

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Microbiología**



**RETRASO EN EL DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR  
EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN LA  
COMUNIDAD DE MADRID**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

**José Verdejo Ortés**

Bajo la dirección del doctor

Juan José Picazo de la Garza

**Madrid, 2013**

**AUTOR.- José Verdejo Ortés**

**TÍTULO.- Retraso en el diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la Comunidad de Madrid**

**DIRECTOR.- Profesor Doctor Juan José Picazo de la Garza**

**Catedrático-Jefe de Servicio de Microbiología Clínica del Hospital Clínico de San Carlos de Madrid.**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**Facultad de Medicina**

**Departamento de Microbiología**

**Año 2011**

**A Rosa, José Carlos, Javier, Sara y Daniela**

## **AGRADECIMIENTOS**

**Mi más sincero agradecimiento a mi Director, el Profesor Juan José Picazo, por su labor de asesoramiento y valoración crítica de la tesis hecha desde su amplia experiencia y dilatada carrera profesional y académica; por la paciencia y tolerancia que ha mantenido conmigo desde que me inicié como doctorando.**

**Aun reconociendo que escribir una tesis siendo abuelo no es, al menos, lo habitual, no son pocas las ventajas que se obtienen al emparejar ‘senectud y doctorado’. Desde la visión de la experiencia, con una trayectoria profesional de más de treinta años, se aborda la escritura de la tesis con un juicio más crítico, una labor más sintetizadora y un conocimiento, no solo basado en la evidencia, sino también en la experiencia. Por otra parte, después de tres décadas, los agradecimientos resultan más apropiados porque incluyen a todas las personas que de una u otra forma han permitido que me desarrolle profesionalmente finalizando la tesis.**

**Mi agradecimiento a los Dres. Ramón Patiño y Baltasar Orejas, adjuntos a Cátedra de Patología General y Propedéutica Médica en el Hospital Clínico de San Carlos, y a los entonces residentes de la misma Cátedra los Dres. Pedro San José y Carlos García Aguado, que durante mi formación en Medicina Interna, me enseñaron y transmitieron los valores de la ‘Medicina’ y me inculcaron los ‘principios’ necesarios para ejercerla, siendo responsables del entusiasmo que siempre me ha acompañado en el ejercicio de mí trabajo.**

**Mi agradecimiento al Dr. Jesús Sanz, Jefe de Sección de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario de la Princesa, por las enseñanzas que me ha impartido y que me sigue impartiendo en Medicina Interna en general, y en ‘Enfermedades Infecciosas’ en particular.**

**Mi agradecimiento al Dr. Carlos Cevallos por su inestimable ayuda personal y profesional en el Servicio de Epidemiología de la Comunidad de Madrid, así como a la Dra. María Ordobás por las facilidades y ayuda que me ha brindado.**

**Mi agradecimiento a la Dra. Rosa Polo Rodríguez por su apoyo constante, y especialmente en momentos decisivos de mi carrera, y que sin él no habría alcanzado ni esta ni otras metas profesionales y, sobre todo, personales.**

**Mi agradecimiento a José Antonio por su gran amistad desinteresada, ya duradera, en la que puedo apoyarme siempre que preciso.**

**Mi agradecimiento a todas las personas que me han permitido alcanzar mi profesión y compatibilizarla con mi vida familiar: mis padres, Antonio<sup>†</sup> y Aurora, mis suegros, Alfonso e Isabel, y mis tíos, Manuela y Pepe. Mi agradecimiento a mi esposa Rosa, responsable de mi trayectoria profesional, y a mis hijos José Carlos, Javier y Sara por el tiempo que les he robado. Por último, y no por ello menos importante, quiero agradecer a Daniela, mi nieta, que me haya permitido entender mejor el orden de prioridades en la vida.**

**RETRASO EN EL DIAGNÓSTICO DE  
INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA  
INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN LA  
COMUNIDAD DE MADRID**

## **INDICE**

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>Registro de infecciones por VIH</b>	<b>22</b>
<b>Justificación y finalidad del estudio</b>	<b>25</b>
<b>OBJETIVOS del estudio. Enumeración</b>	<b>28</b>
<b>PACIENTES Y MÉTODO</b>	<b>29</b>
<b>Análisis estadístico</b>	<b>31</b>
<b>Justificación de los criterios de definición seleccionados</b>	<b>31</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>37</b>
<b>RECAPITULACIÓN: ‘OBJETIVOS Y RESULTADOS’</b>	<b>61</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>66</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>75</b>
<b>CONSIDERACIONES Y PROPUESTAS FINALES</b>	<b>77</b>
<b>APÉNDICES</b>	<b>79</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>89</b>

# **INTRODUCCION**



## INTRODUCCIÓN

El 5 de junio de 1981, se comunicaron en el boletín de los CDC (*Centers of Disease Control*) cinco casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* diagnosticados en California<sup>1</sup>. Esta fecha marca para la mayoría de los autores el comienzo del sida, aunque posteriores estudios pusieron de manifiesto la presencia del agente causal del mismo con anterioridad a esta fecha<sup>2</sup>. Su diseminación masiva se inició en la década de los setenta<sup>3</sup>. En 1983, Montagnier<sup>4</sup>, y en 1984, Robert Gallo<sup>5</sup> aislaron el retrovirus responsable del sida, posteriormente bautizado como virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En 1986<sup>6</sup> se aisló un virus similar, circunscrito al África occidental, y menos agresivo, por lo que se diferenciaron dos tipos, VIH-1 y VIH-2, siendo el primero el principal responsable de la pandemia, y al que nos referiremos, en general, como VIH.

Los pacientes infectados por el VIH sufrían una notable depleción de linfocitos CD4+, así como otras alteraciones del sistema inmunitario, con la consiguiente aparición de complicaciones infecciosas y tumorales incompatibles con la vida. En los primeros años se puso de manifiesto el amplio polimorfismo clínico de la infección por VIH. Así mismo, se evidenció que desde la adquisición de la infección hasta el desarrollo de una inmunodeficiencia severa, transcurría un período de tiempo en el que el paciente, encontrándose asintomático, presentaba un lento, pero continuo descenso en el recuento de linfocitos CD4+. Este descenso se producía como resultado de la continua replicación viral.

En 1987, la FDA (*Food Drug Administration*) de Estados Unidos aprobó el uso de la zidovudina en el tratamiento de pacientes con enfermedad VIH avanzada que

reunían criterios de sida. Aunque su eficacia frente a placebo quedó demostrada<sup>7</sup>, el beneficio clínico que brindaba a los pacientes era muy limitado. En los años siguientes se aprobó el uso de otros fármacos antirretrovirales de la misma familia que la zidovudina, es decir inhibidores de la transcriptasa inversa (retrotranscriptasa) análogos de nucleósidos, como la didanosina (ddI) o la zalcitabina (ddC). Aunque se dispuso de más fármacos, el empleo de una monoterapia secuencial, apenas cambió la historia natural de la enfermedad, que seguía presentándose con una elevada morbimortalidad. En base a dos ensayos clínicos<sup>8-9</sup>, en 1995 se aprobó el uso de terapia combinada con dos fármacos administrados simultáneamente. Un año más tarde, en 1996 se produjo un auténtico punto de inflexión en el manejo, pronóstico y tratamiento de los pacientes infectados por VIH. El uso de triple terapia con dos fármacos análogos de nucleósidos y un inhibidor de la proteasa<sup>10-11</sup>, demostró una elevada capacidad para inhibir la replicación viral y reconstituir el sistema inmune. Este tipo de tratamiento, denominado ‘terapia antirretroviral de gran actividad’ (TARGA) (*‘high activity antiretroviral therapy’* –HAART-), al que en lo sucesivo denominaremos TAR (‘tratamiento antirretroviral’) se convirtió en el estándar<sup>12</sup>. Desde entonces y hasta la fecha se han producido importantes avances, de tal modo, que actualmente disponemos de un TAR altamente eficaz y, en general, bien tolerado.

Tras más de veinte años de investigación en terapia antirretroviral se ha logrado un amplio arsenal de fármacos que actúan sobre diferentes dianas del ciclo viral. Así, disponemos de inhibidores de transcriptasa inversa (análogos y no análogos de nucleósidos), inhibidores de proteasa, inhibidores de integrasa e inhibidores de la entrada del VIH en la célula (inhibidores de la fusión y antagonistas del

correceptor CCR5). El adecuado uso de estos fármacos, en pacientes con una correcta adherencia, permite el control de la replicación viral y la reconstitución del sistema inmune en la mayoría de los casos. La respuesta al tratamiento depende en gran medida de la precocidad con que se instaure. Por otra parte, el desarrollo de una terapia antirretroviral de alta eficacia frente al VIH, cambiando de una manera radical el pronóstico de la mayoría de los pacientes, ha marcado un hito en la historia de la terapia en virología. Hasta hace escasas décadas, y a modo de dogma, ‘estudiábamos que las enfermedades virales no tenían tratamiento’. El desarrollado de eficaces fármacos antirretrovirales ha favorecido la investigación de otros fármacos antivirales activos frente a diferentes virus, como citomegalovirus y virus hepatotropos.

Clínicamente, y como ya se ha mencionado, la infección por el VIH se caracteriza por un enorme polimorfismo. Desde el inicio de la epidemia se sabe que cualquier órgano o sistema de la economía puede verse afectado<sup>13-15</sup>. El sistema nervioso y los aparatos respiratorio y digestivo son las dianas más característicamente implicadas.

El sistema nervioso puede verse afectado por infecciones<sup>16-17</sup>, tales como toxoplasmosis o criptococosis, tumores<sup>18</sup> o procesos directamente relacionados con el VIH, como el complejo demencia-sida o encefalopatía VIH. La causa más frecuente de lesiones ocupantes de espacio (LOES) intracraneales es la toxoplasmosis. De hecho, ante la aparición de LOES en el sistema nervioso central se recomienda iniciar de forma empírica tratamiento antitoxoplasma. Con esta actitud, muchos cuadros de toxoplasmosis del sistema nervioso central se resuelven, sin documentación microbiológica, pero sin necesidad de recurrir a técnicas agresivas, como la biopsia cerebral. Otras LOES de origen infeccioso

pueden corresponder a criptococomas y tuberculomas. La forma más común de criptococosis extrapulmonar es la meningitis criptocócica. La tuberculosis meníngea, con/sin tuberculomas, es una forma frecuente de tuberculosis extrapulmonar. Las infecciones virales por virus herpes simple o citomegalovirus deben considerarse en el diagnóstico diferencial de los cuadros de encefalitis. El virus JC puede provocar leucoencefalopatía multifocal progresiva. La afectación tumoral más representativa de la infección por VIH es el linfoma primario. Por último, la encefalopatía VIH (complejo demencia-sida) se caracteriza por trastornos cognitivos asociados a atrofia cortical demostrable mediante técnicas de imagen.

El aparato respiratorio<sup>19-20</sup> se afecta fundamentalmente por infecciones, típicamente oportunistas, como las provocadas por *Pneumocystis jirovecii*<sup>21</sup> o por *Mycobacterium spp*, otras menos frecuentes como las infecciones por *Nocardia asteroides*<sup>22</sup> y *Rhodococcus equi*, y por último, otras, en el contexto de la afectación global del sistema inmune, provocando la aparición de neumonías recurrentes. *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*) es el responsable de la neumonía más ‘típica o característica’ de los pacientes con sida. Se produce frecuentemente, en pacientes inmunodeprimidos (linfocitos CD4+ <200/μl) no sometidos a profilaxis primaria mediante cotrimoxazol. Generalmente, provoca una neumonía de curso subagudo, con afectación bilateral, cuya respuesta al tratamiento depende de la precocidad en el diagnóstico. *Pneumocystis jirovecii*, más infrecuentemente puede provocar cuadros extrapulmonares. Aunque pueden observarse infecciones por *Aspergillus spp*, este no es un hongo que afecte típicamente a los pacientes infectados por VIH. Puede observarse criptococosis pulmonar. *Toxoplasma gondii* y *Cryptosporidium spp*, raramente afectan al pulmón. La neumonitis por citomegalovirus es

infrecuente. Es bien conocida la enorme susceptibilidad para sufrir infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, y otras bacterias como *Haemophilus influenzae*, e incluso *Pseudomonas aeruginosa*<sup>23-24</sup>. *Haemophilus influenzae* puede provocar cuadros de neumonitis bilateral intersticial que remedan a la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Las neumonías con/sin bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae* son elevadamente frecuentes en relación con la población VIH negativa. De hecho, el diagnóstico de neumonía neumocócica en un paciente joven debería ser indicación para la realización de una prueba diagnóstica frente al VIH. Otras muchas bacterias pueden ser responsables de infecciones respiratorias: cocos grampositivos, enterobacterias, anaerobios, etc. Patogénicamente, el pulmón es el órgano donde la confluencia de la depleción de linfocitos CD4+, la inmunodepresión global que afecta a los pacientes VIH positivos y el rol de las conductas de riesgo, se pone más de relieve. Así, por ejemplo, al inicio de la epidemia, y cuando el uso activo de drogas por vía intravenosa era frecuente, se observaban cuadros de tromboembolismo pulmonar séptico a partir de endocarditis tricuspídea, especialmente por *Staphylococcus aureus*, o neumonías por aspiración, con la consiguiente implicación de agentes anaerobios. La afectación pulmonar por tumores es más infrecuente<sup>25</sup>. No obstante, debemos tener presente que el pulmón es un órgano frecuentemente implicado en los casos de sarcoma de Kaposi visceral.

El aparato digestivo, al igual que el sistema nervioso, puede verse afectado por infecciones, tumores o por acción directa del VIH (enteropatía VIH). Son numerosos los microorganismos que pueden estar implicados en las infecciones del tracto digestivo. En la cavidad oral y a nivel faríngeo, *Cándida spp* es el agente más frecuentemente involucrado. Junto a *Cándida spp*, el virus herpes simple y el

citomegalovirus pueden provocar esofagitis. A nivel intestinal, citomegalovirus y *Mycobacterium avium-complex* (MAC) son agentes infecciosos típicos. No obstante, otros, como *Salmonella non-typhi*, *Isospora belli*, *Cryptosporidium* y *Microsporidium*, son igualmente característicos. MAC produce cuadros diseminados, pero el aparato digestivo representa su diana clínica más característica. Los desórdenes hepatobiliares son frecuentes, y afectan a más del 75% de los pacientes a lo largo de la enfermedad-VIH<sup>26</sup>. La citolisis hepática puede obedecer a numerosas causas, pero especialmente a coinfecciones con virus hepatotropos o a toxicidad medicamentosa. La colestasis se asocia más con infecciones oportunistas como las micobacteriosis, o con afectación de la vía biliar. Precisamente, esta última es una frecuente diana de los trastornos observados en pacientes severamente inmunodeprimidos; aunque hoy, y gracias al TAR, su presentación es menos frecuente, las coleliscistitis alitiásicas y las colangitis son cuadros asociados a la enfermedad-VIH. De hecho, durante los primeros años de la epidemia no era infrecuente tener que recurrir a papilotomías como tratamiento sintomático.

Junto a las manifestaciones neurológicas, respiratorias y digestivas, puede enumerarse una larga lista de trastornos que afectan, prácticamente a todos los sistemas y aparatos: alteraciones renales, genitourinarias, endocrinológicas, oftalmológicas, dermatológicas, reumatológicas, etc... El número de dianas abarca al cien por cien de la anatomía, por lo que todos los especialistas deben ser conocedores de las manifestaciones asociadas a la enfermedad-VIH propias de su especialidad. Estas alteraciones pueden ser infecciosas, tumorales, secundarias al propio VIH o de etiopatogenia incierta<sup>13-15</sup>.

Es frecuente encontrar una relación entre agentes etiológicos y órganos diana; así, podemos emparejar, como ejemplos, *Pneumocystis jirovecii* con neumonía, *Toxoplasma gondii* con LOES cerebrales o citomegalovirus con retina. Sin embargo, para el correcto manejo diagnóstico de los pacientes deben enfatizarse tres aspectos:

- Aunque exista un típico ‘emparejamiento’ o un específico tropismo, muchos microorganismos pueden provocar cuadros en diferentes localizaciones; así, por ejemplo, podemos citar:
  - Neumocistosis extrapulmonar. *Pneumocystis jirovecii* afecta, generalmente, al pulmón provocando neumonitis bilateral, aunque puede provocar cuadros extrapulmonares con afectación hepática, esplénica, renal o ganglionar, entre otras.
  - Toxoplasmosis extraneural. La afectación cardíaca, pulmonar o retiniana pueden ser secundarias a *Toxoplasma gondii*.
  - *Cryptosporidium spp.* Excepcionalmente puede provocar infiltrados pulmonares en pacientes severamente inmunodeprimidos.
  - Criptococosis extraneural. En el contexto de una funguemia pueden producirse localizaciones cutáneas, hepáticas, ganglionares o prostáticas.
  - Infecciones bacterianas. *Streptococcus pneumoniae* o *Nocardia asteroides* afectan típicamente a los pulmones, pero pueden hacerlo en otras localizaciones como consecuencia de bacteriemias. La angiomatosis bacilar (AB) provocada por *Bartonella henselae* y

*Bartonella quintana*, es un proceso en el que las lesiones, generalmente, se localizan en la piel, aunque puede afectar a hueso, sistema nervioso, tracto digestivo, pulmón, etc. La afectación hepática y esplénica es denominada peliosis bacilar.

- Enfermedad extraocular por citomegalovirus. Pueden producirse cuadros de afectación digestiva (esofagitis, gastritis, colitis, colangitis), neumonitis, adrenalitis con insuficiencia suprarrenal o afectación neurológica.
- No es infrecuente encontrar infecciones típicamente diseminadas con implicación concomitante de diferentes órganos o sistemas. Es el caso, entre otros, de:
  - Micobacteriosis. *Mycobacterium tuberculosis* puede provocar cuadros pulmonares y extrapulmonares, aunque las formas diseminadas con micobacteriemia y micobacteriuria son frecuentes, especialmente entre los pacientes más inmunodeprimidos. MAC provoca, característicamente, cuadros diseminados.
  - Criptococosis, con funguemia positiva, y diseminación a diferentes órganos, e incluso a la piel.
  - Citomegaloviremia, responsable de la denominada ‘viremia sintomática’, o en el contexto de cualquier localización.
- Pueden observarse cuadros o síndromes clínicos relacionados con la afectación de un órgano o sistema, aunque el origen de esta afectación puede ser diverso. Son ejemplos comunes las neumonías, las LOES



cerebrales, las retinitis o los síndromes diarreicos. Merece mencionarse la insuficiencia suprarrenal. Clásicamente, la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal en España era la tuberculosis, sustituida más tarde por las formas idiopáticas. Con la llegada de la enfermedad VIH, ésta se convirtió en la principal causa de insuficiencia suprarrenal, al menos en la década de los ochenta y principio de los noventa. Sin embargo, la ‘destrucción’ de la glándula suprarrenal podía producirse en el contexto de una micobacteriemia o una citomegaloviremia.

En el manejo clínico de los pacientes, debe considerarse que los trastornos pueden relacionarse con la inmunodepresión o con la ‘acción directa del VIH’, sin olvidarse de la elevada frecuencia de procesos que pueden presentarse en relación con las conductas de riesgo.

- La inmunodepresión es responsable de la aparición de complicaciones infecciosas, típicamente oportunistas, provocadas por microorganismos frecuentemente latentes. No obstante, la alteración inmunitaria es amplia y no solamente afecta al recuento de linfocitos CD4+, sino a todos los compartimentos del sistema inmune, lo que explica que también exista una mayor frecuencia de infecciones no consideradas oportunistas<sup>27</sup>. Así mismo, la inmunodepresión es responsable de la aparición de ciertos tumores como el sarcoma de Kaposi, linfomas no hodgkinianos (linfomas no Hodgkin de células B o de fenotipo inmunológico desconocido, inmunoblástico o de células pequeñas no hendidas tipo Burkitt o equivalente), linfoma primario del sistema nervioso central o carcinoma invasivo de cérvix, recogidos en la categoría C del CDC<sup>28</sup>. No es infrecuente la coexistencia de dos o más procesos patológicos, sobre todo en los casos que presentan una marcada

inmunodepresión, lo que se pone de manifiesto, especialmente, en los estudios necrópsicos<sup>29</sup>.

- El VIH, ‘por acción directa’, ha sido responsabilizado de diferentes trastornos como la encefalopatía VIH o complejo demencia-sida, la mielopatía vacuolar, la enteropatía VIH o la caquexia VIH (*wasting syndrome*)<sup>30</sup>. La capacidad del VIH para provocar trastornos, directamente y/o a través de citocinas proinflamatorias y/o por mecanismos no determinados, ha cobrado especial relevancia en la última década debido a la mayor supervivencia de los pacientes infectados por VIH.
- Las complicaciones relacionadas con las conductas de riesgo deben ser especialmente consideradas en el manejo de los pacientes VIH positivos. Las infecciones asociadas al uso de drogas por vía intravenosa desempeñaron un importante protagonismo en nuestro medio durante los primeros años de la epidemia<sup>27</sup>. Las infecciones de transmisión sexual son frecuentes entre población infectada por VIH con conductas sexuales de riesgo. En muchas ocasiones la evolución y respuesta al tratamiento de estas complicaciones infecciosas, asociadas al uso de drogas o a conductas sexuales de riesgo, son similares a las observadas en la población VIH negativa<sup>31</sup>, pero en otras ocasiones, la evolución y el pronóstico pueden ser diferentes, como por ejemplo en el caso de la sífilis<sup>15</sup>. Son frecuentes las manifestaciones derivadas del denominado ‘síndrome del intestino gay’.

En lo referente a la etiología de las alteraciones infecciosas, los pacientes pueden verse afectados por multitud de virus, bacterias, hongos y parásitos, especialmente, protozoos. Virus de la familia herpes y virus JC, agente de la leucoencefalopatía

multifocal progresiva, son responsables de las infecciones víricas más relevantes. Citomegalovirus es un patógeno frecuente en pacientes severamente inmunodeprimidos; en el caso de los pacientes infectados por el VIH, y a diferencia de los trasplantados, tiene un especial tropismo por la retina<sup>32</sup>. De hecho la retinitis por citomegalovirus era, y es, una complicación temible ya que en numerosas ocasiones conduce a una marcada disminución de agudeza visual, e incluso a la ceguera. Así la causa más frecuente de ceguera en la población VIH positiva es la retinitis por citomegalovirus<sup>33</sup>. La presencia de miodesopsias, disminución de la agudeza visual o defectos campimétricos, deben alertar a los clínicos sobre la posible presencia de una retinitis. El virus varicela zoster puede provocar cuadros graves, y el virus herpes simple puede producir, en ausencia de tratamiento, úlceras cutáneas crónicas y úlceras esofágicas<sup>34-36</sup>. Son numerosas las infecciones bacterianas que pueden afectar a los pacientes VIH positivos: (1) relacionadas con la inmunodepresión, procesos como micobacteriosis, listeriosis, salmonelosis, angiomas bacilar etc...; (2) relacionadas con el uso de drogas intravenosas, infecciones estafilocócicas; (3) relacionadas con las conductas sexuales de riesgo, gonococia, clamidiosis y lúes. Los hongos más frecuentemente implicados en las infecciones son *Criptococcus neoformans* y *Cándida albicans*. Las micosis por *Histoplasma capsulatum* y *Coccidioides immitis*, son infrecuentes pero deben ser consideradas en pacientes procedentes de áreas endémicas. *Pneumocystis jirovecii*, inicialmente considerado un protozoo, *Toxoplasma gondii* y *Cryptosporidium parvum*, son los parásitos más representativos.

