuando el individuo tiene un recuento de linfocitos T CD4(+) inferior a 350 células/ μ l o cuando el individuo ya tiene una condición asociada a Sida.

Las causas asociadas a dicho diagnóstico tardío van desde los déficits en los sistemas sanitarios hasta la estigmatización aún presente en esta epidemia que tiene, ya, más de 40 años.

También es conocido que un individuo *naïve* puede adquirir un virus con distintas mutaciones de resistencia que pueden traducirse en probabilidades altas de fallo virológico, resistencia a los otros tratamientos a los que era sensible inicialmente y en consecuencia mayor riesgo de mortalidad ^(39 – 40).

El propósito de la presente investigación es determinar la proporción de pacientes que acudieron al CAUSA en el período 2009 – 2015 y fueron diagnosticados con recuentos inferiores a 350 células CD4(+)/ μ l o algún evento relacionado con Sida, así como evaluar las resistencias genotípicas realizadas al diagnóstico.

OBJETIVOS:

Objetivos generales

1. Determinar el porcentaje de pacientes diagnosticados de VIH tardíamente en el CAUSA en el período 2009 – 2015.
2. Determinar el porcentaje de pacientes diagnosticados de VIH con EA en el CAUSA en el período 2009 – 2015.
3. Determinar el porcentaje de mutaciones de resistencia en los pacientes *naïve* que acudieron al CAUSA en el período 2009 – 2015

Objetivos específicos

1. Determinar el porcentaje de pacientes diagnosticados de VIH tardíamente en el CAUSA en el período 2009 – 2015 y relacionarlo con el mecanismo de transmisión.
2. Determinar qué práctica de riesgo se asocia con mayor probabilidad de DT.
3. Determinar el porcentaje de pacientes diagnosticados de VIH tardíamente en el CAUSA en el período 2009 – 2015 y relacionarlo con la edad al diagnóstico.
4. Determinar el porcentaje de pacientes diagnosticados de VIH tardíamente en el CAUSA en el período 2009 – 2015 y relacionarlo con el sexo.
5. Describir las condiciones oportunistas asociadas en los pacientes con diagnóstico avanzado de VIH.
6. Determinar la correlación que existe entre DT y muerte durante el seguimiento.
7. Determinar la frecuencia de mutaciones asociadas a resistencia a fármacos antirretrovirales en los pacientes que acudieron al CAUSA en el período 2009 – 2015.

PACIENTES Y MÉTODOS:

Tipo de estudio:

Estudio observacional, descriptivo y de cohorte retrospectivo. Muestreo intencional y no probabilístico de los últimos pacientes consecutivos diagnosticados de infección por VIH en el período 2009 – 2015 que acudieron para control a su hospital de referencia.

Ámbito del estudio:

CAUSA (SACYL, Salamanca, España). Hospital de referencia nivel IV. *Población de Salamanca*: 339.395 habitantes (censo 2015).

Criterios de selección.

- Criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico reciente de infección por VIH que acudieron a la consulta del CAUSA en el período 2009 – 2015.
- Criterios de exclusión: registros sin ningún dato consignado.

Fuente de datos

Acceso autorizado a la historia clínica del listado de pacientes nuevos con VIH de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Servicio de Medicina Interna, historia clínica electrónica en Atención Especializada (JIMENA), base de datos de los servicios de Análisis clínicos/Bioquímica Clínica y Microbiología del CAUSA.

Variables estudiadas

- a) Variables sociodemográficas: edad, sexo.
- b) Variables epidemiológicas: Mecanismo de transmisión del VIH, procedencia.
- c) Variables clínico-serológicas: VIH1/VIH2, cifras de linfocitos CD4(+) al diagnóstico, coinfecciones con otras ITS al diagnóstico, presencia de enfermedad definitoria de Sida al diagnóstico.
- d) Variables de biología molecular: carga vírica al diagnóstico, presencia de polimorfismos y mutaciones de resistencia a inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos/nucleótidos e inhibidores de la proteasa vírica.

Estudio microbiológico. La determinación de anticuerpos anti-VIH se realizó mediante un sistema de enzimoimmunoanálisis por luminiscencia (Architect VIH, Abbott Diagnóstica, USA). La confirmación de dichos anticuerpos y la diferenciación VIH1/VIH2 se realizó mediante un sistema de amplificación génica e hibridación sobre sustrato sólido (INNO-Lia, Fujirebio Diagnostics, Japón). La determinación de la carga vírica se determinó mediante PCR en tiempo real (Cobas VIH, Roche, Suiza). La detección de mutaciones asociadas a resistencia a antirretrovíricos se llevó a cabo mediante secuenciación génica por el método de Sanger (Versant, Siemens, Alemania).

Análisis estadístico: Elaboración de una base de datos en Excel ® 2007 y SPSS ® 20.0. Posterior análisis estadístico descriptivo de las variables estudiadas.

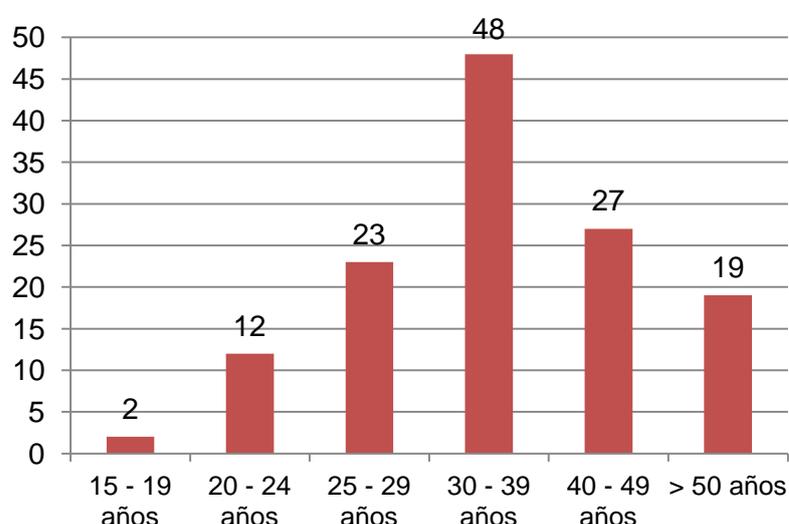
Control de calidad: Extracción de datos realizada por dos investigadores en exclusiva entrenados para el estudio.

RESULTADOS:

Se evaluaron las historias de los nuevos pacientes diagnosticados de VIH que han acudido al CAUSA, SACYL en el período 2009 – 2015. Se consiguieron 149 registros de los cuales 12 fueron excluidos de la base de datos por tener datos insuficientes, otros 5 fueron excluidos por tratarse de traslados de otros centros asistenciales donde ya habían iniciado TAR y un último fue excluido por tratarse de un paciente con una serología con resultado falso positivo para VIH. De los 131 pacientes incluidos, 116 (88,5 %) correspondían al sexo masculino y 15 (11,5 %) al sexo femenino.

La distribución por grupos etarios se ve reflejada en el Gráfico 1

Gráfico 1: Distribución de nuevos diagnósticos de VIH de acuerdo a los grupos etarios



Se observa una tendencia al descenso en el número de nuevos diagnósticos (Gráfico 2), sin embargo eso no ha sucedido con el porcentaje de DT (Gráfico 3).

