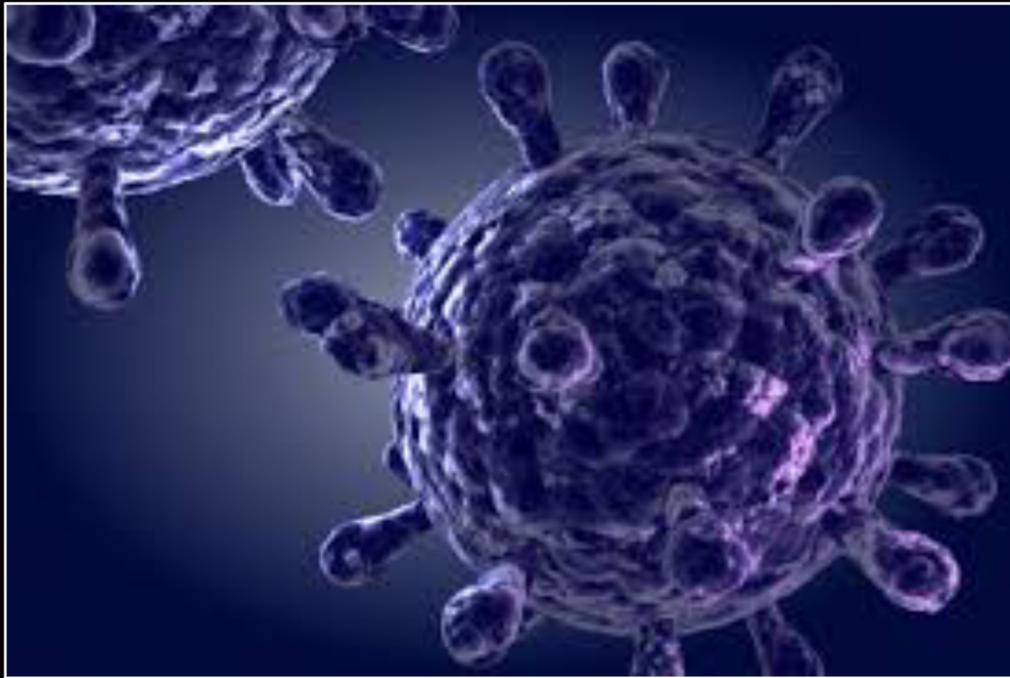




FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina y Especialidades Médicas



TESIS DOCTORAL

**Diagnóstico precoz de la infección por VIH:
Evaluación de la viabilidad, el impacto clínico
y el coste de dos estrategias diferentes.**

Cristina Gómez Ayerbe

Madrid, 2014



FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina y Especialidades Médicas

TESIS DOCTORAL

**Diagnóstico precoz de la infección
por VIH: Evaluación de la viabilidad,
el impacto clínico y el coste de dos
estrategias diferentes.**

Memoria para optar al grado de Doctor, presentada por
Cristina Gómez Ayerbe

Directores:
María Jesús Pérez Elías
Santiago Moreno Guillén

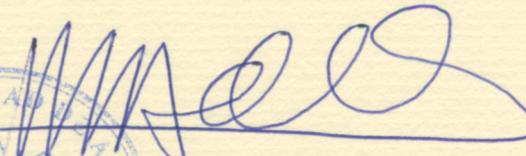
Madrid, 2014

**Melchor Álvarez de Mon Soto, Catedrático de Medicina y Director del
Departamento de Medicina y Especialidades Médicas**

INFORMA QUE:

En su opinión, el trabajo de investigación presentado por D^a. **Cristina Gómez Ayerbe** titulado “**Diagnóstico precoz de la infección por VIH: Evaluación de la viabilidad, el impacto clínico, y el coste de dos estrategias diferentes**”, realizado bajo la dirección de los Dres. D^a. María Jesús Pérez Elías y D. Santiago Moreno Guillén, reúne los requisitos científicos, metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente corresponda.

Y, para que conste donde proceda, a los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a veintinueve de mayo de dos mil catorce.





Universidad
de Alcalá

La Dra. María Jesús Pérez Elías, Facultativo Especialista de Área del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Ramón y Cajal de Madrid, e Investigadora del Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria,

y

El Dr. Santiago Moreno Guillén, Profesor Titular del Departamento de Medicina y Especialidades Médicas de la Universidad de Alcalá de Henares de Madrid, y Jefe de Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo de investigación titulado: “**Diagnóstico precoz de la infección por VIH: Evaluación de la viabilidad, el impacto clínico y el coste de dos estrategias diferentes**” ha sido realizado bajo nuestra dirección por Dña. Cristina Gómez Ayerbe en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid, para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Alcalá de Henares de Madrid. En nuestra opinión, este trabajo reúne los requisitos científicos, metodológicos y formales para ser presentado y defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Para que así conste y con los efectos oportunos, firmamos el presente certificado.

Madrid, a 27 de Mayo de 2014.

Dra. María Jesús Pérez Elías

Prof. Dr. Santiago Moreno Guillén

A Jose y África

AGRADECIMIENTOS

Nunca pensé que llegaría este momento... y ahora creo que esta es la parte más complicada, agradecer a todas aquellas personas que de alguna manera han estado a mi lado durante este largo proceso, porque sin ellas esta tesis no habría sido posible. Gracias a todos, de corazón, y espero no olvidarme de nadie...

En primer lugar quiero agradecer a mis directores de Tesis (Santiago Moreno y María Jesús Pérez Elías), sin los que este trabajo no habría salido adelante, porque siempre han estado ahí, aconsejándome y compartiendo conmigo sus conocimientos.

A Santi Moreno quiero agradecerle su confianza, y sobre todo la oportunidad que me ha dado de poder estar en un Servicio lleno de compañeros a los que admiro, en el que cada día aprendo algo nuevo y puedo dedicarme a lo que más me gusta, el VIH. Gracias Santi por tu apoyo, tus palabras cariñosas cuando más falta me hacían, por motivarme y animarme a seguir siempre hacia adelante, y sobre todo por haberme “colocado” al lado de Susi.

A Susi (María Jesús) tengo que agradecerle tantas cosas... Gracias por compartir conmigo este proyecto, por transmitirme tu ilusión cada día, por tu apoyo absolutamente siempre y por darme fuerzas en los momentos de flaqueza. Gracias por tu comprensión y tu dedicación, por esos ánimos que siempre me has dado, por todo lo que me has enseñado, y por entregarme tus ideas y conocimientos que tanto me han guiado. Es un placer y un honor poder compartir el día a día trabajando contigo.

A María M. Martínez-Colubi, pilar fundamental de este proyecto, por su exquisito trabajo y por el interés que muestra en todo lo que hace.

A todas las personas que han participado en el grupo de trabajo DRIVE. En primer lugar a las enfermeras del Ramón y Cajal, y de la planta de Infecciosas, porque sin ellas no lo habríamos conseguido. Por su constancia en aquellos (muy duros) primeros momentos, por el tiempo y esfuerzo invertidos en la recogida de muestras: Sandra, Bea, Trini, Marta, Cris, Mar, Rocío, Patricia y Gema Robledillo, la supervisora. Y por supuesto a los enfermeros del Centro de Salud, Rafa y Lidia, por su tremendo esfuerzo y dedicación, por la ilusión que han puesto en su trabajo desde el primer momento. A todos los médicos de la Urgencia por su contribución remitiendo

pacientes, y en especial a los del Centro de Salud García Noblejas: Pilar, Cristina, Almudena, María Eugenia y Tina, por su trabajo, su interés y el continuo contacto mantenido. A la supervisora de enfermería y al jefe de servicio de Urgencias. A todos los trabajadores de ambas localizaciones, por habernos permitido “ocupar” su área de trabajo durante el tiempo que duró el estudio.

A todos los participantes en el estudio, por su generosidad y por habernos cedido su tiempo en momentos de preocupación.

A Alfonso, sobre todo por su paciencia... y también por su imprescindible ayuda con la estadística y su disposición en cualquier momento.

A José Allona y Fernando Cerezal de GATE S.A., por el diseño y mantenimiento de esa estupenda base de datos, por su ayuda con la informática y contestar siempre al teléfono. A Paloma Pérez Elías por crear la herramienta de costes que tanto tiempo nos ha ahorrado. A Laura Elías y Dolores López por su trabajo en la etapa inicial del proyecto y su ayuda con las bases de datos.

Al personal de Suministros y Recursos Humanos del hospital Ramón y Cajal, y a la Unidad de Apoyo Técnico de Atención Primaria, por todos los datos aportados. Gracias a todas las personas que han hecho posible esta colaboración entre Atención Primaria y el Hospital, y espero que continúe este trabajo en equipo y que siga dando grandes frutos.

A Juan Carlos Galán y Chema, de la Unidad de Virología Molecular, por su trabajo y ayuda con los datos de los pacientes VIH positivo.

A Laura, Isa, Palo, Paz, Fer, Ana, Ángel, Lucas y Ana Marín, por estar ahí cada día, cuidarme, animarme y ayudarme a recorrer este largo camino facilitándome siempre el trabajo; por su cariño hacia los pacientes.

A Gema, Sergio, Carol, Bea S, Esther y Sara, por compartir buenos momentos, por estar siempre dispuestos a escuchar y a ayudar. A Bea Hernández por sus buenas ideas y aportaciones al estudio. A Nadia, por ser muy especial, por haber compartido y vivido conmigo estos últimos meses que tanto nos han unido. Y a Alberto, por ser un gran compañero y amigo, por ofrecerme su ayuda y apoyo en todo momento.

A Pepe Casado, Jesús Fortún, Javier Cobo, Vicente Pintado, Pilar Martín, José Manuel Hermida, Rogelio López-Vélez, Francesca Norman, Begoña Monge y Teresa Hellín, porque es un placer poder disfrutar de sus conocimientos y aprender cada día de ellos. En especial a Ana Moreno, Carmen Quereda, Enrique Navas, Fernando Drona y Pepe Pérez-Molina, por su cariño y sus buenos consejos.

A mis queridos amigos de la facultad, y ahora grandes médicos, por todos los buenos momentos que me han regalado, por alegrarse con mis éxitos y llorar con mis penas, por recorrer a mi lado el camino de la vida y disfrutar de la medicina: Jofri, Ana Bellet, Ana Malo, Tai, Clari, Rachel, Greñas, Cofi, Roge, Manu, Diego, Wei y también a sus parejas, por hacerles felices.

A Virgi Melgar, porque siempre estás ahí, por saber escucharme y ofrecerme tu amistad. Porque vales mucho, y eres un ejemplo para mí de lucha y superación.

A mis maestros del VIH y fuente de inspiración durante el comienzo de mi vida profesional: Julio, Alberto y en especial a Pepe Sanz, por su energía y capacidad de trabajo, ejemplo de vitalidad, y por su insaciable dedicación a los enfermos, que es realmente admirable. Por ser un libro abierto.

A Ángel Sanz y Ana Ruiz, mis internistas favoritos, a quienes quiero con locura, admiro y debo, entre otros, mi absoluta felicidad durante los cinco años de residencia en Alcalá. Gracias por seguir ayudándome aún en otra etapa de mi vida. A Juan Carlos Ramos, por todos los momentos que vivimos en la 4ªA, por tu cariño y amistad.

A Floren, porque significa demasiado para mí. Por todo lo que me has enseñado desde que empecé mi residencia, sin tú saberlo. Por ser mi cómplice y a la vez mí modelo a seguir. Me has demostrado que siempre estás ahí, y tu amistad “en la sombra” me da toda la fuerza que necesito. Me encanta tu visión de la vida.

A mis resis pequeñas y grandes amigos de la residencia: Viole, Patri, Miri, Esthercits, Estefita, Maria, Marti, Andrés, Irina, Yaiza, Andree, Mancha, Gradillas y Perco. A mi enfermero favorito, Sergio. Porque me hacéis el día a día más fácil, porque me apoyáis en cada cosa que hago, y porque me ilusionáis la vida.

AGRADECIMIENTOS

A todas las personas especiales que he conocido durante este tiempo, con las que he vivido momentos inolvidables, de las que he aprendido tanto y han dejado huella en mí. En especial a mis amigos del Doce de Octubre, que me hicieron sentir como en casa.

A los más importantes, mi familia, por aceptarme como soy.

A mi tío Pepe, por animarme a luchar por mi sueño. Por quererme, protegerme, ayudarme y darme sabios consejos. Por escucharme y enseñarme a saber esperar. Por abrirme paso, guiarme y acompañarme en mi camino.

A mi familia “malagueña”, porque me ha dado todo su amor desde el principio. Porque estando allí, están siempre aquí, porque son especiales no... lo siguiente! y no podría quererlos más. Sepe, Concha, Ruti, Ramon, Saaron y Basi, me demostráis cada día lo realmente importante en la vida.

A mis padres Paco y Tere, porque me han dado todo lo que tengo. Por la educación que he recibido, porque nunca me han cerrado la puerta y siempre que les necesito acuden sin pensarlo. Porque me apoyáis en todas mis decisiones, aunque no las compartáis. Porque de ellos he aprendido todo, y no podrían haber sido mejores padres. Gracias papá, porque me veo reflejada en ti y de mayor quiero ser como tú. Gracias mamá porque simplemente, eres lo mejor que me ha pasado.

A mi hermano Javi, por ser especial, por su valentía y fortaleza. Por demostrarme que me quiere y se preocupa por mí. Siempre me tendrás a tu lado.

A mi alma gemela Leti, por sufrir conmigo, porque sólo con mirarme sabes lo que pienso y porque siempre vas conmigo allá a donde voy. Gracias por tu ayuda y apoyo incondicional siempre. Gracias por acompañarme en las mejores aventuras de mi vida. Gracias por sonreír pase lo que pase.

Y por último a ti Jose, mi TODO. Por ser la única persona del mundo capaz de hacerme reír y llorar a la vez. Por acompañarme en este viaje y no separarte de mí ni un segundo. Por aportarme todo lo que me falta. Por ser mi ejemplo de lucha, esfuerzo, trabajo y superación. Por hacerme sentir la persona más afortunada del mundo al estar a tu lado. Y sobre todo, por darme el mejor regalo de todos, a nuestra Afri (mi vida).

A todos los pacientes que conviven a diario con la infección por el VIH, por su lucha continua y esas ganas de vivir, y en especial al grupo de pacientes diagnosticados con el estudio DRIVE, por su cariño y la confianza que depositan en nosotros, sus médicos.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	9
ABREVIATURAS	21
RESUMEN.....	25
ABSTRACT	29
APÉNDICE DE FIGURAS, TABLAS E IMÁGENES.....	31
I. INTRODUCCIÓN	39
1. Antecedentes históricos	39
2. Generalidades sobre el VIH	39
2.1 Ciclo biológico	39
2.2 Mecanismos de linfocitopenia de CD4.....	41
2.3 Respuesta inmunitaria frente a la infección por el VIH	43
2.4 Mecanismos de escape viral	44
3. Situación epidemiológica de la infección por VIH en el mundo	46
4. Situación epidemiológica del VIH en España	49
4.1 Nuevos diagnósticos de infección por VIH.....	51
4.2 Registro Nacional de casos de SIDA	57
4.3 VIH en la Comunidad de Madrid	60
5. Importancia del diagnóstico precoz	62
5.1 Retraso en el Diagnóstico.....	66
5.2 Diagnóstico Tardío en los Nuevos Diagnósticos	67

5.3	Cascada de seguimiento (continuidad en los cuidados).....	72
5.4	Tratamiento como prevención.....	76
6.	Diferentes pruebas rápidas y su validez: Una manera de facilitar el diagnóstico precoz	78
6.1	Tipos de PR.....	80
7.	Estrategias de diagnóstico	86
7.1	Diagnóstico dirigido.....	86
7.1.1	Evaluación del riesgo y las condiciones clínicas asociadas	87
7.2	Diagnóstico universal	90
II.	JUSTIFICACIÓN DE NUESTRO TRABAJO Y OBJETIVOS	95
1.	Justificación	95
2.	Objetivos	96
2.1	Objetivo General	96
2.2	Objetivos Específicos.....	96
III.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	99
1.	Metodología general	99
1.1	Diseño del estudio.....	99
1.2	Localización del estudio	99
1.3	Periodo del estudio	99
1.4	Población incluida en el estudio.....	100
1.5	Intervenciones.....	100

1.6	Definición de las variables.....	102
1.7	Planificación del estudio, Organización del trabajo de campo y recogida de datos	103
1.8	Análisis de los datos y análisis estadístico	106
1.9	Cálculo del tamaño muestral	107
2.	Metodología por objetivos	107
2.1	Tasa de nuevos diagnósticos de Infección por VIH en nuestro estudio	107
2.2	Características de los sujetos con diagnóstico de infección por VIH. Impacto clínico de ser atendido por el sistema sanitario	108
2.3	Pérdida de oportunidades previas para el diagnóstico y contacto sanitario	109
2.4	Resultados del cuestionario	109
2.5	Validación del cuestionario	109
2.6	Viabilidad del despistaje universal en las dos localizaciones del estudio..	111
2.7	Rentabilidad diagnóstica según la estrategia seguida en ambas localizaciones	112
2.8	Coste incremental del diagnóstico según la estrategia seguida.....	113
3.	Aspectos éticos	115
IV.	RESULTADOS	119
1.	Tasa de Nuevos Diagnósticos de Infección por VIH en una población atendida en un Servicio de Urgencias Hospitalario y en un Centro de Salud	119
1.1	Descripción de la muestra e intervenciones	119
1.2	Tasa de nuevos diagnósticos en el estudio DRIVE	120
1.3	Tasa de infección por VIH detectada en el año anterior en las dos localizaciones del estudio.....	124

1.4	Tasa de infección por VIH fuera del estudio DRIVE en el mismo período del estudio, en las dos localizaciones estudiadas	124
2.	Sujetos con infección por VIH	124
2.1	Características de los pacientes diagnosticados en el estudio DRIVE	125
2.2	Situación inmuno-virológica.....	126
2.3	Retención de los pacientes en los cuidados sanitarios.....	127
2.4	Resultados de ser atendidos por el sistema sanitario	128
2.5	Contacto sanitario previo.....	130
2.6	Pérdida de oportunidades para el diagnóstico	131
3.	Cuestionario dirigido a catalogar el riesgo de infección por VIH	132
3.1	Resultados del cuestionario	132
3.2	Diferencias en las respuestas al cuestionario entre pacientes con diagnóstico de infección por VIH y sin ella.....	133
3.3	Validación del cuestionario	135
4.	Mejor estrategia diagnóstica para la infección por VIH	137
4.1	Viabilidad del despistaje universal en las dos localizaciones del estudio..	137
4.2	Rentabilidad diagnóstica	143
4.3	Comparación de los costes asociados a las diferentes estrategias de despistaje de la infección por VIH en los diferentes escenarios.....	144
V.	DISCUSIÓN	153
1.	Tasa de Nuevos Diagnósticos de Infección por VIH en una población atendida en un Servicio de Urgencias Hospitalario y en un Centro de Salud	153
1.1	TND en el estudio DRIVE	153
1.2	TND en el año anterior	156

1.3	TND el mismo año fuera de DRIVE	157
2.	Sujetos con infección por VIH	157
2.1	Características de los sujetos con diagnóstico de infección por VIH	157
2.2	Situación inmuno-virológica al diagnóstico. Retraso diagnóstico	159
2.3	Impacto clínico: Retención en los cuidados y resultados de ser atendidos por el sistema sanitario	161
2.4	Contacto sanitario previo	162
3.	Cuestionario dirigido a catalogar el riesgo de infección por VIH	163
3.1	Resultados del cuestionario	165
3.2	Validación del cuestionario	166
4.	Mejor estrategia diagnóstica para la infección por VIH	168
4.1	Viabilidad del cribado	169
4.2	Rentabilidad diagnóstica	170
4.3	Comparación de los costes asociados a las diferentes estrategias de despistaje de la infección por VIH en los diferentes escenarios	171
4.4	Otras opciones por explorar	173
5.	Limitaciones del estudio	174
VI.	CONCLUSIONES	179
VII.	BIBLIOGRAFÍA.....	183
VIII.	ANEXOS.....	203

ABREVIATURAS

ARN	Ácido ribonucleico
ATP	Adenosín trifosfato
Ad hoc	“para esto”, del latín
CCR5	Quimiocina receptora de tipo 5
CCAA	Comunidades Autónomas
CD4	Linfocito T CD4+
CD8	Linfocito T CD8+
Cel	Células
CM	Comunidad de Madrid
Col	Colaboradores
CoRIS	Cohorte de la Red de Investigación en SIDA
CS	Centro de Salud
Cuest	Cuestionario
CXCR4	Co-receptor de quimiocinas de las células CD4+
CV	Carga viral
Dcha	Derecha
DE	Desviación Estándar
DRIVE	Diagnóstico Rápido de la Infección por VIH en España
DT	Diagnóstico Tardío
EA	Enfermedad Avanzada
EDD/U	Estrategia de Diagnóstico Dirigido/Universal
EIA	Enzimoimmunoanálisis

ABREVIATURAS

ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas, del inglés “Enzyme-Linked Immunosorbent Assay”
Fig	Figura
GALT	Tejido linfático asociado al tracto gastro-intestinal, del inglés “Gut-Associated-Lymphoid Tissue”
gp160	Glucoproteína 160 de la envoltura viral del VIH
HRyC	Hospital Ramón y Cajal
HSH	Hombres que tienen Sexo con Hombres
HTX	Heterosexual
IC	Intervalo de Confianza
IND	Infecciones no diagnosticadas
IP/r	Inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir
ISCI	Instituto de Salud Carlos III
ITS	Infección de Transmisión Sexual
Izda	Izquierda
Log	Logaritmos
mcl	microlitro
ml	mililitro
NF-κB	Factor nuclear kappaB, del inglés “nuclear factor kappaB”
NK	Células “Natural Killer”, del inglés
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Razón de posibilidades, del inglés “Odds Ratio”

PA	Población atendida
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa, del inglés “Polymerase Chain Reaction”
PE	Población estudiada
PIVIH	Personas infectadas por el VIH
PR	Prueba Rápida
PR&CC	Prácticas de Riesgo y Condiciones Clínicas
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SS	Seguridad Social
SU	Servicio de Urgencias
TAR	Tratamiento Antirretroviral
Tat	Proteína viral y gen del VIH, transactivador de la transcripción génica, del Inglés “Trans-Activator of Transcription”
TND	Tasa de Nuevos Diagnósticos
UDI	Usuarios de Drogas Inyectadas
UE	Unión Europea
VIH-1,2	Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1 y 2
Vpr	Proteína viral y gen del VIH, del inglés “Viral-protein R”
WB	Western Blot o inmunoblot
Wifi	Conexión inalámbrica de dispositivos electrónicos, del inglés “Wireless Fidelity”

RESUMEN

Antecedentes

En España, el número de personas que viven con la infección por VIH aumenta cada año. De los nuevos casos, un 45-50% son diagnósticos tardíos (<350 CD4/ μ l) presentándose un 30% como enfermedad avanzada (<200 CD4/ μ l). Además, se estima que hasta un 30% de los pacientes infectados, lo desconocen¹. Las Guías Europeas recomiendan realizar la prueba de VIH a personas con prácticas de riesgo y/o condiciones clínicas asociadas con la infección², aunque en la práctica clínica no siempre se interroga sobre estos aspectos. La estrategia del cribado rutinario evitaría interrogar selectivamente por las prácticas de riesgo y/o condiciones clínicas³, y ha demostrado ser coste-efectiva en poblaciones cuya prevalencia sea al menos de 0,1%⁴. Un estudio europeo reciente encontró pocos nuevos diagnósticos de infección por VIH y prácticamente todos en pacientes con prácticas de riesgo y/o condiciones clínicas, por lo que en sus conclusiones, no recomendaría la implementación del cribado rutinario⁵. Aún no está resuelta cuál es la mejor estrategia para realizar el cribado de la infección por VIH en la población general, si bien un aumento en los diagnósticos, y en estadios más precoces, debe ser un objetivo prioritario en salud pública.