En España, merecen mención aparte *Mycobacterium tuberculosis* y *Leishmania donovani*. El primero de ellos, debido a la endemia propia de nuestra área, ha constituido y constituye un patógeno altamente frecuente entre la población VIH

positiva. Sabemos que el riesgo de padecer enfermedad tuberculosa se incrementa cuando el recuento de linfocitos CD4+ desciende por debajo de 400/ $\mu$ l<sup>37</sup>. Las manifestaciones clínicas dependen de la severidad de la inmunodepresión. En pacientes con recuentos altos de linfocitos CD4+ tiene un comportamiento similar al observado en inmunocompetentes. Las formas diseminadas y extrapulmonares son más frecuentes y graves cuánto mayor es la inmunodepresión. Los patrones radiológicos se comportan de forma similar. En los pacientes con cifra elevada de linfocitos CD4+, el patrón radiológico es similar o parecido al encontrado en pacientes con tuberculosis y ausencia de infección por VIH. Sin embargo, a medida que disminuye el número de linfocitos CD4+, los patrones radiológicos van ‘alejándose’ de los clásicos; así, son frecuentes los patrones destructivos, la afectación multilobar, etc.<sup>38</sup>. De hecho, la presencia de una lesión cavitada en la radiografía de tórax en un paciente con un recuento de linfocitos CD4+ inferior a 50 células/ $\mu$ l, debe alertarnos sobre la presencia de infecciones diferentes a la tuberculosis, tales como *Rhodococcus equi*, *Nocardia spp*, etc. Aproximadamente un cuarto de los pacientes con sida, padecen enfermedad por *Mycobacterium tuberculosis* como primera manifestación diagnóstica (27,6% en el período 1982-1996; y 25,1% en el período 1997-2009)<sup>39</sup>.

España es zona endémica de leishmaniasis por *Leishmania donovani infantum*. Desde hace años, se sabe que *Leishmania* puede comportarse como un patógeno oportunista en pacientes inmunodeprimidos<sup>40</sup>. De hecho, desde los primeros momentos de la epidemia se realizaron comunicaciones de casos de leishmaniasis en pacientes VIH positivos<sup>41-43</sup>. España, es uno de los pocos países desarrollados en los que la leishmaniasis ha constituido un grave problema entre la población VIH positiva inmunodeprimida. De hecho la leishmaniasis, al menos la recidivante,

debió ser incluida entre los criterios diagnósticos de sida. En pacientes con escaso recuento de linfocitos CD4+, la leishmaniasis tiene tendencia a recidivar y frecuentemente se presenta con manifestaciones atípicas<sup>44</sup>. El 41,5% de los casos de leishmaniasis notificados en Madrid entre 2002 y 2004 se produjeron en pacientes infectados por el VIH<sup>45</sup>.

Ya se ha comentado que la inmunodepresión es responsable de la aparición de ciertos tumores como el sarcoma de Kaposi, linfomas no hodgkinianos, linfoma primario del sistema nervioso central o carcinoma invasivo de cérvix. La incidencia de otros tumores no incluidos en la lista de enfermedades definitorias de sida también se encuentra elevada como veremos más adelante.

Por último, y desde los primeros años se observaron múltiples alteraciones de origen incierto, muchas de las cuales permanecen en la actualidad sin una clara explicación de su etiopatogenia: síndromes reumatológicos-like, síndrome de linfocitosis infiltrativa difusa, neumonitis intersticial, retinopatía VIH (microangiopatía VIH), etc.<sup>30,33,46-47</sup>. La expresión clínica de la infección por VIH ha sido siempre dinámica<sup>48-50</sup>. Los avances en el manejo diagnóstico, preventivo y terapéutico de las complicaciones fueron responsables de los primeros cambios observados en la evolución clínica de los pacientes<sup>13-15,51-57</sup>. Con la aparición de la terapia antirretroviral de gran actividad, y su desarrollo posterior, no solo se produjo una disminución en la morbimortalidad<sup>58</sup>, sino que además, y como consecuencia del incremento en la supervivencia de los pacientes, se han presentado dos grandes grupos de alteraciones con amplia repercusión en el manejo clínico actual:

- **Comorbilidades.** Algunas comorbilidades, como la coinfección VIH/VHC, tienen, actualmente, una extraordinaria relevancia. Antes del TAR eficaz, los pacientes coinfectados por VHC tenían un mal pronóstico de vida debido a la infección por VIH. Sin embargo, en la actualidad el control de la infección por VIH, permite, con el paso de los años, que el VHC termine provocando cirrosis y hepatocarcinoma en pacientes no respondedores al tratamiento frente al VHC. De hecho, el trasplante hepático ha sido incluido entre las alternativas terapéuticas para los pacientes con infección VIH controlada y enfermedad hepática avanzada<sup>59</sup>.
- **Eventos no-sida** Actualmente sabemos que existen eventos no-sida de origen, generalmente, multifactorial en los que el propio VIH, manteniendo un incremento continuo de citocinas pro-inflamatorias, los fármacos antirretrovirales y otros factores favorecen la aparición de estos eventos. Entre ellos se incluyen algunos tumores cuya frecuencia está elevada en la población VIH positiva, situación ya conocida desde hace años para la enfermedad de Hodgkin, alteraciones renales, trastornos cardiovasculares, así como osteopenia/osteoporosis<sup>60-61</sup>.

Así mismo, la rápida reconstitución del sistema inmune como respuesta al tratamiento de gran eficacia, ha generado la aparición de trastornos secundarios a esta reconstitución, englobados en el término ‘síndrome de reconstitución inmune’<sup>61</sup>. El manejo actual de la infección por VIH requiere un amplio índice de sospecha para realizar correctamente el diagnóstico de ‘reconstitución inmune’.

A los cambios clínicos observados como consecuencia del aumento de supervivencia, debemos añadir aquellos en los que el TAR pudiera estar implicado,

al menos como una variable más en el contexto de trastornos multifactoriales. La lipodistrofia, con cambios en la distribución de la grasa corporal, y las alteraciones metabólicas, fueron, quizás las primeras consecuencias observables al incrementarse la supervivencia de los pacientes<sup>62-63</sup>. El TAR fue responsabilizado de la osteopenia/osteoporosis que frecuentemente se observa en los pacientes VIH positivos. Actualmente, sabemos que el origen de la disminución en la densidad mineral ósea es multifactorial, actuando, entre otros factores, el propio VIH y algunos fármacos antirretrovirales<sup>60</sup>. El TAR se ha relacionado con trastornos renales, acidosis láctica, toxicidad mitocondrial, etc<sup>64</sup>.

Patogénicamente<sup>13-15</sup>, la infección por el VIH cursa de forma lenta, pero progresiva e imparable, llegando a provocar una inmunodepresión incompatible con la vida. En esta larga evolución de la enfermedad pueden diferenciarse tres fases. Así en la historia natural de la enfermedad diferenciamos:

- **Infección aguda o primoinfección**
- **Infección crónica o período asintomático**
- **Fase final o enfermedad avanzada que se corresponde a la fase de sida**

Tras la primoinfección por vía sexual o parenteral pueden producirse síntomas que, típicamente, se han considerado similares a los observados en los cuadros mononucleósicos. Las formas sintomáticas de la infección aguda se observan hasta en el 70 % de los pacientes, mientras que en el resto es asintomática. Inicialmente, y hasta que se genera una respuesta inmune específica, se produce una elevada viremia por VIH. Tras desarrollarse una respuesta inmune humoral y celular específica, la carga viral desciende hasta unos límites que dependen, al menos en

parte, de lo competente de la respuesta inmune. Este descenso de la carga viral determina lo que se ha denominado *set point* o carga viral estable y corresponde al equilibrio que se establece entre virus y huésped. La carga viral estable (*set-point*) es el principal marcador de progresión. Cuando se ha establecido un nivel de carga viral estable, es decir, un equilibrio entre virus y huésped, se entra en lo que se ha denominado infección asintomática o crónica. Corresponde a la mal llamada fase de portador. Durante este período existe una replicación viral continua provocando una depleción, igualmente continua, de los linfocitos CD4+. Este período dura aproximadamente 8-10 años. Se precisan estos años hasta alcanzar cifras muy bajas de linfocitos CD4+. Sin embargo, la velocidad de progresión es diferente para cada paciente; así, se distinguen:

- Progresores rápidos
- Progresores típicos
- Progresores lentos

Existen factores derivados del huésped y del virus que determinan la velocidad de progresión. En la fase terminal el paciente presenta una cifra de linfocitos CD4+ muy baja (por debajo de 200 células/ $\mu$ l) y, generalmente, síntomas como pérdida de peso, febrícula o fiebre y diarrea. Con estas cifras de linfocitos CD4+ se producen infecciones oportunistas, o tumores relacionados con el VIH de presentación agresiva. Actualmente, y gracias al TAR, evitamos esta ‘historia natural’. Las tres etapas diferenciadas en la evolución de la enfermedad sólo la observamos en aquellos pacientes que presentan un retraso en el diagnóstico de la infección por VIH debutando con un cuadro de sida; la evolución de la fase terminal ha cambiado por completo con la introducción del TAR.



**Volviendo nuevamente al tratamiento<sup>61,65</sup>, en la actualidad disponemos de más de una veintena de fármacos antirretrovirales. La efectividad de los mismos nos permite evitar que el paciente alcance la fase terminal actuando en la fase crónica (período asintomático), restaurar el sistema inmune, disminuir la morbimortalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, y a pesar de su eficacia, el TAR no es capaz de erradicar la infección retroviral siendo necesario mantenerlo de por vida de forma indefinida. Bien porque los pacientes sean malos cumplidores desde el inicio del tratamiento, o bien, porque al tratarse de un tratamiento indefinido los pacientes se ‘relajan’ en el adecuado cumplimiento terapéutico, la insuficiente adherencia al TAR favorece la aparición de resistencias por parte del VIH a los fármacos antirretrovirales.**

**Desde la publicación de las primeras recomendaciones sobre terapia antirretroviral, estas se basan en responder a cuatro preguntas:**

- ¿Cuándo debe iniciarse el tratamiento?**
- ¿Cuál es la pauta terapéutica más adecuada para iniciar el tratamiento?**
- ¿Cuándo se debe cambiar el tratamiento?**
- ¿Qué fármacos deben seleccionarse cuando se cambia el tratamiento?**

**En la actualidad, en general, se aconseja iniciar tratamiento cuando el recuento de linfocitos CD4+ cae por debajo de 500/ $\mu$ l. Se recomienda comenzar el TAR con una terapia triple compuesta por un *backbone* de análogos de nucleósidos, y un tercer fármaco perteneciente a la familia de los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos o a la familia de los inhibidores de proteasa. Esta primera línea de**

**tratamiento puede o deber ser cambiada por diferentes motivos: toxicidad medicamentosa, simplificación o fracaso virológico.**

- **Toxicidad.** Debe sustituirse solamente el fármaco responsable de la toxicidad.
- **Simplificación.** La terapia de simplificación viene bien definida por su nombre. Como ejemplo, pautas de tratamiento que implican tomar medicación cada doce horas (BID) pueden ser sustituidas por pautas donde la toma de fármacos es cada veinticuatro horas (QD)
- **Fracaso virológico.** Es la causa más ‘importante y trascendente’ del cambio del TAR.

**El objetivo del TAR es suprimir la replicación viral a niveles indetectables. El fracaso virológico se define como:**

- **Incapacidad del TAR para alcanzar una carga viral indetectable (<50 copias/ml).**
- **Aparición de una elevación persistente de la carga viral, por encima del nivel de detección, generalmente establecido en 50 copias/ml, en un paciente que la mantenía indetectable.**

**La elección de una nueva pauta terapéutica de rescate en el caso de los fracasos virológicos depende de la historia farmacológica del paciente (TAR previos) y del resultado de los estudios genotípicos de resistencias del VIH frente a los fármacos. Se requiere el concurso de especialistas en el manejo de los pacientes VIH positivos para establecer la ‘mejor terapia optimizada’ en los tratamientos de rescate.**

**Epidemiológicamente, la infección por VIH está muy lejos de ser controlada. Desde el año 1982 hasta el 31 de diciembre de 2009 se han notificado 20.671 casos de sida al Registro de casos de la Comunidad de Madrid<sup>39</sup>. Hasta 1987, el número de casos anuales experimentó un lento incremento, pero a partir de 1988 el incremento fue progresivo y marcado, de tal forma que en 1993 se notificaron 1.410 casos. Tras la nueva definición de caso de sida establecida por el CDC en 1993<sup>28</sup>, se produjo un marcado aumento en los años siguientes. Así, en 1994, 1995 y 1996 se notificaron, respectivamente, 1.882, 1.754 y 1.659 casos. A partir de 1997, y coincidiendo con la aparición del TAR, el número de casos comenzó a disminuir progresivamente, aunque todavía en la actualidad siguen notificándose más de 300 casos anuales en la Comunidad de Madrid<sup>39,66</sup>.**

**Los datos sobre los casos de sida desde 2005 en la Comunidad de Madrid se han comunicado recientemente<sup>66</sup>. Entre enero de 2005 y septiembre de 2010 se notificaron 1.823 nuevos casos de sida. El 32,3% de los pacientes habían nacido fuera de España. Este porcentaje ha aumentado progresivamente desde el 21,3% de 2005 al 40,5% del 2010. La tasa de incidencia ha sido mayor en inmigrantes que autóctonos, especialmente en procedentes del África subsahariana. En relación al sexo encontramos una mayor incidencia en hombres que en mujeres en España, América Latina y Caribe, Europa Occidental y Europa Oriental. En África subsahariana, la mayor tasa de incidencia se observó en mujeres. Con respecto a la edad media en hombres encontramos: España 42,2 años; América Latina y Caribe 36,8; África subsahariana 37,4; Europa Occidental 38,7 y Europa Oriental 30,3. La edad media en mujeres fue: España 39,7; América Latina y Caribe 36,9; África subsahariana 33,9; Europa Occidental 32,3 y Europa Oriental 27,5 años. El mecanismo de transmisión en hombres fue como sigue: en España el 56,4% fueron**

usuarios de drogas intravenosas (UDI), el 29,8 % fueron hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y el 12,5 % fueron heterosexuales (HTX); en América Latina y Caribe, las cifras fueron de 2,0% en UDI, 69,8% en HSH y 27,1% en HTX; en África subsahariana encontramos el 6,6% en UDI, 6,6% en HSH y 81,3% HTX; en Europa Occidental los porcentajes fueron 33,3% en UDI, 52,8% en HSH y 13,9% en HTX; en Europa Oriental las cifras fueron 50,0%, 21,4% y 14,3%, respectivamente; y, por último, en África del Norte y Oriente Próximo, los UDI representaron el 55,6%, HSH el 16,7% y HTX 27,8%. El mecanismo de transmisión en mujeres fue: en España el 58,7% fueron usuarias de drogas intravenosas (UDI), y el 40,4 % fueron heterosexuales (HTX); en América Latina y Caribe, las cifras fueron de 100% en HTX; en África subsahariana encontramos el 3,9% en UDI y el 92,1% en HTX; en Europa Occidental los porcentajes fueron 25,0% en UDI y 75,0% en HTX; y, por último, en Europa Oriental las cifras fueron 14,3% y 57,1%, respectivamente. El retraso diagnóstico (considerando retraso diagnóstico cuando el período transcurrido entre el diagnóstico de infección por VIH y el de sida ha sido de doce o menos meses) fue mayor en foráneos que autóctonos ( $p < 0,05$ ). El 71,1% de hombres inmigrantes vs el 37,3% de autóctonos presentaron retraso diagnóstico. Estos porcentajes fueron de 77,5% y 24,7% en mujeres, respectivamente. Estos porcentajes variaron según sexo y área geográfica estudiada. En hombres encontramos 70,5% de retraso diagnóstico en América Latina y Caribe, 77,7% en África subsahariana, 51,2% en Europa Occidental, 64,7% en Europa Oriental. En mujeres observamos 78,8% de retraso diagnóstico en América Latina y Caribe, 77,9% en África subsahariana, 75,0% en Europa Occidental, 57,1% en Europa Oriental.

## Registro de infecciones por VIH

Tras la aparición del sida y con fines de vigilancia epidemiológica, se crearon el Registro Nacional y los Registros Regionales de Casos de sida. Desde estos se han emitido informes periódicos. El último informe anual comunicado por la Comunidad de Madrid corresponde a la vigilancia realizada hasta el día 31 de diciembre de 2009<sup>39</sup>. Al inicio de la epidemia y considerando que la mayoría de los pacientes infectados evolucionaban a sida, el Registro constituía un fiel reflejo de las características epidemiológicas de la infección por el VIH. Sin embargo, se han producido sustanciales cambios en lo que respecta a la epidemiología de la infección, como el incremento notable de la migración, con incremento de subtipos noB del VIH-1, disminución del uso de drogas por vía inyectada, y sobre todo, el empleo de una terapia antirretroviral de gran actividad (TAR) a partir de 1996.

Los Registros de sida no recogen información de los pacientes que se mantienen en categorías A y B del CDC (1993) sin desarrollar sida (categoría C)<sup>28</sup>. Los casos de sida notificados reflejan la información epidemiológica de los pacientes que evolucionan a sida, pero no la información epidemiológica de la infección por VIH. Actualmente los datos epidemiológicos de los pacientes con sida muestran las características de pacientes infectados años atrás y las características de aquellos con retraso diagnóstico. De hecho, cuando se comparan las variables epidemiológicas recogidas de los pacientes con sida frente a las variables de los nuevos diagnósticos de infección por VIH se constatan diferencias. En la siguiente tabla, correspondiente al año 2008 y elaborada a partir de información del Centro Nacional de Epidemiología<sup>67</sup> se muestran los resultados de algunas variables:

<b>AÑO 2008</b>	<b>SIDA</b>	<b>NUEVOS DIAGNÓSTICOS*</b>  Datos tomados de 12 CCAA: Aragón, Asturias, Baleares, Canarias, Cataluña, Extremadura, Galicia, Navarra, País Vasco, La Rioja, Ceuta y Melilla.
<b>Número de casos</b>	<b>1.170</b>	<b>1.583</b>
<b>Tasa por millón de habitantes</b>	<b>26.1</b>	<b>81.9</b>
<b>Comportamiento de riesgo</b>		
<b>UDI</b>	<b>34.4 %</b>	<b>9.2 %</b>
<b>HSH</b>	<b>20.3 %</b>	<b>38.8 %</b>
<b>HTX</b>	<b>34.9 %</b>	<b>41.8 %</b>
<b>Región de origen</b>		
<b>España</b>		<b>63.0 %</b>
<b>No España</b>		<b>37.0 %</b>
<b>Edad</b>		
<b>&lt;20 años</b>	<b>0.6 %</b>	<b>1.8 %</b>
<b>20-29 años</b>	<b>8.3 %</b>	<b>24.2 %</b>
<b>30-39 años</b>	<b>34.9 %</b>	<b>35.6 %</b>
<b>40-49 años</b>	<b>39.5 %</b>	<b>24.7 %</b>
<b>50 o más años</b>	<b>16.8 %</b>	<b>13.4 %</b>

**Con el fin de conocer el número de nuevos diagnósticos y las características epidemiológicas de los mismos, se aprobó el Registro de Nuevas Infecciones (SINIVIH) por orden ministerial de diciembre de 2000 publicada en el BOE de 12 de enero de 2001. En Madrid, el Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid de 15 de julio de 2010, mediante la orden 372/2010 estableció la creación del Registro Regional de infecciones por VIH. La creación de este registro no anula la importancia de mantener vivo el de casos de sida, pero permite captar información de los nuevos diagnósticos de infección por VIH, facilitando la realización de estudios epidemiológicos sobre la situación actual de la endemia por VIH que actualmente se mantiene en la Comunidad de Madrid, como el presentado en este trabajo.**

## **Justificación y finalidad del estudio**

Junto al avance experimentado en el manejo de las manifestaciones clínicas asociadas a la infección por VIH, y junto al desarrollo del TAR, se han producido avances en relación con los aspectos virológicos, inmunológicos y patogénicos<sup>68-72</sup>. Sabemos que a corto plazo el pronóstico de los pacientes viene marcado por el recuento de linfocitos CD4+<sup>69-70</sup>. Así mismo, la cifra nadir de linfocitos CD4+ es un marcador de respuesta a largo plazo<sup>71</sup>. La carga viral plasmática constituye un fiel reflejo del nivel de replicación viral. El descenso de la cifra de linfocitos CD4+ depende del nivel de viremia<sup>69,72</sup>. El objetivo del TAR es alcanzar una carga viral indetectable<sup>73</sup>. En este escenario de ‘ausencia’ de replicación viral, el sistema inmune puede reconstituirse. La carga viral, no solo tiene importancia pronóstica a nivel individual, sino que es un marcador de gran valor para evaluar la contagiosidad de un paciente infectado. Sabemos que los pacientes con mayores niveles de carga viral son transmisores más eficaces del VIH<sup>74-75</sup>. La carga viral comunitaria se asociado con el riesgo de transmisión<sup>76</sup>. Por tanto, el TAR permite:

- **A nivel individual:** inhibición de la replicación viral, recuperación del sistema inmune, disminución de la morbilidad y aumento de la supervivencia.
- **A nivel colectivo:** disminución de la contagiosidad de los pacientes infectados favoreciendo el control en la expansión de la epidemia. De hecho la estrategia ‘*Test & Treat*’ se basa en este principio<sup>77</sup>.

El diagnóstico precoz de los procesos patológicos, tanto agudos como crónicos, es generalmente determinante para la buena evolución de los mismos tanto a nivel individual como colectivo. A nivel individual es bien conocido que el pronóstico de



muchos trastornos, sobre todo, infecciosos y tumorales, depende de la precocidad del diagnóstico. A nivel colectivo el diagnóstico temprano, que define a la denominada prevención secundaria, juega un importante papel en salud pública disminuyendo la morbimortalidad. En este sentido, la infección por VIH es uno de los exponentes más significativos. Su diagnóstico temprano constituye un auténtico reto en salud pública si consideramos las consecuencias negativas que se derivan de los retrasos diagnósticos.