Gráfico 2: Incidencia de casos de VIH en el CAUSA (2009 – 2015)

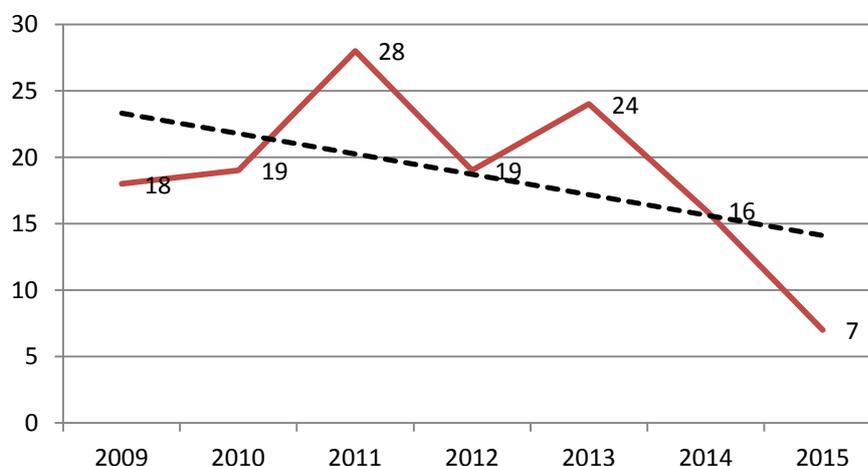
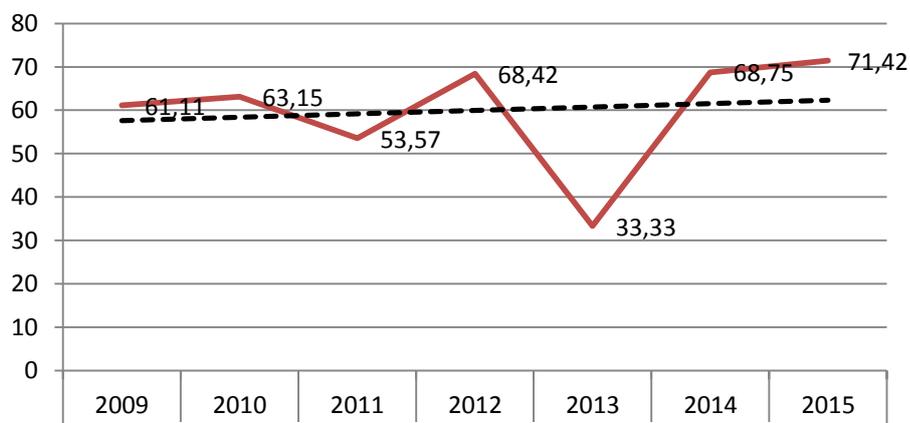
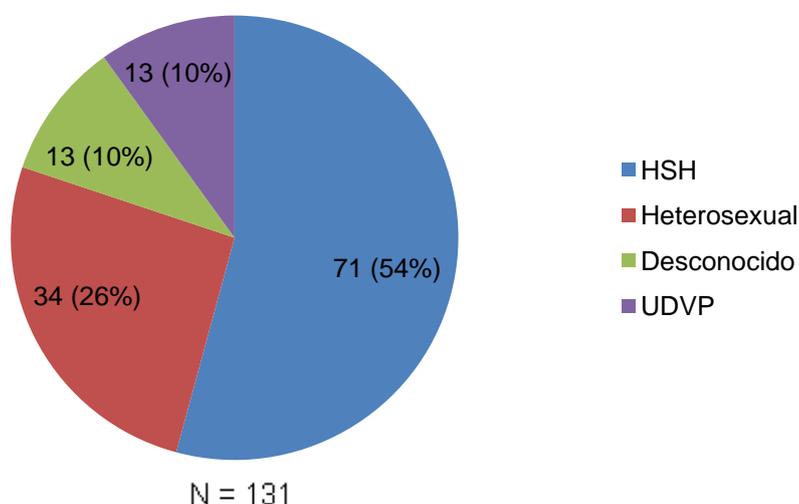


Gráfico 3: Porcentaje de DT en el CAUSA (2009 – 2015)



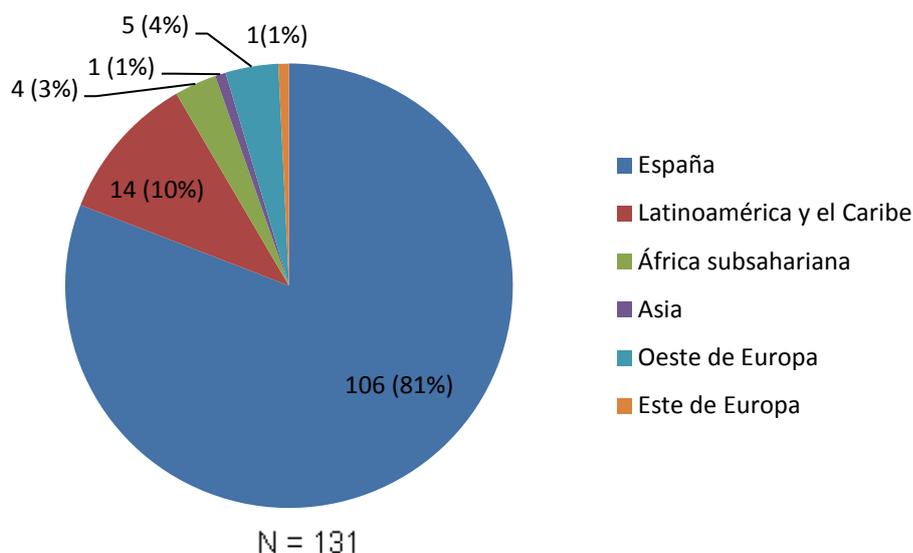
El mecanismo de transmisión más frecuente fue el sexual en HSH (54%), seguido por el mecanismo heterosexual (26%) (Gráfico 4)

Gráfico 4: Mecanismos de transmisión de los nuevos diagnósticos de VIH en el CAUSA 2009 – 2015



Hubo un porcentaje de 16,1% de inmigrantes, en su mayoría de Latinoamérica y el Caribe seguido por Europa occidental, África Subsahariana, y Asia (Gráfico 5). Ningún paciente en la presente cohorte provino de Norteamérica, Oceanía o el norte de África.

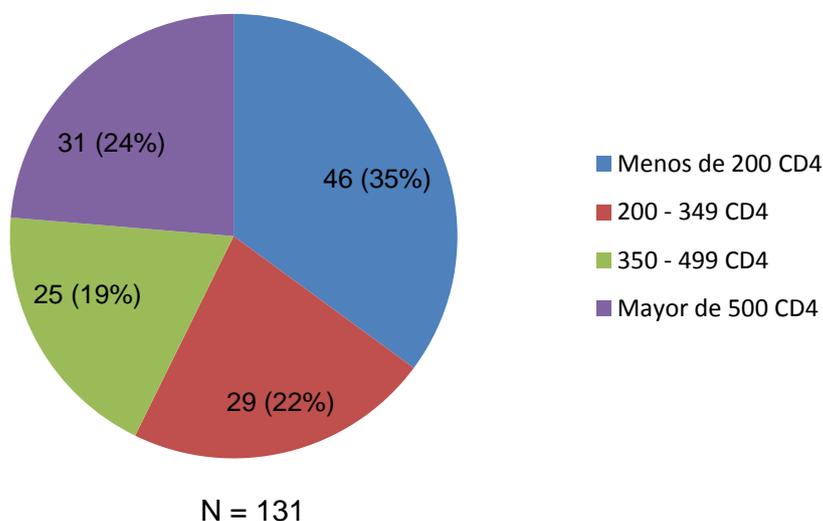
Gráfico 5: Distribución de acuerdo a lugar de origen



La media de linfocitos T CD4(+) al diagnóstico fue de 340,51 células/ μ l, con una DS: \pm 255,55. Así mismo, la media de carga viral plasmática fue de 483.177 copias/ml con una DS: \pm 1.600.820.

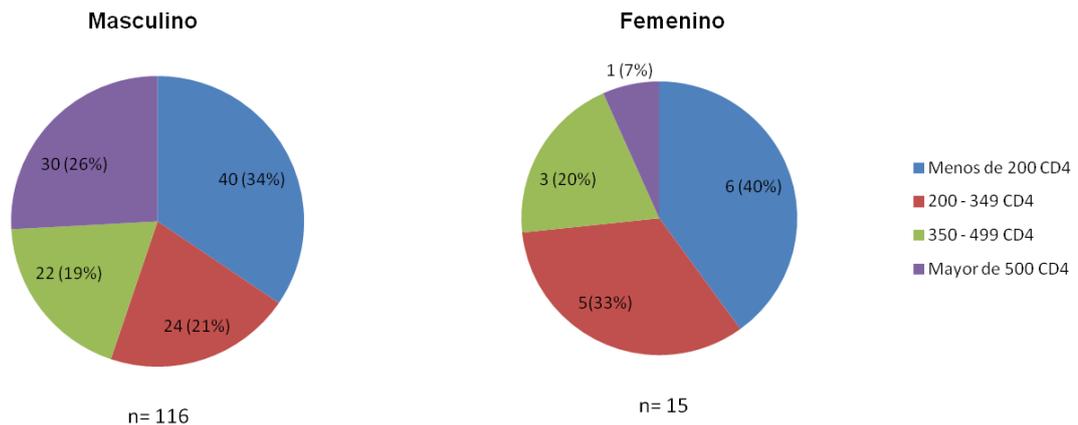
El 57% (75 pacientes) fueron DT y de esos 75 pacientes, 46 tenían menos de 200 linfocitos T CD4(+) (Gráfico 6)