Objetivos

El objetivo general de este trabajo es evaluar **la viabilidad, el impacto clínico y el coste incremental** de implantar una prueba de cribado rutinario de la infección por VIH frente a la implantación de una prueba de cribado dirigida, en un Área Sanitaria de la Comunidad de Madrid. Los objetivos específicos son: evaluar la tasa de nuevos diagnósticos de infección por VIH en una población atendida en un Servicio de Urgencias hospitalario y en un Centro de Salud, describir las características de los sujetos diagnosticados de infección por VIH, el impacto clínico de ser atendido por el sistema sanitario, y la pérdida de oportunidades previas para su diagnóstico, validar un cuestionario dirigido a catalogar el riesgo para infección por VIH, y proponer la mejor estrategia diagnóstica de infección por VIH en base a la viabilidad, la rentabilidad diagnóstica, la eficiencia y el impacto presupuestario.

Métodos

Se trata de un estudio prospectivo abierto de una sola rama, realizado en el Servicio de Urgencias del Hospital Ramón y Cajal (SU) y el Centro de Salud García Noblejas (CS) durante el período del 1 de julio 2012 hasta el 31 de Mayo 2013. Los criterios de

Inclusión para los participantes eran: edad 18-60 años, ser atendido en SU o CS y firmar el consentimiento informado (CI), mientras que los criterios de exclusión eran tener un diagnóstico previo de VIH, no firmar el CI o haber sido ya incluido previamente en el estudio. A todos los pacientes se les realizaron dos intervenciones: una prueba rápida de VIH (PR-VIH) y un cuestionario de prácticas de riesgo y condiciones clínicas asociadas a la infección por VIH (Cuest PR&CC).

Resultados

Se analizaron 5.329 parejas de PR-VIH y Cuest PR&CC, el 69,3% en el CS. El 50,36% de la población estudiada fueron mujeres, la mediana de edad fue de 37 años (28-47), y el 74,92% españoles. La Tasa global de nuevos diagnósticos (TND) de infección por VIH fue de 4,1‰ pruebas realizadas, siendo mayor en hombres, en población no española, y en el SU. Se diagnosticaron 22 personas con infección por VIH, y la mediana de linfocitos CD4 al diagnóstico fue de 232 células/microlitro con una mediana de carga viral (CV) de 5,1 Logaritmos. El 90,9% de los pacientes VIH positivo habían tenido contacto sanitario previo en los últimos dos años, estimando una pérdida de oportunidades mínima para el diagnóstico del 31,8% y máxima del 90,9%. Más de la mitad de la población estudiada (51,2%) resultó tener algún riesgo para infección por VIH (Cuest PR&CC positivo), con una diferencia de un 6% a favor de los hombres que contestaron más preguntas afirmativas ($p<0,00$). La sensibilidad y el valor predictivo negativo del Cuest PR&CC para predecir infección por VIH resultaron del 100%. En el CS la cobertura del cribado (relación entre población cribada y población atendida) fue superior al SU. Entre las dos estrategias evaluadas en nuestro estudio, la estrategia de diagnóstico dirigido ha resultado de menor coste que la estrategia de diagnóstico universal, con un ahorro considerable de recursos, sin perder ninguna infección.

Conclusiones

A la vista de los resultados de nuestro estudio podemos decir que la alta TND de infección por VIH que hemos encontrado, apoyaría la realización de estrategias más amplias y generalizadas para el cribado de infección por VIH en nuestro país. Hemos observado una pérdida de oportunidades para el diagnóstico en casi un tercio de nuestra población. Un Cuest PR&CC fiable y viable, que lo puede realizar el propio paciente, discrimina con precisión aquellos pacientes sin infección por VIH, sin perder ningún diagnóstico positivo. El cribado universal de PR&CC junto con la prueba universal de VIH a aquellos pacientes con PR&CC, ofrece una forma más eficiente de indicar la realización de la prueba de VIH.

Bibliografía

1. CNE, ISCIII. Informe anual 2011.
2. HIV in Europe. March 2012. www.hiveurope.eu.
3. MMWR Recom Rep 55:1-17.
4. Paltiel AD y col. N Engl J Med. 2005 Feb 10; 352(6):586-595.
5. d'Almeida KW y col. Arch Intern Med. 2012 Jan 9; 172(1): 12-20.

ABSTRACT

Background

In Spain, the number of people living with HIV infections (PLWHIV) increases every year. Around 45-50% of the patients have a delayed diagnosis (CD4 <350 cells/mcl), and 30% advanced disease (CD4 <200 cells/mcl). Also, up to 30% of the HIV patients are unaware of their own status¹. European Guidelines recommend testing HIV in persons with risk practices and/or clinical conditions associated with HIV infection, but in the clinical practice this is not routinely investigated or considered². The revised CDC Guidelines on HIV screening in 2006 recommended routine HIV testing in a variety of Health Care settings³. This strategy is cost-effective in populations with HIV prevalence of at least 0.1%⁴. An European study exploring routine HIV “opt-out” diagnostic strategy has observed low prevalence of hidden HIV diagnoses, identifying only high risk and usually advanced HIV patients, thus not supporting this unselected HIV screening strategy⁵. It is still not clear which is the best screening strategy for HIV infection, but the increase of diagnoses in early stage of the infection must be a priority for Health Care Systems.

Objectives

The main objective of this study is to evaluate the viability, the clinical impact and the incremental cost of two different HIV-screening strategies (routine versus risk practice and clinical conditions guided), in a Health area of Madrid. The secondary objectives are: to evaluate the rate of new HIV-infections in a population attended in an Emergency Department and a Primary Care Center, to describe the characteristics of the HIV-positive patients, the clinical impact of being attended by the Health System, the missed opportunities for previous diagnosis, to validate an HIV-risk practice and clinical conditions questionnaire (HIV-R Quest), and to purpose the best HIV-screening strategy according to the viability, the diagnostic profitability, the efficiency, and the economic impact.

Methods

From 1st July 2012 to 31st May 2013, patients between 18-60 years of age, attending to a Hospital Emergency Room (ER) or a Primary Care Center (PCC) were included in a prospective, opened, one-arm study. Inclusion criteria were: age 18-60, attend to ER or PCC and written informed consent. The exclusion criteria were: prior HIV-infection diagnosis, not written informed consent or being already included in the study. All the

patients were evaluated with both an HIV-R Quest and the HIV whole blood rapid test (HIV-RT) INSTI®.

Results

5,329 valid paired of HIV-R Quest and HIV-RT were performed, 69.3% in PCC; 50.36% were women, and the median age was 37 years (28-47); 74.92% were Spaniards. New HIV-infections rate was 4.1‰, and even higher in men, non Spaniards and in the ER. We identified 22 people with hidden HIV infection, and the median of CD4 was 232 cells/mcl with a median viral load of 5.1 Log; Most of the HIV-positive patients (90.9%) have had previous sanitary contact in the last two months. Missed opportunities for HIV diagnosis were estimated as a minimum of 31.8% and a maximum of 90.9%. HIV-R Quest was positive in 51.2% of the studied population, with a difference of 6% more in men ($p<0.00$). Sensitivity (SE) and Predictive Negative Value (PNV) of HIV-R Quest to predict HIV-infection were 100%. In PCC the screening coverage (ratio between screening and attended population) was higher than in ER. In DRIVE study, universal screening of risk practice and clinical conditions (RP&CC) before an HIV rapid test is cost saving, without missing newly diagnosed HIV infection, with respect to universal testing.

Conclusions

The high Newly Diagnosed HIV infection rate found in DRIVE study supports the implementation of some more extended HIV screening strategies in Spain. Missed opportunities for HIV diagnosis were observed in one third of our population. A reliable and feasible HIV Risk Practice and Clinical Conditions self-Questionnaire identify people with no risk for HIV-infection, without missing any HIV diagnosis. Universal screening of RP&CC and HIV-RT in patients with RP&CC (HIV-R Quest positive), offers a more efficient strategy to recommend HIV-testing.

APÉNDICE DE FIGURAS, TABLAS E IMÁGENES

Figura 1: Ciclo biológico del virus de la inmunodeficiencia humana .	40
Figura 2: Esquema de la entrada del VIH	40
Figura 3: Activación linfocitaria y replicación viral .	41
Figura 4: Mecanismos de destrucción de CD4 .	42
Figura 5: Resumen de la evolución de la carga viral, CD4 y respuesta inmunitaria en la infección por el VIH	44
Figura 6: Translocación del VIH a través del epitelio sexual femenino (arriba) y masculino (abajo) .	45
Figura 7: Número de personas viviendo con VIH (arriba); Número de personas con nuevo diagnóstico de VIH entre 1990-2011 (abajo)	47
Figura 8: Mapa mundial de distribución geográfica de prevalencia de VIH (2011)	47
Figura 9: Nuevos diagnósticos de VIH. España. Distribución por año de diagnóstico y sexo (Datos de 9 CCAA*). Período 2007-2012	51
Figura 10: Nuevos diagnósticos (arriba) y tasas (abajo) de VIH. España. Distribución por año y categoría de transmisión. (Datos de 9 CCAA*). Período 2007-2012. Datos no corregidos por retraso en notificación	52
Figura 11: Nuevos diagnósticos de VIH. Distribución por edad y sexo. España*, año 2012	54
Figura 12: Número y porcentaje de nuevos diagnósticos de VIH en España en personas de otros países de origen. 2007-2012. Datos no corregidos por retraso en la notificación	55
Figura 13: Nuevos diagnósticos de VIH. Categoría de transmisión y sexo. España*, año 2012	56
Figura 14: Nuevos diagnósticos de VIH. Zona de origen (arriba); Distribución por categorías de transmisión según origen (abajo). España*, año 2012	56

Figura 15: Casos de SIDA diagnosticados en España (arriba) e incidencia (abajo), en 2012. Distribución por edad y sexo	58
Figura 16: Casos de SIDA diagnosticados en España en 2012. Distribución por categorías de transmisión por sexo.....	59
Figura 17: Distribución por año de diagnóstico y sexo (Tasas de incidencia por 100.000 habitantes). Período 2007-2012.....	61
Figura 18: Proporción de visitas sin realizar la prueba del VIH entre Heterosexuales y HSH (2006-2007)	65
Figura 19: Nuevos diagnósticos de VIH. Diagnóstico tardío. España*, año 2012 (arriba). Distribución según sexo (abajo)	68
Figura 20: Nuevos diagnósticos de VIH. Diagnóstico tardío según el origen. España 2012	69
Figura 21: Nuevos diagnósticos de VIH. Diagnóstico tardío según categoría de transmisión y año de diagnóstico. España 2007-2012 (arriba). Y categoría de transmisión en pacientes con DT, España 2012 (abajo)	70
Figura 22: Prevalencia anual estimada del VIH y número de individuos diagnosticados (arriba). Cascada de cuidados (abajo)	74
Figura 23: Cambios de reclutamiento de pacientes en los diferentes escalones de la cascada de cuidados (arriba). Análisis de sensibilidad para los diferentes escalones (abajo)	75
Figura 24: Cascada de cuidados en EEUU	76
Figura 25: Resumen de estudios que evalúan el tratamiento PRE Y POST-EXPOSICIÓN como prevención en la infección por VIH.	78
Figura 26: Enfermedades diagnósticas de SIDA más frecuentes en España en el periodo 2008-2012.....	90
Figura 27: Casos de SIDA de transmisión madre-hijo. España ..	91
Figura 28: índice de Kappa.	110

Figura 29: Cuest de viabilidad.....	111
Figura 30: Herramienta para el cálculo de costes en diferentes escenarios clínicos...	115
Figura 31: Tasa de nuevos diagnósticos VIH x 1.000 pacientes del estudio DRIVE según: sexo, origen y localización	121
Figura 32: Tasa de nuevos diagnósticos VIH por 1.000 pacientes del estudio DRIVE según: sexo y localización.....	121
Figura 33: Tasa de nuevos diagnósticos VIH por 1.000 pacientes del estudio DRIVE según edad (izquierda) y según sexo y edad (derecha).	122
Figura 34: Tasa de nuevos diagnósticos de infección por VIH por 1.000 pacientes del estudio DRIVE según el sexo y el origen.....	122
Figura 35: Tasa de nuevos diagnósticos VIH por 1.000 pacientes del estudio DRIVE según la localización, edad y sexo	123
Figura 36: Tasa de nuevos diagnósticos de infección por VIH por 1.000 pacientes del estudio DRIVE según la edad y origen	123
Figura 37: Distribución de los pacientes con diagnóstico de infección por VIH en el estudio DRIVE según prácticas de riesgo (izquierda) y nivel de estudios (derecha)....	126
Figura 38: Estadio VIH/SIDA CDC al diagnóstico de los pacientes VIH + del estudio DRIVE (número absoluto).	126
Figura 39: Cifras de CD4 al diagnóstico en las personas del estudio DRIVE con diagnóstico de infección por VIH.....	127
Figura 40: CV VIH al diagnóstico de los pacientes VIH + del estudio DRIVE.	127
Figura 41: Principales regímenes de TAR utilizados en los pacientes del estudio DRIVE	128
Figura 42: Evolución de la mediana de CD4 y CV tras inicio de TAR.	129
Figura 43: Resultados de ser atendido por el Sistema Sanitario en el estudio DRIVE.	129

Figura 44: Porcentaje de pacientes con Cuest PR&CC positivo en el estudio DRIVE: según el sexo, el origen y el lugar donde se les realizó la prueba de VIH.....	132
Figura 45: Porcentaje de pacientes con Cuest PR&CC positivo en el estudio DRIVE según la edad.....	133
Figura 46: Cuest PR&CC: Preguntas sobre prácticas de riesgo asociadas a VIH según resultado de la PR de VIH.	133
Figura 47: Cuest PR&CC: Preguntas sobre condiciones clínicas asociadas a VIH según resultado de la PR de VIH.	134
Figura 48: Grado de concordancia entre los dos cuestionarios, cuestionario completo y dividido en sus dos partes, las preguntas de PR y CC.....	136
Figura 49: Realización de pruebas y cuestionarios por trimestres en ambas localizaciones.....	138
Figura 50: Realización de PR y Cuest PR&CC por meses en ambas localizaciones.	138
Figura 51: Cobertura del cribado (%) en la población atendida o total asignada según localización (SU o CS) y estrategia de cribado (EDU o EDD).....	142
Figura 52: Cifras de CD4 al diagnóstico según prácticas de riesgo, nivel de estudio y localización.	143
Figura 53: Costes en euros por cada diagnóstico VIH + en los diferentes escenario y según las diferentes estrategias diagnósticas.	146
Figura 54: Coste global de las diferentes estrategias diagnósticas en los tres escenarios	146
Figura 55: Costes incrementales en los diferentes escenarios.	147
Figura 56: Costes por diagnóstico VIH+ según estrategia modificando la TND.	148
Figura 57: Costes por diagnóstico VIH+ según la estrategia modificando la prevalencia de cuestionario positivo de la población.....	149
Figura 58: Coste por diagnóstico de un paciente VIH positivo según las diferentes estrategias, en función de la sensibilidad del cuestionario.	150



Tabla 1: Estadios Fiebig	46
Tabla 2: Nuevos diagnósticos de VIH. Año 2012*. Número de casos, porcentaje y tasas por sexo, edad y modo de transmisión	53
Tabla 3: Nuevos diagnóstico de Infección por VIH: número de casos y tasa por millón de habitantes. Datos de 18 CCAA. Años 2003-2012. Datos no corregidos por retraso en la notificación	54
Tabla 4: Diagnósticos tardíos en CoRIS	72
Tabla 5: Características de la prueba estándar (EIA) y de las pruebas de detección rápida del VIH	81
Tabla 6: Características técnicas de las pruebas rápidas de cribado aprobadas por la UE, para su uso en sangre y/o fluido oral	83
Tabla 7: Sensibilidad de cinco pruebas rápidas de VIH en 200 pacientes infectados, usando fluido oral (OF) o bien sangre del dedo (FSB)	84
Tabla 8: Diferencias en la sensibilidad entre cinco pruebas rápidas de VIH en 200 pacientes infectados, combinando los resultados de sangre completa (punción digital), y cuando ésta fue negativa, en suero	84
Tabla 9 (A y B): Descripción de las PR de VIH comercializadas en España a fecha de enero 2008.....	85
Tabla 10: Características de la población del estudio DRIVE.	120
Tabla 11: Características de los pacientes con diagnóstico de infección por VIH en el estudio DRIVE.	125
Tabla 12: Contacto sanitario previo según el resultado de la PR de VIH.	130
Tabla 13: Resultados del cuestionario en función de la PR.....	135
Tabla 14: Sensibilidad, Especificidad y Valores predictivos positivo y negativo del Cuest PR&CC.....	135

Tabla 15: Sensibilidad, Especificidad y Valores predictivos positivo y negativo de las partes de Prácticas de Riesgo (arriba) y Condiciones Clínicas (abajo) por separado... 136

Tabla 16: Realización de pruebas en ambas localizaciones durante los meses del estudio DRIVE. 137

Tabla 17: Pacientes cribados para infección por VIH en SU y CS respecto a la población atendida, durante el año previo al estudio y mismo periodo fuera del estudio DRIVE. 139

Tabla 18: Proporción de los pacientes incluidos en el cribado del estudio DRIVE entre el total de pacientes atendidos, en el SU (Tabla superior) y en el CS (Tabla inferior). 140

Tabla 19: Proporción de los pacientes cribados para infección por VIH con el estudio DRIVE en Urgencias (arriba) y Centro de Salud (abajo) respecto al total de la población perteneciente al área sanitaria/cartera del centro. 141

Tabla 20: Cobertura del cribado, TND y IND según cada estrategia diagnóstica: Práctica clínica, DRIVE EDU y DRIVE EDD. 144

Tabla 21: Costes asociados a nuestro estudio comparados con los costes de la Seguridad Social 145



Imagen 1: Test de aglutinación (izda) e inmunocentración 82

Imagen 2: Test de inmunocromatografía 82

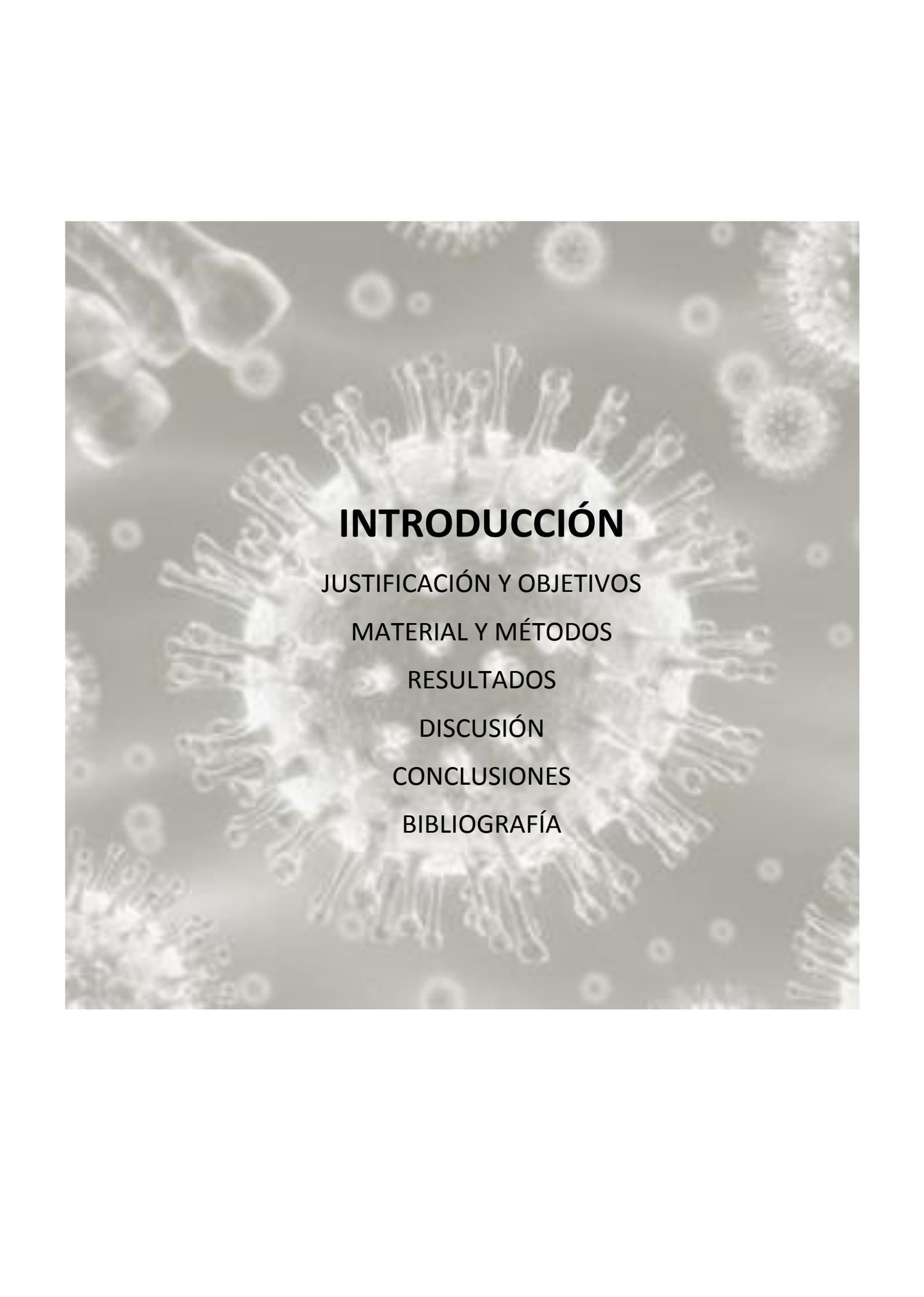
Imagen 3: Resumen de las intervenciones en el estudio DRIVE. 100

Imagen 4: Realización de la prueba rápida VIH-1/VIH-2 INSTI..... 101

Imagen 5: Interpretación de los resultados de la prueba rápida VIH-1/VIH-2 INSTI... 101

Imagen 6: Base de datos estudio DRIVE..... 105

Imagen 7: Material necesario para una extracción hospitalaria..... 113



INTRODUCCIÓN

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

MATERIAL Y MÉTODOS

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

I. INTRODUCCIÓN

1. Antecedentes históricos

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se describió por primera vez a mediados de 1981, cuando se comunicaron un número importante de casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* (actualmente llamado *Pneumocystis jiroveci*) y sarcoma de Kaposi en hombres que tienen sexo con hombres (HSH), de la ciudad de los Ángeles, Nueva York y San Francisco (1). Cuando se observó que los pacientes podían transmitir la enfermedad, se planteó la hipótesis de que se tratara de un patógeno transmisible. Los estudios epidemiológicos iniciales identificaron las principales vías de transmisión incluso antes de que se descubriera el virus. Pronto comenzaron a aparecer descritos en la literatura casos de SIDA en personas usuarias de drogas inyectadas (UDI) (2), en hemofílicos (3) y en receptores de transfusiones de sangre (4). Sin embargo fue dos años después, en 1983, cuando se consiguió aislar un retrovirus citopático, el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), considerado el agente causal responsable del SIDA (5) (6).

2. Generalidades sobre el VIH

El VIH es un lentivirus que se ha adaptado evolutivamente a infectar linfocitos CD4, replicándose con una cinética muy agresiva. Este linfotropismo es el causante de una inmunosupresión severa en el hospedador, que no sólo se debe a la destrucción de linfocitos CD4, sino también a diferentes mecanismos de interferencia con el sistema inmunitario. Como consecuencia de esto, los pacientes con infección por el VIH pueden presentar infecciones por microorganismos oportunistas, afectación neurológica, e incluso desarrollar tumores, lo que define el SIDA. La fisiopatología del SIDA es un proceso muy complejo (7). Dentro de ésta se encuentran implicados mecanismos patogénicos muy diferentes entre los que juega un papel muy importante el GALT o sistema inmunitario asociado a mucosas, la diana preferente del virus. También cabe destacar la activación crónica del sistema inmunitario como mecanismo de inmunosupresión, y los factores del hospedador en la generación de infecciones con distinto grado de virulencia (8).