El diagnóstico precoz de la infección por VIH permite un mejor manejo clínico de los pacientes instaurando el tratamiento antirretroviral en el momento más adecuado, así como las pautas de quimioprofilaxis como prevención de infecciones oportunistas<sup>78-82</sup>. La respuesta al tratamiento y, por tanto, la morbimortalidad y la supervivencia, depende directamente del recuento de linfocitos CD4+ que tenga el paciente en el momento del inicio del TAR. Recientemente se ha puesto de manifiesto que el inicio del TAR cuando el recuento de linfocitos CD4+ cae por debajo de 500/ $\mu$ l, es más beneficioso que diferirlo hasta que el recuento sea inferior a 200-350 células/ $\mu$ l. Por otra parte, realizar el diagnóstico de infección por VIH cuando el recuento es inferior a 200 linfocitos CD4+/ $\mu$ l, impide el uso de quimioprofilaxis como prevención de infecciones oportunistas. Se sabe que el uso de cotrimoxazol es especialmente eficaz para prevenir la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Así mismo, y en términos de salud pública permite un mejor control en la expansión de la enfermedad<sup>81</sup>. Se sabe que la transmisión del VIH es mayor a partir de pacientes infectados que desconocen su estatus. Los pacientes que conocen su infección transmiten el VIH con menor facilidad, ya que de una parte usan frecuentemente medidas de barrera evitando transmisiones, y de otra parte, muchos de ellos presentan una carga viral indetectable al estar bajo

**TAR. Se estima que el riesgo de transmisión a partir de pacientes infectados no conocedores de su estatus es 3,5 veces superior al de los pacientes conocedores de su infección<sup>81</sup>.**

**Existen numerosas publicaciones sobre el retraso diagnóstico, aunque no siempre las definiciones utilizadas han sido las mismas, lo que dificulta la comparación de los resultados. En numerosos trabajos han definido retraso diagnóstico como aquel que se realiza cuando el paciente presenta un recuento de linfocitos CD4+ inferior a 200/ $\mu$ l<sup>82-86</sup>. Recientemente se ha propuesto el límite de 350 linfocitos CD4+/ $\mu$ l como nueva definición<sup>87-88</sup>.**

**La finalidad de este trabajo ha sido cuantificar la prevalencia del retraso en el diagnóstico de infección por VIH y conocer los factores relacionados con el mismo durante el período comprendido entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de marzo de 2011 a partir de los casos notificados al Registro de Nuevos Diagnósticos de la Comunidad de Madrid (CM). Para la consecución de los objetivos hemos considerado los 'retrasos diagnósticos' (RD) (linfocitos CD4+ al diagnóstico con valores inferiores de 500/ $\mu$ l) y las 'presentaciones con enfermedad avanzada' (PEA) (linfocitos CD4+ menores de 200/ $\mu$ l), según criterios recientemente propuestos por Verdejo J y Cevallos C<sup>89-90</sup>.**

### **Objetivos del estudio. Enumeración**

**En relación con los nuevos diagnósticos de infección por VIH en la Comunidad de Madrid, se establecen como objetivos:**

- 1. Conocer la tasa de ‘retraso diagnóstico’.**
- 2. Conocer la tasa de ‘presentación con enfermedad avanzada’.**
- 3. Conocer la influencia del sexo en las tasas de ‘retraso diagnóstico’ y ‘presentación con enfermedad avanzada’.**
- 4. Conocer la influencia de la edad en las tasas de ‘retraso diagnóstico’ y ‘presentación con enfermedad avanzada’.**
- 5. Conocer la influencia del mecanismo de transmisión del VIH en las tasas de ‘retraso diagnóstico’ y ‘presentación con enfermedad avanzada’.**
- 6. Conocer la influencia del país de origen en las tasas de ‘retraso diagnóstico’ y ‘presentación con enfermedad avanzada’ (autóctonos vs foráneos).**
- 7. Conocer la influencia del ‘retraso diagnóstico’ y del ‘presentación con enfermedad avanzada’ en la evolución a sida y muerte**

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

## **PACIENTES Y MÉTODO**

Se han incluido como nuevos diagnósticos de VIH todo aquel realizado en una persona no diagnosticada previamente entre el 1 de enero de 2007 y 31 de marzo de 2011, según criterios analíticos previamente establecidos en la Unión Europea<sup>91</sup>, notificados al Registro VIH/sida de la Comunidad de Madrid. Las variables recogidas incluyen:

- **Fecha de nacimiento. Edad.**
- **Sexo**
- **Mecanismo de transmisión**
  - **Transmisión homosexual**
  - **Transmisión heterosexual**
  - **Transmisión por el uso compartido de jeringuillas entre usuarios de drogas por vía parenteral**
  - **Otros**
  - **Desconocido / No consta**
- **País de origen**
- **Región de origen (Apéndice I)**
  - **España**
  - **Europa Occidental**
  - **Europa Oriental**

- **África del Norte y Oriente Próximo**
- **África subsahariana**
- **América del Norte**
- **América Latina y Caribe**
- **Asia**
- **Oceanía**
- **Recuento de linfocitos CD4+ (valor absoluto por  $\mu\text{l}$ )**
- **Fecha de diagnóstico**
- **Desarrollo de sida. En los casos que desarrollan sida se recoge:**
  - **Enfermedad/es diagnóstica/s**
  - **Fecha**
- **Éxito**
  - **Causa de éxito**
  - **Fecha**

**Se definió como ‘retraso diagnóstico’ (RD) todo caso que presentaba una cifra de linfocitos CD4+ inferior a 500/ $\mu\text{l}$  en el momento del diagnóstico de VIH, y como ‘presentación con enfermedad avanzada’ (PEA) todo caso que presentaba una cifra inferior a 200 células/ $\mu\text{l}$ .**

### Análisis estadístico

Se ha realizado análisis descriptivo de las variables recogidas. Para evaluar los factores asociados a ‘retraso diagnóstico’ y ‘diagnóstico tardío’ se hizo un análisis multivariante con un modelo de regresión logística, obteniéndose la OR y su intervalo de confianza al 95%. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 18.0

### Justificación de los criterios de definición seleccionados

Como previamente se ha comentado en la introducción, en numerosos trabajos se ha definido retraso diagnóstico como aquel que se realiza cuando el paciente presenta un recuento de linfocitos CD4+ inferior a 200/ $\mu$ l<sup>83-86</sup>. Asumir el límite de 200 linfocitos CD4+/ $\mu$ l como punto de corte para definir el retraso diagnóstico parece acertado y razonable considerando:

- En los últimos años, de forma uniforme y consensuada, se ha recomendado generalizadamente el uso de TAR en todo paciente con un recuento inferior a 200/ $\mu$ l, basándose en numerosos estudios que demostraban la eficacia de su empleo<sup>92-96</sup>.
- El ritmo de descenso anual de linfocitos CD4+ en pacientes infectados por VIH. Se sabe que para alcanzar una cifra inferior a 200 células/ $\mu$ l, se precisan, aproximadamente ocho años<sup>97</sup>.

Hasta 2009, diversas recomendaciones sobre tratamiento antirretroviral, estimaban que este debía iniciarse en los pacientes con un recuento de linfocitos CD4+ inferior a 350/ $\mu$ l, y en algunos casos seleccionados, especialmente con

algunas comorbilidades, se recomendaba valorar el inicio de tratamiento de forma más precoz<sup>92-95</sup>. En 2009, las recomendaciones realizadas por el DHHS (*Department of Health and Human Services*)<sup>96</sup> igualmente recomendaban iniciar tratamiento antirretroviral con linfocitos CD4+ por debajo de 350/ $\mu$ l, pero también recomendaban tratamiento antirretroviral en pacientes con recuentos entre 350 y 500 células/ $\mu$ l. En este último supuesto, el 55% de los expertos consideraban que esta recomendación se basaba en una ‘fuerte’ (*strong*) evidencia, mientras que el 45% restante consideraban que se basaba en una ‘moderada’ evidencia. Por otra parte, y desde un punto de vista de salud pública, se sabe que la transmisión del VIH es mayor a partir de pacientes infectados que desconocen su estatus. Los pacientes que conocen su infección transmiten el VIH con menor facilidad, ya que de una parte usan con mayor frecuencia medidas de barrera para evitar conductas de riesgo, y de otra parte, muchos de ellos presentan una carga viral indetectable al estar sometidos a tratamiento antirretroviral. Se estima que el riesgo de transmisión a partir de pacientes infectados no conocedores de su estatus es 3,5 veces superior al de los pacientes conocedores de su infección<sup>81</sup>.

En las recomendaciones de tratamiento antirretroviral citadas<sup>92-96</sup>, existe un amplio consenso, avalado por numerosos estudios, recomendando el inicio del tratamiento antirretroviral por debajo de 350 linfocitos CD4/ $\mu$ l. Por tanto, y basándonos en un criterio clínico-terapéutico, asumir el límite de 350 linfocitos CD4+/ $\mu$ l como punto de corte para definir el retraso diagnóstico también parece acertado y razonable

De hecho, y como se ha mencionado en la introducción, recientemente se ha propuesto<sup>87-88</sup> diferenciar:



- ‘Presentación tardía’ (*late presentation*) cuando se produce con una cifra de linfocitos CD4+ inferior 350/ $\mu$ l o con el diagnóstico de un evento definitorio de sida.
- ‘Presentación con enfermedad VIH avanzada’ (*presentation with advanced HIV disease*) cuando se produce con una cifra de linfocitos CD4+ inferior 200/ $\mu$ l o con el diagnóstico de un evento definitorio de sida.

No obstante, incluir la presencia de eventos diagnósticos de sida en la definición no añade ventajas ya que existe una indiscutible correlación entre la sintomatología y el recuento de linfocitos CD4+, conocida desde los inicios de la epidemia. De hecho, el único parámetro que marcaría la diferencia entre ‘*presentación tardía*’ y ‘*presentación con enfermedad VIH avanzada*’ sería el recuento de linfocitos CD4+. Así, si un paciente se presentara con un sarcoma de Kaposi, el criterio para incluirlo, en uno u otro grupo dependería del número de linfocitos CD4+, por lo que este es el parámetro más importante. Así mismo, un paciente podría presentarse con una tuberculosis pulmonar con un recuento muy elevado de linfocitos CD4+ (no considerable como caso de ‘retraso diagnóstico’) en el contexto de un contacto con paciente bacilífero, al igual que los pacientes no infectados por el VIH. Es discutible, si un paciente con 900 linfocitos CD4+ y una tuberculosis pulmonar debería ser considerado retraso diagnóstico; esta situación, puede darse en países endémicos para la enfermedad tuberculosa.

Verdejo J y Cevallos C<sup>89-90</sup>, han propuesto que elevar la cifra de linfocitos CD4+ a 500/ $\mu$ l, estableciendo una nueva definición de retraso en el diagnóstico, se justifica por tres hechos:

- a) Cambios recientes realizados en las recomendaciones de TAR

b) La estrategia 'Test & Treat'

c) Estimación del tiempo transcurrido desde que se adquiere la infección por VIH hasta la disminución del recuento celular por debajo de 500 linfocitos CD4+/ $\mu$ l.

Las guías desarrolladas por el DHHS (*Department of Health and Human Services*) en 2011 mantienen la recomendación de iniciar tratamiento en pacientes por debajo de 500 linfocitos CD4+<sup>98</sup>. Esta recomendación de iniciar TAR estableciendo como límite la cifra de 500 células/ $\mu$ l aparece en las recientes recomendaciones de la Sociedad Internacional de SIDA (*International AIDS Society – USA Panel*) de 2010<sup>99</sup> y en las recomendaciones del Ministerio de Sanidad de España de 2011<sup>73</sup>. Todo diagnóstico nuevo de infección por VIH debería hacerse cuando los pacientes todavía no presenten una disminución de linfocitos CD4+ por debajo de 500 células/ $\mu$ l para alcanzar la máxima respuesta al TAR<sup>100-103</sup>.

Junto al beneficio individual que pueden obtener los pacientes iniciando el TAR precozmente, debe señalarse el que puede obtenerse en términos de salud pública. Basándose en la estrategia '*Universal Test and Treat*'<sup>77</sup>, Charlebois ED et al<sup>104</sup>, han comunicado recientemente que la instauración de tratamiento antirretroviral a todos los pacientes con menos de 500 células/ $\mu$ l reduciría en un 42% el número estimado de nuevas infecciones a los diez años.

En relación al tiempo transcurrido desde la infección hasta la disminución del recuento celular por debajo de 500 linfocitos CD4+/ $\mu$ l se han realizado algunas consideraciones. La cifra normal de linfocitos CD4+ se mueve en un amplio rango<sup>105-108</sup>. Los valores promedios oscilan, entre diferentes cifras, en general, superiores a 800 linfocitos CD4+/ $\mu$ l<sup>105,107,109</sup>. Los pacientes infectados por VIH

sufren una disminución media anual de linfocitos CD4+ muy variable según los diferentes estudios, pudiendo considerarse en torno a 50 linfocitos CD4+/ $\mu$ l<sup>107,110-111</sup>. Considerando el valor medio basal de linfocitos CD4+ y el descenso medio anual de los mismos<sup>105-111</sup> podemos considerar que la mayoría de los pacientes que al diagnóstico de infección por VIH presentan una cifra inferior a 500 células/ $\mu$ l llevarían infectados al menos un período variable entre tres y cinco años. De hecho, Longini et al han estimado que el tiempo medio para alcanzar una cifra inferior a 500 linfocitos CD4+/ $\mu$ l tras la seroconversión es de 4,1 años<sup>97</sup>.

Aunque se consideren ‘retrasos diagnósticos’ todos los realizados por debajo de 500 linfocitos CD4+/ $\mu$ l, la trascendencia epidemiológica, clínica, terapéutica y económica es especialmente relevante cuando el diagnóstico se realiza con un recuento inferior a 200 linfocitos CD4+/ $\mu$ l. En este subgrupo el retraso diagnóstico es especialmente grave. Por este motivo, este subgrupo de pacientes con retraso diagnóstico ha sido considerado como el de casos con ‘presentación con enfermedad avanzada’, para enfatizar la gravedad de un retraso tan marcado como este.

Por tanto, diferenciamos dos grupos: ‘retraso diagnóstico’ (linfocitos CD4+ < 500/ $\mu$ l) y ‘presentación con enfermedad avanzada’ (linfocitos CD4+ < 200/ $\mu$ l).

# **RESULTADOS**

## RESULTADOS

Durante el período de estudio se notificaron 2.716 nuevos diagnósticos de infección por VIH. La media de edad al diagnóstico fue de  $35,8 \pm 10,6$  años (en hombres de  $36,0 \pm 10,5$  y en mujeres  $34,5 \pm 11,0$  años). El 83,8% de los diagnósticos se dieron en varones, lo que nos da una relación de 5,1:1. En lo que respecta a las conductas de riesgo en los hombres encontramos: hombres que tienen sexo con hombres (HSH) 1.417 (62,3%), heterosexual (HTX) 324 (14,2%), usuarios de drogas por vía intravenosa (UDI) 100 (4,4%), y otros (transmisión por vía sexual sin especificar homo o heterosexual, transmisión vertical, transfusión, desconocido, información no disponible) 434 (19,1%). En las mujeres, las conductas de riesgo encontradas fueron: heterosexual 381 (86,6%), usuarias de droga por vía intravenosa 24 (5,4%), y otros (transmisión vertical, transfusión, desconocido, información no disponible) 35 (7,9%). Respecto a la zona geográfica de origen el 48,8%, habían nacido fuera de España. La distribución por regiones fue: América Latina y Caribe (AMLC) 813 (29,9%), África subsahariana (ASS) 272 (10,0%), Europa Occidental (EOC) 104 (3,8%), Europa Oriental (EOR) 87 (3,2%), África del Norte y Oriente Próximo (ANOP) 22 (0,8%), América del Norte (AN) 13 (0,5%), Asia 8 (0,3%) y Oceanía 1 (0,03%). La distribución por países se muestra en los Apéndices II y III.

La población incluida en el estudio está constituida por los 2.339 pacientes (86,1%) en los que se conocía el número de linfocitos CD4+ en el momento del diagnóstico. Sus características se muestran en la Tabla I y Figuras 1 a 3. La cifra mediana de linfocitos CD4+ al diagnóstico fue de 355 células/ $\mu$ l (rango intercuartílico 155-561). El 30,5% (714 casos) cumplieron la definición de ‘presentación con enfermedad

avanzada' (linfocitos CD4+<200). El 68,6% cumplieron la definición de 'retraso diagnóstico' (linfocitos CD4+<500/μl).

El 21,7% (589 pacientes) de las personas diagnosticadas de infección por VIH han desarrollado sida. Este porcentaje es de 19,6% en autóctonos y del 23,8% en foráneos. El 29,5% de los pacientes con 'retraso diagnóstico' y el 53,9% de los casos con 'presentación con enfermedad avanzada' fueron diagnosticados de sida. Se han producido 88 éxitus (3,2%) entre los nuevos diagnósticos. Se conoce la cifra de linfocitos CD4+ en el 75% de los éxitus, de ellos, el 81,8% tenían menos de 200 células/μl y un 95,5% menos de 500 células/μl.

Se han realizado regresiones logísticas diferenciando españoles de pacientes procedentes de otros países, al encontrar interacciones entre el origen de los pacientes, la edad y modo de transmisión en el análisis multivariante. Los porcentajes encontrados de RD y PEA, en función de sexo, edad, mecanismo de transmisión y área de procedencia, así como el análisis multivariable se exponen en las Tabla II a V.

La probabilidad de RD en españoles (Tabla II) (Figuras 4) fue mayor en los grupos de edad entre 40 y 49 años (OR 1,86; p<0,05) y en los mayores de 49 años (OR 2,38; p<0,05); y en heterosexuales (OR 2,26; p<0,05) y usuarios de droga por vía intravenosa (OR 1,99; p<0,05).

La probabilidad de RD en foráneos (Tabla III) (Figura 5) fue mayor en los grupos de edad entre 30 y 39 años (OR 1,40; p<0,05), entre 40 y 49 años (OR 1,85; p<0,05) y en los mayores de 49 años (OR 2,51; p<0,05); y en heterosexuales (OR 2,71; p<0,05). Con respecto a áreas, la probabilidad fue mayor en los procedentes de América Latina y Caribe (OR 1,71; p<0,05).

La probabilidad de PEA en españoles (Tabla IV) (Figura 6) fue mayor en los grupos de edad de 30-39 años (OR 1,77;  $p<0,05$ ), 40 a 49 años (OR 4,15;  $p<0,05$ ) y mayores de 49 años (OR 6,66;  $p<0,05$ ); y en heterosexuales (OR 2,72;  $p<0,05$ ) y usuarios de drogas por vía intravenosa (OR 2,26;  $p<0,05$ ).

La probabilidad de PEA en foráneos (Tabla V) (Figura 7) fue mayor en los grupos de edad entre 30 y 39 años (OR 1,43;  $p<0,05$ ), entre 40 y 49 años (OR 2,22;  $p<0,05$ ) y en los mayores de 49 años (OR 2,21;  $p<0,05$ ); y en heterosexuales (OR 2,27;  $p<0,05$ ). Con respecto a áreas, la probabilidad fue mayor en los procedentes de América Latina y Caribe (OR 2,78;  $p<0,05$ ), África subsahariana (OR 2,95;  $p<0,05$ ), Europa Oriental (OR 3,44;  $p<0,05$ ) y África del Norte y Oriente Próximo (OR 3,9°;  $p<0,05$ ) en relación con Europa Occidental.

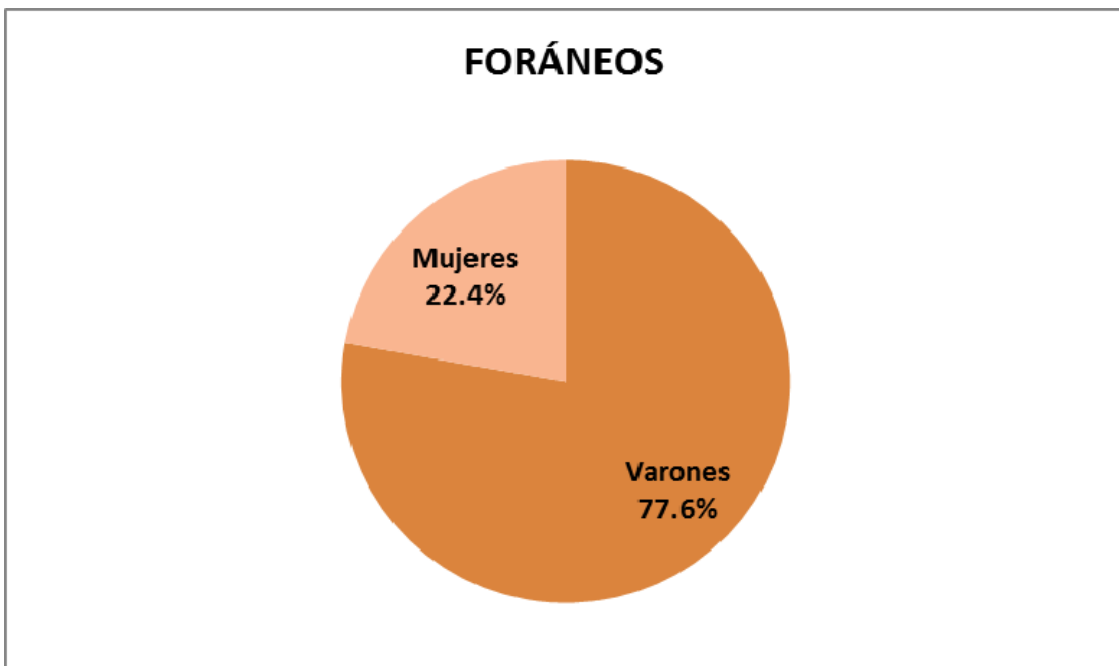
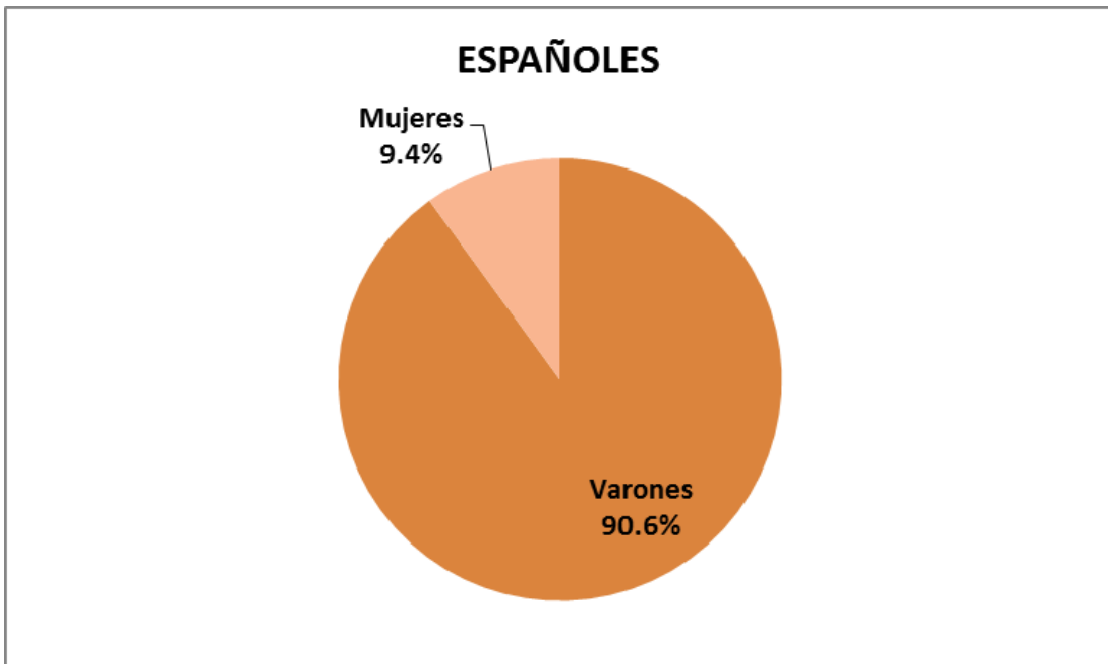
Las diferencias entre foráneos y españoles se exponen en las Figura 8 y 9.