Gráfico 6: Recuento de linfocitos T CD4(+) en los nuevos diagnósticos de VIH del CAUSA (2009 – 2015)



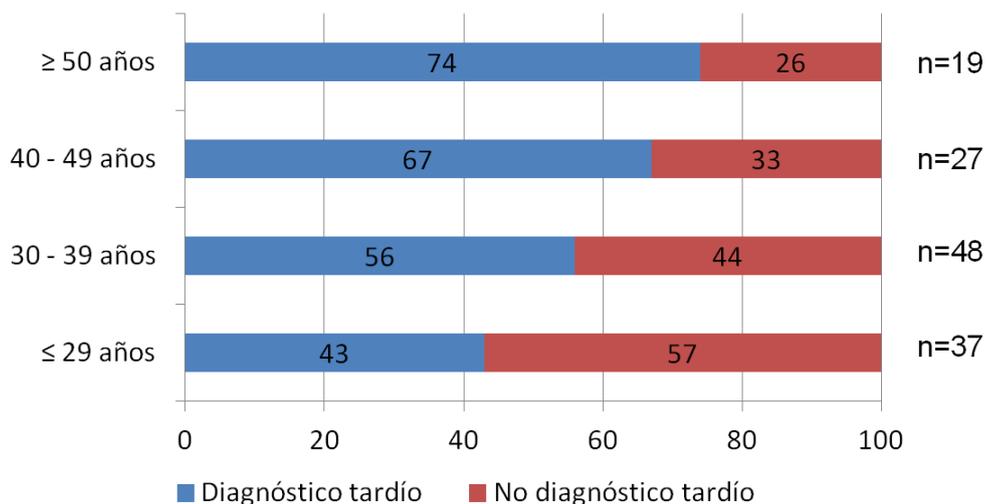
Tanto en el sexo masculino, como en el femenino la mayor parte de los pacientes fueron diagnosticados tardíamente, no se establecieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,181$)

Gráfico 7: Distribución por sexo de los nuevos diagnósticos de VIH en el CAUSA 2009 - 2015



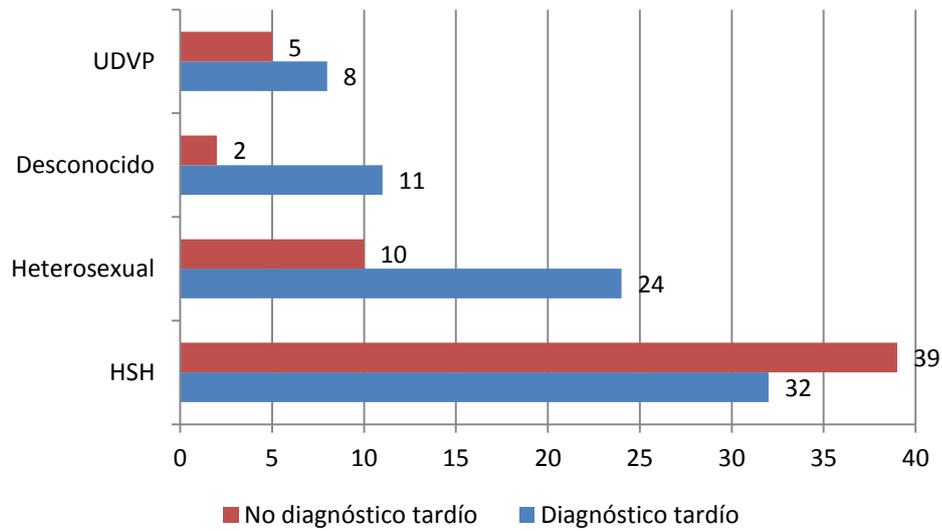
Al evaluar la relación entre el grupo etario y el diagnóstico tardío se encontró la distribución por porcentajes que se señala en el Gráfico 8. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 0,109$).

Gráfico 8: Porcentaje de DT de acuerdo al grupo etario



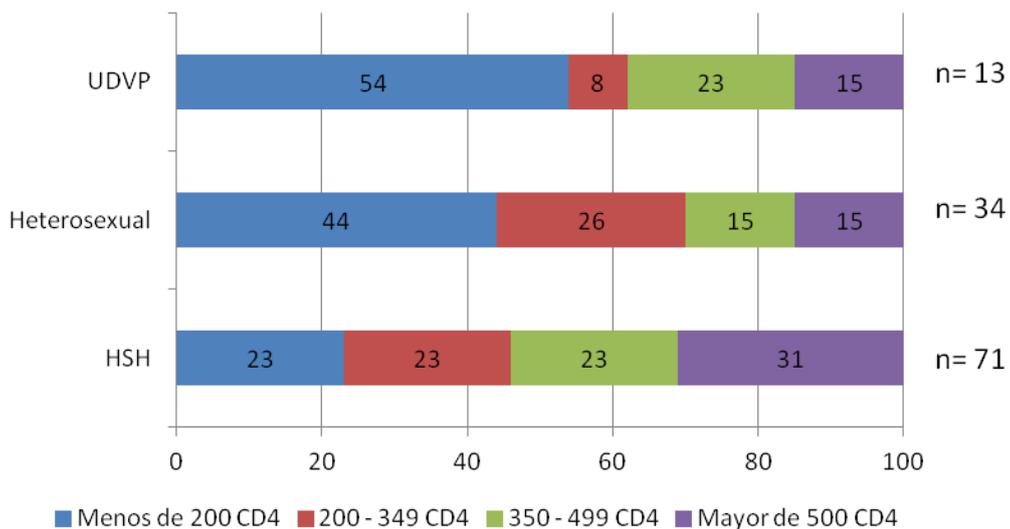
Y al analizar el mecanismo de transmisión en los pacientes con DT se observó la siguiente distribución (Gráfico 9).

Gráfico 9: Mecanismo de transmisión del VIH en los DT del CAUSA 2009 - 2015



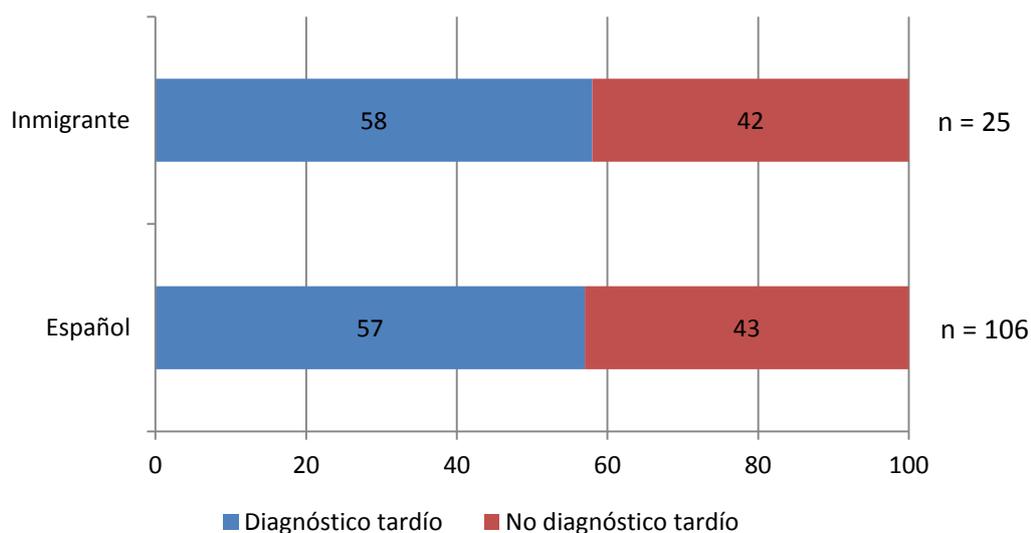
Se eliminó el grupo de mecanismo de transmisión no conocido y se determinaron los porcentajes de DT en cada uno de ellos y se estableció que existían diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos ($p = 0,042$)

Gráfico 10: Recuento de linfocitos T CD4(+) en los nuevos diagnósticos de VIH del CAUSA (2009 – 2015) de acuerdo al mecanismo de transmisión (Cifras reflejadas en porcentajes)



Se determinó el porcentaje de DT en los pacientes de acuerdo a su procedencia (españoles o inmigrantes) y no se encontró diferencias significativas entre los grupos ($p = 0,757$) (Gráfico 11).