2.1 Ciclo biológico

El ciclo biológico del VIH comprende las siguientes fases: entrada del virus en la célula, decapsidación, retrotranscripción e integración viral, que formarían parte de las fases tempranas. Las etapas tardías serían la reactivación y replicación viral junto con la elongación y síntesis de ARN y proteínas (Fig. 1).

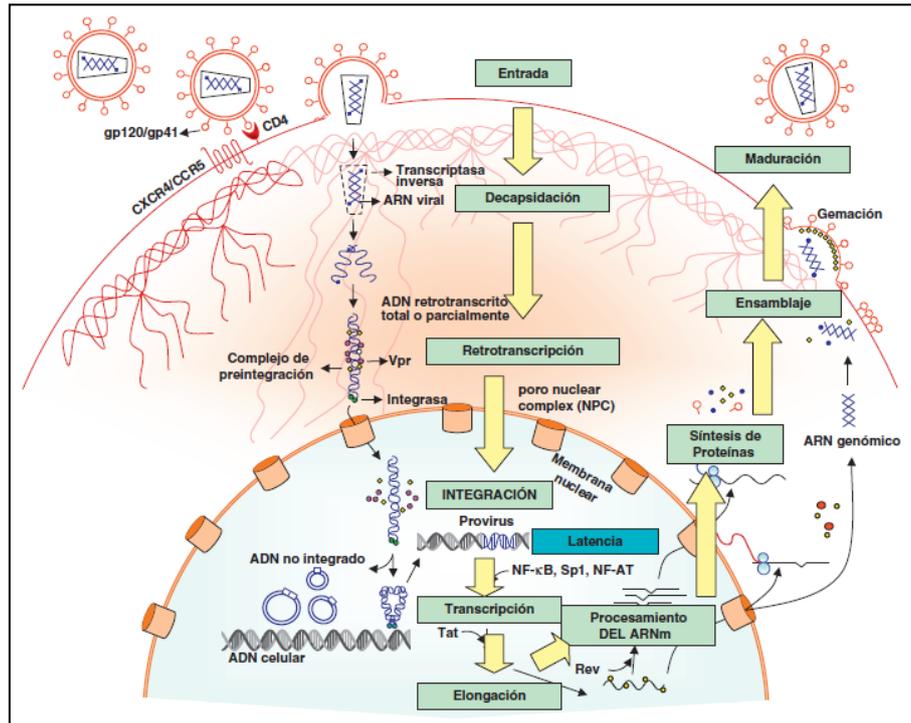


Figura 1: Ciclo biológico del virus de la inmunodeficiencia humana (adaptado de J. Alcamí y cols., 2011).

La entrada del virus en la célula se produce mediante la interacción secuencial con dos receptores, CD4 y los receptores de quimiocinas CCR5 y CXCR4 (9) (Fig.2).

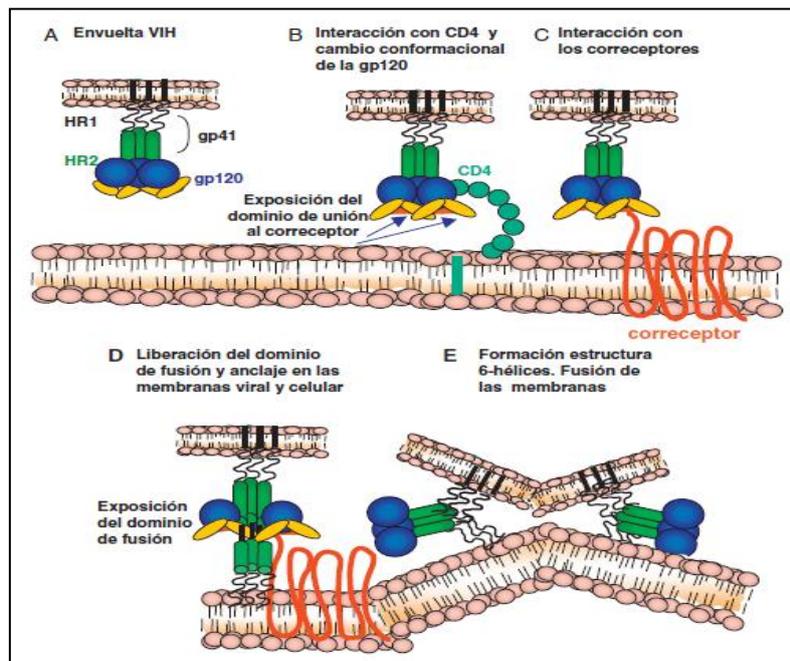


Figura 2: Esquema de la entrada del VIH (adaptado de J. Alcamí y cols., 2011).

La replicación viral está íntimamente relacionada con el estado de activación de los linfocitos infectados. El principal factor celular que interviene en el paso de la fase de latencia viral a la reactivación es NF- κ B (Fig. 3) (10).

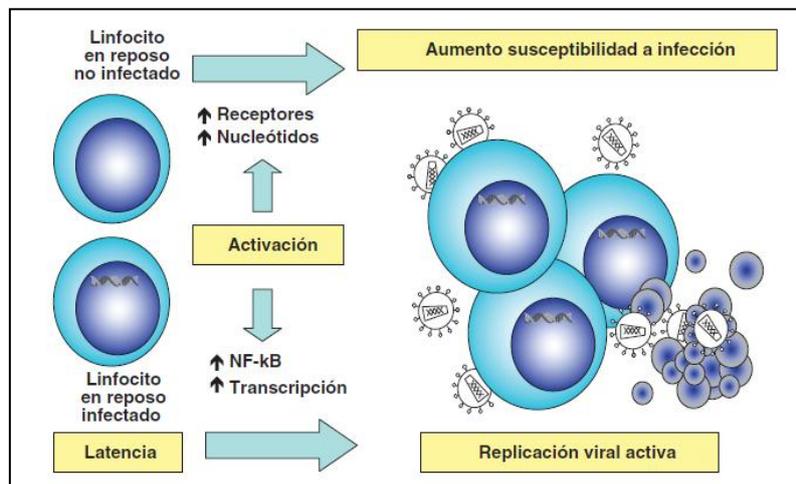


Figura 3: Activación linfocitaria y replicación viral (adaptado de J. Alcamí y cols., 2011).

2.2 Mecanismos de linfocitopenia de CD4

El descenso de linfocitos CD4 representa el marcador más importante de la infección por el VIH. En cuanto a los mecanismos de linfocitopenia, no se trata únicamente de la destrucción de aquellas células infectadas por el virus, sino que también contribuyen una serie de mecanismos que se resumen a continuación.

Inicialmente se produce una alteración en la homeostasis de los linfocitos CD4, secundaria a una redistribución linfocitaria por un "acúmulo" en los órganos linfoides. Este hecho no representa un daño inmunológico de la infección, sino una respuesta que podríamos llamar "fisiológica" del sistema inmunitario, que se localiza preferentemente allí donde el virus se encuentra en mayor concentración (11). También se produce un bloqueo en la regeneración linfocitaria causado por la replicación viral activa, aunque los mecanismos productores de este fenómeno no son del todo conocidos (12). Dada la agresiva cinética de replicación viral, se produce una destrucción de CD4 por efecto citopático directo (13). Esto ocurre preferentemente en linfocitos activados, ya que son especialmente susceptibles a la infección y replicación viral puesto que presentan altos niveles del receptor CCR5 en superficie, disponen de niveles elevados de nucleótidos y ATP que permiten la retrotranscripción completa del genoma viral y su transporte al núcleo, y tienen activados los factores de transcripción necesarios para la replicación del VIH (14). Debido al grado de activación que presenta el sistema GALT, la destrucción de este es masiva (15), y se mantiene en todas las

INTRODUCCIÓN

etapas de la infección (16). Además esta destrucción es irreversible, a pesar del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TAR) (17). Los linfocitos de memoria son los principalmente infectados y destruidos. Como consecuencia de esto existe una disminución de las células ya especializadas en el reconocimiento de antígenos extraños que agrava cualitativamente la inmunodeficiencia. El virus depleciona por tanto de manera preferente los linfocitos memoria que le reconocen específicamente y agrava el escape viral a la respuesta inmunitaria (18).

Además de todo lo anteriormente comentado existen una serie de mecanismos indirectos de destrucción de CD4, que son los mediados por la propia respuesta inmunitaria del paciente, y la destrucción secundaria a la acción de proteínas tóxicas del virus (apoptosis) (Fig. 4). Entre estas proteínas se encontrarían la gp160, y las proteínas reguladoras Vpr y Tat (8) (19). Existen datos experimentales apoyando la hipótesis de que el VIH puede inducir apoptosis a través de diferentes mecanismos, como serían la activación crónica del sistema inmunitario, la interacción entre los receptores y la envuelta viral, el efecto tóxico de proteínas virales, el aumento en la expresión de ligandos citotóxicos, o la síntesis de citoquinas por linfocitos y macrófagos (20).

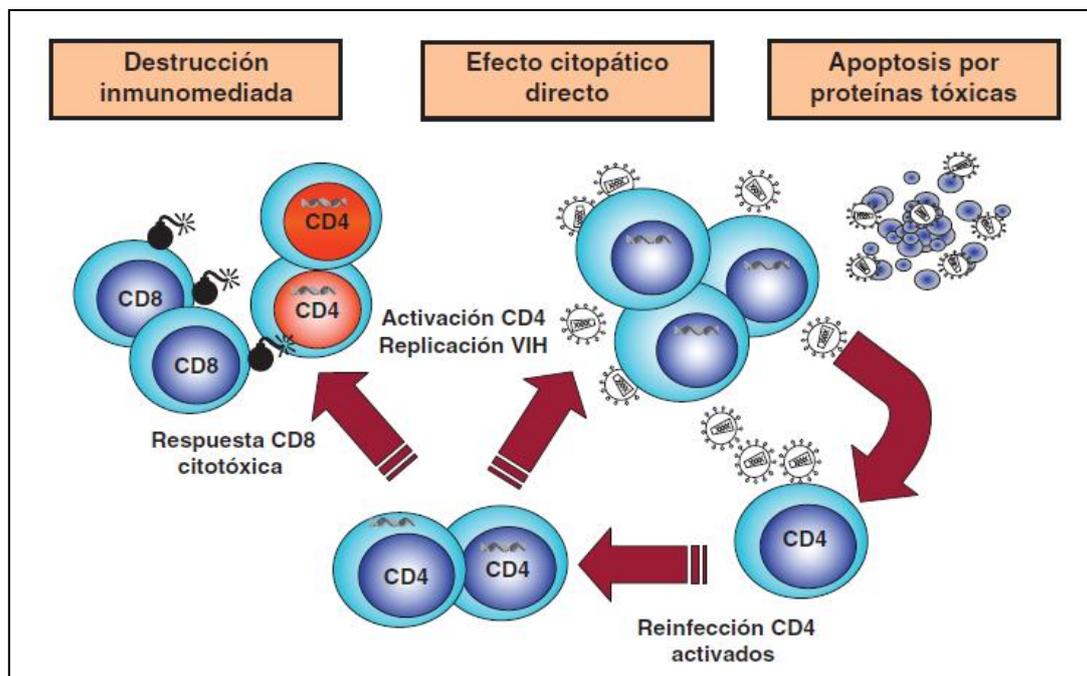


Figura 4: Mecanismos de destrucción de CD4 (adaptado de J. Alcamí y cols., 2011).

En la fase crónica de la infección existe una continua activación del sistema inmunitario, que genera constantemente nuevas poblaciones linfoides con actividad antiviral (7). Finalmente se produce un “agotamiento” o “envejecimiento” precoz del

sistema inmunitario debido a la sobrecarga antigénica extrema que se produce a lo largo de la infección (21). A este proceso de hiperactivación y agotamiento del sistema inmune contribuye la replicación persistente del VIH, pero también un aumento de la translocación bacteriana debida al daño del GALT producido en la primoinfección, y la reactivación o replicación de virus endógenos, especialmente herpesvirus, que acelerarían la progresión a SIDA (22).

2.3 Respuesta inmunitaria frente a la infección por el VIH

La infección por el VIH induce una intensa respuesta de anticuerpos frente a prácticamente todas las proteínas reguladoras y estructurales del virus. Sin embargo, la producción de anticuerpos con capacidad neutralizante es escasa, produciéndose rápidamente un escape viral (Fig.5) (23). En los últimos años se ha identificado un grupo de pacientes que presentan anticuerpos neutralizantes de amplio espectro, son los denominados “*neutralizadores de élite*” (24). Hasta el 3-5% de los pacientes con infección crónica generarían anticuerpos de amplio espectro. Un estudio más en profundidad de estos anticuerpos nos permitirá definir las características que deben poseer los anticuerpos para ser eficaces y neutralizar un amplio espectro de variantes virales, y por tanto plantear nuevos desafíos para el desarrollo de vacunas (25).

Además de esta respuesta humoral, en la infección por el VIH se produce una respuesta celular antiviral en distintas poblaciones: linfocitos CD4 colaboradores, linfocitos CD8 citotóxicos y células de estirpe NK. La mayoría de los trabajos coinciden en que la respuesta más importante de protección frente al VIH es la mediada por CD4 y CD8 (26). Por último, también existen numerosos factores solubles que son activos frente a la infección por VIH como el complemento, los interferones, las proteínas defensinas (producidas por leucocitos polimorfonucleares y células dendríticas) y las quimiocinas que son ligandos naturales de los correceptores CCR5 y CXCR4 (27).

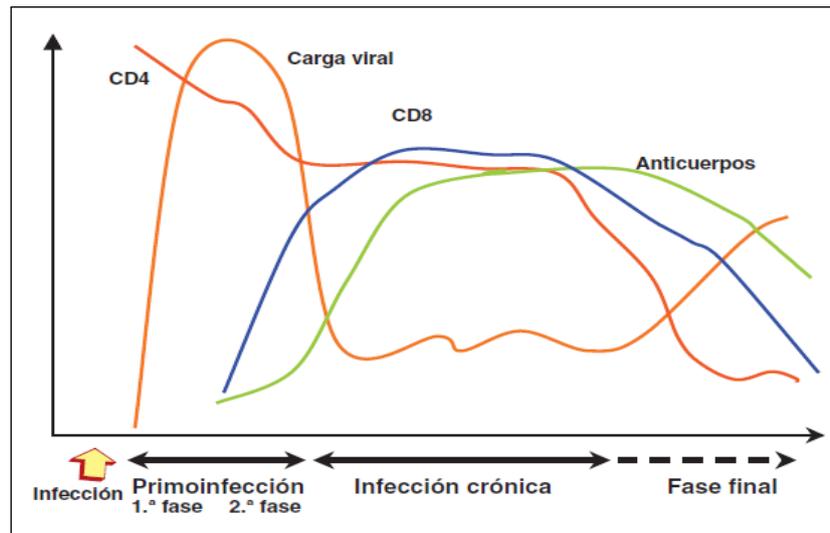


Figura 5: Resumen de la evolución de la carga viral, CD4 y respuesta inmunitaria en la infección por el VIH (J. Alcamí y cols., 2011).

2.4 Mecanismos de escape viral

Para evitar su eliminación por el sistema inmune, los virus desarrollan una serie de mecanismos de escape. En el caso de los lentivirus estos mecanismos son principalmente la capacidad de entrar rápidamente en fase de latencia en los reservorios infectados, y la posibilidad de generar una gran variabilidad en las proteínas estructurales gracias a la alta tasa de error de la transcriptasa inversa en el proceso de retrotranscripción (una sustitución por 10^{-3} a 10^{-4} nucleótidos y ronda de copia) (28). A esta variabilidad se añaden otros mecanismos, como la recombinación génica que origina nuevos subtipos y virus “mosaico” entre distintos subtipos. Múltiples trabajos de epidemiología molecular han demostrado la rápida diseminación de variantes del VIH y han descrito la distribución de distintos subtipos o virus recombinantes en las diferentes regiones del planeta (29). Esta variabilidad de subtipos podría suponer un obstáculo importante para el desarrollo de una vacuna universal, y muchos autores plantean que deberían fabricarse vacunas *ad hoc* basadas en los subtipos circulantes en cada región (30).

El enmascaramiento de epítomos de neutralización constituye otro mecanismo de escape viral, ya que la estructura de la envuelta viral en su forma nativa oculta los dominios de interacción con los correceptores virales (9).

El establecimiento de la infección por el VIH es un proceso muy rápido: en la inoculación por vía sexual, el paso del virus o las células infectadas a través de la barrera mucosa vaginal o rectal ocurre en unas 2-6 horas. La propagación local a

linfocitos CD4 en los siguientes 3-6 días. En 7 días, la infección se ha propagado a ganglios linfáticos sistémicos, en los que se alcanza un nivel de carga viral y proviral similar al de la infección crónica (Fig. 6). Esta rapidez de instauración es un obstáculo para el control de la replicación viral (8) (31).

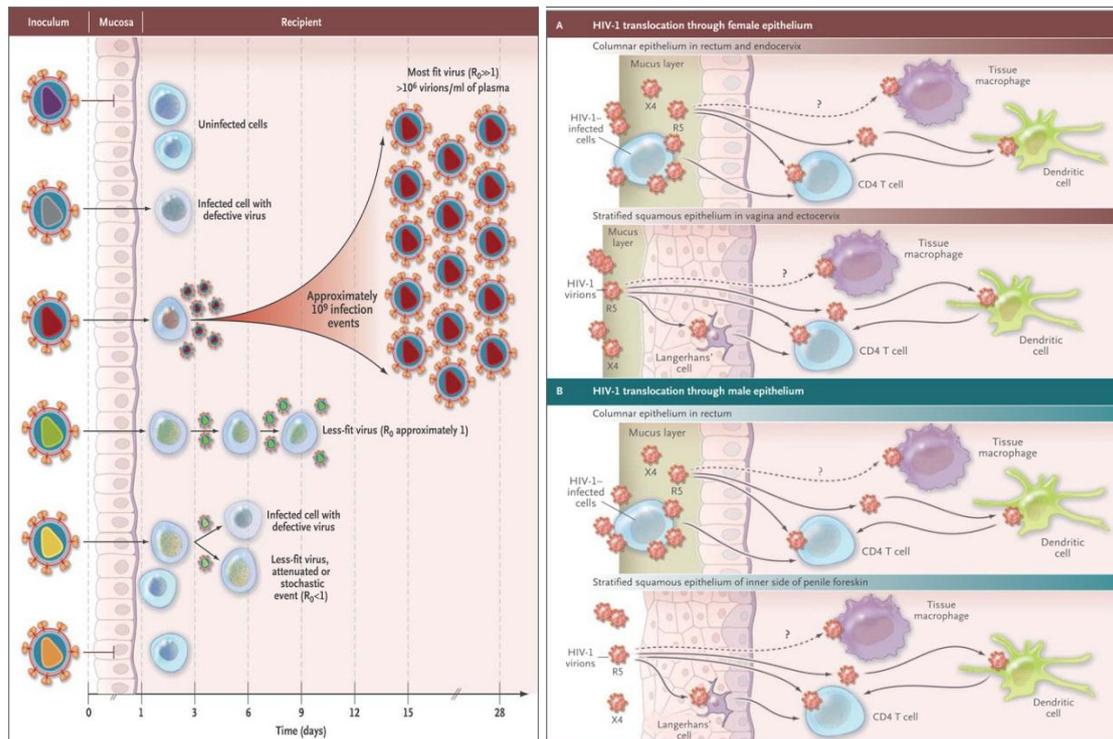


Figura 6: Translocación del VIH a través del epitelio sexual femenino (arriba) y masculino (abajo). (adaptado de MS. Cohen y cols., 2011).

Actualmente con los tratamientos que tenemos disponibles no es posible la erradicación del virus. Esto se debe principalmente a los mecanismos de persistencia viral en sus células diana. Al interrumpir el TAR en un paciente con viremia controlada durante años, se produce en pocos días un repunte de la carga viral a niveles similares a los previos al tratamiento. Además, se ha demostrado que en los paciente en tratamiento existe una replicación a bajo nivel (1-5 copias de ARN/ml) mantenida (32) (33). Esta latencia, persistencia y capacidad de reactivación viral hacen complicada su erradicación (8). Solo en casos de diagnóstico y tratamiento muy precoz, las primeras horas tras la infección, se plantea la posibilidad de curación, como por ejemplo el tratamiento al nacer o los casos de tratamiento en pacientes con primoinfección en estadio Fiebig 1 (Tabla 1).

Estadio	Estado definitorio y/o marcador	Duración media (rango), días	
		Fase Individual	Periodo acumulativo
Eclipse	-----	10 (7-21)	10 (7-21)
I	ARN viral positivo	7 (5-10)	17 (13-28)
II	Antígeno p24 positivo	5 (4-8)	22 (18-34)
III	ELISA positivo	3 (2-5)	25 (22-37)
IV	Western blot positivo o negativo	6 (4-8)	31 (27-43)
V	Western blot positivo, antígeno p31 negativo	70 (40-122)	101 (71-154)
VI	Western blot positivo, antígeno p31 positivo	Abierto	-----

Tabla 1: Estadios Fiebig (adaptado de MS. Cohen y cols., 2011).

3. Situación epidemiológica de la infección por VIH en el mundo

A nivel mundial, el número de nuevas infecciones por el VIH entre adolescentes y adultos sigue descendiendo, y las caídas más acusadas se han producido en el Caribe y en África sub-sahariana. Se calcula que en 2012 se infectaron 2,3 millones de adultos, reduciéndose la incidencia en un 33% respecto a 2001, especialmente en niños (34). El mayor impacto de la epidemia se produce en África sub-sahariana, donde la mayor parte de las transmisiones son por vía sexual entre heterosexuales. Nueve países de África del sur con menos del 2% de la población mundial, tienen un tercio de todas las infecciones mundiales. Además, el número de personas recibiendo TAR ha aumentado, y esto ha contribuido entre otras cosas a una reducción sostenida de las muertes por SIDA (1,6 millones en 2012 frente a 2,6 millones en 2005). En los lugares donde se ha implantado de forma rutinaria el cribado de la infección por VIH en la mujer embarazada y en las donaciones de sangre, junto con el TAR, se ha conseguido eliminar prácticamente por completo la infección a través de estas dos vías de transmisión. Por otro lado, el hecho de que haya habido un aumento en el número de personas recibiendo TAR, hace que el número de personas portadoras del VIH se haya incrementado respecto a años previos, con una prevalencia de 35,3 millones de personas portadoras del VIH en el mundo en 2012 (Fig. 7). Todo esto hace necesario el planteamiento de nuevos retos en la prevención de la transmisión.

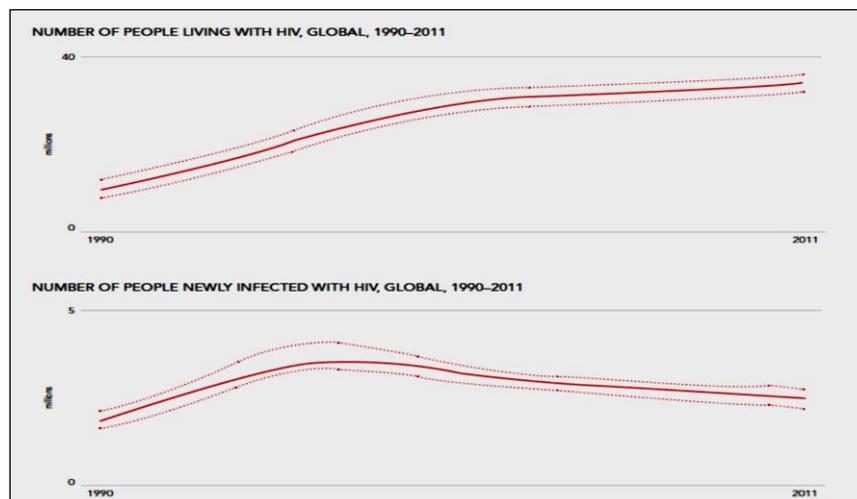


Figura 7: Número de personas viviendo con VIH (arriba); Número de personas con nuevo diagnóstico de VIH entre 1990-2011 (abajo). Fuente: Onusida, 2013.