**Tabla 1. Características de los nuevos diagnósticos de VIH con información de CD4 al diagnóstico**

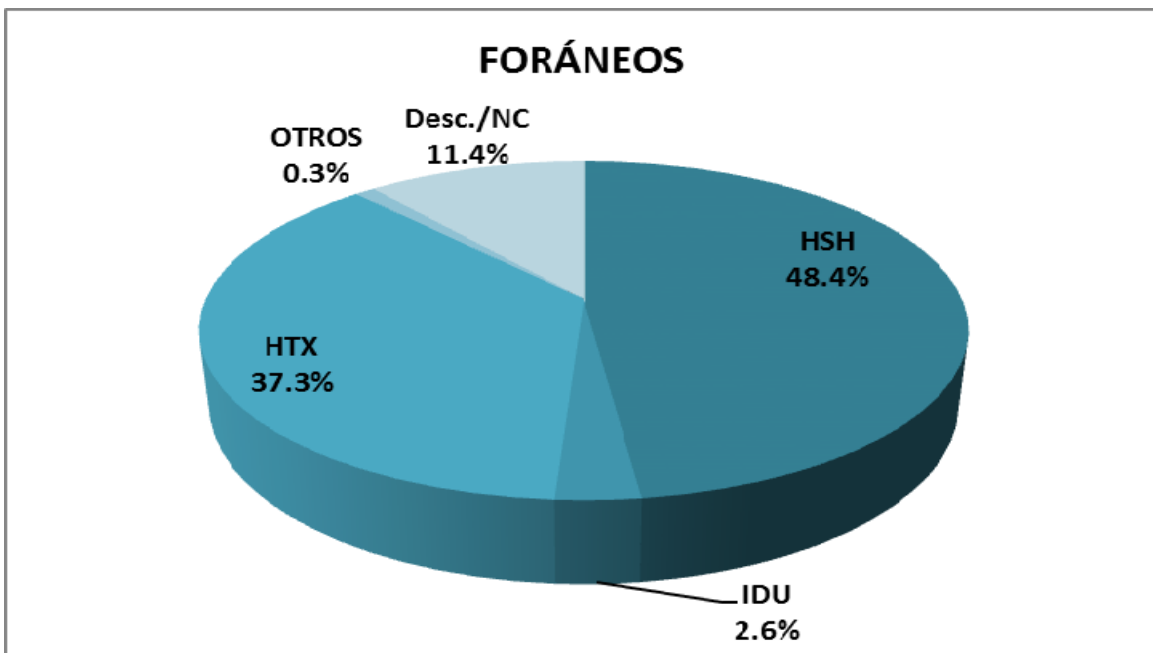
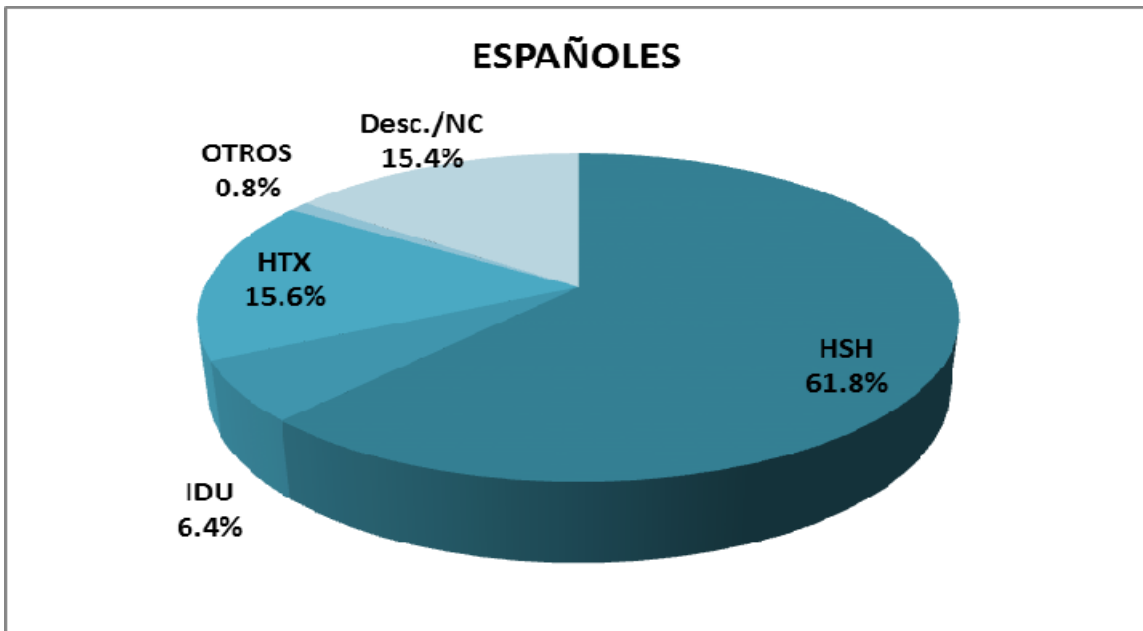
	<b>España</b>	<b>Foráneos</b>	<b>Total</b>
<b>SEXO</b>			
<b>Varones (n/%)</b>	<b>1100 (90,6%)</b>	<b>873 (77,6%)</b>	<b>1973 (84,4%)</b>
<b>Mujeres (n/%)</b>	<b>114 (9,4%)</b>	<b>252 (22,4%)</b>	<b>366 (15,6%)</b>
<b>Relación V/M</b>	<b>9,6</b>	<b>3,5</b>	<b>5,4</b>
<b>EDAD</b>			
<b>Media (DE)</b>	<b>37,5 (11,5)</b>	<b>34,3 (9,2)</b>	<b>36,0 (10,6)</b>
<b>MECANISMO DE TRANSMISION</b>			
<b>HSH</b>	<b>750 (61,8%)</b>	<b>544 (48,4%)</b>	<b>1294 (55,3%)</b>
<b>IDU</b>	<b>78 (6,4%)</b>	<b>29 (2,6%)</b>	<b>107 (4,6%)</b>
<b>HTX</b>	<b>189 (15,6%)</b>	<b>420 (37,3%)</b>	<b>609 (26,0%)</b>
<b>OTROS</b>	<b>10 (0,8%)</b>	<b>3 (0,3%)</b>	<b>13 (0,6%)</b>
<b>Desconocido/NC</b>	<b>187 (15,4%)</b>	<b>129 (11,4%)</b>	<b>316 (13,5%)</b>
<b>PAIS DE ORIGEN</b>			
<b>Europa Occidental</b>		<b>93 (8,3%)</b>	
<b>Europa Oriental</b>		<b>74 (6,6%)</b>	
<b>África Subsahariana</b>		<b>204 (18,1%)</b>	
<b>Norte de África y Oriente Próximo</b>		<b>19 (1,7%)</b>	
<b>América del Norte</b>		<b>11 (1,0%)</b>	
<b>América Latina y Caribe</b>		<b>711 (63,2%)</b>	
<b>Asia</b>		<b>6 (0,5%)</b>	
<b>Oceanía</b>		<b>1 (0,1%)</b>	
<b>Sin especificar</b>		<b>6 (0,5%)</b>	



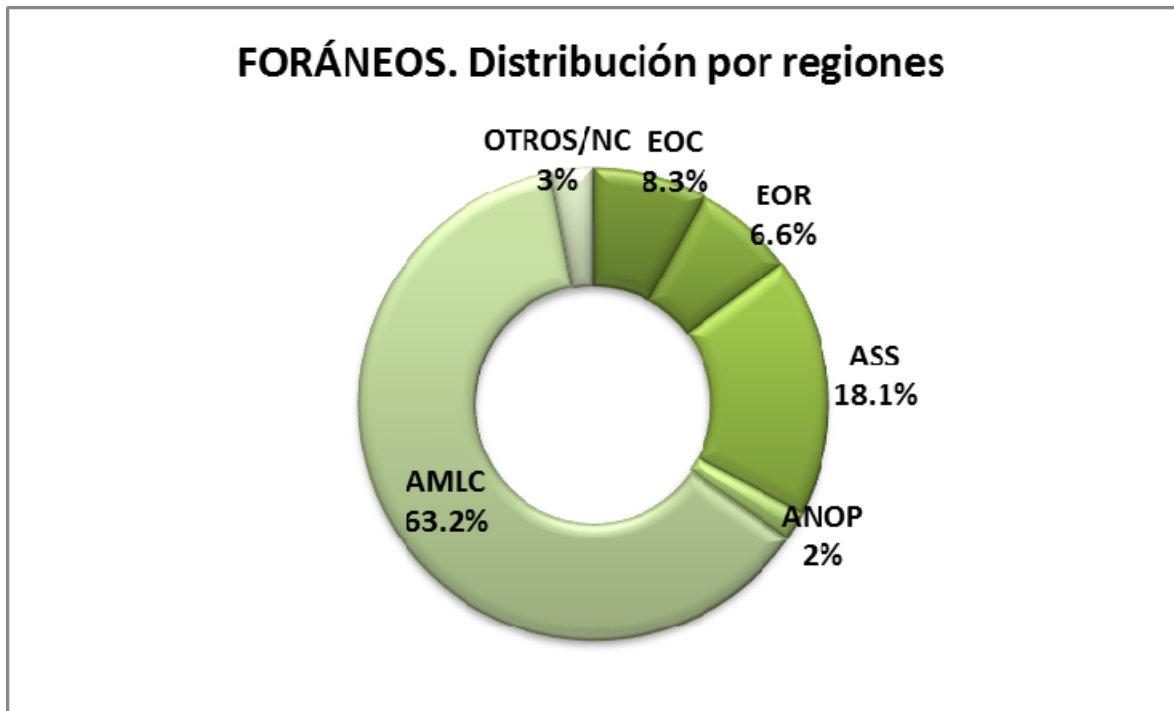
**FIGURA 1.- Distribución por sexos de los nuevos diagnósticos.**



**FIGURA 2.- Distribución por mecanismos de transmisión de los nuevos diagnósticos.**



**FIGURA 3. Regiones de procedencia de los foráneos**



**EOC: Europa Occidental**

**EOR: Europa Oriental**

**AMLC: América Latina y Caribe**

**ANOP: África del Norte y Oriente Próximo**

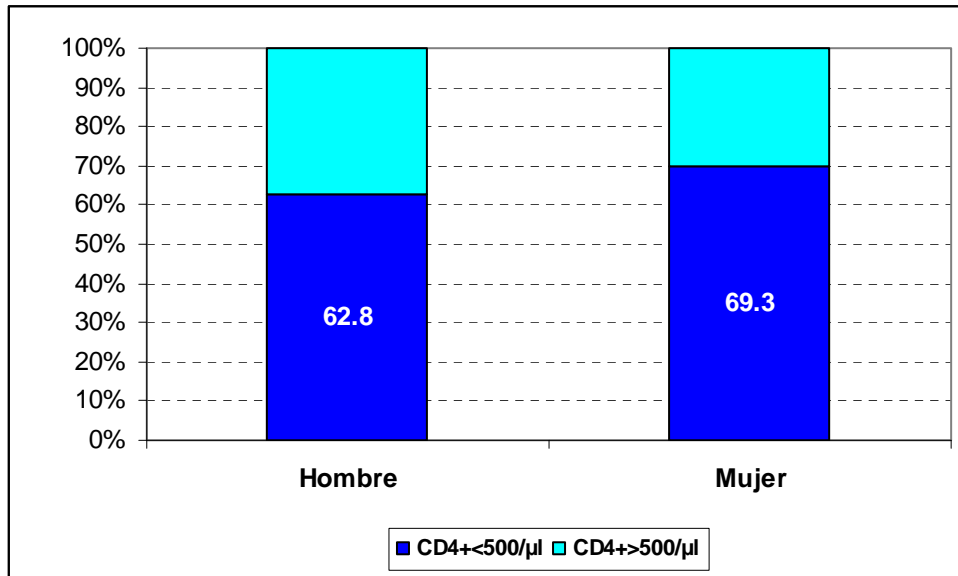
**ASS: África subsahariana**

**Tabla II. Porcentaje de ‘retraso diagnóstico’ (linfocitos CD4+ < 500/μl) y análisis multivariante de los factores asociados en personas nacidas en España.**

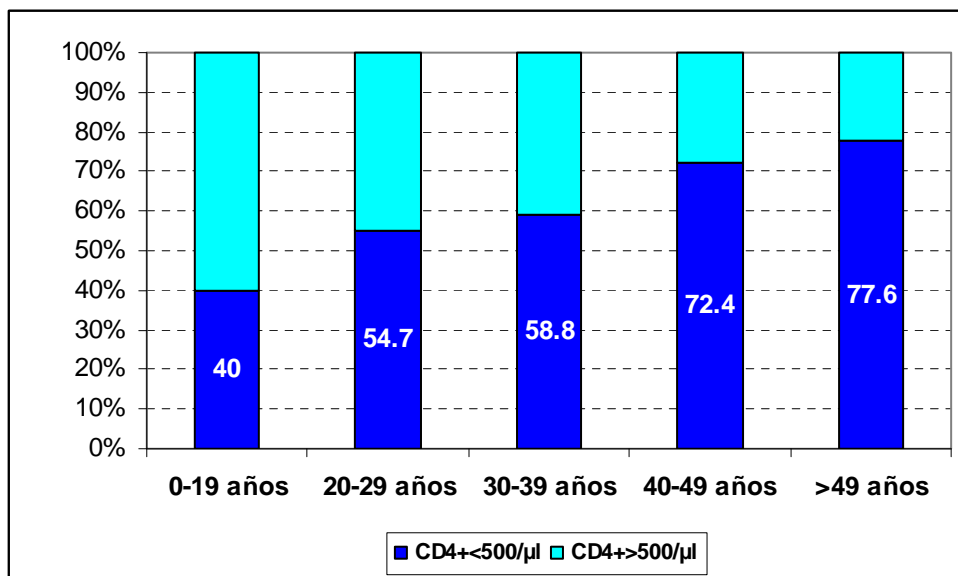
	<b>N</b>	<b>% Retraso diagnóstico</b>	<b>OR ajustado</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Sexo</b>					
Hombre	1100	62,8	1,31	0,76 – 2,26	0,332
Mujer	114	69,3	1,00		
<b>Grupo de edad</b>					
0-19	15	40,0	0,76	0,21 – 2,72	0,674
20-29	298	54,7	1,00		
30-39	442	58,8	1,12	0,83 – 1,51	0,459
40-49	293	72,4	1,86	1,31 – 2,65	0,001
>49	165	77,6	2,38	1,53 – 3,70	0,000
<b>Mecanismo de transmisión</b>					
HSH	750	57,1	1,00		
UDI	78	73,1	1,99	1,15 – 3,44	0,013
HTX	189	76,2	2,26	1,42 – 3,60	0,001
Otros/Desc./NC	197	71,6	1,88	1,31 – 2,68	0,001

**FIGURA 4. Porcentaje de RD (‘retraso diagnóstico’) (linfocitos CD4+<500 $\mu$ l) en españoles**

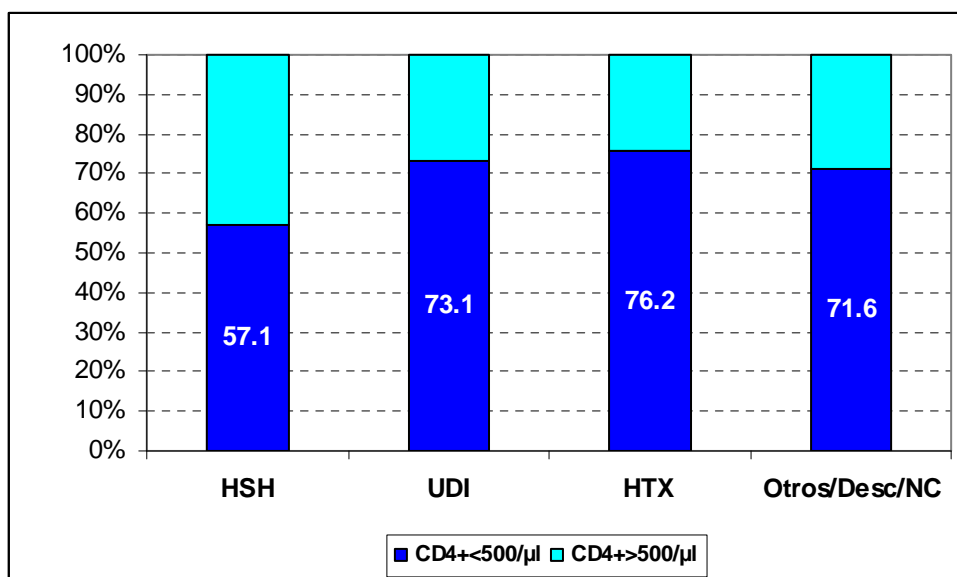
**SEXO**



**EDAD**



## MECANISMO DE TRANSMISIÓN

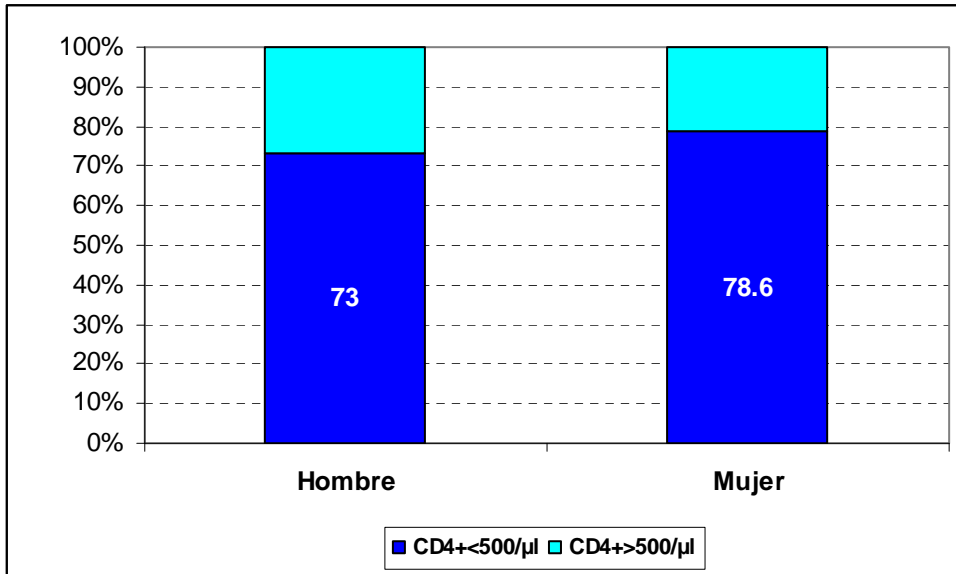


**Tabla III. Porcentaje de ‘retraso diagnóstico’ (linfocitos CD4+ < 500/μl) y análisis multivariante de los factores asociados en personas nacidas fuera de España**

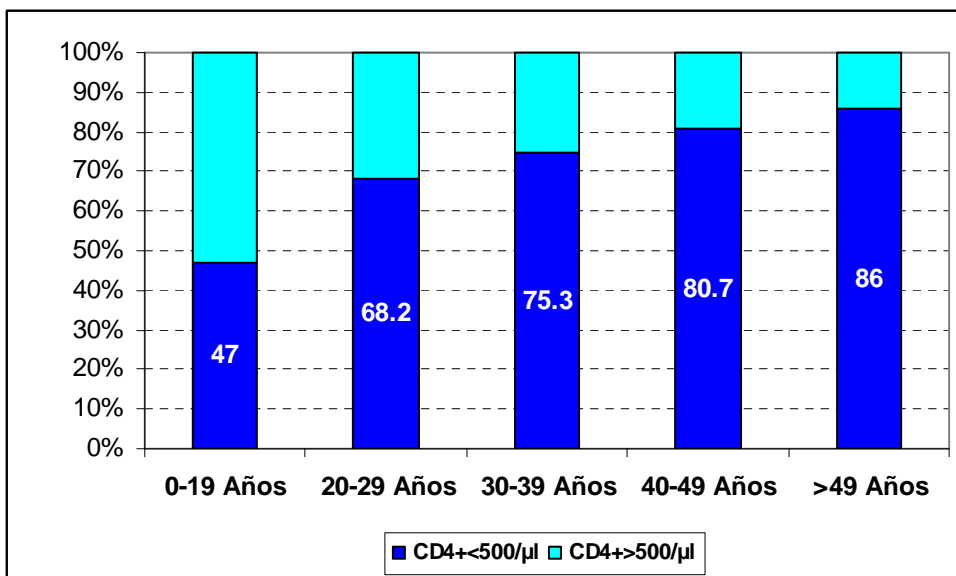
	<b>n</b>	<b>% Retraso diagnóstico</b>	<b>OR ajustado</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Sexo</b>					
Hombre	873	73,0	1,38	0,83 – 2,30	0,209
Mujer	252	78,6	1,00		
<b>Grupo de edad</b>					
0-19	17	47,0	0,42	0,15 – 1,19	0,104
20-29	381	68,2	1,00		
30-39	442	75,3	1,40	1,02 – 1,91	0,035
40-49	197	80,7	1,85	1,21 – 2,85	0,005
>49	86	86,0	2,51	1,29 – 4,86	0,006
<b>Mecanismo de transmisión</b>					
HSH	544	68,0	1,00		
UDI	29	69,0	1,70	0,65 – 4,41	0,278
HTX	420	82,4	2,71	1,67 – 4,42	0,000
Otros/Desc./NC	132	75,0	1,46	0,92 – 2,31	0,108
<b>Área de origen</b>					
Europa Occidental	93	62,4	1,00		
Europa Oriental	74	63,5	0,89	0,44 – 1,82	0,756
África Subsahariana	204	80,9	1,53	0,82 – 2,86	0,177
Norte de África y Oriente Próximo	19	78,9	1,54	0,46 – 5,18	0,483
América del Norte	11	72,7	1,58	0,38 – 6,45	0,526
América Latina y Caribe	711	74,7	1,71	1,08 – 2,73	0,023
Asia	6	83,3	1,80	0,19 – 17,43	0,610