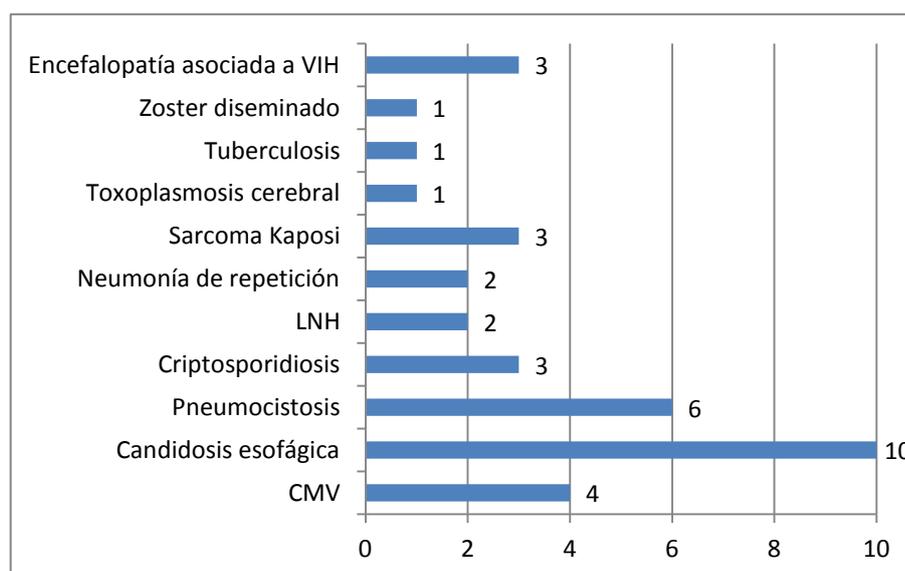
Gráfico 11: Porcentaje de diagnóstico tardío de acuerdo al lugar de origen



Hubo 49 casos de EA, 3 de ellos tuvieron evento definitorios de Sida con un recuento de linfocitos T CD4(+) superior a 200 células/ μ l; el primero correspondió a un paciente con encefalopatía asociada al VIH que tenía un recuento de 246 células/ μ l, el segundo a un paciente con sarcoma de Kaposi con CD4(+) de 229 células/ μ l y el tercero un paciente con candidosis esofágica que tenía un recuento de linfocitos T CD4(+) de 321 células/ μ l.

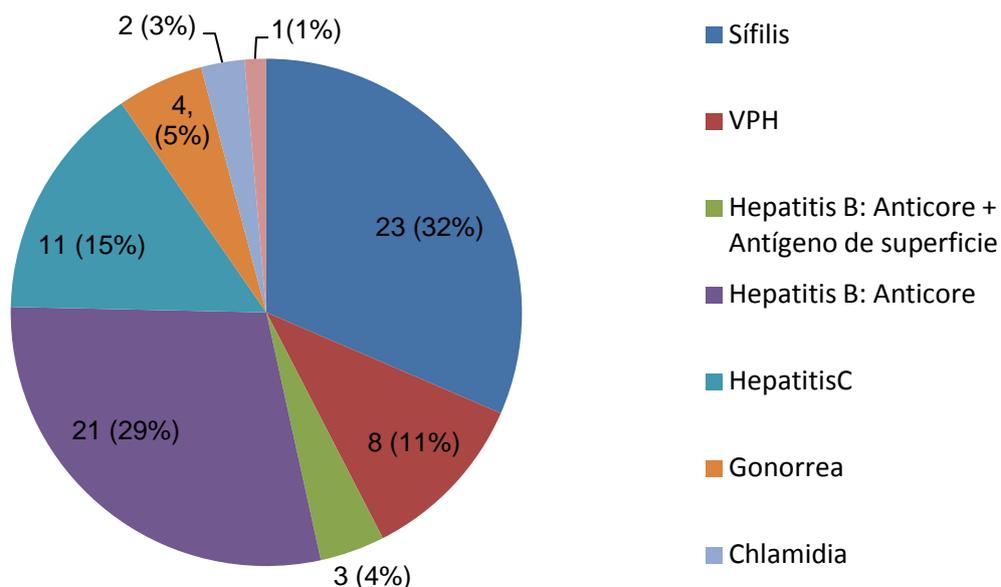
Al analizar las enfermedades definitorias de Sida, se encontró que la candidosis esofágica fue la más frecuentemente diagnosticada seguida por la pneumocistosis (Gráfico 12).

Gráfico 12: Frecuencia de eventos definitorios de Sida en los pacientes de nuevo diagnóstico de VIH en el CAUSA 2009 - 2015



La ITS más frecuentemente diagnosticada fue la sífilis, en 23 individuos, seguida por la presencia de serología positiva para el HBcAc del virus de la hepatitis B sin presencia de HBsAg (Gráfico 13). Hubo 4 casos de pacientes con anticuerpos frente al virus de la hepatitis C y HBcAc del virus de la hepatitis B.

Gráfico 13: Frecuencia de ITS en pacientes con nuevos diagnósticos de VIH en el CAUSA
2009 - 2015



Fallecieron 8 pacientes durante su seguimiento. Todos estos eran enfermos con DT. Se estableció una clara asociación entre muerte y DT ($p = 0,012$, OR: 1,83 IC 95 %: 1,56 – 2,15).

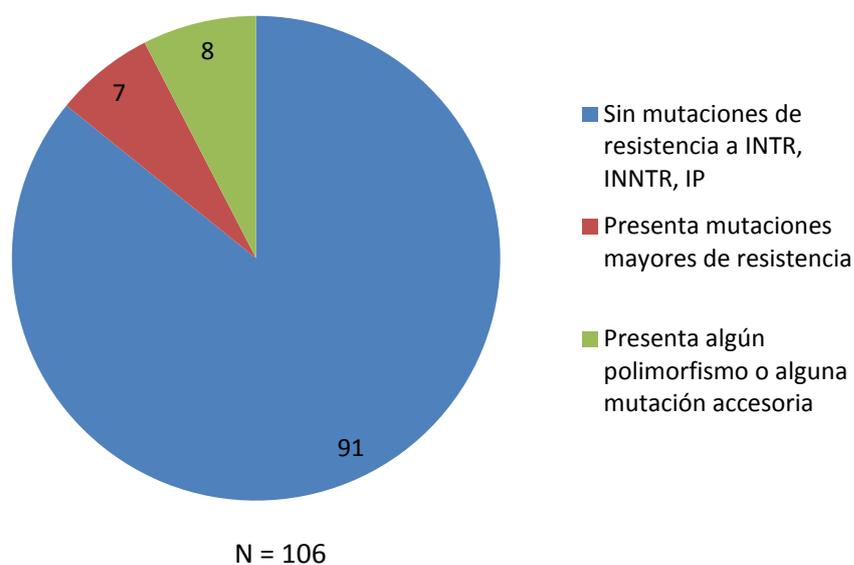
De los pacientes fallecidos, seis tenían un recuento de linfocitos T CD4(+) inferior a 200 células/ μ l, los otros 2 tenían recuento entre 200 y 350 células/ μ l. Entre ellos, 1 presentó criptococosis meníngea, 2 SK, 1 encefalopatía asociada a VIH, 1 presentó pneumocistosis y tenía hepatitis B crónica, 1 diarrea crónica y síndrome de desgaste orgánico y 2 colitis por citomegalovirus.

Otros 7 pacientes no continuaron en seguimiento en el CAUSA y se desconoce su evolución posterior al diagnóstico de VIH. 6 de ellos eran inmigrantes: 3 procedían de África Subsahariana, 2 eran latinoamericanos y 1 era francés. Se estableció que ser inmigrante se asocia a mayor probabilidad de pérdida de seguimiento ($p = 0,001$ OR = 4,62 IC 95%: 2,47 – 8,63).

Cinco pacientes fueron trasladados para seguimiento en otros centros asistenciales de España.