Se estima que un 0,8% de los adultos de 15-49 años en todo el mundo, viven con VIH, aunque la prevalencia varía de forma considerable entre países y regiones. Así en África sub-sahariana, casi 1 de cada 20 adultos (4,9%) vive con el VIH, suponiendo un 69% de toda la población mundial infectada. En el sur, sureste y este de Asia, el dato asciende a casi 5 millones de personas viviendo con el VIH. El Caribe, Europa del Este y central serían otras áreas de alta prevalencia, donde en 2011 el 1% de los adultos estaban infectados por el VIH (Fig. 8).

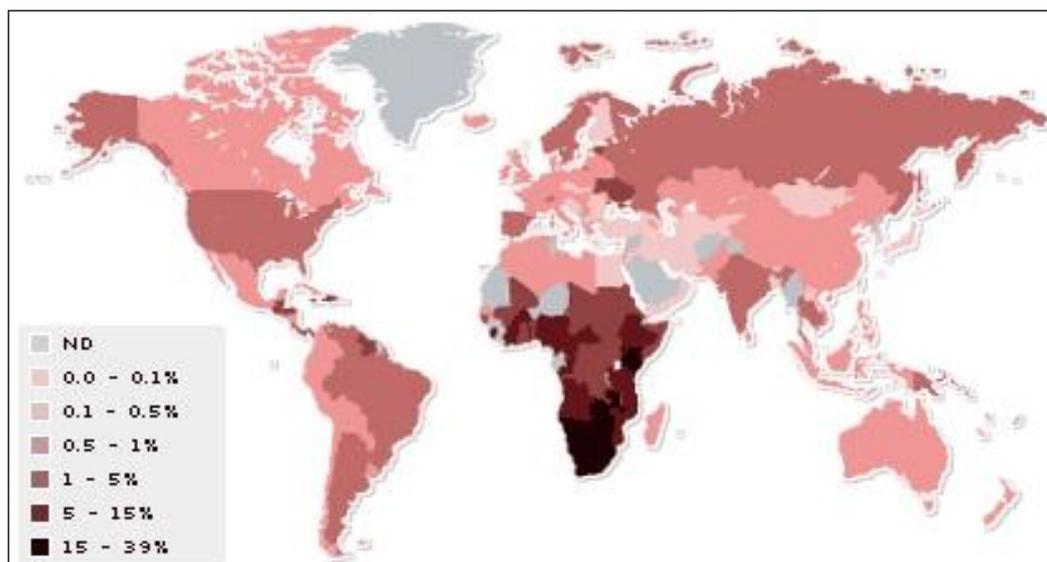


Figura 8: Mapa mundial de distribución geográfica de prevalencia de VIH (2011).

Fuente: vihsidapandemiaytabu.blogspot.com.

Europa en conjunto, presenta un número creciente de personas portadoras del VIH, probablemente influenciada por la reducción de la mortalidad conseguida en los últimos años. Esta epidemia afecta en mayor grado a determinadas poblaciones, como ya es sabido (personas procedentes de áreas endémicas como África subsahariana, HSH o UDI). El reciente incremento detectado entre UDI en algunas zonas de la Unión Europea (UE) y la Región de Europa Occidental de la Organización Mundial de la Salud (OMS), indica que cuando las medidas de salud pública adoptadas son insuficientes, puede haber brotes en determinados grupos poblacionales especialmente expuestos. Así mismo, se ha registrado un incremento en el número de casos de SIDA en Europa del Este, y este hecho probablemente se deba a un elevado grado de retraso diagnóstico junto con una baja cobertura del TAR o un inicio tardío de este (35).

Respecto a los objetivos marcados para el año 2015 en relación a la reducción de la transmisión, solo unos pocos países han alcanzado el objetivo de reducir a la mitad la transmisión sexual del VIH. Entre los aspectos negativos hay que reseñar que en algunos países de África subsahariana se están detectando reducciones en el uso del preservativo así como incremento en el número de parejas sexuales. En otras regiones del mundo también se está detectando aumento en la prevalencia de VIH en trabajadores del sexo así como en HSH. Por otro lado, la prevalencia de VIH entre UDI sigue siendo alta a nivel mundial, siendo la cobertura de los programas de prevención baja globalmente (34). El acceso a material esterilizado, junto con programas de atención a drogodependientes que incluyen la administración de metadona, ha sido crucial para reducir de forma significativa la transmisión en el colectivo de pacientes UDI. Conseguir resultados en la prevención de la transmisión vía sexual, a pesar de los métodos barrera así como el TAR, está siendo más complicado. El mayor reto en términos de prevención lo constituye el grupo de HSH, ya que en este colectivo se sigue observando una alta prevalencia. Las estrategias de prevención más prometedoras son la circuncisión para prevenir la transmisión de mujer a hombre y el uso del TAR cubriendo la mayor parte de los pacientes infectados.

Sin embargo, hay datos positivos, como que las acciones encaminadas a eliminar la infección por VIH en niños y reducir la mortalidad materna por esta causa para 2015, han supuesto una reducción del 35% en el número de infecciones en niños en el 2012 con respecto a 2009, y una cobertura del 62% del TAR de las mujeres embarazadas portadoras del VIH. No obstante, aún se necesitan mayores esfuerzos en materia de prevención (como contracepción o servicios de planificación familiar), de seguimiento y tratamiento de aquellas mujeres embarazadas portadoras del VIH, para alcanzar el objetivo de eliminación en 2015 (34).

4. Situación epidemiológica del VIH en España

El VIH/SIDA continúa siendo una de las principales causas de enfermedad e incluso muerte en España. Actualmente se cuenta con dos Sistemas de Información Sanitaria para la Vigilancia Epidemiológica del VIH/SIDA en nuestro territorio:

- **El Registro Regional de SIDA**, que monitoriza desde el inicio de la epidemia las notificaciones recibidas desde los servicios asistenciales sobre aquellos pacientes diagnosticados de SIDA con residencia en las diferentes regiones.
- **El Sistema de Información de Nuevos Diagnósticos de Infección por VIH (SINIVIH)**, que monitoriza los nuevos diagnósticos en las personas con residencia habitual en las diferentes regiones como una aproximación a la incidencia de infección en la región y los patrones recientes de transmisión. Esto permite adaptar localmente las estrategias de prevención y control según la realidad de nuestro medio.

Además, en 2004 se establece una cohorte nacional nombrada CoRIS (Cohorte de la Red de Investigación en SIDA) que es una actividad conjunta de la Red de Investigación en SIDA (RIS), una estructura organizada y coordinada para la investigación sobre el VIH/SIDA fundada por el Instituto de Salud Carlos III y el Ministerio español de Ciencia e Innovación, y cofundada por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) (36). Se trata de una cohorte prospectiva, multicéntrica y abierta que está vinculada a un biobanco (Biobanco de la Red de Investigación en SIDA, BBRIS), en la que se incluyen todos los pacientes de nuevo diagnóstico (confirmado), mayores de trece años que no hayan recibido TAR y firmen el consentimiento informado. Los pacientes pertenecen a un total de 23 hospitales de 11 de las 17 Comunidades Autónomas de España. Se creó con intención de tener una base de datos única de todos los centros participantes, de calidad y en formato analizables para recoger la información básica de los pacientes y muestras biológicas depositadas en el Biobanco, para poder utilizarlas para el desarrollo de proyectos de investigación de la RIS y de las colaboraciones internacionales.

Según los datos del “Plan Multisectorial frente a la infección por VIH y el SIDA. España 2008-2012” del Ministerio de Sanidad y Consumo, se estima que en nuestro país hay actualmente entre 120.000 y 150.000 personas infectadas por VIH, con una mejora en la calidad y esperanza de vida considerable respecto a años anteriores. De estas, aproximadamente 1.600 personas mueren con el VIH como causa principal (37).

El inicio de la epidemia en España en la década de los 80, coincidió con el auge del uso parenteral de drogas ilegales, que marcó la expansión del virus debido al uso compartido de jeringuillas. Esta situación alcanzó su punto culminante al inicio de los 90, donde ya se contabilizaban más de 100.000 infecciones por VIH en España, datos que nos situaban entre las tasas más altas de toda Europa. Sin embargo, las medidas políticas frente a las drogas y la amplia disponibilidad de tratamiento de mantenimiento con metadona, así como el descenso del uso de la vía inyectada para el consumo de heroína han conseguido que tras el pico registrado en 1990, en 2008 la categoría de transmisión de UDI supusiera menos del 10% de los nuevos contagios de VIH en España. El patrón epidemiológico de transmisión del VIH por tanto ha cambiado en los últimos años, dejando de ser la transmisión parenteral la vía predominante, para pasar a ser la vía sexual, tanto heterosexual como hombres que tienen sexo con hombres. A este aumento de la vía sexual como contagio también ha contribuido la llegada a España de inmigrantes procedentes de países donde ésta es la forma más frecuente de contagio. Los inmigrantes suponen ya más de un tercio de los nuevos diagnósticos (37% en 2008) y las procedencias más comunes son: Latinoamérica, África subsahariana y Europa occidental (38).

Respecto al perfil de los afectados el predominio de hombres sigue siendo muy evidente, representando el 76,9% de los nuevos diagnósticos en los últimos años, aunque en las infecciones atribuidas a relaciones heterosexuales el ratio hombre/mujer se acerca a la unidad. En cuanto a la edad media de los nuevos diagnósticos, esta se situaría en los $37,3 \pm 11,4$ años, siendo algo mayores los hombres ($37,8 \pm 11,4$ años) que las mujeres ($35,6 \pm 11,8$ años) (38) (39).

Desde el inicio de la epidemia, en España han fallecido 53.226 personas por VIH. Desde 1995, ha habido un descenso en el número de defunciones. En 2009 se notificaron 1.079 fallecimientos (39).

Hasta hace pocos años sólo disponíamos de estadísticas epidemiológicas que registraban los casos de SIDA, por lo que esto hacía que se perdiera gran parte de la información sobre la epidemia. Ya en el informe epidemiológico emitido por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y el Ministerio de Competitividad en noviembre de 2012, se evalúan tanto los nuevos diagnósticos de infección por VIH como los casos de SIDA.

4.1 Nuevos diagnósticos de infección por VIH

El número de nuevos diagnósticos en España en los años 2007-2012 según el sexo, se ha mantenido estable con tendencia al descenso en los últimos años, aunque este descenso es probablemente debido al retraso en la notificación todavía pendiente en los dos últimos años (Fig.9). Se observa también un descenso progresivo del porcentaje que suponen las mujeres, desde el 21% en 2007 hasta el 16% en 2011.

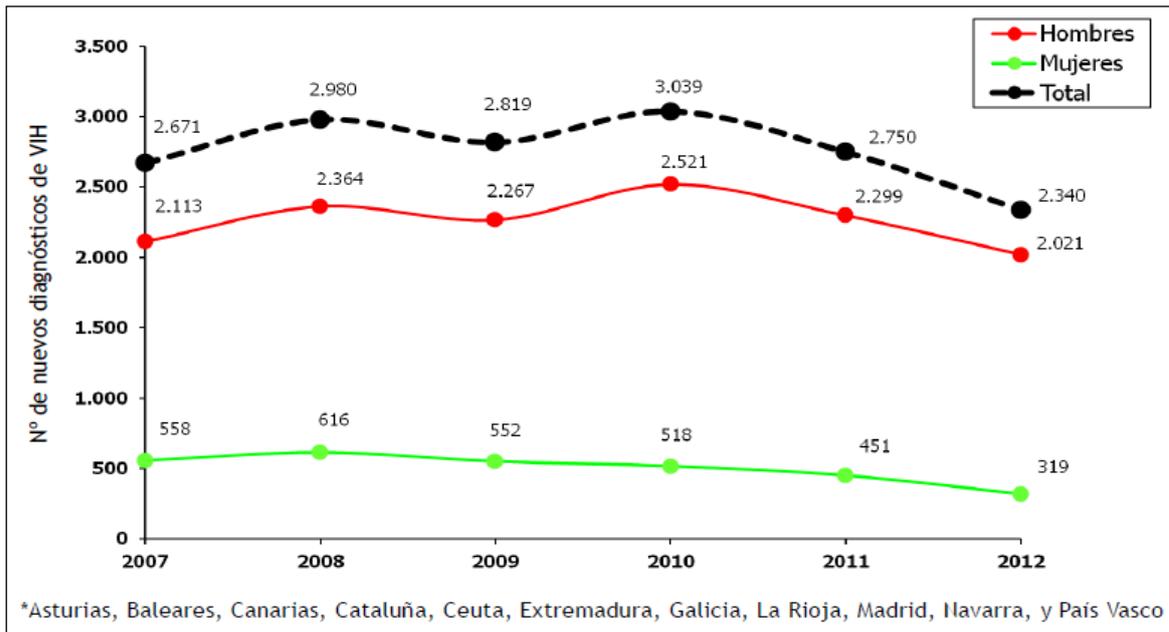


Figura 9: Nuevos diagnósticos de VIH. España. Distribución por año de diagnóstico y sexo (Datos de 9 CCAA*). Período 2007-2012. Fuente: ISCIII y Ministerio de Sanidad, 2013.

La vía de transmisión más frecuente es la sexual, tanto en hombres (64,3% HSH y 20,1% heterosexual) como en mujeres (83,2%), mientras que la adquirida por el uso de drogas intravenosas representa únicamente el 5%. Al analizar la evolución de 2007 a 2012 se aprecian diferentes tendencias en los nuevos diagnósticos en cuanto a la categoría de transmisión. Así, en el grupo de UDI se observa un descenso progresivo en las tasas por 100.000 habitantes durante este período. En el caso de la transmisión heterosexual, aunque se evidencia un descenso en el número de casos por esta causa a lo largo del período, las tasas se encuentran más estabilizadas. Por el contrario, los casos de nuevos diagnósticos en HSH, aumentan claramente (Fig. 10). Dado el peso creciente que esta última categoría de transmisión tiene en el conjunto de los nuevos diagnósticos, el incremento en sus tasas repercute sobre las globales.

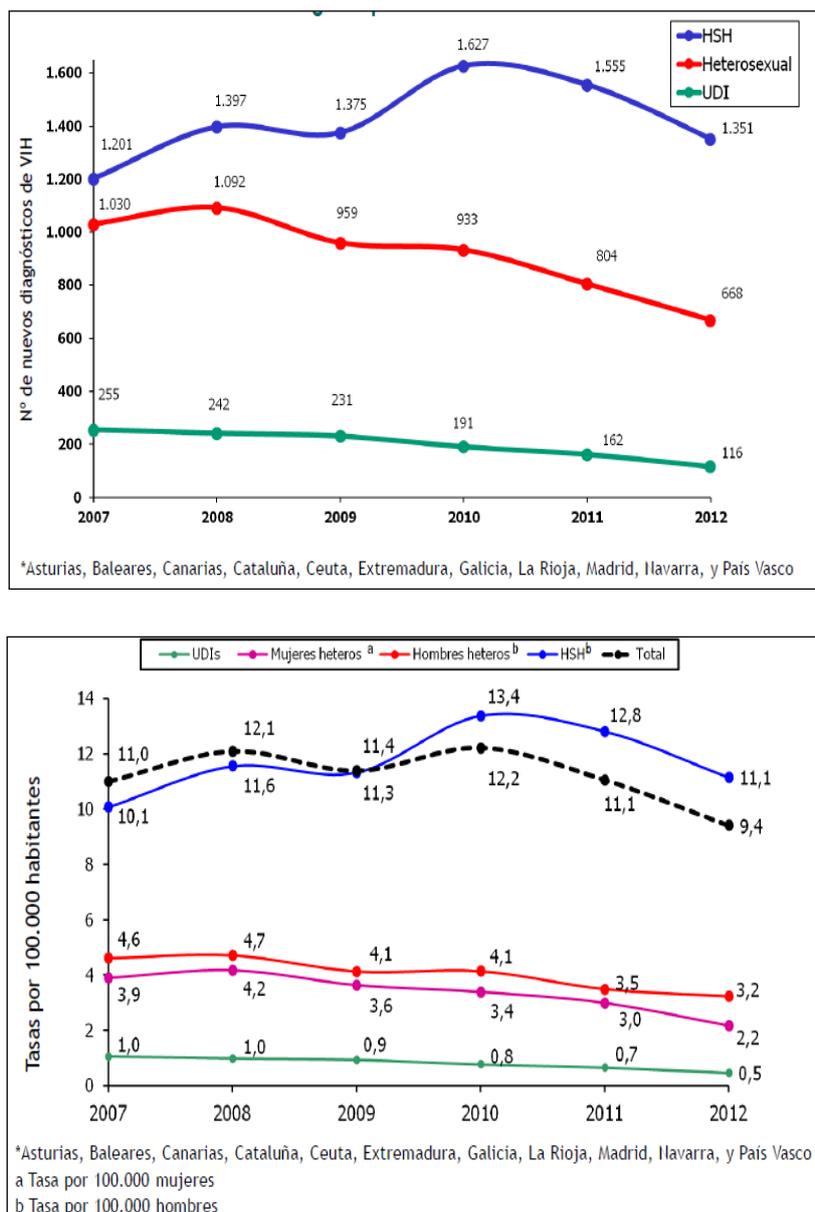


Figura 10: Nuevos diagnósticos (arriba) y tasas (abajo) de VIH. España. Distribución por año y categoría de transmisión. (Datos de 9 CCAA*). Período 2007-2012. Datos no corregidos por retraso en notificación. Fuente: ISCIII y Ministerio de Sanidad, 2013.

Aunque las tasas de contagio se hayan ido reduciendo en los últimos años, el VIH sigue siendo un problema de salud pública de primera magnitud al que hay que hacer frente. Se calcula que cada año en España se producen entre 2.500 y 3.500 nuevas infecciones, y la prevalencia estimada estaría en torno a 3 infecciones por 1.000 habitantes, con unas tasas mayores entre los hombres y los residentes en medios urbanos.

En el año 2012 se notificaron 3.210 nuevos diagnósticos de infección por VIH en nuestro país, lo que supone una tasa de 8,5/100.000 habitantes (Tabla 2 y 3). El 85% fueron hombres, y la mediana de edad fue de 36 años (Fig. 11). La transmisión entre HSH fue la más frecuente, representando el 51%, seguida de la heterosexual, 31%, y de los UDI que representaron el 5%. El 35% de los nuevos diagnósticos se realizó en personas originarias de otros países (Fig. 12), y el 48% del global de los nuevos diagnósticos presentaron diagnóstico tardío (40).

	N	%	Tasa/100.000
Sexo			
Hombre	2.713	84,5	14,6 *
Mujer	497	15,5	2,6 †
Grupo de edad			
<19 años	45	1,4	0,6
20-24 años	293	9,1	15,2
25-29 años	498	15,5	20,9
30-34 años	635	19,8	20,9
35-49 años	1.344	41,9	14,4
50 o más años	395	12,3	2,9
Modo de transmisión			
HSH	1.641	51,1	8,8 *
UDI	166	5,2	0,4 ‡
Hombre heterosexual	558	17,4	3,0 *
Mujer heterosexual	424	13,2	2,2 †
Otros	14	0,4	
Desc./N.C.	407	12,7	
Total	3.210	100	8,5 §

*Datos no corregidos por retraso en la notificación. Datos de 18 CCAA

* Tasa por 100.000 hombres

† Tasa por 100.000 mujeres

‡ Tasa por 100.000 habitantes

§ Tasa por 100.000 habitantes

Tabla 2: Nuevos diagnósticos de VIH. Año 2012*. Número de casos, porcentaje y tasas por sexo, edad y modo de transmisión. Fuente: ISCIII y Ministerio de Sanidad, 2013.

INTRODUCCIÓN

Población de las CCAA participantes	Año de diagnóstico de VIH									
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
BALEARES	919.047	944.886	971.779	998.054	1.028.635	1.058.668	1.074.950	1.080.074	1.092.512	1.097.347
CANARIAS	1.844.117	1.886.739	1.931.046	1.972.686	2.019.299	2.061.499	2.085.980	2.092.441	2.107.034	2.120.956
CATALUÑA	6.565.154	6.710.823	6.860.191	6.999.900	7.166.031	7.270.468	7.288.070	7.321.107	7.303.130	7.289.800
CEUTA	71.414	71.405	71.383	71.539	71.797	72.353	72.598	75.416	76.643	77.327
EXTREMADURA	1.063.753	1.067.415	1.070.065	1.072.521	1.076.695	1.079.725	1.081.007	1.082.409	1.083.111	1.081.817
NAVARRA	568.823	576.837	584.457	591.859	600.646	610.384	616.897	620.671	622.789	623.506
PAIS VASCO	2.091.438	2.099.136	2.108.270	2.117.990	2.130.375	2.138.453	2.134.703	2.137.940	2.127.857	2.116.897
LA RIOJA	285.227	291.351	297.566	303.278	309.360	313.772	316.343	314.740	312.717	311.566
ASTURIAS	1.060.128	1.059.588	1.058.737	1.057.897	1.058.743	1.059.089	1.057.144	1.057.130	1.054.550	1.049.219
GALICIA	.	2.709.098	2.715.361	2.720.369	2.728.772	2.738.098	2.737.033	2.736.570	2.731.981	2.720.470
MADRID	6.112.078	6.245.883	6.300.459	6.358.587	6.371.565	6.406.527
ARAGÓN	1.306.631	1.318.919	1.313.156	1.315.521	1.311.924
MELILLA	69.347	70.447	73.821	75.064	77.842
CASTILLA LA MANCHA	2.001.643	2.037.756	2.039.497	2.045.441	2.043.340
CASTILLA Y LEÓN	2.510.631	2.494.991	2.483.833	2.468.499
CANTABRIA	577.882	579.059	578.289	577.995
MURCIA	1.452.151	1.465.807	1.471.402	1.477.512
COM. VALENCIANA	5.011.407
Suma población CCAA participantes	14.469.101	17.417.278	17.668.855	17.906.093	24.302.431	28.026.013	32.732.970	32.843.416	32.853.439	37.863.951
Número de casos notificados	1.422	1.678	1.638	1.765	2.671	3.188	3.340	3.575	3.244	3.210
Tasa por 100.000 habitantes	9,8	9,6	9,3	9,9	11,0	11,4	10,2	10,9	9,9	8,5

Tabla 3: Nuevos diagnóstico de Infección por VIH: número de casos y tasa por millón de habitantes. Datos de 18 CCAA. Años 2003-2012. Datos no corregidos por retraso en la notificación. Fuente: ISCIII y Ministerio de Sanidad, 2013.