**FIGURA 5. Porcentaje de RD ('retraso diagnóstico') (linfocitos CD4+<500/μl) en foráneos**

**SEXO**

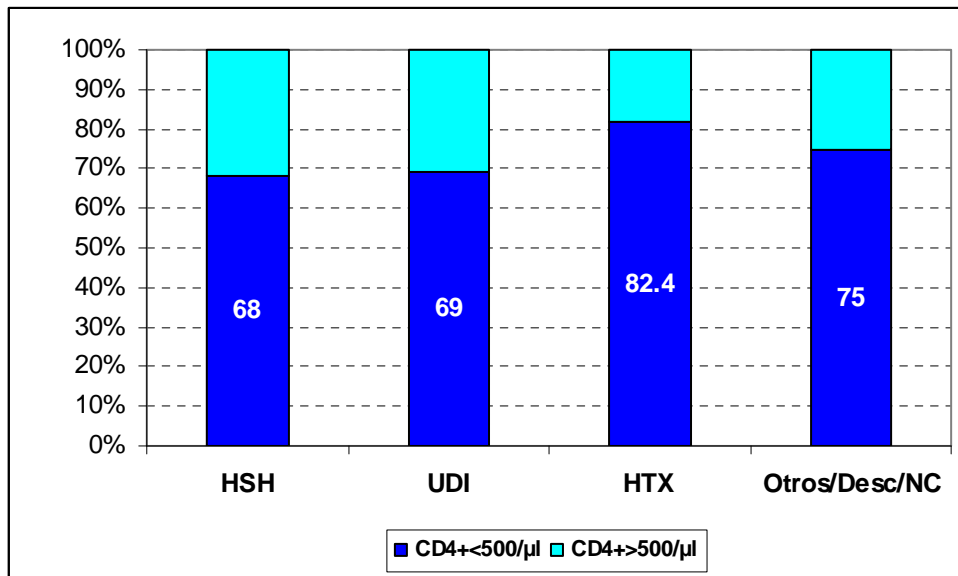


**EDAD**

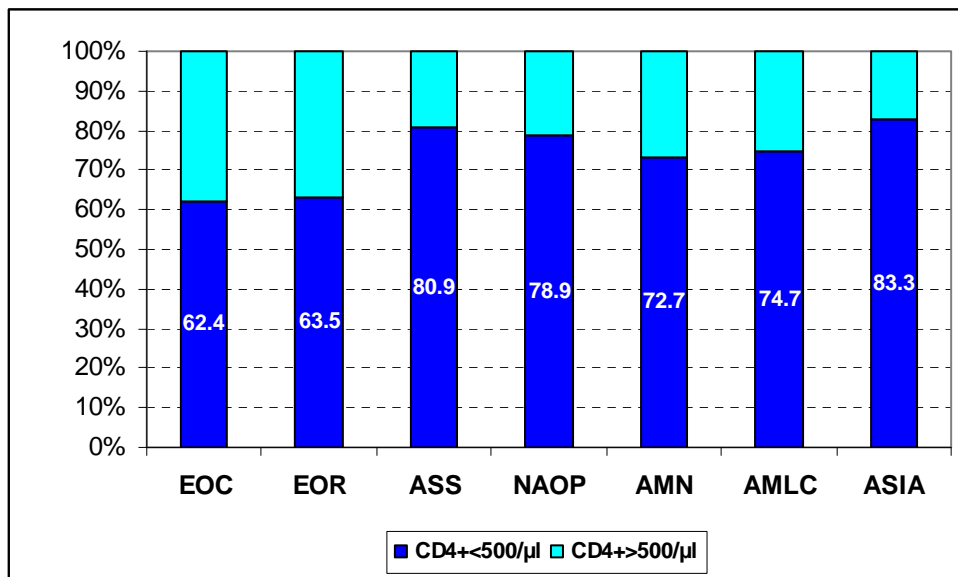




## MECANISMO DE TRANSMISIÓN



## REGIONES



EOC: Europa Occidental. EOR: Europa Oriental. AMLC: América Latina y Caribe

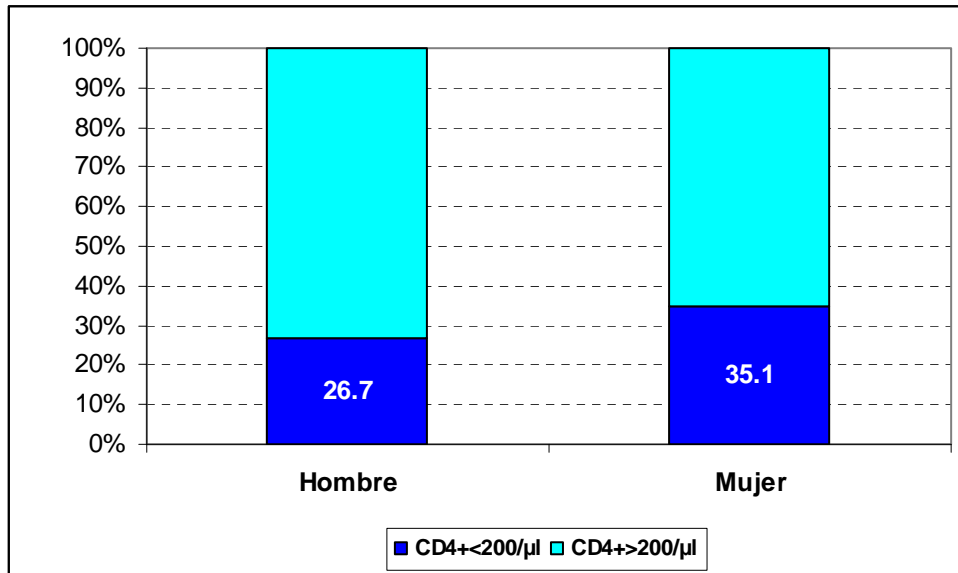
ANOP: África del Norte y Oriente Próximo. ASS: África subsahariana

**Tabla IV. Porcentaje de ‘presentación con enfermedad avanzada’ (linfocitos CD4+ < 200/μl) y análisis multivariante de los factores asociados en personas nacidas en España**

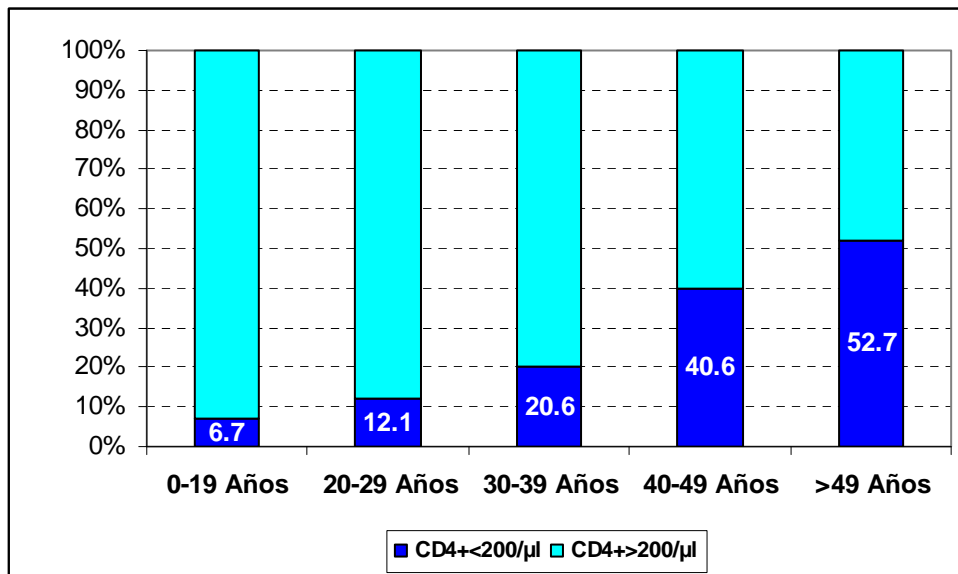
	<b>N</b>	<b>% PEA</b>	<b>OR ajustado</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Sexo</b>					
Hombre	1100	26,7	1,38	0,82 – 2,30	0,219
Mujer	114	35,1	1,00		
<b>Grupo de edad</b>					
0-19	15	6,7	0,74	0,09 – 6,06	0,776
20-29	298	12,1	1,00		
30-39	442	20,6	1,77	1,16 – 2,70	0,008
40-49	293	40,6	4,15	2,70 – 6,38	0,000
>49	165	52,7	6,66	4,15 – 10,69	0,000
<b>Mecanismo de transmisión</b>					
HSH	750	20,1	1,00		
UDI	78	38,5	2,26	1,34 – 3,81	0,002
HTX	189	45,0	2,72	1,78 – 4,16	0,000
Otros/Desc./NC	197	34,5	1,86	1,29 – 2,68	0,001

**FIGURA 6. Porcentaje de PEA (‘presentación con enfermedad avanzada’) (linfocitos CD4+<200μl) en españoles**

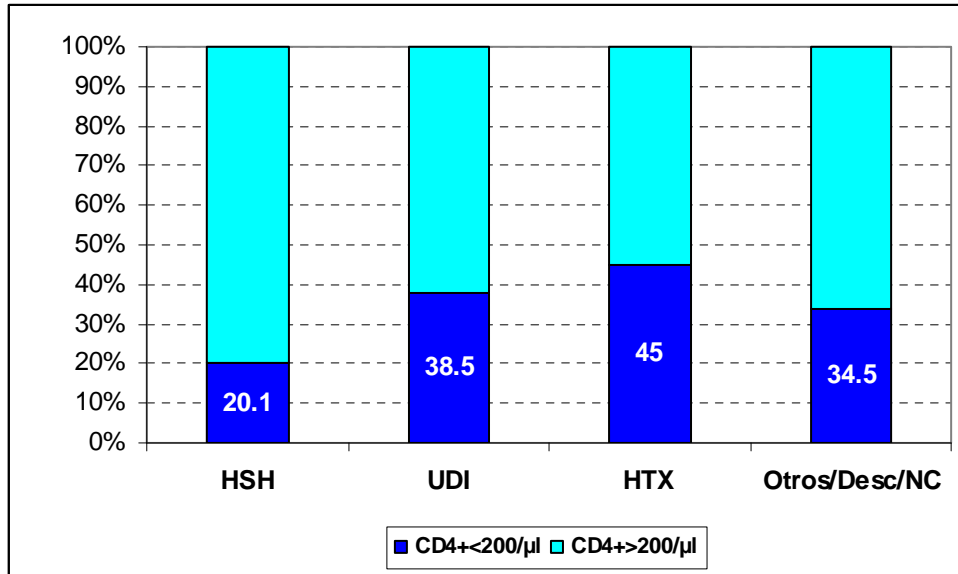
**SEXO**



**EDAD**



## MECANISMO DE TRANSMISION

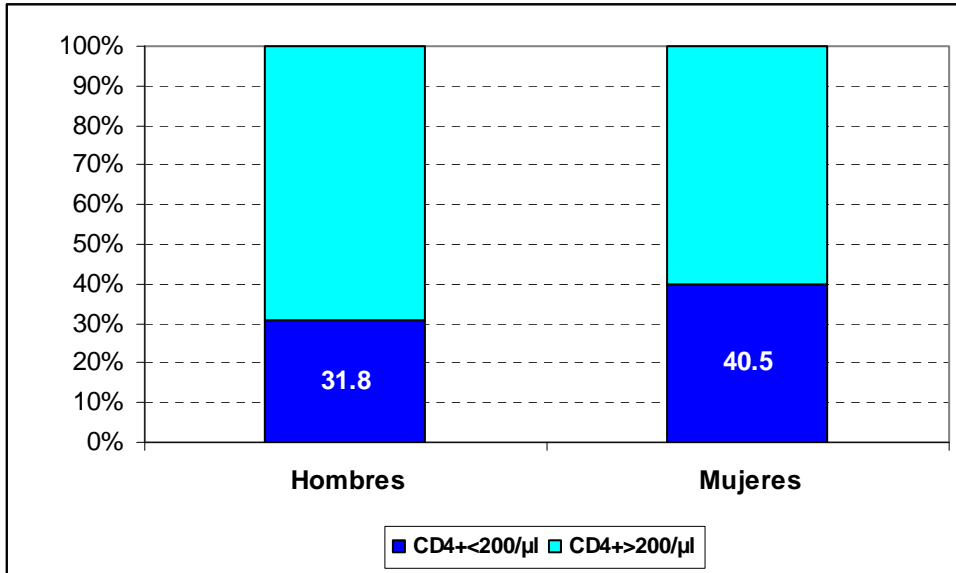


**Tabla V. Porcentaje de ‘presentación con enfermedad avanzada’ (linfocitos CD4+ < 200/ $\mu$ l) y análisis multivariante de los factores asociados en personas nacidas fuera de España**

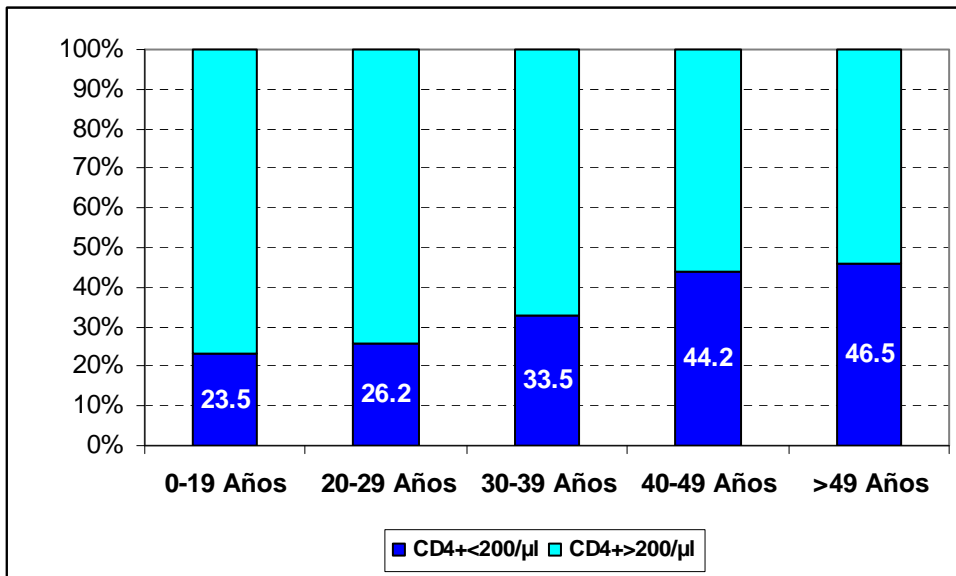
	N	% PEA	OR ajustado	IC 95%	p
<b>Sexo</b>					
Hombre	873	31,8	1,23	0,84 – 1,81	0,289
Mujer	252	40,5	1,00		
<b>Grupo de edad</b>					
0-19	17	23,5	0,76	0,23 – 2,46	0,646
20-29	381	26,2	1,00		
30-39	442	33,5	1,43	1,05 – 1,96	0,024
40-49	197	44,2	2,22	1,52 – 3,25	0,000
>49	86	46,5	2,21	1,34 – 3,66	0,002
<b>Mecanismo de transmisión</b>					
HSH	544	25,4	1,00		
UDI	29	44,8	1,87	0,75 – 4,69	0,181
HTX	420	44,3	2,27	1,55 – 3,34	0,000
Otros/Desc./NC	132	32,6	1,34	0,87 – 2,07	0,190
<b>Área de origen</b>					
Europa Occidental	93	14,0	1,00		
Europa Oriental	74	39,2	3,44	1,53 – 7,73	0,003
África Subsahariana	204	43,6	2,95	1,47 – 5,91	0,002
Norte de África y Oriente Próximo	19	47,4	3,90	1,29 – 11,78	0,016
América del Norte	11	45,5	5,17	1,35 – 19,84	0,017
América Latina y Caribe	711	32,1	2,78	1,50 – 5,16	0,001
Asia	6	50,0	3,84	0,65 – 22,69	0,137

**FIGURA 7. Porcentaje de PEA (‘presentación con enfermedad avanzada’)  
(linfocitos CD4+<200µl) en foráneos**

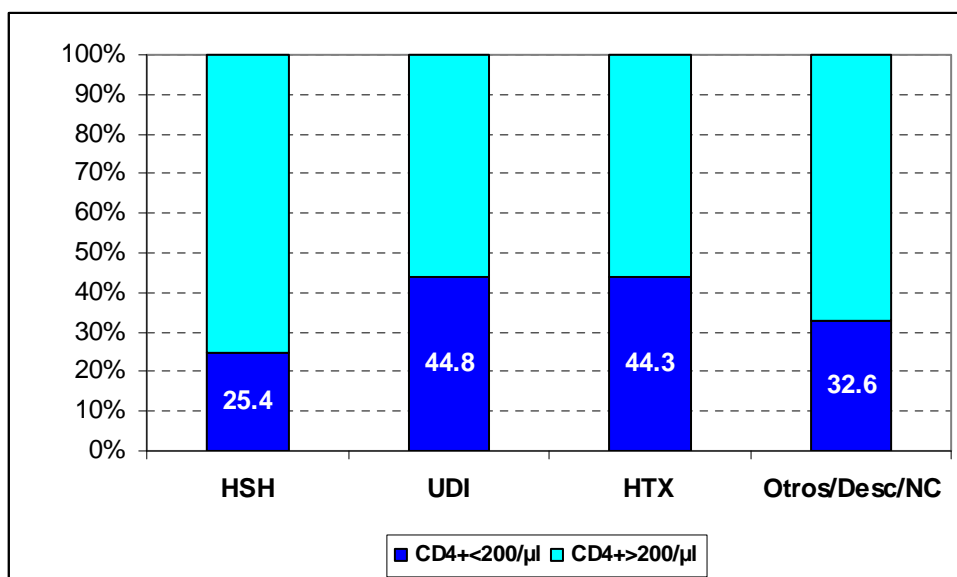
**SEXO**



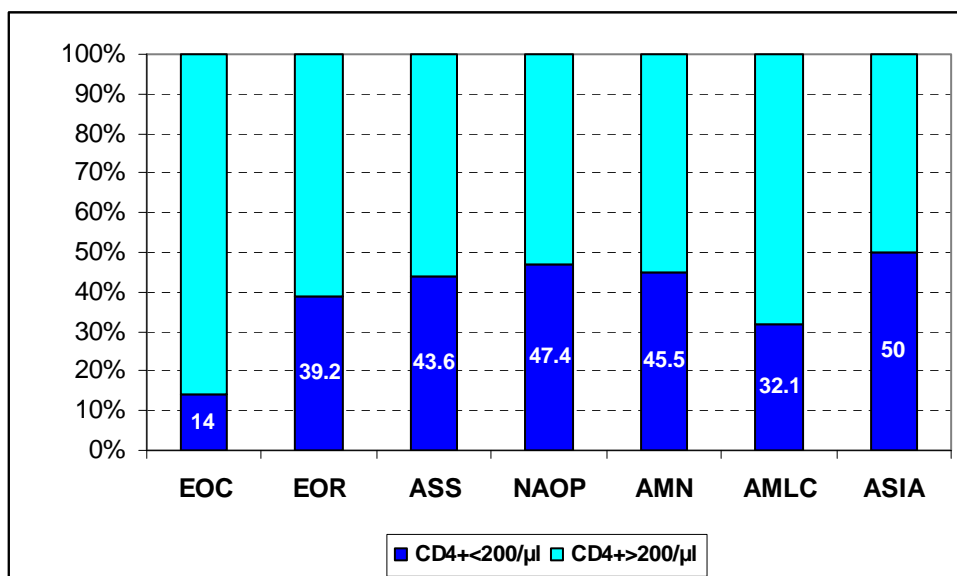
**EDAD**



### MECANISMO DE TRANSMISION



### REGIONES

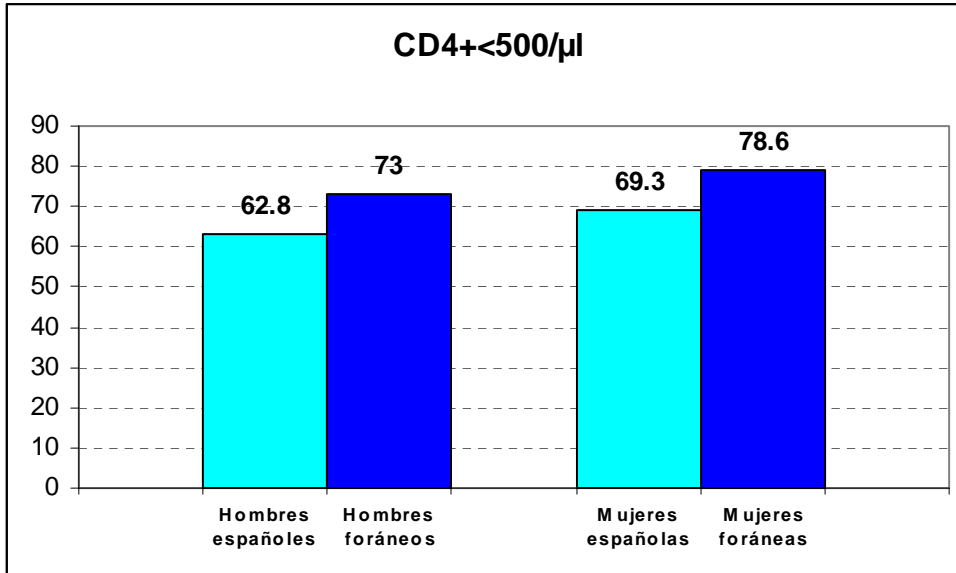


EOC: Europa Occidental. EOR: Europa Oriental .AMLC: América Latina y Caribe

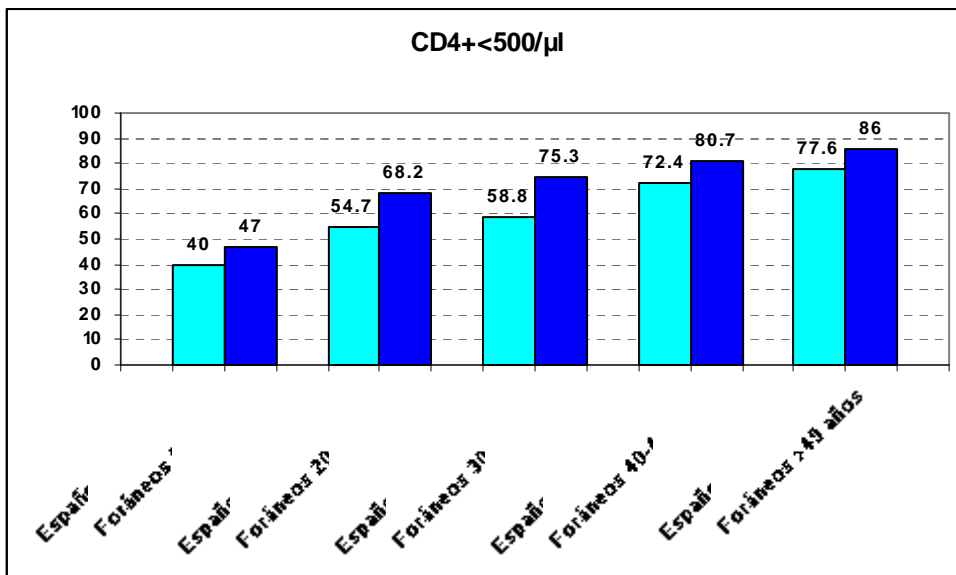
ANOP: África del Norte y Oriente Próximo. ASS: África subsahariana