Se realizó estudio de resistencias genóticas en 106 de los pacientes y se evidenció que la mayoría presentaba sensibilidad a todos los fármacos antirretrovíricos. En un caso no se realizó el análisis pues tenía menos de 1000 copias/ml de VIH

Gráfico 14: Frecuencia de mutaciones de resistencia a los fármacos antirretrovíricos



Aquellos pacientes que presentaron alguna mutación de resistencia se expresan en la tabla 1

Tabla 1: Mutaciones primarias a los fármacos antirretrovíricos

Mutación a INTR	Pacientes que la presentaron	Mutación a INNTR	Pacientes que la presentaron	Mutación a IP	Pacientes que la presentaron
M184V	1	K103N	3	I54L	1
T69D	1				
M41L	1	Y181C	1		
T215S	1				

Tabla 2: Polimorfismos y mutaciones accesorias (secundarias) presentados por los pacientes *naïve* que acudieron al CAUSA en el período 2009 – 2015

Polimorfismo o mutación accesorias a INTR	Pacientes que lo presentaron	Polimorfismo o mutación accesorias a INNTR	Pacientes que lo presentaron	Polimorfismo o mutación accesorias a IP	Pacientes que la presentaron
V118I	1	E138A	3	V77I	1
		V179D	1	L10I	1
		K101Q	2	M36I	1
		A98G	1	K20I	1

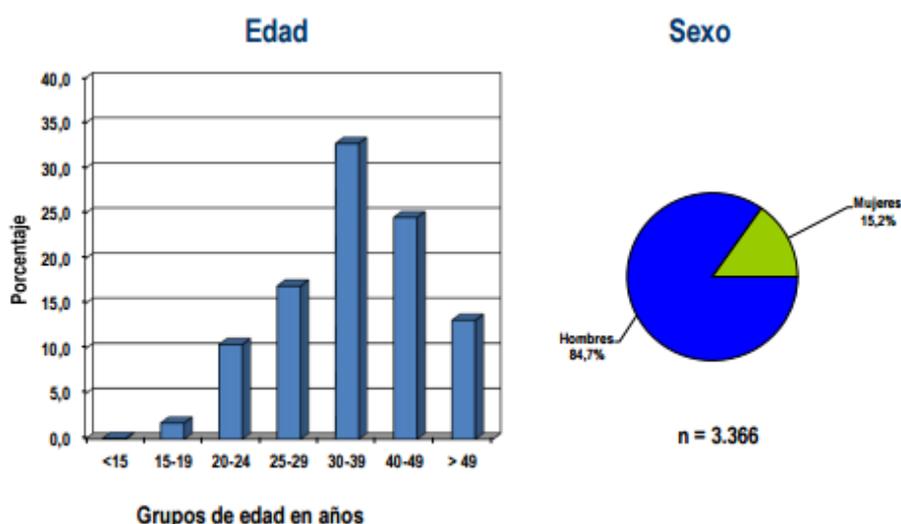
Un par de pacientes presentaron mutaciones mayores concomitantes a INNTR como a INTR, el primero portaba una mutación M184V y una K103N, el otro presentó una K103N, 1 M41L.

DISCUSIÓN:

En la presente investigación, se analizaron los nuevos diagnósticos de VIH que acudieron al CAUSA entre el período 2009 – 2015.

De los 131 pacientes analizados. 88,5% correspondían al sexo masculino y también la mayoría (36,64 %) se encontraban en el grupo entre 30 – 39 años (Gráfico 1). Esto es similar al porcentaje encontrado en las estadísticas del Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH del año 2014 en donde del total de 3366 pacientes, 84,7 % eran hombres y predominantemente se encontraban en la década de los 30 años de edad (37).

Nuevos diagnósticos de VIH. Distribución por edad y sexo. España, año 2014



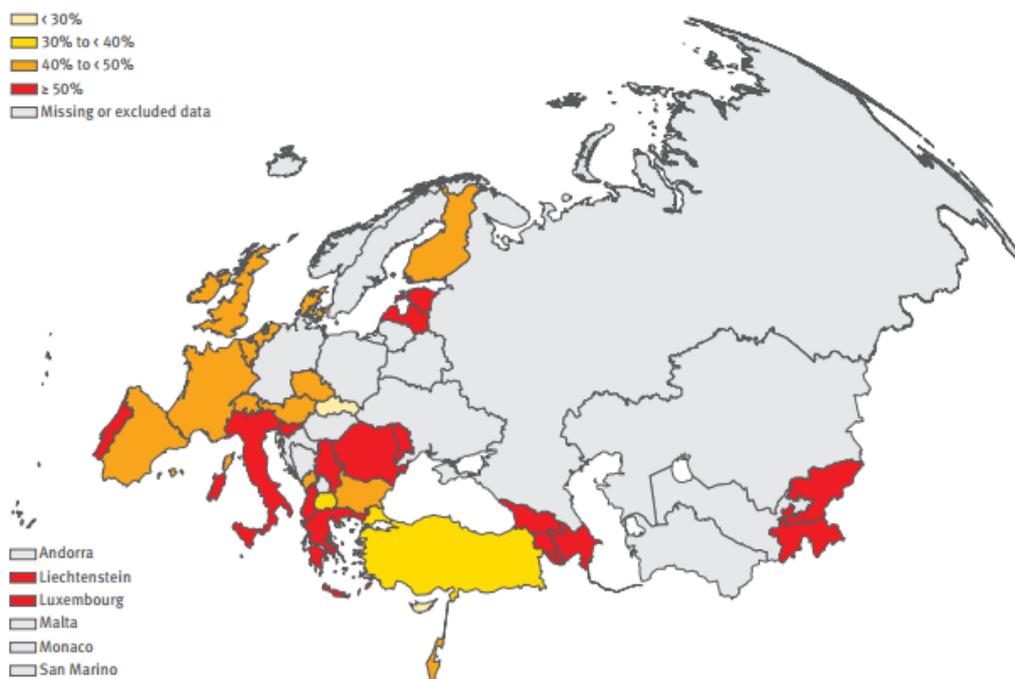
El principal mecanismo de transmisión en el CAUSA en el período 2009 – 2015 (Gráfico 4) fue la vía sexual en HSH con 54% (71 pacientes), seguido de la transmisión en pacientes heterosexuales. No hubo ningún caso asociado a transfusión sanguínea, ni a transmisión materno - fetal.

El diagnóstico tardío de la infección del VIH, sigue siendo una 'asignatura pendiente' en Europa, y desde luego en España (53). A pesar de la cobertura universal, las mujeres, las personas mayores, los usuarios de drogas inyectadas y las personas infectadas por relaciones heterosexuales parecen tener más dificultad para acceder al seguimiento clínico (54).

En la presente investigación, se detectó un porcentaje de DT, y 35% tuvieron una cifra de linfocitos T CD4(+) inferior a 200 células/μl al diagnóstico. Estas cifras se encuentran por encima de lo estimado para España por el ECDC el 2014, donde se señalaba a España como un país con una prevalencia de DT de 40 - 50%.

Porcentaje de adultos con diagnóstico de VIH con cifra de linfocitos T CD4(+) inferior a 350 células por mm³ en Europa en el año 2014 ⁽³⁶⁾

Map 7: Percentage of adult (>14 years) HIV diagnoses with CD4 <350 cells/mm³ at diagnosis, 2014



Si bien es cierto que la incidencia de casos de VIH está tendiendo a disminuir en el CAUSA (Gráfico 2), lo mismo no ha sucedido con el porcentaje de pacientes nuevos que han sido diagnosticados tardíamente (Gráfico 8).

Hasta la fecha en 2016, se han realizado 8 nuevos diagnósticos de VIH por lo que se puede estimar que esta cifra puede ascender a 16 casos a finales de año lo que revertiría el descenso de la incidencia que se venía observando en 2014 y 2015.

Al igual que en el resto de España ⁽³⁷⁾ el predominio de nuevos casos de VIH fueron HSH y también como se ha observado en las estadísticas europeas ⁽³⁶⁾ este grupo fue el único en el cual fueron más frecuentes los diagnósticos tempranos que los tardíos. Por su parte, las mujeres, los pacientes heterosexuales y los usuarios de drogas por vía parenteral presentaron el mayor porcentaje de DT.