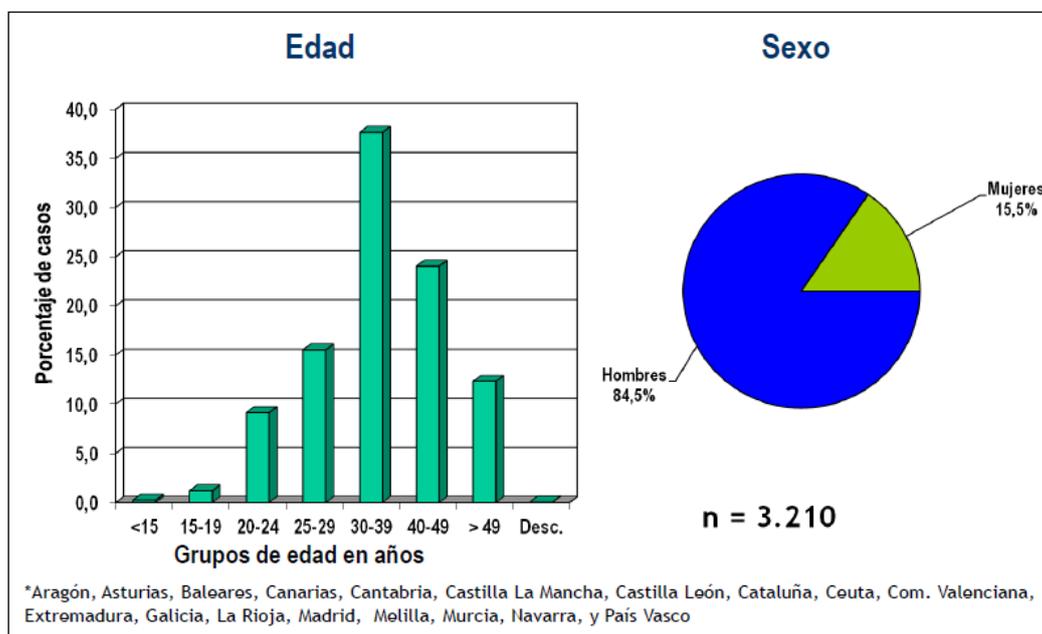


Figura 11: Nuevos diagnósticos de VIH. Distribución por edad y sexo. España*, año 2012. Fuente: ISCIII y Ministerio de Sanidad, 2013.

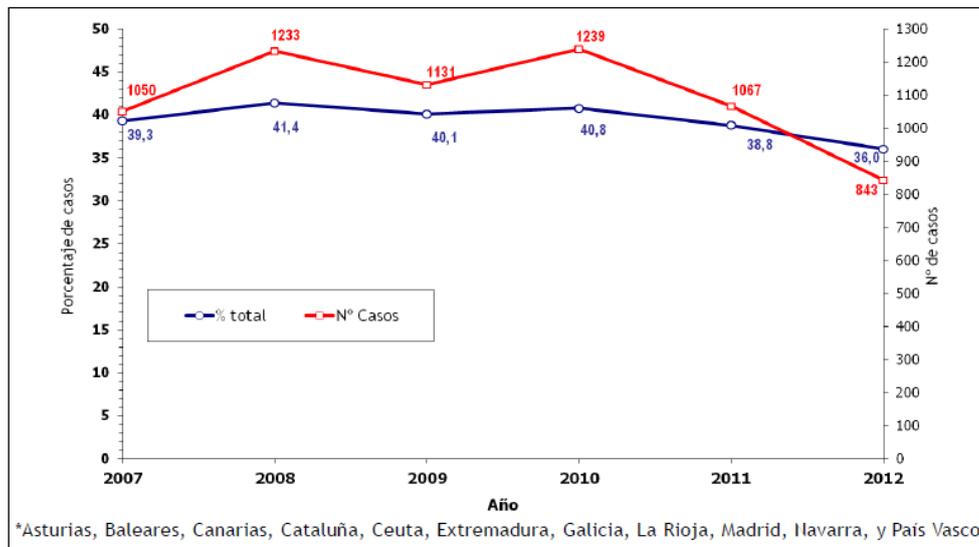


Figura 12: Número y porcentaje de nuevos diagnósticos de VIH en España en personas de otros países de origen. 2007-2012. Datos no corregidos por retraso en la notificación. Fuente: ISCIII y Ministerio de Sanidad, 2013.

Comparando el último año (2012) con el período 2007-2012, se aprecian diferentes tendencias en la incidencia de nuevos diagnósticos de infección por VIH según mecanismo de transmisión: en UDI las tasas descienden (1/100.000 habitantes en 2007 frente a 0,5 en 2012), en la transmisión heterosexual tienden a estabilizarse, sobre todo teniendo en cuenta el retraso en la notificación, y aumentan claramente en HSH (10,1/100.000 en 2007 frente a 11,1 en 2012) aunque las cifras podrían estar estabilizándose en niveles altos (Fig. 13). Como resultado de estas tendencias contradictorias, las tasas globales se encuentran bastante estables. Al inicio del periodo el porcentaje de extranjeros permanecía estable, si bien a partir de 2010 ha ido en descenso (Fig.14). El diagnóstico tardío desciende levemente en el conjunto de datos, desde el 50% en el año 2007, hasta el 47% en 2012, aunque la diferencia no es significativa (40).

INTRODUCCIÓN

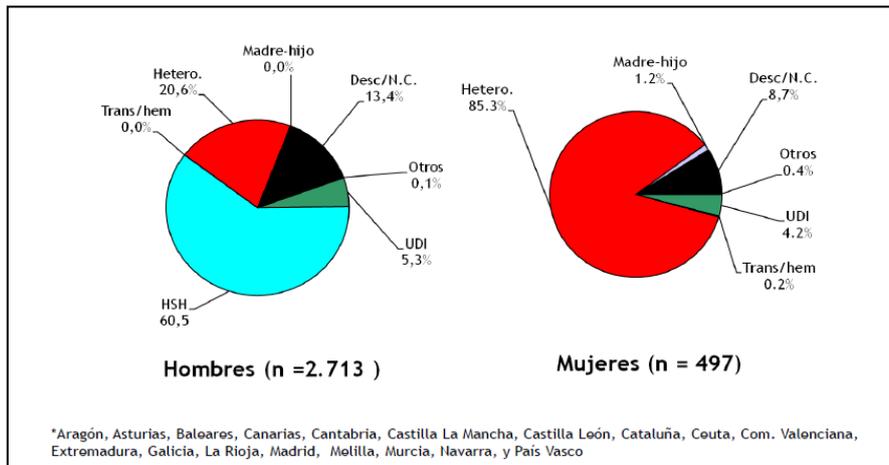


Figura 13: Nuevos diagnósticos de VIH. Categoría de transmisión y sexo. España*, año 2012. Fuente: ISCIII y Ministerio de Sanidad, 2013.

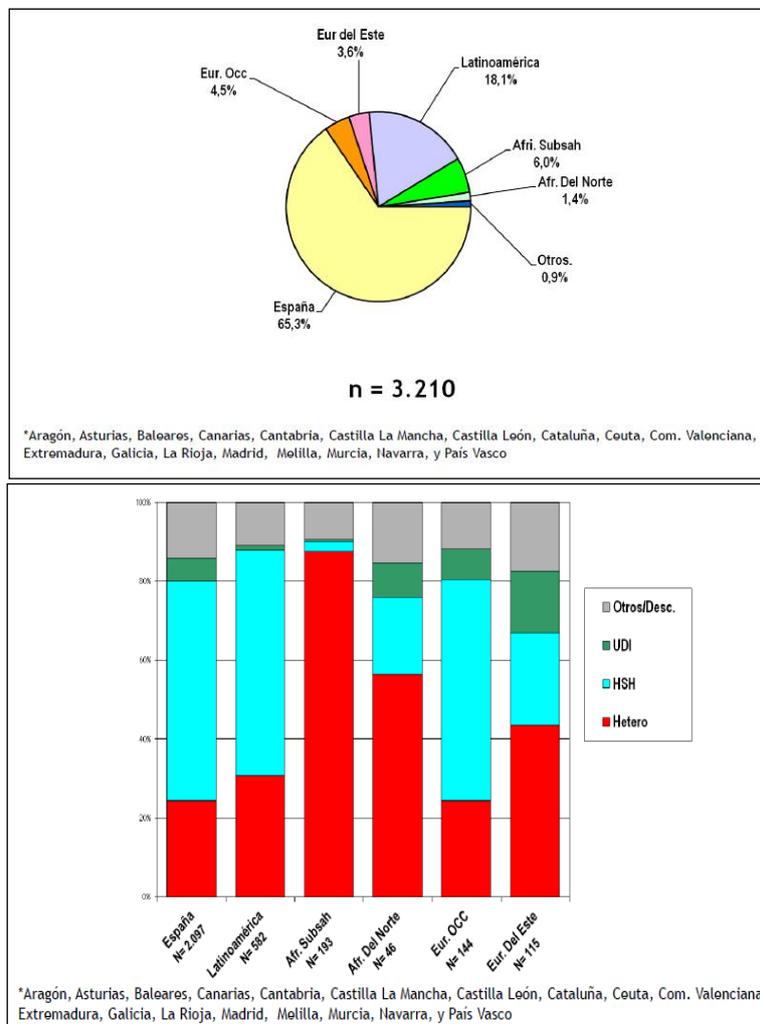


Figura 14: Nuevos diagnósticos de VIH. Zona de origen (arriba); Distribución por categorías de transmisión según origen (abajo). España*, año 2012. Fuente: ISCIII y Ministerio de Sanidad, 2013.

De los nuevos casos, un 45-50% son diagnósticos tardíos (DT) definidos como $CD4 < 350/\mu l$, presentándose un 30% como enfermedad avanzada (EA) definida como $CD4 < 200/\mu l$. En 2011, el 87% de los nuevos diagnósticos disponían de información sobre la primera determinación de linfocitos CD4 realizada tras el diagnóstico. La mediana de CD4 fue de 373 (RIQ 163-567), el porcentaje de EA fue del 29,1%, y el de DT 46,5%. Al analizar la evolución del porcentaje de DT a lo largo del periodo se observa una tendencia descendente, desde el 50% en el año 2007 al 45% en 2011, en el conjunto de datos. Sin embargo, si se disgregan los datos por categoría de transmisión, tal descenso únicamente es evidente en el grupo de HSH, entre los que va del 41% en 2007 al 37% en 2011. Este dato es importante ya que se ha demostrado que el retraso del diagnóstico condiciona una peor evolución clínica, y un mayor gasto sanitario (41). Además, se estima que hasta un 30% de los pacientes infectados por VIH desconoce su infección. Esto conlleva un impacto negativo a 3 niveles: clínico, por la mayor morbilidad del paciente; de utilización de recursos; y epidemiológico (42).

4.2 Registro Nacional de casos de SIDA

En el año 2012 se notificaron 777 casos, que tras corregir por retraso en la notificación, se estima serán 1.021. El 77% eran varones, y la mediana de edad fue de 43 años (Fig. 15). En cuanto a la forma de contagio, el 35% del total fue contagio heterosexual, los HSH representaron el 31% y los UDI el 24%.

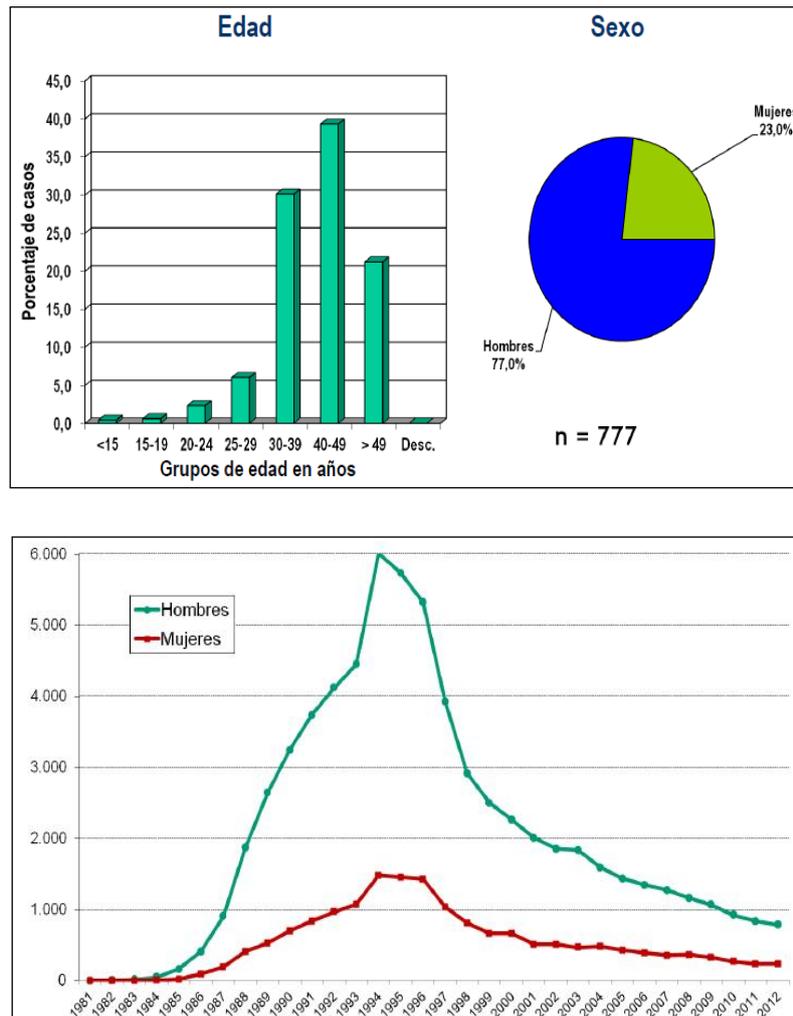


Figura 15: Casos de SIDA diagnosticados en España (arriba) e incidencia (abajo), en 2012. Distribución por edad y sexo. Fuente: ISCIII y Ministerio de Sanidad, 2013.

Respecto a la tendencia, desde el inicio de la epidemia en España se han notificado un total de 83.171 casos de SIDA. Con respecto a 2011, los casos descendieron un 5% en 2012, principalmente por el descenso continuado en la transmisión de UDI (16%) (Fig. 16). La proporción de casos de SIDA en extranjeros ha ido en ascenso progresivo desde 1998 hasta alcanzar el 31% en 2012. En el último quinquenio, la tuberculosis de cualquier localización siguió siendo la enfermedad indicadora de SIDA más frecuente, afectando al 26% de los casos, seguida de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (24%) y la candidiasis esofágica (13%).

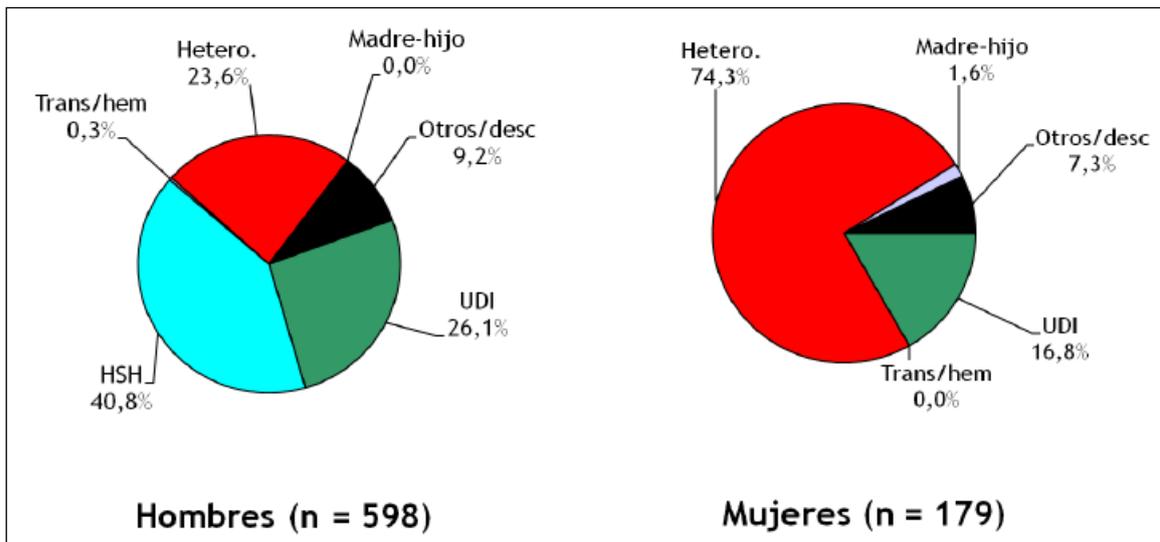


Figura 16: Casos de SIDA diagnosticados en España en 2012. Distribución por categorías de transmisión por sexo. Fuente: ISCIII y Ministerio de Sanidad, 2013.

Para resumir, podríamos concluir que:

- Las tasas de nuevos diagnósticos de VIH en España son similares a las de otros países de Europa Occidental, aunque superiores a la media del conjunto de la UE.
- La vía de transmisión predominante es la vía sexual.
- La transmisión en HSH es ya la categoría mayoritaria, y su influencia crece año tras año.
- Las personas cuyo país de origen no es España, suponen una parte relevante de los nuevos diagnósticos, aunque su peso parece descender desde el año 2010.
- El diagnóstico tardío es realmente importante y no disminuye.
- Aunque algo ralentizada en los últimos años, continúa la tendencia descendente de los nuevos casos de SIDA iniciada tras la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad a mediados de la década de 1990.

4.3 VIH en la Comunidad de Madrid

El peso poblacional de la Comunidad de Madrid (CM) dentro del conjunto del Estado, ha ido en aumento en los últimos años. Actualmente representa cerca del 14% de la población de España. La distribución por edades de la CM muestra los resultados de una dinámica demográfica caracterizada en las últimas décadas por fuertes cambios, destacando el gran peso relativo de las edades adultas jóvenes. El 44,4% de la población de la región tiene entre 16-40 años. Las proyecciones de población para el año 2017 realizadas por el Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid, muestran que se espera una recuperación de la población infantil menor de 15 años, una reducción de la población joven entre los 15-30 años, un crecimiento significativo de los adultos entre 40-60 años, y un incremento sustancial de la población anciana. Así la proporción de personas mayores de 60 años llegará al 21,5% del total. Estos datos son de gran relevancia teniendo en cuenta que la prevalencia e incidencia de la infección por VIH está mayoritariamente distribuida en ese rango tanto a nivel de la CM como a nivel nacional.

La vigilancia de la infección por VIH en la comunidad de Madrid se regula a través del Decreto 184/1996 de 19 de diciembre por el que se crea la Red de Vigilancia Epidemiológica de la Comunidad de Madrid (BOCM de 3 de enero de 1997); y de la Orden 372/2010 de 15 de julio por la que se modifica el sistema de notificación de enfermedades de declaración obligatoria por infección por el VIH (BOCM de 5 de agosto de 2010). La información epidemiológica sobre el VIH/SIDA recogida en la CM comprende: vigilancia de la infección por VIH, vigilancia de casos de SIDA, mortalidad en personas con infección por VIH, vigilancia de la transmisión vertical y registro de inoculaciones accidentales en personal sanitario con material potencialmente contaminado por VIH. A partir de 2007 este registro forma parte del Sistema de Vigilancia de accidentes biológicos en personal de centros sanitarios, dentro de la aplicación NOTAB (Notificación de Accidentes Biológicos), gestionada por el Servicio de Salud Laboral de la D.G. de Ordenación e Inspección. Previamente estuvo integrado en el Registro Regional de VIH/SIDA. En agosto de 2010 se publicó la Orden 372/2010 de 15 de julio de 2010 que regula la notificación de nuevos diagnósticos de VIH. Desde el Servicio de Epidemiología se recogen todos aquellos nuevos diagnósticos desde enero de 2007 (39).

Hasta el 31 de diciembre de 2012 se han notificado 6.417 nuevos diagnósticos. La tasa de incidencia para este período es de 16,8 diagnósticos de infección por VIH por 100.000 habitantes (en 2011 fue de 17,4 y en 2012 ha descendido a 14,1). Un 17,6%, que corresponde a 1.128 pacientes, han desarrollado enfermedades diagnósticas de SIDA. En este período han fallecido 204 pacientes (3,2%).

El 83,7% de los diagnósticos son hombres, con una tasa de incidencia de 29,1 por 100.000 en hombres y de 5,3 por 100.000 en mujeres. Durante este periodo se observa que el porcentaje de infecciones diagnosticadas en hombres aumenta respecto al de mujeres, y la incidencia en hombres también es más alta en los últimos años (Fig. 17). La media de edad global al diagnóstico es de 35,3 años (DE: 10,6), siendo en hombres 35,4 (DE: 10,5) y en mujeres 34,9 (DE: 11,4). El 68,2% tenían entre 20 y 39 años al ser diagnosticados, destacando que en las mujeres el 2,7% tenían entre 13-19 años mientras que en este grupo el porcentaje de hombres era menor (1,3%). El mecanismo de transmisión más frecuente fueron las relaciones sexuales sin protección (94,9%). El grupo de HSH representa el 65,7%, mientras que las relaciones heterosexuales el 29,2%. Tan solo hubo un 4,5% de UDI, mientras que en el 5,5% de los diagnósticos no consta el mecanismo y en el 1,2% éste es desconocido.

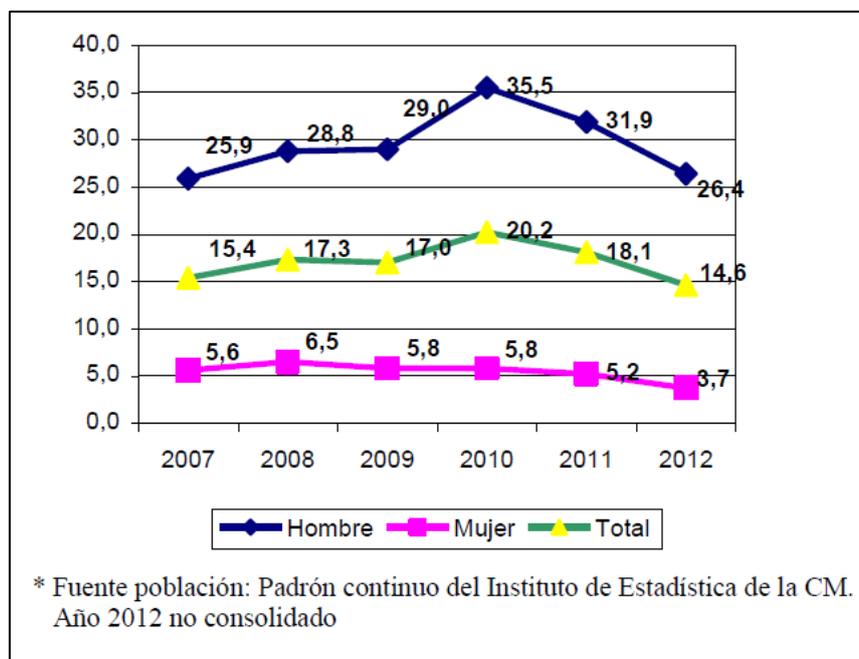


Figura 17: Distribución por año de diagnóstico y sexo (Tasas de incidencia por 100.000 habitantes). Período 2007-2012. Fuente: Boletín Epidemiológico CM, 2014.

En este periodo ha habido 27 transmisiones verticales y 8 a través de transfusiones.

El 46,5% (2.987) de los nuevos diagnósticos ha nacido fuera de España, con una tasa de incidencia de 41,2 diagnósticos por 100.000, mientras que la tasa de incidencia de personas nacida en España es de 11,1 diagnósticos por 100.000. Los lugares más frecuentes de nacimiento son América Latina (60,9%) seguida de África subsahariana (18,9%). El 75,4% de estos son hombres, mientras que de los nuevos diagnósticos en personas nacidas en España, el 90,9% son hombres. Por tanto, la incidencia en la CM

es mayor en extranjeros y en hombres. La media de edad al diagnóstico es de 33 años en mujeres foráneas y de 34 años en hombres no nacidos en España, mientras que en autóctonos es algo superior (38 en mujeres y 36 hombres). En foráneos, los grupos de edad más frecuentes al diagnóstico son 30-39 años en hombres (42,7%) y 20-29 años en mujeres (37,5%). En hombres nacidos en España el grupo de edad más frecuente es 30-39 años (35,3%), mientras que en mujeres es mayor (40-49 años).

Dentro de los hombres nacidos en España, el 76,9% de los nuevos diagnósticos son HSH, mientras que en hombres foráneos este porcentaje es menor (68,1%). En mujeres nacidas en España el 77% de las nuevas infecciones son por transmisión heterosexual, y 12,5% en UDI, mientras que en foráneas el 96,6% son heterosexuales.