**FIGURA 8.-** Porcentaje de ‘retraso diagnóstico’. Diferencia entre españoles y foráneos.

**Sexo**

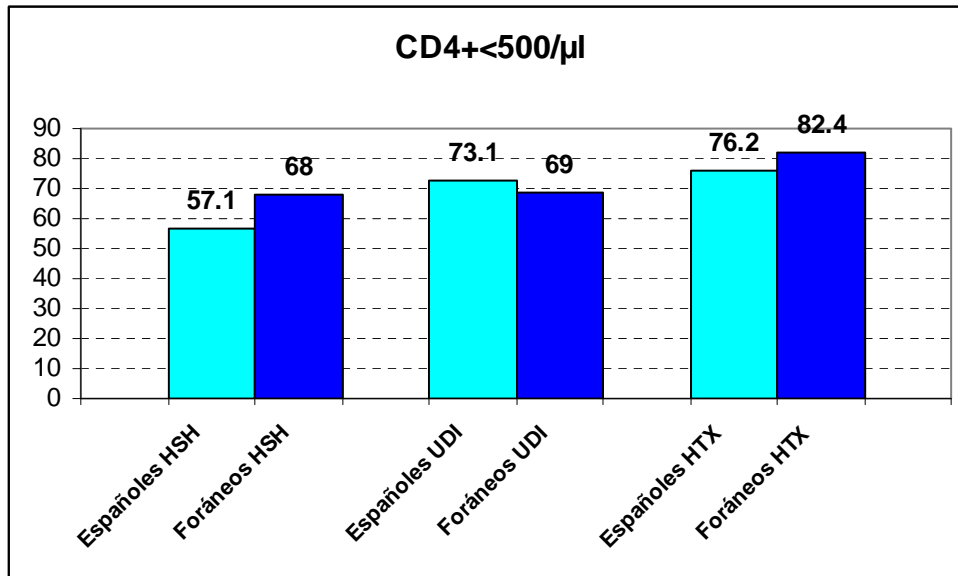


**Edad**



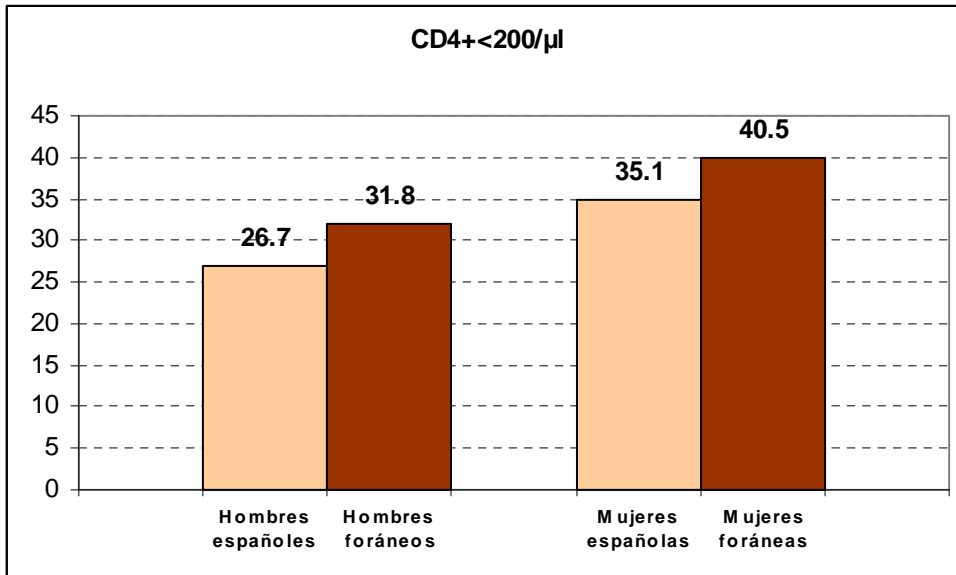


## Mecanismo de transmisión

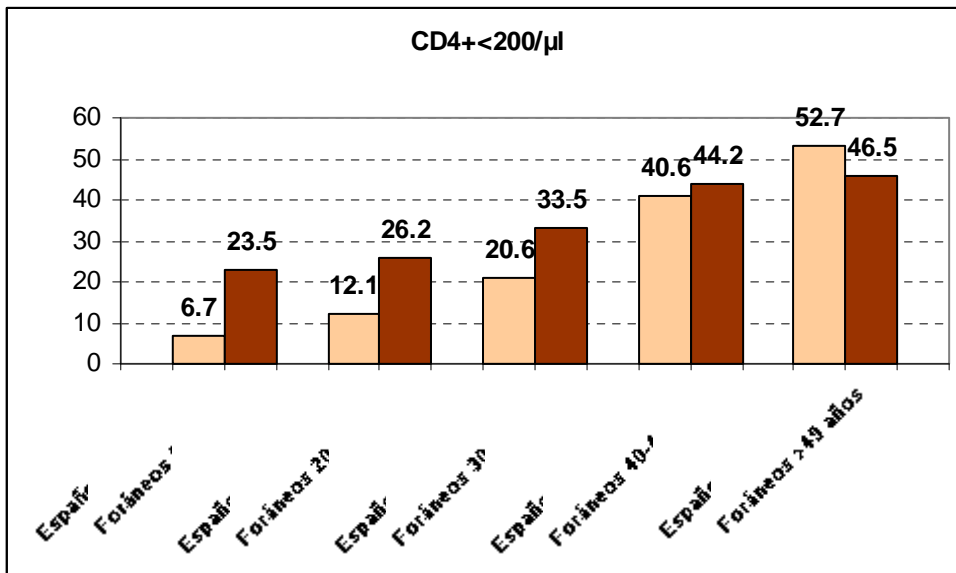


**FIGURA 9.-** Porcentaje de ‘presentación con enfermedad avanzada’ (PEA).  
Diferencia entre españoles y foráneos.

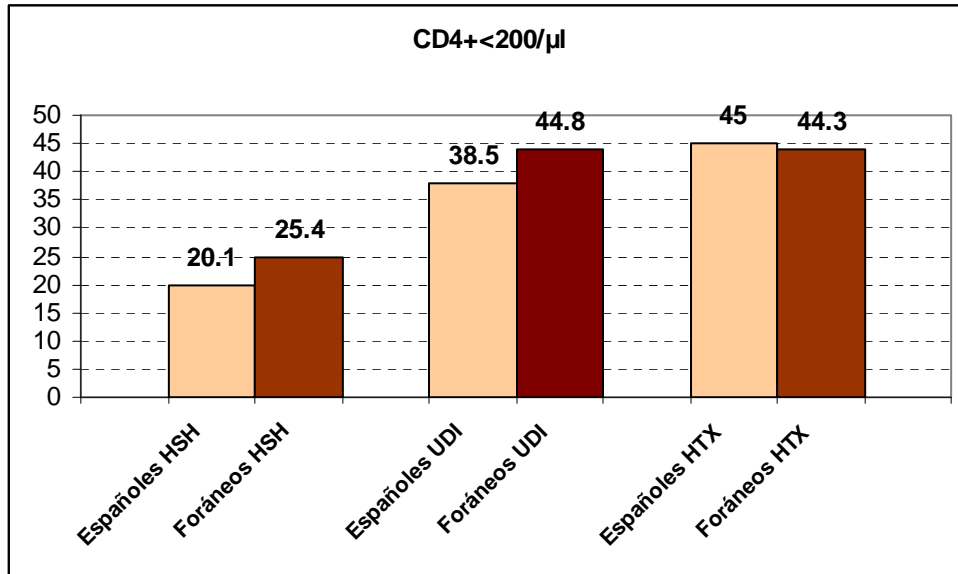
**Sexo**



**Edad**



## Mecanismo de transmisión



**RECAPITULACIÓN**

**OBJETIVOS Y RESULTADOS**

## **RECAPITULACIÓN. OBJETIVOS Y RESULTADOS**

**A continuación se enumeran los resultados, y se expone una tabla con los mismos ajustados a los objetivos del trabajo:**

- **El ‘retraso diagnóstico’ se observa en el 68,8% de los pacientes**
- **La ‘presentación con enfermedad avanzada’ se observa en el 30,5% de los pacientes**
- **El RD y la PEA son más probables:**
  - **En pacientes foráneos**
    - **La probabilidad de RD fue mayor en los procedentes de América Latina y Caribe**
    - **La probabilidad de PEA fue mayor en los procedentes de América Latina y Caribe, África subsahariana, Europa Oriental y África del Norte y Oriente Próximo**
  - **En pacientes con mayor edad**
    - **Espanoles – RD:  $\geq 40$  años**
    - **Espanoles – PEA:  $\geq 30$  años**
    - **Foráneos – RD:  $\geq 30$  años**
    - **Foráneos – PEA:  $\geq 30$  años**
  - **En pacientes con conducta de riesgo heterosexual**
  - **En pacientes españoles usuarios de drogas por vía intravenosa**

- **El 29,5% de los pacientes con ‘retraso diagnóstico’ y el 53,9% de los casos con ‘presentación con enfermedad avanzada’ fueron diagnosticados de sida.**
- **En relación con los éxitos ocurridos, el 81,8% tenían menos de 200 células/ $\mu$ l y un 95,5% menos de 500 células/ $\mu$ l.**

## OBJETIVOS Y RESULTADOS

OBJETIVOS	RESULTADOS
1º) Conocer la tasa de ‘retraso diagnóstico’	68,8 %
2º) Conocer la tasa de ‘presentación con enfermedad avanzada’	30,5%
3º) Conocer la influencia del sexo en las tasas de ‘retraso diagnóstico’ y ‘presentación con enfermedad avanzada’	El sexo no ha influido en las tasas de ‘retraso diagnóstico’ y ‘presentación con enfermedad avanzada’
4º) Conocer la influencia de la edad en las tasas de ‘retraso diagnóstico’ y ‘presentación con enfermedad avanzada’	Las tasas de ‘retraso diagnóstico’ y de ‘presentación con enfermedad avanzada’ aumentan con la edad.
5º) Conocer la influencia del mecanismo de transmisión del VIH en las tasas de ‘retraso diagnóstico’ y ‘presentación con enfermedad avanzada’	Las tasas de ‘retraso diagnóstico’ y de ‘presentación con enfermedad avanzada’ aumentan en los casos de transmisión heterosexual. <hr style="border: 1px solid black;"/> En el caso de los españoles también aumentan entre los usuarios de drogas por vía intravenosa
6º) Conocer la influencia del país de	Las tasas de ‘retraso diagnóstico’ y de

<p><b>origen en las tasas de ‘retraso diagnóstico’ y ‘presentación con enfermedad avanzada’</b></p>	<p><b>‘presentación con enfermedad avanzada’ son mayores en los foráneos.</b></p>
<p><b>7°) Conocer la influencia del ‘retraso diagnóstico’ y ‘presentación con enfermedad avanzada’ en la evolución a sida y muerte</b></p>	<p><b>El 29,5% de los pacientes con ‘retraso diagnóstico’ y el 53,9% de los casos con ‘presentación con enfermedad avanzada’ fueron diagnosticados de SIDA</b></p> <hr/> <p><b>En relación con los éxitos ocurridos, el 81,8% tenían menos de 200 células/<math>\mu</math>l y un 95,5% menos de 500 células/<math>\mu</math>l</b></p>



## **DISCUSSION**

## DISCUSION

Se presentan los datos relativos al retraso en el diagnóstico de la infección por VIH en la CM. Se ha utilizado el criterio propuesto por Verdejo J y Cevallos C, considerando la cifra de 500 linfocitos CD4+/ $\mu$ l como el límite para la definición de ‘retraso diagnóstico’ basándose en: cambios recientes realizados en las recomendaciones del TAR<sup>73,98-99</sup>, estrategia ‘*Test & Treat*’<sup>77</sup> y estimación del tiempo transcurrido desde que se adquiere la infección por VIH hasta la disminución del recuento celular por debajo de 500 linfocitos CD4+/ $\mu$ l<sup>105-111</sup>. Como se ha comentado previamente las guías de TAR más recientes recomiendan tratamiento antirretroviral a los pacientes con menos de 500 linfocitos CD4/ $\mu$ l<sup>73,98-99</sup>. Según la estrategia ‘*Universal Test and Treat*’<sup>77</sup>, y como ya se ha mencionado, la instauración de TAR a todos los pacientes con menos de 500 células/ $\mu$ l reduciría en un 42% el número estimado de nuevas infecciones a los diez años de instaurado el tratamiento<sup>104</sup>. El mismo *European Late Presenter Consensus Working Group*, que han definido ‘presentación tardía’ cuando el número de linfocitos CD4+ es inferior a 350/ $\mu$ l, ‘*establece que volverán a reunirse para examinar la definición en el momento en que las directrices recomienden iniciar la terapia antirretroviral con anterioridad*’ (linfocitos CD4+<500/+/ $\mu$ l)<sup>87</sup>. En relación al tiempo transcurrido desde la infección por el VIH, Longini et al han estimado que el tiempo medio para alcanzar una cifra inferior a 500 linfocitos CD4+/ $\mu$ l tras la seroconversión es de 4,1 años<sup>97</sup>. Siguiendo los criterios propuestos por Verdejo J y Cevallos C<sup>89-90</sup>, se ha considerado la cifra de 200 linfocitos CD4+/ $\mu$ l como el límite para la definición de ‘presentación con enfermedad avanzada’. Por tanto, en el análisis se ha diferenciado: ‘retraso diagnóstico’ (linfocitos CD4+ <500/ $\mu$ l) y ‘presentación con enfermedad avanzada’ (linfocitos CD4+ <200/ $\mu$ l).

Los resultados obtenidos en este estudio han puesto de manifiesto que la mediana de linfocitos CD4+ al diagnóstico es de 357/ $\mu$ l. Althoff KN et al<sup>112</sup>, han valorado el recuento de linfocitos CD4+ desde 1997 hasta 2007 en 13 cohortes de Estados Unidos y Canadá. La mediana de linfocitos CD4+ en 1997 fue de 256 células/ $\mu$ l, y se fue incrementando hasta llegar a 317 células/ $\mu$ l en 2007. Los autores consideran positivo este aumento de la mediana de linfocitos CD4+ ya que expresa una disminución en el tiempo transcurrido desde la infección hasta el diagnóstico. A pesar de la mejora, la mediana de linfocitos CD4 se sigue manteniendo por debajo de 350/ $\mu$ l. Las cifras que se han obtenido en nuestro estudio son superiores.

El 68,6% de los nuevos diagnósticos fueron realizados en pacientes con recuentos de linfocitos CD4+ por debajo de 500/ $\mu$ l. Solo un 31,4 % fueron diagnosticados en un momento óptimo para la valoración terapéutica. En relación a la ‘presentación con enfermedad avanzada’, el 30,8% de los pacientes presentaban menos de 200 linfocitos CD4+/ $\mu$ l. En la literatura se han comunicado cifras que oscilan entre 24% y 43%<sup>82-84,86</sup>. Nuestro porcentaje es inferior al 37,3%, publicado por J Oliva et al<sup>113</sup> a partir de los datos obtenidos procedentes del Sistema de Información de Nuevos Diagnósticos de VIH (SINIVIH) de 8 Comunidades Autónomas de España en el período 2003-2007. El estudio de J Oliva<sup>113</sup> está realizado sobre 4.798 nuevos diagnósticos realizados en Baleares, Canarias, Cataluña, Extremadura, Navarra, País Vasco, La Rioja y Ceuta. En esta serie el 75,8% fueron varones, la mediana de fue de 35 años y, según el país de origen, el 34,7% fueron foráneos. Nuestra ‘presentación con enfermedad avanzada’ del 30,8% contrasta aún más con el 37,3% de J Oliva, si consideramos que el 48% de nuestra serie corresponde a foráneos en los que la PEA es más frecuente.

En relación al ‘retraso diagnóstico’ (linfocitos CD4+<500/ $\mu$ l), recientemente, en la Comunidad de Aragón, se ha comunicado que dos tercios de los nuevos diagnósticos realizados en 2009, presentaban RD con un recuento de linfocitos CD4+ inferior a 500/ $\mu$ l<sup>114</sup>. Este porcentaje es superponible al nuestro de 68,6%.

Hemos encontrado que tanto el RD como la PEA se relacionan con la edad, el mecanismo de transmisión y el área geográfica de origen. No hemos observado un mayor riesgo de RD/PEA en hombres, lo que contrasta con los hallazgos de J Oliva et al<sup>113</sup>. Posiblemente, esta diferencia se deba al hecho de que el porcentaje de pacientes homosexuales observado en la CM es mayor que al observado en las 8 Comunidades estudiadas por J Oliva (55% frente al 34% en el total de la serie, 62% frente a 37% entre los españoles y 49% frente a 29% entre los foráneos). En relación con la edad, el RD/PEA ha sido mayor en los pacientes con edades más elevadas. Hallazgos similares han sido reportados en España<sup>113</sup>, Italia<sup>85</sup> y Estados Unidos<sup>115</sup>. Probablemente se relaciona, al menos en parte, con una menor percepción de riesgo en edades avanzadas, tanto por parte de los pacientes como por parte de los profesionales sanitarios.

En relación con el mecanismo de transmisión el RD/PEA es más frecuente entre los heterosexuales. Este hallazgo, ya comunicado previamente<sup>113,116</sup>, se relaciona, probablemente, con una menor percepción de riesgo con las prácticas heterosexuales, tanto por los pacientes como por el personal sanitario. Los homosexuales tienen mayor percepción de riesgo, y no es infrecuente que periódicamente se realicen pruebas diagnósticas. Esta mentalización no existe, en general, entre los pacientes heterosexuales. Así mismo, la sospecha diagnóstica de infección por VIH entre el personal sanitario es menor cuando se trata pacientes heterosexuales. En lo referente a sospecha diagnóstica, en el extremo opuesto se

sitúan los usuarios de drogas intravenosas (UDI). Sin embargo, hemos observado un 72% y 40,2% de RD/PEA entre los UDI. Es posible que un porcentaje no desdeñable de estos pacientes no sean realmente nuevos diagnósticos. Se trataría de pacientes diagnosticados varios años antes, pero que no habrían contactado con los servicios sanitarios debido a sus características sociales. Otro grupo podría estar constituido por ‘antiguos’ UDI, que usaron drogas por un período corto de tiempo, y que estando asintomáticos, han permanecido sin percepción de posible/probable infección.

El RD/PEA es más frecuente entre inmigrantes que entre la población española. Se conocen diferentes factores que favorecen la ausencia o el retraso de contacto de los inmigrantes con los servicios de salud: barreras lingüísticas, nivel sociocultural, situación administrativa, estigma social, desconocimientos de aspectos relacionados con la infección VIH<sup>117-118</sup>. Hemos encontrado un mayor riesgo de ‘retraso diagnóstico, en pacientes de América Latina y Caribe, y un mayor riesgo de ‘presentación con enfermedad avanzada’ en todas las áreas estudiadas (excluyendo Asia y Oceanía debido al escaso número nuevos diagnósticos) en relación con Europa Occidental.

En el trabajo de J Oliva<sup>113</sup>, realizado sobre 4.798 nuevos diagnósticos en Baleares, Canarias, Cataluña, Extremadura, Navarra, País Vasco, La Rioja y Ceuta, encuentran PEA en el 34,8% de los pacientes procedentes de Europa Occidental. Este porcentaje fue mayor en personas de origen africano, tanto subsahariano (41,4%) como norteafricano (41,3%), pero algo inferior en latinoamericanos (34,1%) y en procedentes de Europa del Este (29,7%). Estas diferencias con los datos de la Comunidad de Madrid, probablemente, obedecen a que la

**vulnerabilidad de las poblaciones inmigrantes difiere de unas regiones a otras y entre la procedencia de los foráneos.**

**Aunque los países desarrollados disponen de medios para realizar diagnósticos con más precocidad, éstos no son suficientes. Deben intensificarse las herramientas existentes y crear otras nuevas en los casos, situaciones o escenarios que se estimen oportunos. Se deben considerar:**

**(1) Reforzar las actuaciones de prevención y promoción de la salud dirigidas a la población creando nuevas estrategias en la difusión de la información facilitando la misma a toda la comunidad, especialmente a los grupos más vulnerables. Es necesario universalizar el conocimiento de las conductas de riesgo y sus consecuencias. Debe evitarse minimizar la gravedad de la infección por VIH. Expresiones como ‘vivir con VIH’ (*‘living with HIV’*) son desacertadas en términos de prevención, pues transmiten un mensaje que no se corresponde con la gravedad de la infección. De hecho no es una terminología usada en otras infecciones, incluso latentes, como por ejemplo, tuberculosis latente. Las autoridades sanitarias deben emitir mensajes que, aunque no alarmistas, describan la infección por VIH en toda su extensión:**

- a. Prevalencia de infección por VIH. Debe difundirse información de la prevalencia e incidencia de los casos de infección por VIH. La información limitada a los casos de sida minimiza el problema.**
- b. Consecuencias de la infección por VIH. No deben enviarse mensajes que induzcan a minimizar la importancia de una enfermedad crónica.**

- c. Impacto del TAR en la calidad de vida de los pacientes infectados. La difusión de que el TAR puede hacerse con ‘un solo comprimido diario’ en coformulación puede restar importancia al verdadero impacto del TAR.**
- i. No todos los pacientes responden al tratamiento**
  - ii. No todos los pacientes pueden ser tratados con ‘un comprimido diario’**
  - iii. Los tratamientos pueden ser ineficaces, siendo necesario el uso de terapias de rescate**
  - iv. Se desconoce la toxicidad a largo plazo de gran número de antirretrovirales.**
- d. Datos de morbilidad y mortalidad aclarando que la supervivencia en la población VIH positiva es inferior a la de la población general.**

**En otras áreas de la salud pública las informaciones están más ajustadas a la realidad, como en el caso del tabaquismo y sus consecuencias.**

**(2) Deben existir programas de vigilancia de la infección por VIH con/sin sida, así como de los casos de sida. La difusión a la población general debe hacerse, fundamentalmente, a partir de los programas de vigilancia de la infección por VIH.**

**(3) Debe existir una fácil accesibilidad a la realización de las pruebas diagnósticas de infección por VIH. Deben incrementarse los centros en los que se pueda acceder a pruebas rápidas, así como generalizar su uso.**

**Estas pruebas deben estar accesibles en todos los servicios de urgencia, y los profesionales deben incorporarlas en el manejo cotidiano de los pacientes.**

**(4) Potenciar la creación y puesta en marcha de protocolos clínico-terapéuticos que incluyan la realización de test diagnósticos de infección por VIH. La inclusión del test diagnóstico en el protocolo de manejo del embarazo ha permitido la detección de infecciones desconocidas por las pacientes. El manejo de ciertas patologías debe incluir la realización de una serología frente al VIH: infecciones de transmisión sexual, infecciones por virus hepatotropos, enfermedad tuberculosa, leishmaniasis visceral, infecciones neumocócicas, cuadros de herpes zoster, neumonía adquirida en la comunidad, etc., y en general, cualquier proceso cuya frecuencia esté aumentada en la población VIH-positiva.**

**(5) Estrategias que incrementen la sospecha diagnóstica de infección por VIH entre los trabajadores de salud. En un número no despreciable de casos el diagnóstico de infección por VIH se realiza después de varios ‘contactos’ del paciente con el sistema de salud<sup>83</sup>. Recientemente S.Moreno et al<sup>119</sup>, han encontrado una prevalencia oculta de infección por VIH del 0,35% en la CM. El 83% de los pacientes que fueron diagnosticados de infección por VIH durante este estudio de prevalencia oculta, habían acudido a consulta médica el mes previo por causas no relacionadas con la infección por VIH.**

**Los países desarrollados deben ser más exigentes en la precocidad del diagnóstico. Para ello, las definiciones propuestas de RD y PEA pueden facilitar la optimización de recursos, reforzar las estrategias existentes y favorecer el desarrollo de otras**



nuevas. Reducir al máximo el RD y, sobre todo, la PEA es una exigencia clínica y epidemiológica y constituye un reto en salud pública. Reducir el tiempo transcurrido entre el momento de la infección y su diagnóstico es una prioridad que debe formar parte de cualquier política sanitaria en los países desarrollados.

Debe fomentarse el cribado selectivo basado en protocolos de actuación. En función de la prevalencia de infección por VIH, prevalencia oculta de infección por VIH y frecuencia del ‘retraso diagnóstico’ y ‘presentación con enfermedad avanzada’, las autoridades sanitarias deben valorar el cribado universal o no selectivo, siguiendo los criterios de Wilson y Jungner<sup>120</sup>. Se ha comunicado que esto es especialmente recomendable y justificado en áreas donde la prevalencia de infección es superior al 0,1%<sup>121-123</sup>.