Que en los últimos años el diagnóstico tardío sea la norma entre los UDVP contrasta fuertemente con lo ocurrido en los años 90 del pasado siglo, cuando ocurrió el pico de la epidemia de consumo de heroína inyectada. En aquellos años los pacientes con UDVP se vinculaban tempranamente a la asistencia sanitaria a través de múltiples vías (instituciones penitenciarias, centros de desintoxicación, dispensarios de metadona, etc) y el diagnóstico de la infección por VIH no era tardío. En la actualidad, los escasos pacientes que son UDVP son un grupo en exclusión social, que no se vincula al sistema asistencial más que marginalmente y en situaciones de urgencia, por lo cual los diagnósticos son tardíos.

Se observó, además, que se ampliaba el porcentaje de DT en los pacientes a medida que aumentaba su edad al diagnóstico. Es llamativo el elevado porcentaje (74%) de DT en el grupo de pacientes con edades superiores a los 50 años (Gráfico 8). Esto tiene relación con un bajo índice de sospecha por parte del personal sanitario acerca del VIH, lo que se traduce en una situación contraria a los pacientes con UDVP, ya que en este caso los enfermos sí se encuentran vinculados al sistema de salud, pero la sospecha diagnóstica es baja y por tanto la solicitud de la serología se hace de manera tardía ^(55 - 56).

Aunque se describe que los inmigrantes suelen diagnosticarse tardíamente ⁽⁵⁷⁾ en el presente estudio no se observaron diferencias significativas en cuanto a DT entre inmigrantes y nativos ($p = 0,75$). Sin embargo se determinó que existe asociación entre ser inmigrante y la posibilidad de pérdida de seguimiento (OR = 4,62 IC 95%: 2,47 – 8,63)

Tanto la OMS como el ECDC, publicaron en el año 2010 recomendaciones en relación al diagnóstico de la infección por VIH. Ambos organismos propugnan el acercamiento de la prueba a toda la población haciendo un especial énfasis en las poblaciones más vulnerables, siempre manteniendo las garantías de confidencialidad y voluntariedad ^(58 - 59).

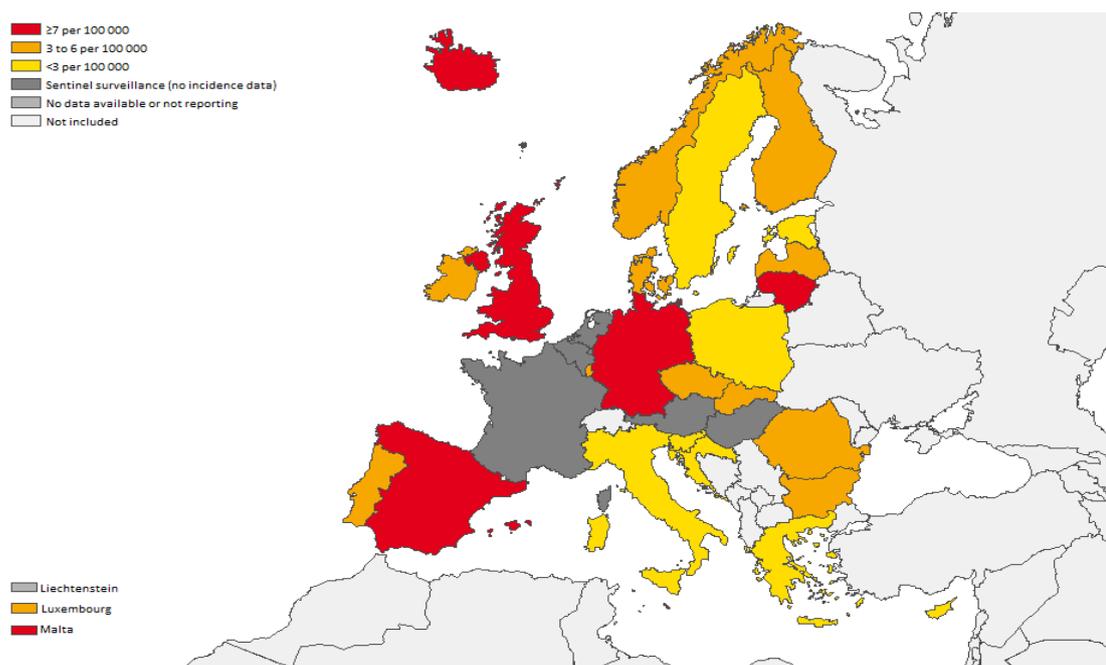
Muchos son los factores asociados a que los pacientes no se realicen habitualmente la serología de VIH, tales como la auto-percepción de estar en bajo riesgo de tener VIH, miedo a los resultados del test y la accesibilidad a los sistemas de salud ⁽⁶⁰⁾.

Desde la perspectiva del beneficio individual está aceptado por la comunidad científica que el diagnóstico precoz de la infección por VIH reduce la morbilidad y la mortalidad de las personas que viven con VIH/Sida. Aquellos que desconocen su situación no pueden beneficiarse del TAR, por ello tienen mayor riesgo de desarrollar Sida y su mortalidad se ve aumentada de forma muy importante respecto a las personas que acceden al diagnóstico y al tratamiento eficaz temprano ⁽⁶¹⁾.

Esto se vio demostrado en el presente trabajo en donde se encontró asociación entre muerte y DT ($p = 0,012$, OR: 1,83 IC 95 %: 1,56 – 2,15).

Por otra parte, en cuanto a las ITS que presentaron los pacientes al momento de tener la primera serología positiva para VIH, la más prevalente fue la sífilis con 17,55% de casos diagnosticados. España es uno de los países de la Unión Europea con mayor número de casos de sífilis, con una tasa en 2014 superior a 7 casos por cada 100.000 habitantes ⁽⁶²⁾.

Incidencia de sífilis en Europa, año 2015 ⁽⁶²⁾



En cuanto a las resistencias primarias, en un meta-análisis publicado en la revista Plos en 2015 ⁽⁵⁹⁾, en el cual se incluyeron 42 estudios realizados en Europa, se determinó que la prevalencia de mutaciones de resistencia era de 8% (6,1 – 15,1%). En el presente estudio se realizaron 106 estudios genotípicos de resistencia determinando que el 6,6% (7 pacientes) presentaban una o más mutaciones mayores ⁽⁶³⁾.

Tabla 3: Resistencias genotípicas observadas para INTR ⁽⁶⁴⁾

Mutación	Número de pacientes que la presentaron	Características
M184V	1	Resistencia adquirida, 3TC y FTC
T69D	1	Mutación no polimorfica que reduce la susceptibilidad a ddl y posiblemente a d4T.
M41L	1	Resistencia inducida por análogos de la timidina (TAM)
T215S	1	Mutación reverberante. Algunos, pero no la mayoría de los pacientes <i>naïve</i> pudiese estar en mayor riesgo de desarrollar fallo virológico en regímenes de primera línea con fármacos con una baja barrera genética.

V118I	1	Polimorfismo. TAM accesoria que contribuye a la reducción de la susceptibilidad a INTR principalmente en combinación con otras TAMs
-------	---	---

Tabla 4: Resistencias genóticas observadas para INNTR ⁽⁶⁴⁾

Mutación	Número de pacientes que la presentaron	Características
K103N	3	Resistencia adquirida, EFV y NVP
Y181C	1	Mutación no polimórfica para NVP, EFV, ETR y RPV. Disminuye 50 veces la sensibilidad a NVP
E138A	3	Mutación polimórfica que oscila en la prevalencia de 0,5% en los virus de subtipo B a 5% en los virus de subtipo C. Reduce la susceptibilidad a ETR y RPV.
A98G	1	Mutación accesoria, no polimórfica inducida por NVP y EFV
K101Q	2	Mutación relativamente no polimórfica que se selecciona débilmente en pacientes que reciben NVP y EFV. Es de importancia fenotípica y clínica incierta
V179D	1	Mutación polimórfica accesoria seleccionada ocasionalmente en los pacientes que recibieron EFV. Reduce la susceptibilidad a NVP y EFV 2 a 5 veces, pero la importancia clínica de esta reducción no es conocida

Tabla 4: Resistencias genóticas observadas para los IP ⁽⁶⁴⁾

Mutación	Número de pacientes que la presentaron	Características
I54L	1	Mutación no polimórfica seleccionada principalmente por FPV, LPV y DRV. Reduce la susceptibilidad a estos inhibidores de la proteasa y causa resistencia cruzada a NFV, SQV, y ATV y posiblemente IDV
V77I	1	Mutación accesoria para NFV

L10I	1	Polimorfismo, mutación accesoria seleccionada por los IP. Reduce la susceptibilidad o aumenta la replicación de los virus con otras mutaciones de resistencia a IP.
M36I	1	Polimorfismo, En los virus de subtipo B, aumenta la replicación de los virus con mutaciones de resistencia a IP
K20I	1	Polimorfismo. En los subtipos B y C es una mutación seleccionada a IP que parece reducir la susceptibilidad NFV

En el presente estudio no se incluyeron las posibles mutaciones de resistencia a inhibidores de la integrasa, ya que este análisis tiene menos de un año siendo realizado de manera rutinaria en el laboratorio de Microbiología del CAUSA.