Del total de nuevos diagnósticos, en 5.449 (85%) constaba la cifra de linfocitos CD4. En este periodo se notificaron 78 infecciones agudas/recientes (menos de 6 meses). La mediana de linfocitos CD4 en este periodo es de 374 células/mcl (RIC: 178-583), con tendencia a un aumento en los últimos años. El 27,5% de los nuevos diagnósticos presentaba enfermedad avanzada, el 45,8% menos de 350 CD4 y el 65% menos de 500 CD4, si bien estos porcentajes van disminuyendo a lo largo de los años. El retraso en el diagnóstico es mayor en foráneos y en mujeres, y tanto en foráneos como en autóctonos cuando la edad es más avanzada. También es mayor cuando la transmisión se produce vía heterosexual y en UDI, siendo bastante menor en HSH.

En la CM se han diagnosticado 21.964 casos de SIDA notificados desde el año 1982. Han fallecido 13.075, mientras que el total de muertes por infección por VIH ha sido 16.686. En el año 2011 se diagnosticaron 299 casos y en el 2012 se diagnosticaron 238 casos (datos del 2012 no consolidados) (39).

5. Importancia del diagnóstico precoz

Según estimaciones del Plan Nacional sobre SIDA del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, aproximadamente el 30% de los infectados por VIH en España no lo sabe, porque no se ha realizado la prueba. Una gran parte de las nuevas transmisiones puede atribuirse a que un porcentaje importante de las personas infectadas no están diagnosticadas y por tanto no reciben tratamiento. Por esto debemos evitar las elevadas tasas de retraso diagnóstico y promocionar la realización de la prueba del VIH.

En Estados Unidos, donde se han hecho varios estudios para determinar el grupo poblacional sin diagnosticar, se han encontrado cifras muy variables (rango 21%-44%) dependiendo del año, grupo de población y metodología (43) (44). Según sus datos, la

tasa de transmisión de la infección en pacientes que desconocen su estado de VIH positivo es tres veces y medio superior a la que tienen los que conocen su situación de infección (43) (45).

En el contexto de la Región Europea de la Organización Mundial de la Salud (OMS), incluyendo la Unión Europea (UE), la información existente sobre la magnitud de este problema es escasa. Parece que para el conjunto de la UE la prevalencia de infección oculta se situaría también en torno al 30% con un rango que iría desde el 15% (Noruega) hasta más del 50% (Polonia). En el resto de países que forman la Región Europea de la OMS, excluyendo la UE, la fracción de población no diagnosticada podría alcanzar el 65% (46). Sin embargo, hay autores que opinan que hasta el 50-60% de las personas infectadas por VIH en Europa están sin diagnosticar y de éstas, el 30% pertenecen a Europa Occidental y el 70% restante a Europa del Este (47).

La existencia de una elevada proporción de personas cuya infección no está diagnosticada tiene implicaciones muy negativas tanto para la propagación de la epidemia como para la evolución clínica de los propios afectados. Además, se sabe que uno de cada dos nuevos diagnósticos realizados en España es en personas que ya deberían estar en tratamiento, y por tanto haber sido diagnosticadas tiempo atrás, y algo parecido ocurre en los países de nuestro entorno. Este hecho hace que la promoción del diagnóstico precoz sea una de las estrategias prioritarias de los programas de prevención y asistencia a esta infección, en los países desarrollados. El diagnóstico en estadios tempranos de la enfermedad es fundamental para mejorar la calidad de vida e incrementar la supervivencia de nuestros pacientes. También es clave para conseguir el control de la epidemia.

La promoción de la prueba del VIH y el diagnóstico precoz constituyen uno de los diez objetivos prioritarios del vigente “Plan Multisectorial frente a la infección por el VIH y el SIDA 2008-2012 en España” y del “Action Plan on HIV/AIDS in the EU and neighbouring countries: 2014-2016”. No obstante, es necesario diseñar las estrategias para llevar a cabo dicho objetivo. En nuestro país, la prueba del VIH está disponible de forma gratuita en todos los niveles de la sanidad pública. Además, en algunas ciudades existen centros especializados que ofrecen la posibilidad de realizar una prueba rápida de forma anónima, obteniendo el resultado al momento, si bien el diagnóstico debe confirmarse siempre mediante ELISA y Western Blot (WB) ante la posibilidad de falsos positivos. Aproximadamente cuatro de cada diez españoles se han realizado alguna vez la prueba de VIH, por lo que aún hay mucho margen de mejora según estos datos.

INTRODUCCIÓN

En nuestro país, la influencia del gobierno en las políticas de prevención frente al VIH y al SIDA, se plasman a través de la Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA, mediante un trabajo de coordinación, supervisión y apoyo, que centra sus estrategias a través de Planes Multisectoriales consensuados. La prevención en España se asienta sobre los siguientes aspectos:

- Coordinación Autonómica y Multisectorial: realizan Planes Conjuntos de Trabajo en base a las áreas prioritarias consensuadas y aprobadas en la Comisión Nacional de Coordinación y Seguimiento de Programas de Prevención del SIDA.
- Programa de ayudas económicas a entidades sin ánimo de lucro de ámbito estatal: posee dos líneas de financiación que son la Secretaria General de Política Social y Consumo, y la Secretaría General de Sanidad.
- Intervenciones específicas y prioritarias en base a los datos epidemiológicos.

Es de vital importancia para una adecuada prevención realizar campañas que lleguen a la población general, y sobre todo que sean accesibles a los subgrupos de mayor riesgo como: HSH, UDI, personas que ejercen la prostitución y sus clientes, inmigrantes, jóvenes y adolescentes, mujeres (por considerarse más vulnerables a la infección) y prisiones. Para ello es necesario favorecer el autocuidado y la concienciación ciudadana, un sistema educativo que contemple conocimientos sobre el VIH o promocionar redes sociales de apoyo a personas que conviven con el VIH entre otras medidas. En el medio sanitario, las intervenciones sobre prevención se deben centrar en la sensibilización de los profesionales sanitarios y su implicación en la promoción de conductas de riesgo más seguras, así como ofertar de forma rutinaria la prueba serológica para el diagnóstico de VIH. A pesar de todas las facilidades, en la práctica clínica habitual en nuestro país, es escasa la oferta de pruebas diagnósticas a los pacientes, quizá por el poco tiempo del que se dispone o por la falta de costumbre a la hora de interrogar sobre prácticas de riesgo. Lo mismo ocurre en otros países, aunque parece que a pesar de seguir sin ser la situación adecuada, el número de visitas sin realizar la prueba de VIH, desciende con el tiempo (Fig.18) (48). Las consecuencias de todo esto son una pérdida clara de oportunidades para el diagnóstico, y sobre todo, de realizarlo en estadios precoces de la infección. Es extremadamente importante establecer programas de formación básica para aquellos profesionales que se encuentren en el primer escalón de contacto con el paciente. En España principalmente sería el caso de los médicos de atención primaria (49).

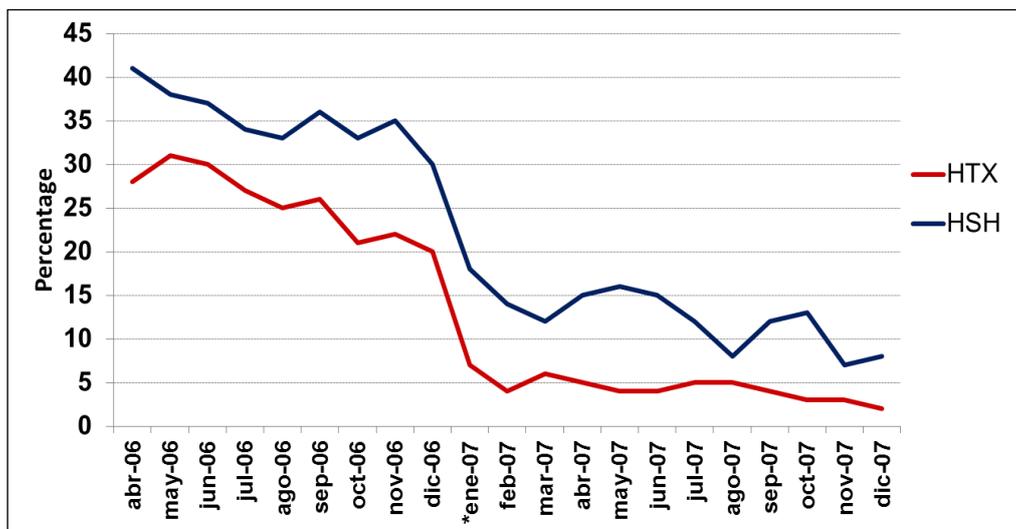


Figura 18: Proporción de visitas sin realizar la prueba del VIH entre Heterosexuales y HSH (2006-2007) (48)(Adaptado de T.Heijman, 2008).

La prevención de la transmisión vertical, así como el consejo a las parejas en edad reproductiva son otras intervenciones necesarias en el ámbito de prevención. Igualmente, la transmisión en el ámbito laboral puede disminuirse mediante la formación e información de los trabajadores sanitarios y la profilaxis post-exposición.

Actualmente en Europa existen políticas de diagnóstico precoz, que son diferentes en cada país. Se han realizado estudios con la colaboración de diferentes países, pero no se ha llegado a un consenso de criterios en cuanto a las estrategias a seguir para conseguir un diagnóstico precoz de la infección (50).

El estigma de la enfermedad, el temor a ser reconocidos como VIH-positivos, la cultura, barrera idiomática o la falta de información sobre servicios de salud, son algunos de los motivos por los que las personas, y sobre todo los inmigrantes Africanos, acuden tarde a realizarse la prueba de VIH, y por tanto la gran mayoría se diagnostican de forma tardía, a pesar de existir conciencia de la enfermedad (51). Por otro lado, ciertos colectivos como los heterosexuales o las personas mayores, no se perciben ni son percibidos muchas veces por ellos mismo como grupos de riesgo, por lo que se pierden también oportunidades de diagnóstico.

5.1 Retraso en el Diagnóstico

Para entender estos conceptos es necesario definirlos. ¿Qué se considera un diagnóstico tardío? Según el grupo de trabajo europeo “HIV in Europe: Working together for optimal testing and earlier care”:

- **Presentador tardío:** es aquel paciente que al diagnóstico tiene un recuento de CD4 menor de 350 cel/mcl o una enfermedad relacionada con el VIH.
- **Enfermedad avanzada (EA):** recuento de CD4 menor de 200 cels/mcl o con diagnóstico de SIDA independientemente de la cifra de CD4.

No obstante, la falta de consenso en su definición es el primer problema que se nos plantea. En la literatura científica se pueden encontrar más de veinte definiciones, y estas variaciones en la definición pueden conllevar diferencias importantes al estimar su incidencia (52) (53) (54). Algunas definiciones emplean el estado inmunológico en el momento del diagnóstico (cifra de linfocitos CD4), considerando el DT con cifras por debajo de 350 cel/mcl (55) o por debajo de 200 cel/mcl (56) o incluso por debajo de 50 cel/mcl (57). Otras se basan en categorías clínicas, considerándose tardío si el diagnóstico de la infección se realiza coincidiendo con el diagnóstico de un evento SIDA, o si éste aparece a los seis-doce meses del diagnóstico. Hay definiciones que utilizan una combinación del estado inmunológico y las características clínicas.

El DT supone un importante problema de salud pública tanto en España como en Europa, ya que incrementa los niveles de morbimortalidad de los pacientes afectados y el riesgo de sufrir eventos definitorios de SIDA, puesto que los pacientes que inician el TAR con un menor número de CD4 tardan más en recuperar la inmunidad (58) (59). Existen estudios que demuestran diferencias en la recuperación de los niveles de CD4 en función de la cifra nadir, y por debajo de 350 células/mcl se considera aún más complicado (60). Un estudio estadounidense concluyó que los pacientes con recuento basal de CD4 >350 células/mcl se acercaron a los de las personas de referencia no infectadas, mientras que aquellos con <350 células/mcl al inicio del TAR, en general no recuperaron la inmunidad normal y esta diferencia era mayor aun cuando los pacientes presentaban menos de 200 células/mcl (61). El seguimiento de estudio se realizó durante 3 años de TAR. Existen por el contrario otros estudios que sugieren que la recuperación inmunológica de los pacientes con un nadir muy bajo, es similar a la de aquellos pacientes que comienzan el TAR con mejores niveles de CD4, aunque en un tiempo más largo (62) (63).

Además el DT aumenta también los índices de contagio y por tanto la diseminación de la epidemia, y el coste para los sistemas sanitarios (64) (65). Un estudio canadiense publicado en 2004 y 2008 encontró que el coste medio anual del cuidado y tratamiento de pacientes diagnosticados de infección por VIH con cifras de CD4 <200 cel/mcl en el año tras el diagnóstico, fue al menos dos veces mayor que en aquellos con cifras mayores al diagnóstico (64) (65). Principalmente esto era debido al aumento en el número de ingresos con el gasto que cada uno de ellos genera, y al coste del TAR, que muchas veces al inicio era innecesario. Estos datos, ponen de manifiesto el beneficio económico que se obtendría con un diagnóstico previo a una caída significativa de los CD4. Existen estudios que han investigado el coste-efectividad del cribado de VIH en personal sanitario, demostrando ser similar a otros programas de cribado o intervenciones médicas universalmente aceptadas, a pesar de una baja prevalencia de VIH en este grupo de personas (66) (67).

Respecto a la respuesta al TAR, también se ha demostrado que es peor cuanto menor sea el número de linfocitos CD4 al inicio del mismo, y el riesgo de efectos secundarios como la lipodistrofia (68), la pancreatitis (69), la neuropatía (didanosina) (70) o la anemia (zidovudina) (71), también aumenta en aquellos pacientes con CD4 más bajos. Todo esto influye negativamente en la adherencia al tratamiento. Diferentes estudios han encontrado que la progresión a SIDA y el menor número de CD4, son mayores predictores de toxicidad que el tipo de terapia antirretroviral en sí misma (69) (70) (72).

El DT es una realidad en nuestro país, y es necesario implementar medidas viables encaminadas a reducir este hecho debido al cuádruple impacto negativo anteriormente mencionado (41).

5.2 Diagnóstico Tardío en los Nuevos Diagnósticos

De los nuevos casos en España, aproximadamente un 45-50% son DT definidos como CD4<350/mcl, presentándose un 30% como enfermedad avanzada definida como CD4<200/mcl. Más de la mitad de las mujeres se diagnostican de forma tardía, mientras que en los hombres el porcentaje de diagnóstico tardío no alcanza el 50% (en 2012 el 46% de los hombres tenían CD4<350 cel/mcl al diagnóstico) (Fig.19). En 2011, el 87% de los nuevos diagnósticos disponían de información sobre la primera determinación de linfocitos CD4 realizada tras el diagnóstico. La mediana de CD4 fue de 373 (RIQ 163-567). El porcentaje de EA fue del 29,1%, y el de DT 46,5%.

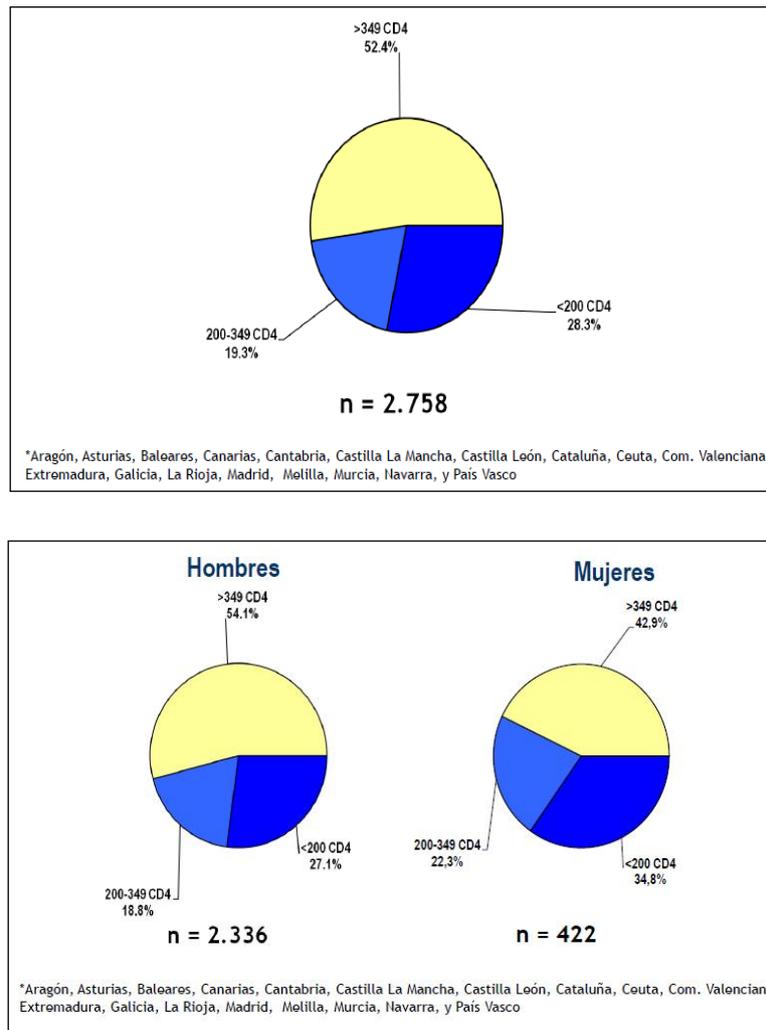


Figura 19: Nuevos diagnósticos de VIH. Diagnóstico tardío. España*, año 2012 (arriba). Distribución según sexo (abajo). Fuente: ISCIII y Ministerio de Sanidad, 2013.

El DT es más común entre los inmigrantes (52,2% de los casos frente a 48,3% en españoles), sobre todo en los procedentes de Latinoamérica y África subsahariana, ya que los factores asociados a él son más comunes en este grupo poblacional más vulnerable (Fig. 20) (73) (74).

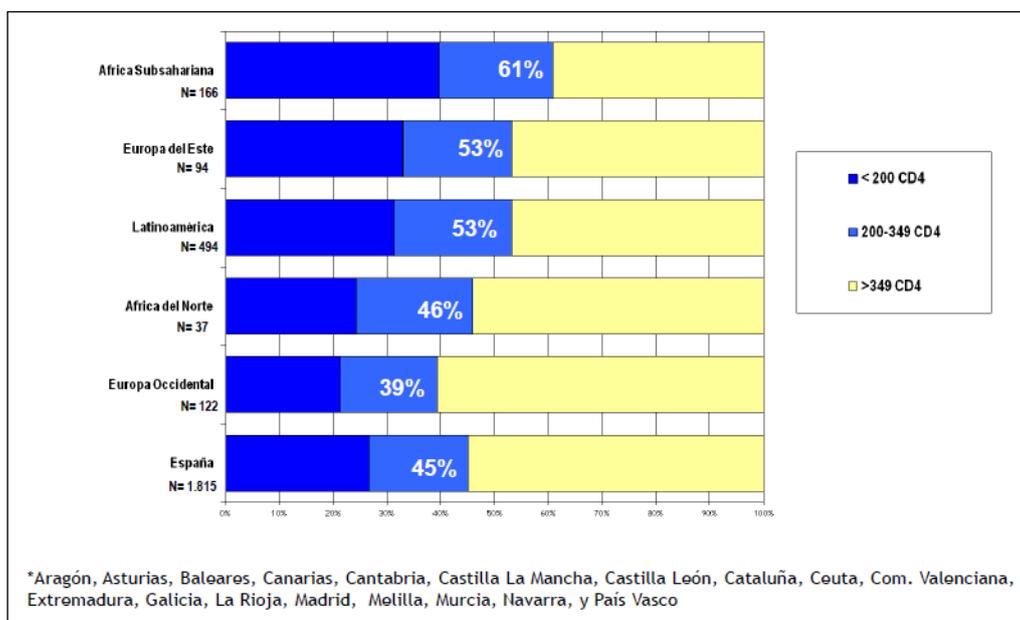


Figura 20: Nuevos diagnósticos de VIH. Diagnóstico tardío según el origen. España 2012. Fuente: ISCIII y Ministerio de Sanidad, 2013.

Al analizar la evolución del porcentaje de DT a lo largo del periodo se observa una tendencia descendente, desde el 50% en el año 2007 al 45% en 2011, en el conjunto de datos. Sin embargo, si se disgregan los datos por categoría de transmisión, las tasas se mantienen prácticamente estables (con un ligero descenso en todos los grupos poblacionales) excepto en el grupo de los HSH en el que se observa una clara disminución del 41% en 2007 al 37% en 2011 (Fig.21). Este dato es importante ya que el DT condiciona una peor evolución clínica con aumento de eventos SIDA así como de enfermedades no relacionadas con el SIDA (enfermedad cardiovascular, fracaso renal, hepatopatías, pancreatitis, infartos cerebrales) como se ha demostrado en las cohortes EuroSida y CASCADE (75), y un mayor gasto sanitario (64) (65).

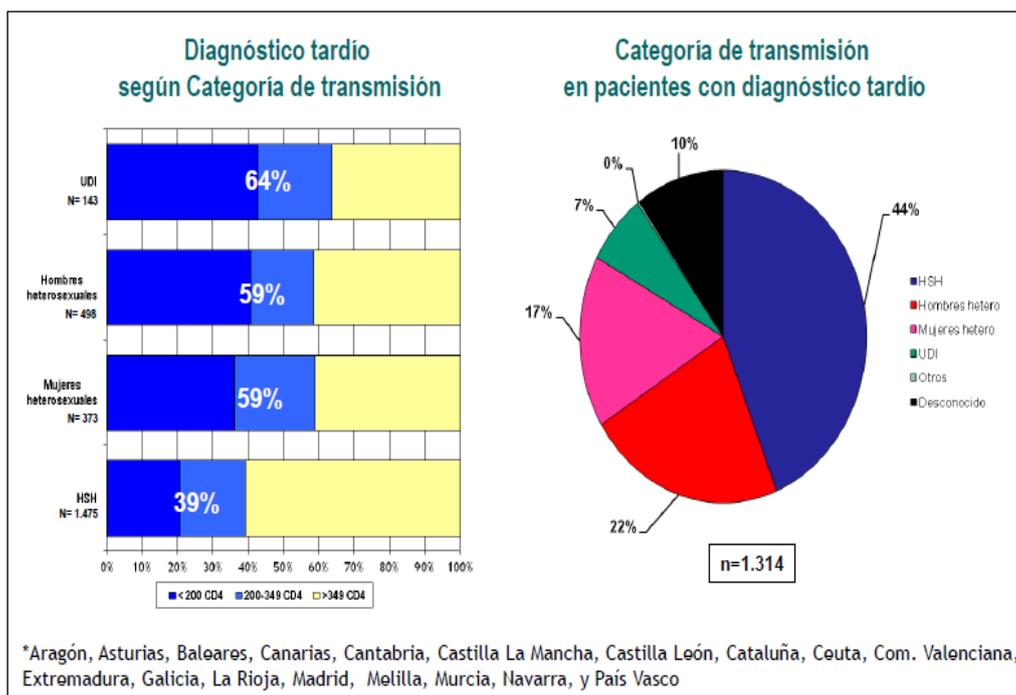
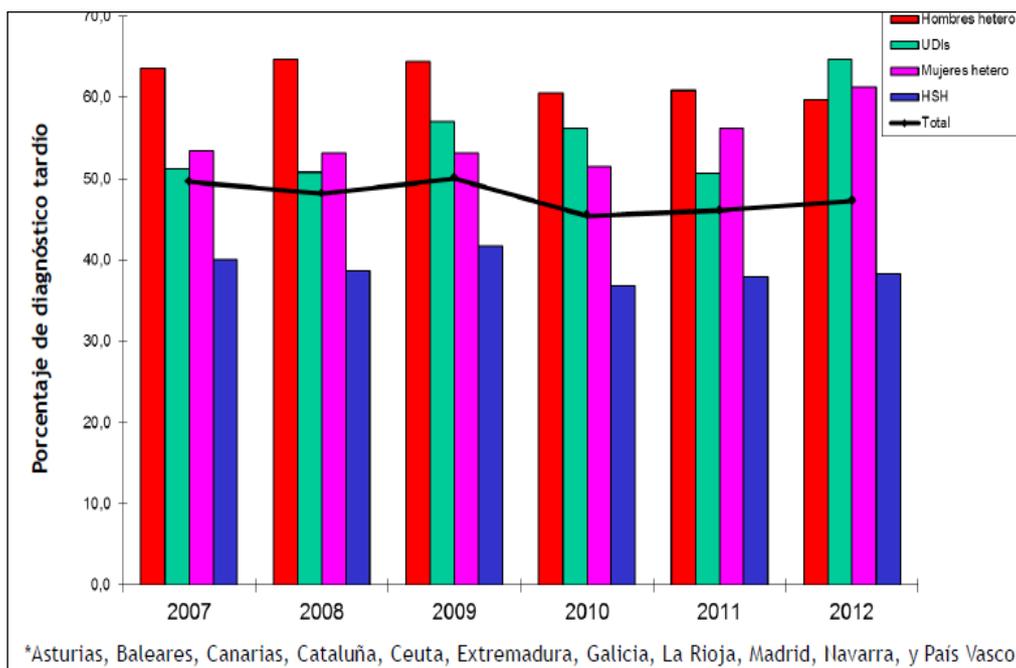


Figura 21: Nuevos diagnósticos de VIH. Diagnóstico tardío según categoría de transmisión y año de diagnóstico. España 2007-2012 (arriba). Y categoría de transmisión en pacientes con DT, España 2012 (abajo). Fuente: ISCIII y Ministerio de Sanidad, 2013.