## **CONCLUSIONES**

## **CONCLUSIONES**

- 1. El ‘retraso diagnóstico’ y la ‘presentación con enfermedad avanzada’ son frecuentes en la Comunidad de Madrid.**
- 2. El ‘retraso diagnóstico’ y la ‘presentación con enfermedad avanzada’ no se ha relacionado con el sexo.**
- 3. El ‘retraso diagnóstico’ y la ‘presentación con enfermedad avanzada’ se relaciona con la edad. El RD y la PEA aumenta con la edad**
- 4. El ‘retraso diagnóstico’ y la ‘presentación con enfermedad avanzada’ se relaciona con el mecanismo de transmisión, siendo más frecuente entre los heterosexuales (tanto españoles, como foráneos) y en usuarios de drogas intravenosas en el caso de los españoles**
- 5. El ‘retraso diagnóstico’ y la ‘presentación con enfermedad avanzada’ se relaciona con el país de origen, siendo mayor entre los foráneos.**
  - a. El RD en pacientes procedentes de América Latina y Caribe es mayor.**
  - b. La PEA en pacientes procedentes de África subsahariana, África del Norte y Oriente Próximo, América Latinas y Caribe, y Europa Oriental, es mayor**
- 6. La evolución a sida y éxitus se relacionan con el RD y la PEA**
- 7. Se precisan estrategias para disminuir las tasas de ‘retraso diagnóstico’ y, especialmente de ‘presentación con enfermedad avanzada’.**

**CONSIDERACIONES Y PROPUESTAS  
FINALES**

## **CONSIDERACIONES Y PROPUESTAS FINALES**

Se precisan estrategias para disminuir las tasas de ‘retraso diagnóstico’ y, especialmente de ‘presentación con enfermedad avanzada’. Deben intensificarse las herramientas existentes y crear otras nuevas en los casos, situaciones o escenarios que se estimen oportunos para disminuir la tasa de RD y PEA. Se deben considerar:

- **Cambios en la información emitida desde las autoridades sanitarias evitando minimizar la infección por VIH.**
- **Fácil, cómoda y rápida accesibilidad a la realización de pruebas diagnósticas convencionales y a pruebas rápidas.**
- **Incrementar el número de Centros y de Servicios de Urgencias con acceso a pruebas diagnósticas rápidas.**
- **Implantar protocolos y algoritmos de manejo clínico que incluyan la realización de serología frente al VIH**
- **Sensibilización del personal sanitario aumentando la sospecha diagnóstica.**

# **APÉNDICES**

**APÉNDICE I. Regiones consideradas y países de procedencia de los pacientes incluidos en el estudio**

**APÉNDICE II. Distribución porcentual de foráneos por países**

**APÉNDICE III. Distribución porcentual de foráneos por países y regiones**

## APÉNDICE I

### REGIONES CONSIDERADAS Y PAÍSES DE PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

<b>EUROPA OCCIDENTAL (EOC)</b>	<b>EUROPA ORIENTAL (EOR)</b>	<b>ÁFRICA SUBSAHARIANA (ASS)</b>	<b>ÁFRICA DEL NORTE Y ORIENTE PRÓXIMO (ANOP)</b>
Alemania	Bulgaria	Angola	Argelia
Austria	Croacia	Cabo Verde	Egipto
Bélgica	Georgia	Camerún	Líbano
Francia	Letonia	Congo	Marruecos
Grecia	Moldavia	Costa de Marfil	Siria
Italia	Rumania	Etiopía	Túnez
Holanda	Rusia	Gambia	Turquía
Hungria	Ucrania	Ghana	Yemen
Noruega		Guinea	
Polonia		Guinea Bissau	
Portugal		Guinea Ecuatorial	
Reino Unido		Kenia	
República Checa		Liberia	
Suecia		Mali	
Suiza		Mozambique	
		Níger	
		Nigeria	
		República Centroafricana	
		RD del Congo	
		Ruanda	
		Santo Tomé y Príncipe	
		Senegal	

		<b>Sierra Leona</b>	
		<b>Sudáfrica</b>	
		<b>Togo</b>	
		<b>Zambia</b>	



## APÉNDICE I (Cont.)

<b>AMÉRICA DEL NORTE (AMN)</b>	<b>AMÉRICA LATINA Y CARIBE (AMLC)</b>	<b>ASIA</b>	<b>OCEANÍA</b>
<b>Canadá</b>	<b>Argentina</b>	<b>China</b>	<b>Australia</b>
<b>Estados Unidos</b>	<b>Brasil</b>	<b>Filipinas</b>	
	<b>Bolivia</b>	<b>Irán</b>	
	<b>Chile</b>	<b>Tailandia</b>	
	<b>Colombia</b>		
	<b>Costa Rica</b>		
	<b>Cuba</b>		
	<b>Ecuador</b>		
	<b>El Salvador</b>		
	<b>Guatemala</b>		
	<b>Honduras</b>		
	<b>Méjico</b>		
	<b>Nicaragua</b>		
	<b>Panamá</b>		
	<b>Paraguay</b>		
	<b>Perú</b>		
	<b>República Dominicana</b>		
	<b>Uruguay</b>		
	<b>Venezuela</b>		

## APÉNDICE II

### DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE FORÁNEOS POR PAÍSES

PAÍS DE ORIGEN	PORCENTAJE SOBRE EL TOTAL DE FORÁNEOS	PORCENTAJE SOBRE EL TOTAL DE LA REGION DE PROCEDENCIA  (Ver Anexo I)
<b>Ecuador</b>	<b>10,5</b>	<b>17,1 % de AMLC</b>
<b>Colombia</b>	<b>10,3</b>	<b>16,7% de AMLC</b>
<b>Guinea Ecuatorial</b>	<b>9,0</b>	<b>44,2% de ASS</b>
<b>Perú</b>	<b>6,6</b>	<b>10,7 de AMLC</b>
<b>Venezuela</b>	<b>5,9</b>	<b>9,6% de AMLC</b>
<b>Brasil</b>	<b>5,9</b>	<b>9,5% de AMLC</b>
<b>Cuba</b>	<b>4,5</b>	<b>7,3% de AMLC</b>
<b>Rumania</b>	<b>3,8</b>	<b>60,8% de EOR</b>
<b>República Dominicana</b>	<b>3,7</b>	<b>6,0% de AMLC</b>
<b>Argentina</b>	<b>3,6</b>	<b>5,9% de AMLC</b>
<b>Nigeria</b>	<b>3,4</b>	<b>16,8% de ASS</b>
<b>Bolivia</b>	<b>3,3</b>	<b>5,4% de AMLC</b>
<b>Italia</b>	<b>2,5</b>	<b>30,3% de EOC</b>
<b>Méjico</b>	<b>1,9</b>	<b>3,1% de AMLC</b>
<b>Paraguay</b>	<b>1,7</b>	<b>2,8% de AMLC</b>
<b>Camerún</b>	<b>1,7</b>	<b>8,7% de ASS</b>
<b>Portugal</b>	<b>1,5</b>	<b>18,8% de EOC</b>
<b>Marruecos</b>	<b>1,2</b>	<b>69,2% de ANOP</b>
<b>Francia</b>	<b>1,1</b>	<b>13,9% de EOC</b>
<b>Guinea Bissau</b>	<b>1,0</b>	<b>5,0% de ASS</b>
<b>Estados Unidos</b>	<b>0,9</b>	<b>93,3% de AMN</b>
<b>Chile</b>	<b>0,8</b>	<b>1,3% de AMLC</b>
<b>Ucrania</b>	<b>0,7</b>	<b>11,9% de EOR</b>
<b>Mali</b>	<b>0,6</b>	<b>3,3% de ASS</b>

<b>Bulgaria</b>	<b>0,6</b>	<b>9,7% de EOR</b>
<b>Polonia</b>	<b>0,6</b>	<b>7,3% de EOC</b>
<b>Rusia</b>	<b>0,6</b>	<b>9,7% de EOR</b>
<b>Costa de Marfil</b>	<b>0,6</b>	<b>3,0% de ASS</b>
<b>Uruguay</b>	<b>0,6</b>	<b>1,0% de AMLC</b>
<b>Alemania</b>	<b>0,5</b>	<b>6,5% de EOC</b>
<b>Guinea</b>	<b>0,5</b>	<b>2,7% de ASS</b>
<b>Honduras</b>	<b>0,5</b>	<b>0,8% de AMLC</b>
<b>Senegal</b>	<b>0,4</b>	<b>2,3% de ASS</b>
<b>El Salvador</b>	<b>0,4</b>	<b>0,7% de AMLC</b>
<b>Holanda</b>	<b>0,4</b>	<b>4,9% de EOC</b>
<b>Reino Unido</b>	<b>0,4</b>	<b>4,9% de EOC</b>
<b>Congo</b>	<b>0,3</b>	<b>1,6% de ASS</b>
<b>Bélgica</b>	<b>0,2</b>	<b>3,2% de EOC</b>
<b>Suiza</b>	<b>0,2</b>	<b>3,2% de EOC</b>
<b>Cabo Verde</b>	<b>0,2</b>	<b>1,3% de ASS</b>
<b>Panamá</b>	<b>0,2</b>	<b>0,4% de AMLC</b>
<b>China</b>	<b>0,2</b>	<b>44,4% de ASIA</b>
<b>Georgia</b>	<b>0,2</b>	<b>3,2% de EOR</b>
<b>Angola</b>	<b>0,2</b>	<b>1,0% de ASS</b>
<b>Etiopía</b>	<b>0,2</b>	<b>1,0% de ASS</b>
<b>Níger</b>	<b>0,2</b>	<b>1,0% de ASS</b>
<b>Sierra Leona</b>	<b>0,2</b>	<b>1,0% de ASS</b>
<b>Guatemala</b>	<b>0,2</b>	<b>0,3% de AMLC</b>
<b>Nicaragua</b>	<b>0,2</b>	<b>0,3% de AMLC</b>
<b>Filipinas</b>	<b>0,2</b>	<b>33,3% de ASIA</b>
<b>Hungría</b>	<b>0,1</b>	<b>1,6% de EOC</b>
<b>Suecia</b>	<b>0,1</b>	<b>1,6% de EOC</b>
<b>Moldavia</b>	<b>0,1</b>	<b>2,1% de EOR</b>
<b>Argelia</b>	<b>0,1</b>	<b>7,6% de ANOP</b>
<b>Gambia</b>	<b>0,1</b>	<b>0,6% de ASS</b>

<b>Ghana</b>	<b>0,1</b>	<b>0,6% de ASS</b>
<b>Kenia</b>	<b>0,1</b>	<b>0,6% de ASS</b>
<b>Liberia</b>	<b>0,1</b>	<b>0,6% de ASS</b>
<b>Togo</b>	<b>0,1</b>	<b>0,6% de ASS</b>
<b>Zambia</b>	<b>0,1</b>	<b>0,6% de ASS</b>
<b>Austria</b>	<b>&lt;0,1</b>	<b>0,8% de EOC</b>
<b>Grecia</b>	<b>&lt;0,1</b>	<b>0,8% de EOC</b>
<b>Noruega</b>	<b>&lt;0,1</b>	<b>0,8% de EOC</b>
<b>Letonia</b>	<b>&lt;0,1</b>	<b>1,0% de EOR</b>
<b>República Checa</b>	<b>&lt;0,1</b>	<b>0,8% de EOC</b>
<b>Croacia</b>	<b>&lt;0,1</b>	<b>1,0% de EOR</b>
<b>Egipto</b>	<b>&lt;0,1</b>	<b>3,8% de ANOP</b>
<b>Mozambique</b>	<b>&lt;0,1</b>	<b>0,3% de ASS</b>
<b>República Centroafricana</b>	<b>&lt;0,1</b>	<b>0,3% de ASS</b>
<b>Sudáfrica</b>	<b>&lt;0,1</b>	<b>0,3% de ASS</b>
<b>Ruanda</b>	<b>&lt;0,1</b>	<b>0,3% de ASS</b>
<b>Santo Tomé y Príncipe</b>	<b>&lt;0,1</b>	<b>0,3% de ASS</b>
<b>Chad</b>	<b>&lt;0,1</b>	<b>0,3% de ASS</b>
<b>Túnez</b>	<b>&lt;0,1</b>	<b>3,8% de ANOP</b>
<b>RD del Congo</b>	<b>&lt;0,1</b>	<b>0,3% de ASS</b>
<b>Canadá</b>	<b>&lt;0,1</b>	<b>6,6% de AMN</b>
<b>Costa Rica</b>	<b>&lt;0,1</b>	<b>0,1% de AMLC</b>
<b>Irán</b>	<b>&lt;0,1</b>	<b>11,1% de ASIA</b>
<b>Líbano</b>	<b>&lt;0,1</b>	<b>3,8% de ANOP</b>
<b>Yemen</b>	<b>&lt;0,1</b>	<b>3,8% de ANOP</b>
<b>Siria</b>	<b>&lt;0,1</b>	<b>3,8% de ANOP</b>
<b>Tailandia</b>	<b>&lt;0,1</b>	<b>11,1% de ASIA</b>
<b>Turquía</b>	<b>&lt;0,1</b>	<b>3,8% de ANOP</b>
<b>Australia</b>	<b>&lt;0,1</b>	<b>100% de Oceanía</b>

## APÉNDICE III

### DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE FORÁNEOS POR PAÍSES Y REGIONES

EUROPA OCCIDENTAL	Porcentaje	EUROPA ORIENTAL	Porcentaje
Italia	30,3	Rumanía	60,8
Portugal	18,8	Ucrania	11,9
Francia	13,9	Bulgaria	9,7
Polonia	7,3	Rusia	9,7
Alemania	6,5	Georgia	3,2
Holanda	4,9	Moldavia	2,1
Reino Unido	4,9	Letonia	1,0
Bélgica	3,2	Croacia	1,0
Suiza	3,2		
Hungría	1,6		
Suecia	1,6		
Austria	0,8		
Grecia	0,8		
Noruega	0,8		
República Checa	0,8		
ÁFRICA SUBSAHARIANA	Porcentaje	ÁFRICA DEL NORTE Y ORIENTE PRÓXIMO	Porcentaje
Guinea Ecuatorial	44,2	Marruecos	69,2
Nigeria	16,8	Argelia	7,6
Camerún	8,7	Egipto	3,8
Guinea Bissau	5,0	Túnez	3,8
Mali	3,3	Líbano	3,8
Costa de Marfil	3,0	Yemen	3,8
Guinea	2,7	Siria	3,8

<b>Senegal</b>	<b>2,3</b>	<b>Turquía</b>	<b>3,8</b>
<b>Congo</b>	<b>1,6</b>		
<b>Cabo Verde</b>	<b>1,3</b>		
<b>Angola</b>	<b>1,0</b>		
<b>Etiopía</b>	<b>1,0</b>		
<b>Níger</b>	<b>1,0</b>		
<b>Sierra Leona</b>	<b>1,0</b>		
<b>Gambia</b>	<b>0,6</b>		
<b>Ghana</b>	<b>0,6</b>		
<b>Kenia</b>	<b>0,6</b>		
<b>Liberia</b>	<b>0,6</b>		
<b>Togo</b>	<b>0,6</b>		
<b>Zambia</b>	<b>0,6</b>		
<b>Mozambique</b>	<b>0,3</b>		
<b>República Centroafricana</b>	<b>0,3</b>		
<b>Sudáfrica</b>	<b>0,3</b>		
<b>Ruanda</b>	<b>0,3</b>		
<b>Santo Tomé y Príncipe</b>	<b>0,3</b>		
<b>Chad</b>	<b>0,3</b>		
<b>RD del Congo</b>	<b>0,3</b>		
<b>AMÉRICA DEL NORTE</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>AMÉRICA LATINA Y CARIBE</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Estados Unidos</b>	<b>93,3</b>	<b>Ecuador</b>	<b>17,1</b>
<b>Canadá</b>	<b>6,6</b>	<b>Colombia</b>	<b>16,7</b>
		<b>Perú</b>	<b>10,7</b>
		<b>Venezuela</b>	<b>9,6</b>
		<b>Brasil</b>	<b>9,5</b>

		<b>Cuba</b>	<b>7,3</b>
		<b>República Dominicana</b>	<b>6,0</b>
		<b>Argentina</b>	<b>5,9</b>
		<b>Bolivia</b>	<b>5,4</b>
		<b>Méjico</b>	<b>3,1</b>
		<b>Paraguay</b>	<b>2,8</b>
		<b>Chile</b>	<b>1,3</b>
		<b>Uruguay</b>	<b>1,0</b>
		<b>Honduras</b>	<b>0,8</b>
		<b>El Salvador</b>	<b>0,7</b>
		<b>Panamá</b>	<b>0,4</b>
		<b>Guatemala</b>	<b>0,3</b>
		<b>Nicaragua</b>	<b>0,3</b>
		<b>Costa Rica</b>	<b>0,1</b>
<b>ASIA</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>OCEANÍA</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>China</b>	<b>44,4</b>	<b>Australia</b>	<b>100</b>
<b>Filipinas</b>	<b>33,3</b>		
<b>Irán</b>	<b>11,1</b>		
<b>Tailandia</b>	<b>11,1</b>		

## **BIBLIOGRAFIA**



## BIBLIOGRAFÍA

1. **Pneumocystis pneumonia - Los Angeles. MMWR 1981; 30: 250-252**
2. **Korber B, Muldoon M, Theiler J, Gao F, Gupta R, Lapedes A, Hahn BH, Wolinsky S, Bhattacharya T. Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. Science 2000; 288: 1789-1796.**
3. **Quinn T. Global burden of the HIV pandemic. Lancet 1996; 348: 99-106**
4. **Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vézinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 1983; 220: 868-871**
5. **Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. Science 1984; 224: 497-500.**
6. **Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO, Laurent AG, Dauguet C, Katlama C, Rouzioux C. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. Science 1986; 233: 343-346**
7. **Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, J.D., Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, Leedom JM, M.D., Jerome E. Groopman, M.D., Donna Mildvan, M.D., Robert T. Schooley, M.D., George G. Jackson, M.D., David T. Durack, M.B., D.Phil., Dannie King, Ph.D., and The AZT Collaborative Working Group. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of**

- patients with AIDS or AIDS-related complex. *N Engl J Med* 1987; 317: 185-191
8. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, Gundacker H, Schooley RT, Haubrich RH, Henry WK, Lederman MM, Phair JP, Niu M, Hirsch MS, Merigan TC. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. *N Engl J Med* 1996; 355: 1081-1090.
  9. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Delta Coordinating Committee. *Lancet* 1996; 348: 283-291.
  10. Gulick R, Mellors J, Havlir D, Eron JJ, Gonzalez C, McMahon D, Jonas L, Meibohm A, Holder D, Schleif WA, Condra JH, Emini EA, Isaacs R, Chodakewitz JA, Richman DD. Simultaneous vs sequential initiation of therapy with indinavir, zidovudine and lamivudine for HIV-1 infection: 100 week follow-up. *JAMA* 1998; 280: 35-41
  11. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, Eron JJ Jr, Feinberg JE, Balfour HH Jr, Deyton LR, Chodakewitz JA, Fischl MA. 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; 725-733

12. Carpenter CC, Fischl M, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, Montaner JS, Richman DD, Saag MS, Schooley RT, Thompson MA, Vella S, Yeni PG, Volberding PA for the International AIDS-Society – USA Panel. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997: Updated recommendations of the International AIDS Society – USA Panel. *JAMA* 1997; 277: 1962-1969
13. Cohen PT, Sande MA, Volberding PA, eds. *The AIDS Knowledge Base*. Little, Brown and Company. California, 1994
14. Merigan TC, Bartlett JG, Bolognesi D, eds. *Textbook of AIDS Medicine*. Williams & Wilkins. Baltimore, 1999
15. Sande MA, Volberding PA, eds. *The Medical Management of AIDS*. WB Saunders Company 1999
16. Gazapo E, García C, Adrados M, Martínez ML, Verdejo J, González-Lahoz JM. Criptococosis en pacientes con SIDA. Estudio de 19 casos. *Rev Clin Esp* 1992; 190: 450-454
17. Noguero A, Santos I, Del Arco C, Blanco F, Jaras MJ, García-Polo I, Sanz J, Verdejo J, Martínez MC. Toxoplasmosis cerebral: imágenes radiológicas I Congreso Nacional sobre el SIDA Sociedad Española Interdisciplinaria del SIDA (SEISIDA) Madrid 1991 (Marzo, 5-8) Abstract 4-69
18. Rubio R, Pulido F, Pintado V, Díaz-Mediavilla J, Flores E, Serrano M, Alberdi JC, López-Gay D, Verdejo J, Barros C. Linfomas no Hodgkin

- asociados al síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Estudio clínico multicéntrico de 77 casos. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 481-486
19. Verdejo J, González-Lahoz JM. Manifestaciones pulmonares en el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. *Pub Of SEISIDA* 1992; 3: 195-199
  20. Ruiz L, Incháustegui L, Llanes R, Santos I, del Arco C, García-Polo I, Sanz J, Verdejo J, Sánchez P, Isasia T, Noguera A. Alteraciones pulmonares en pacientes VIH. V Congreso de la Sociedad Castellano Leonesa de Medicina Interna. Segovia 1990 (Mayo, 18-19)
  21. Incháustegui L, Ruiz L, Llanes R, Santos I, del Arco C, García-Polo I, Sanz J, Verdejo J, Sánchez P, Isasia T, Noguera A. Infección pulmonar por *Pneumocystis carinii*. V Congreso de la Sociedad Castellano Leonesa de Medicina Interna Segovia 1990 (Mayo, 18-19)
  22. Martos A, Podzamczar D, Concejo C, Martínez R, Verdejo J, Alcalde F. Nocardial Infection in HIV-infected patients. IXth International Conference on AIDS. Berlin 1993 (June, 6-11) Abs PO-B06-1067
  23. Verdejo J, Roca V, Sanz J, Incháustegui L, Polo RM, Romero J, Fernández-Cruz A, González-Lahoz JM. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in HIV-patients. 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) 1993 (October, 17-20) New Orleans (USA) Abs 1688
  24. Verdejo J, Martínez ML. Neumonías bacterianas. En *Manual del SIDA* Soriano V, González-Lahoz, eds. Idepsa. Madrid, 1997; pp: 392-400

25. Del Arco C, Santos I, Blanco F, Jaras MJ, García-Polo I, Noguerado A, Sanz J, Verdejo J, Martínez MC. Afectación pulmonar en el sarcoma de Kaposi. I Congreso Nacional sobre el SIDA Sociedad Española Interdisciplinaria de SIDA (SEISIDA) Madrid 1991 (Marzo, 5-8) Abstract 4-52
26. Verdejo J, Iñiguez A, Polo RM, Martínez ML, Inchaustegui L, Enriquez A, Gonzalez-Lahoz JM. Hepatobiliary disorders in HIV patients. Tenth International Conference on AIDS. Yokohama, Japan 1994 (August, 7-12) Abs PB0182
27. Verdejo J, Polo RM, Inchaustegui L, Gómez C, Soriano V, Adrados M, Valencia E, González-Lahoz JM. Bacterial diseases in 1646 hospitalized HIV-patients. The First National Conference on Human Retroviruses and Related Infections (American Society for Microbiology) 1993 (December, 12-16) Washington (USA) Abs 483
28. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. MMWR Recomm Rep. 1992 Dec 18; 41(RR-17): 1-19
29. Chaves A, del Arco C, Verdejo J, Arranz H, Durán R, Sanz J. HIV-infection: study of a serie of 19 necropsies. Second European Conference on Clinical Aspects of HIV infection Bruselas (Bélgica) 1990 (Marzo, 8-9)
30. Soriano V, Valencia ME. Manifestaciones clínicas por el propio VIH. En Manual del SIDA Soriano V, González-Lahoz, eds. Idepsa. Madrid, 1997; pp: 270-280

31. **Miró JM, Cruceta A, Marco F. Endocarditis. En Manual del SIDA Soriano V, González-Lahoz, eds. Idepsa. Madrid, 1997; pp: 450-467**
32. **Verdejo J. Enfermedad por citomegalovirus. En Manual del SIDA Soriano V, González-Lahoz, eds. Idepsa. Madrid, 1997; pp: 328-338**
33. **Verdejo J, Sanz J, Ciancas E, Gegúndez JA, Polo RM, Roca V, González-Guijarro J. Ocular manifestations of Acquired Immunodeficiency Syndrome. VII International Conference on AIDS Florencia (Italia) 1991 (Junio, 16-21) Abstract MB 2370**
34. **Verdejo J, Adrados M. Infección por herpes simple y herpes zoster. En Manual del SIDA Soriano V, González-Lahoz, eds. Idepsa. Madrid, 1997; pp 339-346**
35. **Alonso-Echanove J, Sanz J, Verdejo J, Martínez MC, Sarriá C, Noguerado A, Verdejo C. Manifestaciones extracutáneas de herpes varicela-zoster en pacientes con infección VIH V Congreso de la SEIMC Barcelona 1992 (Noviembre,10-13) Abstract 59**
36. **Verdejo J, Ciancas E, Polo RM, Sánchez-Garrido C, Echanove J, González-Guijarro J. Síndrome de necrosis retiniana aguda en pacientes infectados por el VIH. I Reunión Nacional sobre el SIDA Sevilla 1992 (Marzo) Pub Of SEISIDA 1992; 3: 164-165**
37. **Guelar A, Gatell JM, Verdejo J, Podzamczar D, Lozano L, Azanar E, Miró JM, Mallolas J, Zamora L, González J, Soriano E. A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV-infected patients. AIDS 1993; 7: 1345-1349**

38. Polo RM, Verdejo J, García C, Martínez R, Moreno V, Sánchez A, González JM. Tuberculosis e infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. *Rev Esp Microbiol Clín* 1989; 4: 179-182
39. Cevallos C, Verdejo J, Izarra C. Vigilancia de la infección por VIH/SIDA en la Comunidad de Madrid, 2009. *Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid* 2010; 16: 3-34
40. Fernández-Guerrero ML, Aguado JM, Buzón L, Barros C, Montalbán C, Martín T, Bouza E. Visceral leishmaniasis in immunocompromised hosts *Am J Med.* 1987; 83: 1098-1102
41. Verdejo J, Alvar J, Polo RM, González-Lahoz JM. Leishmaniasis visceral asociada a anti-HTLV III positivo. *Rev Clín Esp* 1987; 180: 221
42. Alvar J, Verdejo J, Osuna A, Nájera R. Visceral leishmaniasis in a patient seropositive for HIV. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis European* 1987; 6: 604-606
43. Verdejo J, Alvar J, Polo RM, González-Lahoz JM Glucantime-resistant visceral leishmaniasis in immunocompromised patients. *Am J Med* 1988; 85: 128
44. Laguna F, Adrados M, Alvar J, Soriano V, Valencia ME, Moreno V, Polo R, Verdejo J, Jiménez MI, Martínez P, Martínez ML, González-Lahoz JM. Visceral leishmaniasis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1997 Dec; 16: 898-903.