CONCLUSIONES:

- El 57% (75 pacientes) fueron diagnosticados tardíamente y el 37,40% (49 pacientes) presentaron enfermedad avanzada al momento del diagnóstico.
- La mayoría de los pacientes presentaron sensibilidad a todos los fármacos antirretrovíricos, 5 presentaron mutaciones de resistencia a INTR, 10 a IINTR y 4 a IP.
- De acuerdo al mecanismo de transmisión, los hombres que tienen sexo con otros hombres fueron el grupo más numeroso y el grupo con menor porcentaje de DT.
- Los pacientes con UDVP fueron el grupo con mayor porcentaje de enfermedad avanzada al diagnóstico.
- Los pacientes heterosexuales tuvieron los mayores porcentajes de DT.
- Al relacionar el DT con la edad al diagnóstico se observó aumento del porcentaje de DT a medida que el paciente envejecía.
- El riesgo de mortalidad se encontró aumentado en los pacientes con DT
- Los inmigrantes tienen mayor riesgo de no continuar en seguimiento.

RECOMENDACIONES:

- Informar al personal sanitario del CAUSA los resultados del presente estudio como medida educativa, ya que es importante observar como la tendencia a que los pacientes sean diagnosticados tardíamente viene aumentando a través de los años.
- Realizar campañas de despistaje gratuito y confidencial de VIH.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Quinn T, Bartlett J. The global human immunodeficiency virus pandemic [monografía en internet] Uptodate, Wolters Kluwer Health (septiembre 2014)* disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/the-global-human-immunodeficiency-virus-pandemic>
2. World AIDS Day report; 2015. Fact sheet. [Internet]. Ginebra: UNAIDS. [citado 30 abr 2016]. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20150901_FactSheet_2015_en.pdf
3. ONUSIDA. Diapositivas clave sobre epidemiología. Julio 2015. Disponible en internet en: [\[www.unaids.org/es/resources/documents/.../20150714_coreepidemiologyslides_pdf\]](http://www.unaids.org/es/resources/documents/.../20150714_coreepidemiologyslides_pdf)
4. United Nations, UN. The Millennium Development Goals Report. Nueva York: UN; 2015 Jul; 4-9
5. Moore RD, Chaisson RE. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. AIDS. 1999 Oct 1;13(14):1933-42.
6. Update: Mortality Attributable to HIV Infection Among Persons Aged 25-44 Years -- United States, 1991 and 1992. MMWR Nov:19, 1993 / 42(45);869-872.
7. U.S. Department of Health and Human Services Health, United States, 2015 with Special Feature on Racial and Ethnic Health Disparities. Mayo 2016. Documento disponible en internet en : [\[http://www.cdc.gov/nchs/data/hus/hus15.pdf#019\]](http://www.cdc.gov/nchs/data/hus/hus15.pdf#019)
8. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015;385(9963):117.
9. McCoy D, Chopra M, Loewenson R, Aitken JM, Ngulube T, Muula A. Expanding Access to Antiretroviral Therapy in Sub-Saharan Africa: Avoiding the Pitfalls and Dangers, Capitalizing on the Opportunities. Am J Public Health. 2005 January; 95(1): 18–22.
10. Programa Nacional de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida e Infecciones de Transmisión Sexual (PNSIDA / ITS). Guía de tratamiento antirretroviral de las personas que viven con el VIH / Sida en Venezuela, Marzo 2014

11. Montaner JS, Lima VD, Harrigan PR, Lourenço L, Yip B, Nosyk et al. Expansion of HAART coverage is associated with sustained decreases in HIV/AIDS morbidity, mortality and HIV transmission: the "HIV Treatment as Prevention" experience in a Canadian setting. *PLoS One*. 2014 Feb 12;9(2):e87872. doi: 10.1371/journal.pone.0087872. eCollection 2014.
12. Castel AD, Befus M, Willis S, Griffin A, et al. Use of the community viral load as a population-based biomarker of HIV burden. *AIDS*. 2012 Jan 28;26(3):345-53.
13. Das M, Chu PL, Santos GM, Scheer S, Vittinghoff E, McFarland W. Decreases in community viral load are accompanied by reductions in new HIV infections in San Francisco. *PLoS One*. 2010 Jun 10;5(6):e11068.
14. Solomon SS, Mehta SH, McFall AM, Srikrishnan AK, Saravanan S, Laeyendecker O, et al. Community viral load, antiretroviral therapy coverage, and HIV incidence in India: a cross-sectional, comparative study. *Lancet HIV*. 2016 Apr;3(4):e183-90. doi: 10.1016/S2352-3018(16)00019-9.
15. Pilalas D, Metallidis S, Skoura L, Haidich A, Chrysanthidis T, Tsachouridou O, et al. Community viral load in patients harboring HIV drug-resistant strains and new cases of TDR in Northern Greece-a retrospective cohort study. Abstracts of the Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. *Journal of the International AIDS Society* 2012, 15 (Suppl 4):18211
16. Badri M, Lawn SD, Wood R. Short-term risk of AIDS or death in people infected with HIV-1 before antiretroviral therapy in South Africa: a longitudinal study. *Lancet*. 2006 Oct 7; 368(9543): 1254-9.
17. Lawn SD, Myer L, Harling G, Orrell C, Bekker LG, Wood R. Determinants of mortality and non death losses from an antiretroviral treatment service in South Africa: implications for program evaluation. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(6): 770.
18. Antinori A, Coenen T, Costagliola D, Dedes N, Ellefson M, Gatell J et al. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *Hiv Medicine* 2011; 12(1):61-64.
19. Johnson M, Sabin C, Girardi E. Definition and epidemiology of late presentation in Europe. *Antivir Ther*. 2010;15 Suppl 1:3-8. doi: 10.3851/IMP1522.
20. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Guía de recomendaciones para el diagnóstico precoz del VIH en el ámbito sanitario 2014. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Abr: 2014.

21. Organización Mundial de la Salud. Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: OMS; 2013.
22. May M, Gompels M, Delpech V, Porter K, Post F, Johnson M, et al. Impact of late diagnosis and treatment on life expectancy in people with HIV-1: UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. *BMJ*. 2011 Oct 11;343:d6016. doi: 10.1136/bmj.d6016.
23. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration, Zwahlen M, Harris R, May M, Hogg R, Costagliola D, et al. Mortality of HIV-infected patients starting potent antiretroviral therapy: comparison with the general population in nine industrialized countries. *Int J Epidemiol*. 2009 Dec;38(6):1624-33.
24. De Cock KM, El-Sadr WM. When to start ART in Africa — an urgent research priority. *N Engl J Med* 2013;368:886-889
25. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med*. 2009 Apr 30;360(18):1815-26.
26. HIV-CAUSAL Collaboration, Ray M, Logan R, Sterne JA, Hernández-Díaz S, Robins JM, et al. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS*. 2010 Jan 2;24(1):123-37.
27. The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015;373:795-807
28. Danel C, Moh R, Gabillard D, et al; TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A trial of early antiretroviral and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373(9):808-22.
29. World Health Organization. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Septiembre 2015. Documento disponible en internet en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf?ua=1]
30. European AIDS Clinical Society (EACS). Guías clínicas version 8.0. Actualización octubre 2015. Documento disponible en internet en: [<http://www.eacsociety.org/files/guidelines-8.0-spanish.pdf>]