Según diferentes estudios ingleses, los individuos infectados por VIH y diagnosticados de forma tardía, tendrían de 8-10 veces más probabilidades de morir en el año siguiente al diagnóstico, frente a aquellos no diagnosticados tardíamente. La revisión

realizada por Lucas y colaboradores en Reino Unido en el período 2004-2005, demostró que el diagnóstico tardío era un factor potencialmente remediable, implicado en un 24% de las muertes por cualquier causa y hasta en un 35,2% si se excluían las muertes no relacionadas con el VIH (76). Estudios realizados con HSH sugieren que un diagnóstico precoz podría reducir la mortalidad a corto plazo del 56 al 84%, y la mortalidad global al 32% (77) (78). En los estudios comparativos de mortalidad entre pacientes diagnosticados precozmente y aquellos con DT, ha quedado demostrado que el diagnóstico precoz reduciría la mortalidad de forma significativa (77) (56). Un DT no solo deniega al individuo un tratamiento antirretroviral óptimo, sino que también refleja la pérdida de oportunidades para intentar limitar la transmisión.

A este respecto, los ingleses publicaron un trabajo en 2008, en el que estudian una población de ciudadanos Africanos que vivían en Londres, con diagnóstico reciente de infección por VIH, sobre los que analizan los factores relacionados con la pérdida de oportunidades para el diagnóstico, así como las oportunidades para un diagnóstico más temprano (parte del estudio SONHIA "Study of newly diagnosed HIV infections among Africans in London"). El 50% de los participantes acudió tardíamente al sistema sanitario. Los factores que hicieron que los pacientes no se realizaran la prueba de VIH previamente fueron los siguientes: no considerar la posibilidad de estar infectado (69,9%), no sentirse enfermo (51,2%), miedo al resultado (28,1%), miedo al estigma asociado al VIH (28,9%), otros (33,1%). Por otra parte, los pacientes expresaron posibles factores que hubieran favorecido una realización más temprana de la prueba: "si alguien me hubiera dicho que tenía riesgo de estar infectado..." (59,1%), "si tuviera apoyo si el resultado sale positivo..." (31,2%), "si no hubiera estigma asociado al VIH..." (36,8%), "si no estuviera tan asociado al sexo..." (21,9%), "si hubiera sabido que la medicación es accesible..." (17,8%), "si hubiera sabido que puede reducir la transmisión vertical..." (11,7%), y otros (10,9%) (79).

A nivel Europeo, el 51% de los hombres y el 58% de las mujeres diagnosticadas de VIH son presentadores tardíos (<350 CD4/mcl). En España, el perfil típico es el de un varón mayor de 40 años, con bajo nivel cultural y que se ha contagiado por vía heterosexual o parenteral. No obstante, existen varios trabajos que relacionan a las mujeres con altas tasas de diagnóstico tardío, si bien la realización sistemática de la prueba del VIH durante el embarazo podría evitarlo. Datos de un estudio realizado en Croacia en el que se estudiaron las diferencias de DT entre los distintos sexos subdividiendo a los hombres en función de su condición sexual, con una n=277, mostraron que los hombres heterosexuales tenían menor probabilidad de diagnóstico tardío que las mujeres, aunque no alcanzaron la significación estadística (80).

INTRODUCCIÓN

Ya hemos comentado previamente el impacto negativo que sobre el curso clínico de la enfermedad tiene el DT. Este trabajo de la CoRis destaca el papel de la falta de control virológico en conjunción con la inmunosupresión, expresándolo en términos de mortalidad, y el papel además de la carga viral detectable (56) (Tabla 4).

	Población estudiada (n)	Incidencia de presentación tardía (%)	Muertes 2004-2006	HR para mortalidad (IC 95%)
CD4<200 cel/mm ³ antes o al 1er seguimiento durante el 1er año de diagnóstico, o SIDA antes o durante el primer año de diagnóstico	1184	35,6	28	5,98 (2,1-16,99)
CD4<200 cel/mm ³ antes o al 1er seguimiento en los 6 meses tras diagnóstico o SIDA antes o durante el primer año de diagnóstico	1749	37,3	27	5,23 (1,88-14)
Como arriba, o 1os CD4 en el año de diagnóstico entre 200-350cel/mm ³ con CV >20.000 copias/ml	1184	48,6	28	20,90 (2,27-192)

Tabla 4: Diagnósticos tardíos en CoRIS (Sobrino-Vegas P for CoRIS. Curr HIV Res 2009).

5.3 Cascada de seguimiento (continuidad en los cuidados)

La introducción del TAR en 1996 supuso un extraordinario avance en los cuidados del paciente con infección por VIH, y en la última década las continuas mejoras en el tratamiento han hecho que cada vez sea más potente, mejor tolerado, con menos efectos adversos y menos complejo. Así mismo, existen múltiples estudios que demuestran el beneficio secundario del TAR al prevenir la transmisión del VIH, por lo que se considera una estrategia clave en prevención, y es necesaria la expansión del TAR para permitir un acceso al mismo en todos los lugares del mundo (81) (82).

Para conseguir el control de la transmisión del VIH, debemos asegurar una cascada de servicios que resulte efectiva y de calidad, desde el momento inicial de la prueba diagnóstica del VIH y la remisión del paciente al sistema sanitario, hasta mantenerle con una adecuada adherencia al tratamiento que implicaría una supresión virológica. Se necesita por tanto identificar aquellos individuos infectados, y mantenerles posteriormente enganchados a los cuidados. Los diferentes escalones que componen la cascada de cuidados son los siguientes:

- Escalón 1: Infección por VIH
- Escalón 2: Diagnóstico de la infección
- Escalón 3: Reclutamiento en los cuidados
- Escalón 4: Retención en los cuidados
- Escalón 5: Indicación de TAR
- Escalón 6: Inicio de TAR
- Escalón 7: Mantenimiento de TAR
- Escalón 8: Carga viral suprimida

Por tanto, esta llamada “cascada de cuidados” en el paciente con infección por VIH se ha convertido en un punto clave sobre el cual debemos incidir y enfocar nuestros esfuerzos para conseguir los máximos beneficios del TAR para el propio paciente y la sanidad pública. Cualquier déficit individual en la continuación de cuidados, incluido un diagnóstico tardío, un seguimiento sub-óptimo o mala retención en los cuidados, o una escasa cobertura de TAR, condiciona serias barreras para alcanzar los mejores éxitos tanto individuales como colectivos. Si bien la situación actual no es la óptima, y queda aún mucho por mejorar, la tendencia en los últimos años ha sido a una mejora en la continuidad de los cuidados de los pacientes con infección por VIH, y a este respecto existen varios estudios que lo demuestran.

En enero de 2014 se publicó en “The Lancet” un estudio Canadiense de cohortes retrospectivo, desde 1996 hasta 2011, con intención de caracterizar cambios longitudinales en la cascada de cuidados (83). Los resultados se muestran a continuación.

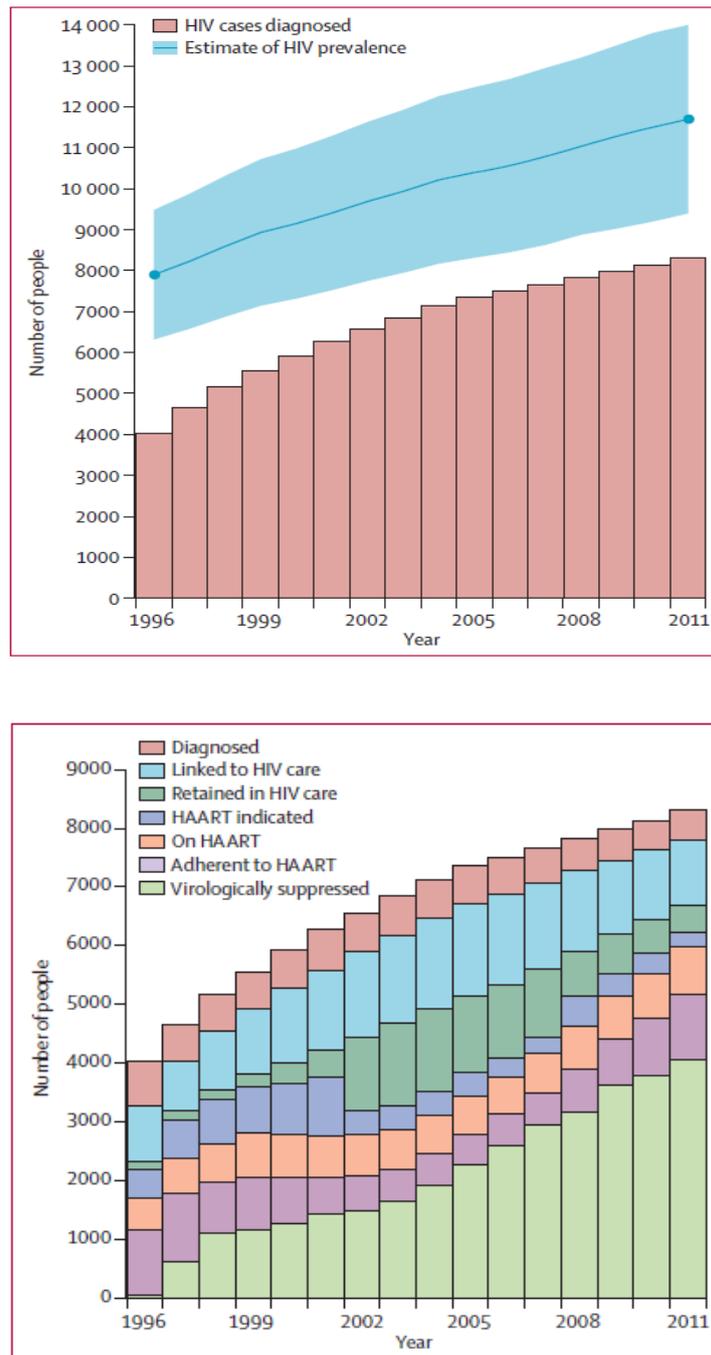


Figura 22: Prevalencia anual estimada del VIH y número de individuos diagnosticados (arriba). Cascada de cuidados (abajo); (B. Nosyk y col, 2014).

En la figura de arriba está representada la prevalencia de infección por VIH anual estimada y el número de individuos diagnosticados, mientras que en la figura de abajo está representada la cascada de cuidados. Se aprecia claramente un incremento en los cuidados con el tiempo, y sobre todo en los últimos escalones (adherencia al tratamiento y supresión virológica) (Fig.22).

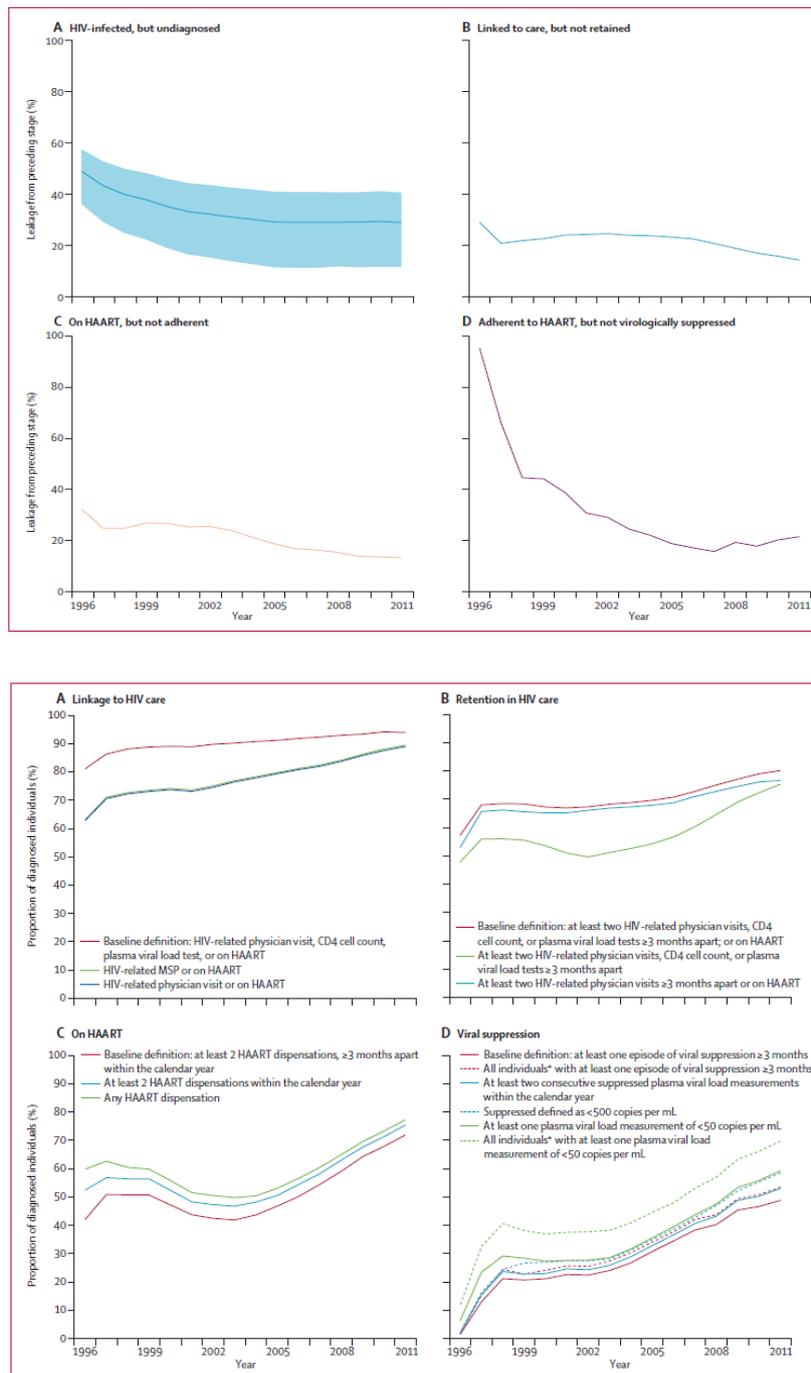


Figura 23: Cambios de reclutamiento de pacientes en los diferentes escalones de la cascada de cuidados (arriba). Análisis de sensibilidad para los diferentes escalones (abajo). (B. Nosyk y col, 2014).

En la gráfica de arriba vienen reflejados los cambios en el reclutamiento de pacientes en los diferentes escalones de la cascada de cuidados, mientras que en la gráfica de abajo se encuentran representados los análisis de sensibilidad para los diferentes escalones (Fig. 23). La región sombreada de la gráfica de la izquierda representa el

INTRODUCCIÓN

rango de prevalencia de infección por VIH estimada por la Agencia de Salud Pública de Canadá. Las definiciones de supresión virológica consideradas fueron las siguientes: <500 copias/ml en 1996, <400 copias/ml en 1997-98 y <50 copias/ml de 1999-2011.

En Estados Unidos la cascada de cuidados quedaría representada en la siguiente figura (Fig. 24):

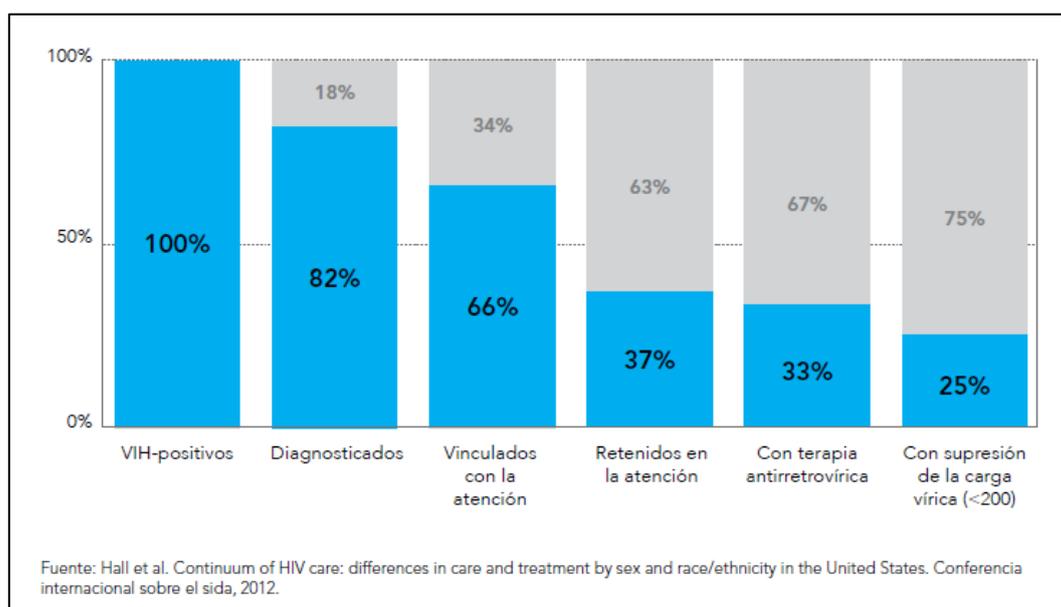


Figura 24: Cascada de cuidados en EE.UU. (Fuente: Onusida).

De entre todos los pacientes con infección por VIH, más de 850.000 (72%) se encuentran con carga viral no suprimida (84).

Es una realidad, que además de un diagnóstico y tratamiento precoz, para controlar la epidemia de VIH se requiere además la adopción de medidas para aumentar la retención y fidelización en el sistema sanitario.

5.4 Tratamiento como prevención

El TAR combinado por su efecto de reducir la replicación viral mejora la supervivencia de las personas con infección por VIH, y podría limitar la transmisión del VIH-1 en parejas serodiscordantes, ya que disminuye la cantidad de virus en las secreciones genitales. El tratamiento de las personas infectadas es la estrategia que se ha demostrado más efectiva en la prevención de la transmisión del VIH en parejas serodiscordantes, y también ha demostrado una disminución en la aparición de nuevos casos en diferentes estudios (85) (86) (87).

El concepto de “Tratamiento como prevención” ha sido reconocido como un componente crucial de las estrategias combinadas de prevención. Varios estudios observacionales demuestran un descenso en la transmisión del VIH en parejas sexuales de personas infectadas por el VIH, cuando éstos recibían tratamiento (88) (89) (90). Estos resultados hacen pensar que el uso del TAR de forma precoz podría reducir la transmisión del VIH en la población. Durante muchos años se ha recomendado iniciar el TAR cuando los linfocitos CD4 descendían por debajo de 200 cel/mcl (82), sin embargo hoy en día se conocen los beneficios de iniciar el tratamiento de forma precoz, y cada vez se recomienda el inicio con cifras más elevadas de linfocitos CD4 (91). En cualquier caso, el mejor momento para iniciar el tratamiento en las personas con cifras elevadas de CD4, no está claro. Con idea de intentar responder a estas preguntas, se han diseñado diferentes estudios cuyos resultados más importantes se resumen a continuación.

El estudio HPTN 052 (HIV Prevention Trials Network) fue diseñado con varios objetivos: el primario era evitar la transmisión entre la pareja, y como objetivo secundario comparar el inicio temprano de TAR frente al inicio tardío, en adultos con infección por VIH y cifras de CD4 entre 350-550 cel/mcl. Se trata de un estudio multicéntrico, con la participación de centros de 9 países en 4 continentes, y randomizado. Los resultados del análisis interino tras 1-7 años de seguimiento muestran una reducción del 96% en la transmisión del VIH-1 a la pareja sexual, así como un retraso en el tiempo hasta eventos SIDA, al iniciar el TAR de forma temprana (81).

Los resultados del análisis interino del estudio PARTNER (estudio que continúa en marcha) comentados recientemente en la Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas (CROI) en Boston (Estados Unidos) en marzo de 2014, confirman el importante papel del TAR en la prevención de la transmisión sexual del virus. Los investigadores del estudio afirman que la probabilidad de transmisión sexual en parejas serodiscordantes, cuando el miembro de la pareja infectado presenta carga viral indetectable, es cercana al cero. En el estudio participaron 1.110 parejas (40% eran parejas de HSH), con una media de 5 años en tratamiento el miembro de la pareja infectado en los HSH y de 7-10 años los heterosexuales. El 94% de los miembros con VIH de las parejas de HSH y el 85-86% de los de las parejas heterosexuales (mitad hombres y mitad mujeres con infección por VIH) tenían carga viral indetectable. Hubo un total de 16.400 relaciones entre HSH y 28.000 heterosexuales, entre las que hubo relaciones sin métodos de barrera, y no se produjo ningún caso de transmisión de VIH (aunque si hubo transmisión del virus en algún caso, se demostró mediante análisis filogenético que provenía de fuera de la pareja). Otra conclusión importante del estudio fue que las infecciones de transmisión sexual (ITS) no parecen incrementar el

riesgo de transmisión del VIH, si bien se necesitarían mayores niveles de evidencia para confirmarlo. El 16% de los HSH y el 5% de los heterosexuales adquirieron una ITS (principalmente sífilis o gonorrea). El riesgo de transmisión más elevado del estudio sería del 0,45% anual en general, y del 1% en las relaciones sexuales anales (IC 95%), con lo que la probabilidad de transmisión del VIH máxima sería 5% en general y 10% en parejas de HSH. El riesgo real probablemente sería mucho más bajo (92).

Se ha hablado en gran medida del tratamiento pre y post-exposición como prevención de la infección (81) (93) (94) (95), así como el tratamiento del miembro de la pareja infectado. A este respecto, existen multitud de estudios que se resumen a continuación (Fig. 25).