45. Torijano ML, Martínez EV. Zoonosis. Comunidad de Madrid: años 2002-2004. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid 2005; 11: 47-77
46. Enriquez de Salamanca R, Sanchez J, Díaz F, García F, Perez C, Verdejo J, Muñoz F, Fernández J. Porphyria cutanea tarda associated with HIV infection: are those conditions pathogenetically related or merely coincidental?. AIDS 1990; 4: 926-927
47. Olmo M, Podzamczar D. Otras alteraciones osteoarticulares. En Alteraciones Osteoarticulares en la Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Verdejo J, ed. Elsevier, 2006
48. Verdejo J, Martínez ML, Martínez MC, Polo RM. Aspectos cambiantes del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Rev Clin Esp 1992; 191(3): 166
49. Verdejo J, Polo RM, Sanz J, Martinez ML, González J., Blanco F, Sarriá C, Martinez MC. Risk group and first disease diagnostic of Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) in 583 patients HIV positive in Spain. 5th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Oslo (Noruega) 1991 (Septiembre, 9-11) Abstract 333
50. Santos I, Del Arco C, Blanco F, Martinez MC, Isasia T, Verdejo J, Sanz J, García-Polo I, Noguero A. Perfil evolutivo de los pacientes con SIDA. XIX Congreso de la Sociedad Española de Medicina Interna. Valladolid 1990 (Octubre, 2-5). Anales de Medicina Interna 1990 (Octubre); (Supl 1): 9-10
51. Verdejo J Tratamiento de la enfermedad por citomegalovirus en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. En Reuniones de



- Consenso sobre la infección por VIH. Infecciones oportunistas: bacterias y virus. Profilaxis y tratamiento. Nájera R, González-Lahoz JM, eds. Eurocolor SA. Madrid, 1995**
- 52. Verdejo J, Polo M, Adrados M, Castro JM. Gammagrafía con Galio 67 en pacientes con micobacteriosis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Rev Clin Esp 1993; 193: 44-45**
- 53. Hernández Quero JA, Verdejo J, Solá J, Navarro V. Profilaxis de otras infecciones asociadas al HIV. Enferm Inf Microb Clin 1995;13 (Sup 2):34-40**
- 54. Verdejo J, González-Guijarro J, Polo RM, Gegúndez JA, Garay J, Sanz J, González-Lahoz J. Intravitreal Ganciclovir treatment for Cytomegalovirus (CMV) retinitis. VIII International Conference on AIDS Amsterdam (Holanda) 1992 (Julio, 19-24) Amsterdam (Holanda) 1992 (Julio, 19-24) Abstract PoB3175**
- 55. Valencia ME, Moreno V, Soriano V, Polo R, Verdejo J, Laguna F, González Lahoz J. Factores estimulantes de colonias y neoplasias asociadas al VIH An Med Interna 1996 Jul; 13(7): 317-321**
- 56. Podzamczar D, Miró JM, Bolao F, Gatell JM, Cosín J, Sirera G, Domingo P, Laguna F, Santamaría J, Verdejo J. Twice-weekly maintenance therapy with sulfadiazine-pyrimethamine to prevent recurrent toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Spanish Toxoplasmosis Study Group. Ann Intern Med. 1995 Aug 1; 123(3): 175-180**

57. Mur P, Santos I, Herreros M, Madariaga P, Moreno D, Verdejo J, del Arco C, García-Polo I, Noguerado A. Análogo de la somatostatina en la diarrea por *Cryptosporidium* del SIDA. V Congreso de la Sociedad Castellano Leonesa de Medicina Interna. Segovia 1990 (Mayo, 18-19)
58. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Eng J Med* 1998; 338: 853-860
59. Miró JM, Torre-Cisneros J, Moreno A, Tuset M, Quereda C, Laguno M, Vidal E, Rivero A, González J, Lumbreras C, Iribarren JA, Fortún J, Rimola A, Rafecas A, Barril G, Crespo M, Colom J, Vilardell J, Salvador JA, Polo R, Garrido G, Chamorro L, Miranda B. Documento de consenso GESIDA/GESITRA-SEIMC, SPNS y ONT sobre trasplante de órgano sólido en pacientes infectados por el VIH en España (marzo 2005). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 353-362
60. Verdejo J, ed. Alteraciones Osteoarticulares en la Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Elsevier, 2006
61. Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D, Miró JM, Mallolas J. Guía práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento. Antares, 2011.
62. Galindo MJ, Verdejo J, Gonzalez-Muñoz M, Ferrer A, Polo R. Metabolic changes in protease inhibitor-naive patients treated for 1 year with lopinavir/ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Aug 15; 48(5): 628-629

63. Polo R, Verdejo J, Martinez-Rodriguez S, Madrigal P, Gonzalez-Muñoz M. Lipoatrophy, fat accumulation, and mixed syndrome in protease inhibitor-naive HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000 Nov 1; 25(3): 284-286
64. Lozano F. Efectos adversos del tratamiento antirretrovírico. Ergon, Madrid 2010.
65. Lozano F, Domingo P. Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29: 455-465
66. Cevallos C, Verdejo J, Izarra C, Ordobas M. Sida en la Comunidad de Madrid. Análisis por lugar de nacimiento. *Rev Clin Esp* (en prensa).
67. Valoración de los nuevos diagnósticos de VIH en España a partir de los sistemas de notificación de casos de las Comunidades Autónomas (CCAA). Disponible en [http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/boletin\\_semanal/bes0942.pdf](http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/boletin_semanal/bes0942.pdf) (Revisado en junio 2011)
68. Alcamí J, Coiras M. Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29:216-26.
69. Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, Kingsley LA, Todd JA, Saah AJ, Detels R, Phair JP, Rinaldo CR Jr Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med*. 1997 Jun 15; 126(12): 946-954.
70. Phillips AN, Lundgren JD The CD4 lymphocyte count and risk of clinical progression. *Curr Opin HIV AIDS* 2006 Jan; 1(1): 43-49.

71. **Negredo E, Massanella M, Puig J, Pérez-Alvarez N, Gallego-Escuredo JM, Villarroya J, Villarroya F, Moltó J, Santos JR, Clotet B, Blanco J. Nadir CD4 T cell count as predictor and high CD4 T cell intrinsic apoptosis as final mechanism of poor CD4 T cell recovery in virologically suppressed HIV-infected patients: clinical implications. Clin Infect Dis. 2010 May 1; 50(9): 1300-1308.**
72. **Mellors JW, Rinaldo CR Jr, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. Science 1996 May 24; 272(5265): 1167-1170.**
73. **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 2011). Disponible en [http://www.mspsi.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/DocConsensoTARGESIDA\\_PNSEnero2011.pdf](http://www.mspsi.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/DocConsensoTARGESIDA_PNSEnero2011.pdf)**  
**Revisado Mayo 2011**
74. **Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, Meehan MO, Lutalo T, Gray RH. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. N Engl J Med 2000 Mar 30; 342(13): 921-929.**
75. **Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK, Kornegay J, Jackson B, Moye J, Hanson C, Zorrilla C, Lew JF. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. N Engl J Med 1999 Aug 5; 341(6): 394-402.**

76. Das M, Chu PL, Santos GM, Scheer S, Vittinghoff E, McFarland W, Colfax GN. Decreases in community viral load are accompanied by reductions in new HIV infections in San Francisco. *PLoS One* 2010 Jun 10; 5(6): e11068.
77. Cambiano V, Rodger AJ, Phillips AN. 'Test-and-treat': the end of the HIV epidemic? *Curr Opin Infect Dis* 2011 Feb; 24(1): 19-26.
78. Girardi E, Sabin CA, d'Arminio A. Late Diagnosis of HIV Infection: Epidemiological Features, Consequences and Strategies to Encourage Earlier Testing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46 Supl3: S3-S8
79. Egger M, May M, Chêne G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 119-129.
80. Chadborn TR, Baster K, Delpech VC, Sabin CA, Sinka K, Rice BD, Evans BG. No time to wait: how many HIV-infected homosexual men are diagnosed late and consequently die? (England and Wales, 1993-2002). *AIDS* 2005;19: 513-520.
81. Marks G., Crepaz N., Jansenn RS. Estimating sexual transmission of HIV from persons aware and unaware that they are infected with the virus in the USA. *AIDS* 2006: 20: 1447-1450
82. Krentz HB, Auld MC, Gill MJ. The high cost of medical care for patients who present late (CD4 <200 cells/microL) with HIV infection. *HIV Med.* 2004; 5: 93-98.
83. Klein D, Hurley LB, Merrill D, Quesenberry CP. Consortium for HIV/AIDS Interregional Research. Review of medical encounters in the 5

- years before a diagnosis of HIV-1 infection: implications for early detection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32: 142-152
84. Manavi K, McMillan A, Ogilvie M, Scott G. Heterosexual men and women with HIV test positive at a later stage of infection than homo- or bisexual men. *Int J STD AIDS* 2004; 15: 811-814.
85. Girardi E, Aloisi MS, Arici C, Pezzotti P, Serraino D, Balzano R, Vigevani G, Alberici F, Ursitti M, D'Alessandro M, d'Arminio Monforte A, Ippolito G et al. For the IcoNA Behavioural Epidemiology Study Group. Delayed presentation and late testing for HIV: demographic and behavioral risk factors in a multicenter study in Italy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36: 951-959.
86. Sullivan AK, Curtis H, Sabin CA, Johnson MA. Newly diagnosed HIV infections: review in UK and Ireland. *BMJ*. 2005; 330: 1301-1302
87. Antinori A, Coenen T, Costagiola D, Dedes N, Ellefson M, Gatell J, Girardi E, Johnson M, Kirk O, Lundgren J, Mocroft A, D'Arminio Monforte A, Phillips A, Raben D, Rockstroh JK, Sabin C, Sönnnerborg A, De Wolf F; European Late Presenter Consensus Working Group. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV Med* 2011; 12: 61-64
88. UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Steering Committee, Sabin CA, Schwenk A, Johnson MA, Gazzard B, Fisher M, Walsh J, Orkin C, Hill T, Gilson R, Porter K, Easterbrook P, Delpech V, Bansi L, Leen C, Gompels M, Anderson J, Phillips AN. Late diagnosis in the HAART era: proposed common definitions and associations with mortality. *AIDS* 2010; 24: 723-727.

89. Verdejo J, Cevallos C, Izarra C, Martínez-Rodríguez S, Ordobás M. **‘Retraso diagnóstico’ de la infección por VIH en la Comunidad de Madrid. XXIX Reunión Científica Sociedad Española de Epidemiología. XIV Congreso Sociedad Española Salud Pública y Administración Pública. SESPAS - SEE 2011. Madrid 2011 (Octubre, 6-8). Abstract 516**
90. Cevallos C, Verdejo J, Izarra C, Martínez-Rodríguez S, Ordobás M. **‘Diagnóstico tardío’ de la infección por VIH en la Comunidad de Madrid. XXIX Reunión Científica Sociedad Española de Epidemiología. XIV Congreso Sociedad Española Salud Pública y Administración Pública. SESPAS - SEE 2011. Madrid 2011 (Octubre, 6-8). Abstract 478**
91. **Decisión de la Comisión de 28 de abril de 2008 por la que se establecen las definiciones de los casos para comunicar las enfermedades transmisibles a la red comunitaria, de conformidad con la Decisión nº 2119/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo. Diario Oficial de la Unión Europea. 18-6-2008.**
92. **European AIDS Clinical Society (EACS). HIV Treatment Guidelines 2009. Disponible en [http://www.europeanaidscinicalsociety.org/guidelinespdf/1\\_Treatment\\_of\\_HIV\\_Infected\\_Adults.pdf](http://www.europeanaidscinicalsociety.org/guidelinespdf/1_Treatment_of_HIV_Infected_Adults.pdf) (Revisado en abril 2011)**
93. **Hammer SM, Eron JJ Jr, Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S, Cahn P, Fischl MA, Gatell JM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Montaner JS, Richman DD, Yeni PG, Volberding PA; International AIDS Society-USA. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of**

- the International AIDS Society-USA panel. JAMA. 2008 Aug 6; 300(5): 555-570.
94. Gazzard BG, Anderson J, Babiker A, Boffito M, Brook G, Brough G, Churchill D, Cromarty B, Das S, Fisher M, Freedman A, Geretti AM, Johnson M, Khoo S, Leen C, Nair D, Peters B, Phillips A, Pillay D, Pozniak A, Walsh J, Wilkins E, Williams I, Williams M, Youle M; BHIVA Treatment Guidelines Writing Group. British HIV Association Guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008. HIV Med 2008 Oct; 9(8): 563-608.
95. 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 febrero 2009). Disponible en <http://www.mspsi.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/recomendacionesGesidaPNSTARVfebrero2009.pdf> (Revisado en abril 2011)
96. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services, December 1, 2009; 1-161. Disponible en <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> (Revisado en abril 2011)
97. Longini IM Jr, Clark WS, Gardner LI, Brundage JF. The dynamics of CD4+ T-lymphocyte decline in HIV-infected individuals: a Markov modeling approach J Acquir Immune Defic Syndr 1991; 4: 1141-1147



98. **Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services, January 10, 2011; 1-166. Disponible en <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>**  
**Revisado en mayo 2011**
99. **Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JS, Rizzardini G, Telenti A, Gatell JM, Günthard HF, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Reiss P, Richman DD, Volberding PA, Yeni P, Schooley RT; International AIDS Society-USA. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. JAMA. 2010; 304: 321-33.**
100. **When To Start Consortium, Sterne JA, May M, Costagliola D, de Wolf F, Phillips AN, Harris R, Funk MJ, Geskus RB, Gill J, Dabis F, Miró JM, Justice AC, Ledergerber B, Fätkenheuer G, Hogg RS, Monforte AD, Saag M, Smith C, Staszewski S, Egger M, Cole SR. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. Lancet 2009; 373 (9672): 1352-1362**
101. **Jaén A, Esteve A, Miró JM, Tural C, Montoliu A, Ferrer E, Riera M, Segura F, Force L, Sued O, Vilaró J, Garcia I, Masabeu A, Altès J, Coltet B, Podzamczar D, Murillas J, Navarro G, Gatell JM, Casabona J; PISCIS Study Group. Determinants of HIV progression and assessment of the optimal time to initiate highly active antiretroviral therapy: PISCIS Cohort (Spain). J Acquir Immune Defic Syndr 2008; 47(2): 212-220**

102. The SMART Study Group. Major Clinical Outcomes in Antiretroviral Therapy (ART)-Naive Participants and in Those Not Receiving ART at Baseline in the SMART Study. *J Infect Dis* 2008; 197(8): 1133-1144
103. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC, Hogg RS, Deeks SG, Eron JJ, Brooks JT, Rourke SB, Gill MJ, Bosch RJ, Martin JN, Klein MB, Jacobson LP, Rodriguez B, Sterling TR, Kirk GD, Napravnik S, Rachlis AR, Calzavara LM, Horberg MA, Silverberg MJ, Gebo KA, Goedert JJ, Benson CA, Collier AC, Van Rumpae SE, Crane HM, McKaig RG, Lau B, Freeman AM, Moore RD; NA-ACCORD Investigators. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009; 360 (18): 1815-1826
104. Charlebois ED, Das M, Porco TC, Havlir DV. The Effect of Expanded antiretroviral Treatment Strategies on the HIV Epidemic among Men Who Have Sex with Men in San Francisco. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 1046-1049
105. Santagostino A, Garbaccio G, Pistorio A, Bolis V, Camisasca G, Pagliaro P, Girotto M. An Italian national multicenter study for the definition of reference ranges for normal values of peripheral blood lymphocyte subsets in healthy adults. *Haematologica*. 1999; 84: 499-504.
106. McCoy JP Jr, Overton WR. Quality control in flow cytometry for diagnostic pathology: II. A conspectus of reference ranges for lymphocyte immunophenotyping. *Cytometry* 1994; 18: 129-39.

107. Margolick JB, Muñoz A, Vlahov D, Solomon L, Astemborski J, Cohn S, Nelson KE. Changes in T-lymphocyte subsets in intravenous drug users with HIV-1 infection. *JAMA* 1992; 267: 1631-1636
108. Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ, editores *Immunobiology* New York: Garland Science; 2001.
109. Lang W, Perkins H, Anderson RE, Royce R, Jewell N, Winkelstein W Jr. Patterns of T lymphocyte changes with human immunodeficiency virus infection: from seroconversion to the development of AIDS *J Acquir Immune Defic Syndr* 1989; 2: 63-69
110. Muñoz A, Carey V, Saah AJ, Phair JP, Kingsley LA, Fahey JL, Ginzburg HM, Polk BF. Predictors of decline in CD4 lymphocytes in a cohort of homosexual men infected with human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1988; 1: 396-404
111. Jay A. Levy, editor. *HIV and the Pathogenesis of AIDS*. ASM PRESS. Washington DC. 2007
112. Althoff KN, Gange SJ, Klein MB, Brooks JT, Hogg RS, Bosch RJ, Horberg MA, Saag MS, Kitahata MM, Justice AC, Gebo KA, Eron JJ, Rourke SB, Gill MJ, Rodriguez B, Sterling TR, Calzavara LM, Deeks SG, Martin JN, Rachlis AR, Napravnik S, Jacobson LP, Kirk GD, Collier AC, Benson CA, Silverberg MJ, Kushel M, Goedert JJ, McKaig RG, Van Rompaey SE, Zhang J, Moore RD. Late presentation for human immunodeficiency virus care in the United States and Canada *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1512-1520.

113. **Oliva J, Galindo S, Vives N, Arrillaga A, Izquierdo A, Nicolau A, Castilla J, Lezaun ME, Alvarez M, Rivas A, Díez M. Retraso diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en España Enferm Infecc Microbiol Clin 2010; 28: 583-589**
114. **Sistema de información de nuevas infecciones de VIH en Aragón (SINIVIH) Año 2009. Registro de casos de sida de Aragón. Servicio de Vigilancia de Salud Pública. Disponible en <https://www.aragon.es/estaticos/GobiernoAragon/Departamentos/SaludConsumo/Documentos/docs2/Profesionales/Salud%20publica/Vigilancia%20epidemiol%C3%B3gica/Enfermedades%20Declaraci%C3%B3n%20Obligatoria%20otros%20procesos/20091230%20Informe%20VIH.pdf>. Revisado Mayo 2011**
115. **Mugavero MJ, Castellano C, Edelman D, Hicks C. Late diagnosis of HIV infection: the role of age and sex. Am J Med. 2007; 120: 370-373**
116. **Sobrino-Vegas P, Garcia-San ML, Caro-Murillo AM, Miró JM, Viciano P, Tural C, Saumoy M, Santos I, Sola J, del Amo J, Moreno S; CoRIS. Delayed diagnosis of HIV infection in a multicenter cohort: prevalence, risk factors, response to HAART and impact on mortality. Curr HIV Res 2009; 7: 224-230**
117. **Levy V, Prentiss D, Balmas G, Chen S, Israelski D, Katzenstein D, Page-Shafer K. Factors in the delayed HIV presentation of immigrants in Northern California: implications for voluntary counseling and testing programs. J Immigr Minor Health 2007; 9: 49-54**

118. **La prevención de la infección del VIH/sida en la población inmigrante. Ministerio de Sanidad y Consumo 2006. Disponible en [http://www.mspsi.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/prevencion/inmigrantes/docs/prevencionVIH\\_SIDAPoblacionInmigrante06.pdf](http://www.mspsi.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/prevencion/inmigrantes/docs/prevencionVIH_SIDAPoblacionInmigrante06.pdf).  
Revisado en mayo 2011**
119. **Moreno S, Ordobas M, Sanz JC, Ramos B, Astray J, Ortiz M, Garcia J, Gutierrez MA, del Amo J. Prevalence of Undiagnosed HIV-Infection in the general population in Madrid, Spai: Evidence for the need of effective testing programs. XVIII International AIDS Conference. Vienna (Austria). 2010 (July, 18-23)**
120. **Wilson JMG, Jungner G. Principles and Practice of Screening for Disease. Geneva: World Health Organization; 1968. Disponible en [http://whqlibdoc.who.int/php/WHO\\_PHP\\_34.pdf](http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf). Revisado en mayo 2011**
121. **Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, Janssen RS, Taylor AW, Lyss SB, Clark JE; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care. MMWR Recomm Rep 2006; 55(RR-14):1-17**
122. **Brown J, Shesser R, Simon G, Bahn M, Czarnogorski M, Kuo I, Magnus M, Sikka N. Routine HIV screening in the emergency department using the new US Centers for Disease Control and Prevention Guidelines: results from a high-prevalence area. J Acquir Immune Defic Syndr 2007; 46: 395-401.**

**123. UK national guidelines for HIV testing 2008. Disponible en <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=14297> Revisado en mayo 2011**