31. Grupo de Estudio del Sida – SEIMC. Documento de consenso de GeSida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización enero 2016. Documento disponible en internet en: [<http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2016/gesida-guiasclinicas-2016-tar.pdf>]
32. UNAIDS. On the Fast – Track To End AIDS. 2016 – 2021 Strategy
33. ONUSIDA, América Latina. 90 – 90 - 90: Nuevas metas para reducir la epidemia del VIH en Latinoamérica y el Caribe para 2020. Disponible en internet en: <http://www.onusida-latina.org/es/noticias/147-noticias-regionales/706-nuevos-objetivos-para-reducir-la-epidemia-del-vih-en-latinoam%C3%A9rica-y-el-caribe-para-2020.html>
34. Walensky RP, Borre ED, Bekker LG, Resch SC, Hyle EP, Wood R, et al. The Anticipated Clinical and Economic Effects of 90–90–90 in South Africa. *Ann Intern Med*. Published online 31 May 2016 doi:10.7326/M16-0799
35. Rosen S, Maskew M, Fox MP, Nyoni C, Mongwenyana C, Maletse G, et al. Initiating Antiretroviral Therapy for HIV at a Patient's First Clinic Visit: The RapIT Randomized Controlled Trial. *PLoS Med*. 2016 May 10;13(5):e1002015.
36. Marcus JL, Chao CR, Leyden WA, Xu L, Quesenberry CP Jr, Klein DB, et al. Narrowing the gap in life expectancy between HIV-infected and HIV-uninfected individuals with access to care. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Mar 29.
37. Hall H, Halverson J, Wilson D, Sullgol B, Díaz M, Le Vu S, et al. Late Diagnosis and Entry to Care after Diagnosis of Human Immunodeficiency Virus Infection: A Country Comparison. *PLoS One*. 2013 Nov 5;8(11):e77763.
38. ECDC/WHO (2015). HIV/AIDS Surveillance in Europe, 2014.
39. Dirección General De Salud Pública, Calidad e Innovación (Sistemas Autonómicos De Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional De Epidemiología). Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España. Junio 2015.
40. Nájera I, Richman DD, Olivares I, Rojas JM, Peinado MA, Perucho M, et al. Natural occurrence of drug resistant mutations in the reverse transcriptase of human immunodeficiency virus type 1 isolates. *AIDS Res Human Retrov* 1994;10:1479-87.
41. Hecht FM, Grant RM, Petropoulos CJ, Dillon B, Chesney MA, Tian H, et al. Sexual transmission of an HIV-1 variant resistant to multiple reverse-transcriptase and protease inhibitors. *N Engl J Med* 1998;339:307-11.

42. Daar ES, Richman DD. Confronting the emergence of drug resistant HIV type 1: impact of antiretroviral therapy on individual and population resistance. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005; 21:343–357.
43. Grant RM, Hecht FM, Warmerdam M, Liu L, Liegler T, Petropoulos CJ, et al. Time trends in primary HIV-1 drug resistance among recently infected persons. *JAMA* 2002; 288:181–188.
44. Cecchini D, Castillo S, Vecchio C, Sandoval C, Cabral L, Rodríguez - Iantorno P, et al. Resistencia primaria de HIV en el área metropolitana de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 2015; 75: 163-168.
45. Shafer R, Rhee SY, Pillay D, Miller V, Sandstrom P, Schapiro J, et al. HIV-1 protease and reverse transcriptase mutations for drug resistance surveillance. *AIDS* 2007, 21:215–223
46. Red de Investigación en SIDA (RIS). Guía de resistencias a los antirretrovirales 2011.
47. Chaix ML, Descamps D, Harzic M. Stable prevalence of genotypic drug resistance mutations but increase in non-B virus among patients with primary HIV-1 infection in France. *AIDS* 2003; 17: 2635-43.
48. The SPREAD Programme. Transmission of drug-resistant HIV-1 in Europe remains limited to single classes. *AIDS*. 2008 Mar 12;22(5):625-35. doi: 10.1097/QAD.0b013e3282f5e062.
49. de Mendoza C, Rodríguez C, Colomina J, Tuset C, García F, Eirós JM et al. Resistance to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors and prevalence of HIV type 1 non-B subtypes are increasing among persons with recent infection in Spain. *Clin. Infect. Dis.*, 41 (2005), pp. 1350–1354.
50. Martínez - Picado J, Gutiérrez C, de Mendoza C, Erkipia I, Domingo P, Camino X. Surveillance of drug resistance and HIV subtypes in newly diagnosed patients in Spain during 2004 [abstract 124]. 14th International HIV Drug Resistance Workshop, Quebec, Canada (2005).
51. Palacios R, Viciano I, Pérez de Pedro I, de la Torre J, Ropero F, Fernández S. Prevalence of primary resistance mutations in patients with newly diagnosed HIV infection in the province of Málaga (Spain). *Enferm. Infect. Microbiol. Clin.*, 26 (2008), pp. 141–145.

52. Sanchez - Oñoro M, López MJ, Santana MA, Andrés JM, Campelo FA. Primary antiretroviral drug resistance among patients diagnosed with HIV infection in Gran Canaria (Spain) between 2002 and 2005. *Enferm. Infect. Microbiol. Clin.*, 25 (2007), pp. 437–440.
53. El diagnóstico tardío del VIH aumenta el riesgo de muerte en 10 veces en el primer año. *ABC Salud* 23/11/2015. *Salud – Sanidad*. Disponible en: http://www.abc.es/salud/sanidad/abci-diagnostico-tardio-aumenta-riesgo-muerte-10-veces-primer-201511231412_noticia.html
54. Oliva J, Díez M, Galindo S, Cevallos C, Izquierdo A, Cereijo J et al. Predictors of advanced disease and late presentation in new HIV diagnoses reported to the surveillance system in Spain. *Gac Sanit.* 2014 Mar-Apr;28(2):116-22.
55. Centers for Disease Control and Prevention. HIV Among People Aged 50 And Over. [monografía en Internet]. Artículo consultado el 28/05/2016. Disponible en: [<http://www.cdc.gov/hiv/group/age/olderamericans/index.html>]
56. Alencar Rúbia Aguiar, Ciosak Suely Itsuko. Late diagnosis and vulnerabilities of the elderly living with HIV/AIDS. *Rev. esc. enferm. USP* [Internet]. 2015 Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342015000200229&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0080-623420150000200007>
57. Saracino A, Tartaglia A, Trillo G, Muschitiello C, Bellacosa C, Brindicci G et al. Late presentation and loss to follow-up of immigrants newly diagnosed with HIV in the HAART era. *J Immigr Minor Health.* 2014 Aug;16(4):751-5. doi: 10.1007/s10903-013-9863-z.
58. European Centre for Disease Prevention and Control. HIV testing: increasing uptake and effectiveness in the European Union. Stockholm, ECDC. 2010. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/101129_gui_hiv_testing.pdf [Citado el 18-2-2014]
59. WHO European Region. Scaling up HIV testing and counseling in the WHO European Region as an essential component of efforts to achieve universal access to HIV prevention, treatment, care and support. Policy framework. WHO/EURO 2010. Disponible en: [http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/85489/E93715.pdf?ua=1] [Citado el 18-2-2014].

60. Deblonde J, De Koker P, Hamers FF, Fontaine J, Luchters S, Temmerman M. Barriers to HIV testing in Europe: a systematic review. *Eur J Public Health*. 2010 Aug;20(4):422-32.
61. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Guía de Recomendaciones para el diagnóstico Precoz del VIH en el ámbito sanitario. Informes, estudios e investigación 2014. Disponible en: [\[http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/GUIA_DX_VIH.pdf\]](http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/GUIA_DX_VIH.pdf)
62. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2015. Syphilis. Stockholm: ECDC; 2016.
63. Rhee SY, Blanco JL, Jordan MR, Taylor J, Lemey P, Varghese V, et al. Geographic and Temporal Trends in the Molecular Epidemiology and Genetic Mechanisms of Transmitted HIV-1 Drug Resistance: An Individual-Patient- and Sequence-Level Meta-Analysis. *PLoS Med*. 2015 Apr 7;12(4):e1001810. doi: 10.1371/journal.pmed.1001810
64. Stanford University. HIV Drug Resistance Database. [Fuente consultada el 27/05/2016] Disponible en internet: [\[http://hivdb.stanford.edu/pages/genotype-rx.html\]](http://hivdb.stanford.edu/pages/genotype-rx.html)