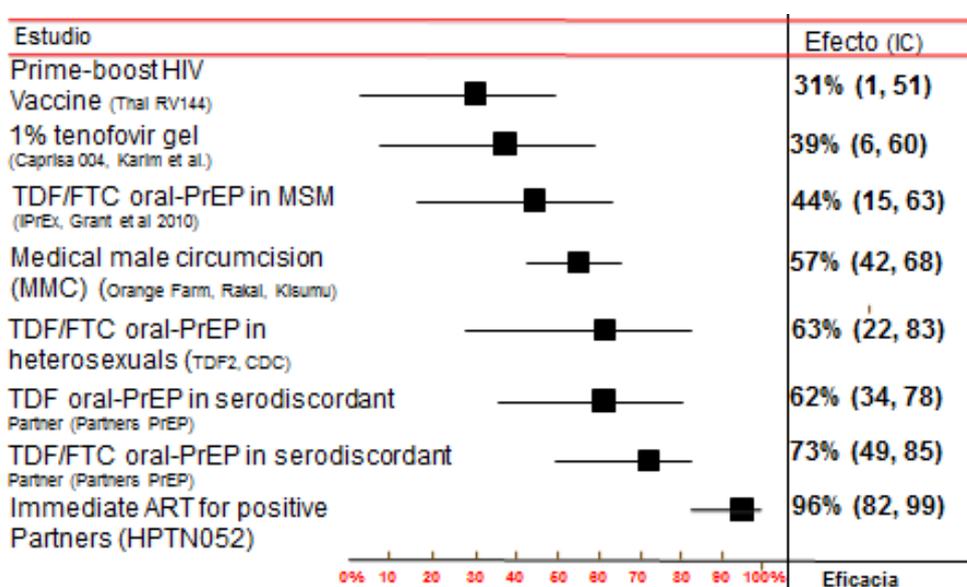


Figura 25: Resumen de estudios que evalúan el tratamiento PRE Y POST-EXPOSICIÓN como prevención en la infección por VIH.

6. Diferentes pruebas rápidas y su validez: Una manera de facilitar el diagnóstico precoz

La puerta de acceso a la mayoría de las estrategias e intervenciones de cuidados y prevención de la infección por el VIH, es el conocimiento del estado serológico del paciente a través del testado de anticuerpos. Es necesario testar los hemoderivados para proteger a las personas que van a recibirlos, a las embarazadas para prevenir la transmisión materno-fetal, también es necesario para monitorizar el comportamiento de la infección en la población, y por supuesto para el diagnóstico clínico de las personas infectadas. La disponibilidad de las pruebas rápidas (PR) de VIH basadas en anticuerpos ha conseguido que el campo del diagnóstico de VIH en aquellas áreas con

escasos medios (y países de baja renta) sea barato y técnicamente factible (96) (97) (98). Promocionar la realización de la prueba diagnóstica de VIH, así como facilitar el acceso a la misma y asegurar la asistencia posterior es esencial para conseguir llegar a los propósitos que los líderes del G8 manifestaron en la Asamblea General de Naciones Unidas en 2006: acceso universal en prevención, tratamiento y cuidados frente al VIH (99) (100).

Numerosos estudios han demostrado la misma capacidad de diagnóstico de la infección establecida por VIH para las PR (si se realizan correctamente) y el diagnóstico convencional mediante ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) y Western Blot (WB), y también lo han hecho en pacientes con infección reciente a los que se le realiza la prueba en intervalos regulares durante el período de seroconversión (periodo de tiempo necesario para desarrollar anticuerpos detectables frente al VIH tras la infección) (101) (102) (103).

En el 75% de las personas, estos anticuerpos se producen en 4-8 semanas. En las primeras 14 semanas tras la infección, la mayor parte de las personas ya han desarrollado estos anticuerpos.

Prácticamente la totalidad de las PR de diagnóstico hoy en día alcanzan una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%, aunque todavía, a pesar de las potentes características que poseen la mayoría de estas pruebas, pueden aparecer resultados erróneos (104).

Los fluidos corporales válidos para utilizar en las PR son: plasma, suero, sangre completa, orina o saliva (99).

Aunque el diagnóstico serológico de la infección por VIH a través de la detección de anticuerpos debería realizarse de forma rutinaria en el manejo de los pacientes VIH puesto que forma parte de la buena práctica clínica, debemos considerar estas dos excepciones:

- Niños menores de 18 meses: los anticuerpos maternos atraviesan la placenta, por lo que la prueba podría ser positiva en los niños expuestos al VIH durante los primeros meses de vida. Para confirmar el diagnóstico en estos niños debe realizarse detección del virus mediante pruebas virológicas como la PCR (Reacción en cadena de la polimerasa).
- El llamado “período ventana” de la infección, puesto que la capacidad de detección de infecciones recientes es sub-óptima.

Las características principales de las PR y que las diferencian de los métodos convencionales para el diagnóstico son: el resultado se obtiene en menos tiempo (5-30 minutos en función de la PR), no es necesario realizarlas en un laboratorio porque son de fácil realización y no necesitan de aparataje o instrumentación para su realización o lectura, y permiten que en una única visita se realice el diagnóstico, asesoramiento y revisión (104) (105).

Gracias a su sencillez y comodidad, las PR han permitido que se desarrollen programas de cribado en entornos no clínicos como oficinas de farmacias (106), centros alternativos para la detección de VIH y otras Infecciones de Transmisión sexual (107), Organizaciones No Gubernamentales (ONG) o Centros Penitenciarios (CP) (108) entre otros, generando una aproximación comunitaria a la prueba del VIH (que debe ir siempre acompañada de asesoramiento y derivación al sistema sanitario en caso de resultado positivo) a los grupos de personas en mayor riesgo. Este tipo de entornos permite en ocasiones abordar las múltiples barreras existentes, con la finalidad de incrementar la aceptación y acceso a la prueba.

Por otro lado, se debe tener en cuenta que en algunos lugares del oeste africano el VIH-2 es el responsable de gran parte de las infecciones, y aunque la mayoría de las PR son capaces de detectar ambos tipos (VIH-1 y VIH-2), muchas de ellas no los diferencian. Aunque esto no resulte un problema para los programas de diagnóstico y seguimiento, si puede serlo para el tratamiento en las regiones donde el VIH-2 es endémico. En estos escenarios, diferenciar entre el VIH-1 y 2 si sería necesario previo al inicio del TAR por lo que deberían emplearse las PR adecuadas que diferencien entre ambos tipos o remitir las muestras a los laboratorios de referencia para un diagnóstico convencional.

6.1 Tipos de PR

Como ya se ha mencionado anteriormente, las PR son ensayos de lectura visual que pueden realizarse con un equipamiento mínimo y generan un resultado en menos de 30 minutos (101). Tanto las PR como el EIA detectan anticuerpos específicos frente al VIH. En caso de resultado positivo se tiene que realizar una prueba confirmatoria (la más utilizada es la inmunoelectrotransferencia o WB).

Los criterios ideales establecidos (100) para una PR son:

- Tener una alta sensibilidad y especificidad (>99%)
- Ser fácil de realizar e interpretar
- Ser reproducible

- No ser invasiva
- Ser precisa
- Ser de fácil almacenamiento
- No requerir equipamiento adicional

A continuación en la siguiente tabla (Tabla 5) se exponen las principales diferencias entre las PR y el diagnóstico convencional de VIH mediante EIA (109).

Características	EIA	Prueba de detección rápida
Detección (tipo de muestra/especimen)	Anticuerpos del VIH en suero o plasma	Pueden detectar anticuerpos del VIH en sangre completa (punción digital) y en suero o plasma
Sensibilidad y especificidad	Varían con la prueba; la EIA y las PR tienen un rendimiento diagnóstico similar en contextos de ensayos clínicos	
Equipamiento de laboratorio	Micropipeta, frasco, lavador, incubadora y espectrofotómetro	Nada o mínimo (micropipeta)
Personal de laboratorio	Técnico experimentado	Cualquier persona adecuadamente instruida
Facilidad de ejecución*	Nivel 4	Nivel 1-3 según el tipo de prueba
Tiempo hasta resultado	>2 horas**	La mayoría entre 10-30 minutos
Periodo de validez	Habitualmente 12 meses	
Condiciones de almacenamiento	2-8°C	Algunos 2-8°C; la mayoría, 2-30°C
Precio de la prueba***	0,5-1,2 €	3-18€

*Nivel 1: necesidad de poca o ninguna experiencia en el laboratorio.

Nivel 2: se requiere la preparación de reactivos y el procedimiento tiene múltiples pasos .

Nivel 3: se requiere una preparación específica, como hacer una serie de diluciones o la interpretación de patrones de aglutinación.

Nivel 4: se requieren técnicos de laboratorio y equipamiento de laboratorio complejos.

**Algunos centros hospitalarios disponen de circuitos de urgencia de laboratorio, pudiendo disponer de los resultados de la prueba en unos 45 minutos.

***Precio de la prueba en España en el año 2008 (sin IVA).

Tabla 5: Características de la prueba estándar (EIA) y de las pruebas de detección rápida del VIH. (Adaptado de G. Oliva y cols).

INTRODUCCIÓN

La mayoría de las PR se comercializan con un equipo o kit que incluye todo el material necesario para su realización, y en general disponen de un control de procedimiento incorporado.

Es difícil realizar una comparación de la capacidad diagnóstica de las diferentes PR disponibles ya que en general son muy diferentes entre sí. No obstante, los principales principios de acción utilizados son los siguientes: la aglutinación (Imagen 1), la inmunocentración (flow through) (Imagen 1), la inmunocromatografía (lateral flow) (Imagen 2) y la fase sólida (solid phase) (110). Aunque el método de producción y de combinación específica de los antígenos varía entre las diferentes PR, la mayoría incluyen uno o más antígenos del VIH-1 (entre los que estarían gp41, gp120 o gp160) y VIH-2 (gp36), aunque también hay otros que incorporan el antígeno core (p24).

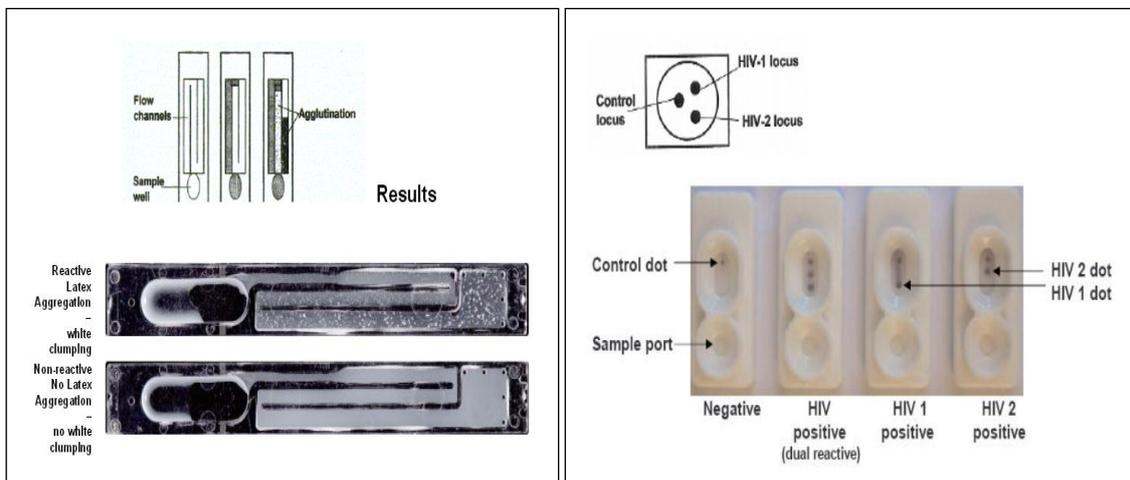


Imagen 1: Test de aglutinación (izda) e inmunocentración (dcha) (Branson BM. y cols, 2000).

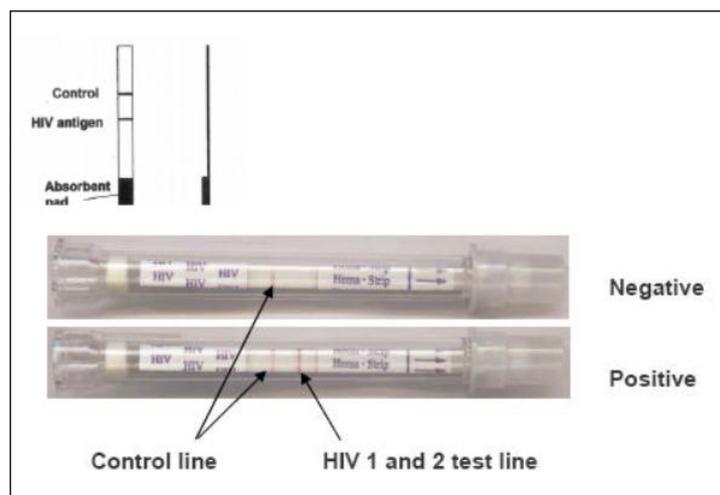


Imagen 2: Test de inmunocromatografía (Branson BM y cols, 2000).

A continuación tenemos representadas en la siguiente tabla (Tabla 6) las características clínicas de las 5 pruebas rápidas para el diagnóstico de VIH aprobadas en Europa, que pueden realizarse tanto en sangre como en fluidos corporales.

Prueba	Empresa	Principio y antígenos unidos a la membrana de la fase sólida	Agentes reveladores de la unión	Procedimiento de control en la unión de la fase sólida	Volumen y Tiempo para la lectura
Oraquick Advance	Orasure Technologies (USA)	Inmunocromatografía VIH1 grupos M-O (gp41) y VIH2 (gp36). Péptidos sintéticos	Proteína A marcada con morado rojizo	IgG de cabra anti humana	5µl sangre fluido oral 20-40 min
VIKIA VIH ½	BioMerieux (Francia)	Inmunocromatografía VIH1 grupos M-O (gp41) y VIH2 (gp36). Péptidos sintéticos	Antígenos unidos a microesferas azules	Albúmina de suero bovino teñida	75 µl, 20-30 min
Determine VIH 1-2	Orgenics Ltd. (Israel)	Inmunocromatografía VIH1 grupos M-O (gp41) y VIH2 (gp36). Proteínas recombinantes y péptidos sintéticos	Antígenos unidos a selenio coloidal	Anticuerpos anti VIH y péptidos VIH	50 µl, 15-60 min
INSTI VIH ½	Biolytical (Canadá)	Inmunofiltración VIH1 (gp41) y VIH2 (gp36). Proteínas recombinantes.	Proteína A unida a azul índigo	Proteína A	50 µl, 5 min
Determine Combo Ag AC VIH1-2	Orgenics Ltd. (Israel)	Inmunocromatografía 1/ VIH1 (gp41 y VIH2 (gp36) proteínas recombinantes y péptidos sintéticos; 2/ Avidina para capturar anticuerpos anti p24 marcados.	Antígenos unidos a selenio coloidal. Anticuerpos anti p24 VIH1 unidos a biotina	Sin datos disponibles	50 µl, 15-60 min

Tabla 6: Características técnicas de las pruebas rápidas de cribado aprobadas por la UE, para su uso en sangre y/o fluido oral (Pavie J. y cols, 2010).

En la siguiente tabla (Tabla 7) está representada la Sensibilidad de los 5 test rápidos de VIH en 200 pacientes con infección por VIH, habiendo utilizado como muestra fluido oral o una gota de sangre total extraída por punción en la yema de un dedo.

INTRODUCCIÓN

	ORAQUIK OF	ORAQUICK FSB	VIKIA FSB	DETERMINE FSB	INSTI FSB	DETERMINE 4G FSB
Test inválido	0	0	0	4	2	33
Test negativo	27	11	3	10	2	7
Test semanal positivo*	10	6	1	1	4	7
Test positivo	163	183	196	185	192	153
Sensibilidad global (%) de pruebas válidas (IC 95%)	86,5% (81-90,5)	94,5% (90,4-96,9)	98,5% (95,6-99,5)	94,9%(90,8-97,2)	99% (96,3-99,7)	95,8% (91,6-97,9)

La sensibilidad se calculó dividiendo la suma de las pruebas con resultado positivo y débil positivo entre el número total de pruebas válidas. Las pruebas sin línea control visible se consideraron no válidas. ***Sólo se veía una débil banda, pero la prueba se consideró positiva.**

Tabla 7: Sensibilidad de cinco pruebas rápidas de VIH en 200 pacientes infectados, usando fluido oral (OF) o bien sangre del dedo (FSB) (Pavie J. y cols, 2010).

En la siguiente tabla (Tabla 8) tenemos representada la sensibilidad de las 5 pruebas rápidas, combinando los resultados en sangre total, y cuando estos eran negativos, en suero.

	ORAQUICK FSB	VIKIA FSB	DETERMINE FSB	INSTI FSB	DETERMINE 4G FSB
Test positivo en suero	6/11	3/3	10/10	1/2	7/7
Sensibilidad global en suero % (IC 95%)	97,5%(94,2-98,9)	100%(98,1-100)	100%(98,1-100)	99,5% (97,2-99,9)	100% (98-100)
P valor	0,04	0,25	0,004	1	0,02

Las diferencias en la sensibilidad entre la muestra completa de sangre y la de suero se analizaron con el test de McNemar para muestras pareadas.

Tabla 8: Diferencias en la sensibilidad entre cinco pruebas rápidas de VIH en 200 pacientes infectados, combinando los resultados de sangre completa (punción digital), y cuando ésta fue negativa, en suero. (Pavie J. y cols, 2010).

Según información facilitada por la Subdirección General de Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Política Social con fecha de enero de 2008 las PR disponibles en España y su capacidad diagnóstica se describen a continuación:

(A)	Abbott Determine HIV-1/2^a		ImmunoComb II HIV 1&2 Bispot	Core HIV 1&2	
Fabricante	Abbott Japan CO Ltd.		Orgenics Ltd.	Core Diagnostics	
Representante autorizado	Abbott GMBH&Co KG		PBS- Orgenics		
Comunicante	Aboott científica S.A	Invernes Ibérica	Quimigranel S.A	RAL Técnica	Biogen Diagnóstica S.L.
Fecha de puesta en el mercado español	12/2003	01/2007	02/2004	10/2004	04/2006
Tipo de ensayo	Inmunocromatografía		EIA	Inmunocromatografía	
Tiempo de caducidad	6-9 meses		15 meses	24 meses	
Temperatura de almacenamiento	2-30°C		4-8°C	4-30°C	
Muestra	Sangre, suero y plasma (VIH 1 y 2)		Suero y plasma (50µl) (VIH-1 y 2)	Suero (50l) (VIH-1 y 2)	
Núm. De tests por kit	100		36	25	
Coste Unitario*	6,23€		5,58€	3,04€	

(B)	MiraCare Rapid HIV Antibody Test		Insti Hiv ½ antibody	OraQuick Advance Rapid HIV-1/2	
Fabricante	MedMira Laboratories Inc		Biolytical Laboratories	Ora Sure Technologies Inc. (EEUU)	
Representante autorizado	Advena Ltd.		Biolytical Europe LTD	Ora Sure Technologies Inc. (Holanda)	
Comunicante	HIV Test Distributor s S.L.	Laboratorios Biomedical	Vitro S.A	Leti Laboratorios S.L.	
Fecha de puesta en el mercado español	02/2007	11/2007	04/2007	10/2007	
Tipo de ensayo	Inmunocromatografía		Inmunoensayo	Inmunocromatografía	
Tiempo de caducidad	12 meses		15 meses	6 meses	
Temperatura de almacenamiento	2-30°C		15-30°C	2-27°C	
Muestra	Sangre, suero y plasma (VIH 1 y 2)		Sangre, suero y plasma (VIH 1 y 2)	Fluido oral, sangre y plasma	
Núm. De tests por kit	20		1	25	
Coste Unitario*	18€		8€	9-11€	

*Precio en el año 2008 (sin IVA). Precio orientativo ya que se podrían aplicar políticas de descuento.

Tabla 9 (A y B): Descripción de las PR de VIH comercializadas en España a fecha de enero 2008.

7. Estrategias de diagnóstico

Para disminuir el número de personas con infección por VIH no diagnosticada y mejorar la situación del diagnóstico tardío, nos debemos hacer la siguiente pregunta: ¿Hay necesidad de cambiar la estrategia diagnóstica? Y para responderla hay que considerar las consecuencias de la infección por VIH no diagnosticada en España.

Actualmente se han propuesto dos tipos de estrategias diagnósticas para detectar la infección por VIH. Por un lado el diagnóstico dirigido, que consiste en limitar la indicación de pruebas diagnósticas a aquellas personas que tienen más probabilidades de estar infectadas en función de criterios concretos, y por otro lado el diagnóstico universal, que consiste en realizar la prueba a un amplio sector de la población que acude a los centros sanitarios independientemente de su riesgo aparente de estar infectada. Además dentro de cada una de estas estrategias existen los conceptos de opt-in y opt-out, para reflejar la voluntad del paciente a que le sean realizadas o no las pruebas para el diagnóstico de la infección por VIH:

- ✓ **Opt-in:** se recomienda y ofrece la prueba al paciente, y éste de forma explícita consiente en que se le realice la prueba.
- ✓ **Opt-out:** como con cualquier otra prueba diagnóstica, se informa al paciente de su derecho a denegar la prueba.

La principal ventaja del diagnóstico universal es que permite identificar a las personas asintomáticas, lo que ayudaría a disminuir la transmisión.

7.1 Diagnóstico dirigido

Consiste en realizar el despistaje o cribado de la infección por VIH a los pacientes que presentan una serie de criterios que aumentan la probabilidad de infección o en situaciones específicas como serían:

- Prácticas de riesgo para adquirir la infección.
- Enfermedades indicadoras de SIDA.
- Paciente que acude a consultas de Infecciones de Transmisión Sexual (ITS).
- Embarazo.

La Sociedad Europea de SIDA (EACS: European AIDS Clinical Society) ha propuesto una lista de enfermedades indicadoras con intención de ayudar a mejorar la eficiencia diagnóstica. La presencia de una o más enfermedades indicadoras sería un criterio para la realización de la prueba de VIH:

- Enfermedades indicadoras de SIDA.
- Candidiasis oral.
- Herpes zóster.
- Hepatitis B y C.
- Tuberculosis.
- Síntomas constitucionales.
- Alteraciones analíticas.
- Otras.

Esta estrategia puede justificarse porque es aplicable a países europeos con diferentes características (Este y Oeste), y porque podría aumentar los diagnósticos en algunos contextos.

En España esta estrategia, a pesar de ser la utilizada hasta el momento, no parece convincente porque no se evita el diagnóstico tardío, ya que los pacientes se encuentran ya sintomáticos, y por tanto tendría escasa repercusión en su salud. Seguiríamos sin diagnosticar a los pacientes asintomáticos. Igualmente esta estrategia tendría escasa repercusión en la transmisión y en evitar la aparición de nuevos casos.

7.1.1 Evaluación del riesgo y las condiciones clínicas asociadas

Históricamente, la realización de la prueba del VIH se ha considerado excepcional, y se ha tratado de diferente modo en cuanto a la solicitud del consentimiento si la comparamos con pruebas para la detección de otras enfermedades igualmente graves (111). Esto se ha debido principalmente a la falta de tratamientos eficaces, además del desconocimiento sobre la epidemiología del virus, junto con una cierta actitud intolerante hacia colectivos con alto riesgo de contraer la infección como HSH, UDI o trabajadores sexuales. Aunque en la mayoría de los países estos obstáculos ya se han superado, el control de la epidemia pasa por la voluntad de los sanitarios de recomendar la prueba de VIH de forma rutinaria, así como por la de los propios afectados a la hora de solicitarla (112) (113). Los obstáculos que han sido descritos a la hora de solicitar de forma activa la prueba de VIH son: una baja percepción del riesgo,

INTRODUCCIÓN

una falta de deseo de solicitar pruebas regulares por parte de las personas en riesgo, dificultades en algunos casos para acudir al centro sanitario a revelar los riesgos de forma activa (miedo a estigmatización, persecución o discriminación), falta de incentivos de los profesionales sanitarios para ofrecer la prueba de VIH sin evidencias de factores de riesgo subyacentes, o el fracaso de éstos en obtener por parte del paciente ese tipo de información (114) (115).

Aunque no es la situación deseada y se llega tarde al diagnóstico, una de las ventajas de la realización de la prueba guiada por enfermedades indicadoras es que reduce la necesidad de evaluar el riesgo antes de la prueba. Este método podría ayudar al paciente, en casos de personas que pueden no ser conscientes de haber estado expuestas al riesgo o aquellas que no pueden solicitar una prueba.

Las enfermedades indicadoras de SIDA pueden dividirse en 3 categorías:

- Enfermedades definitivas de SIDA entre las PIVIH.
- Enfermedades asociadas a una prevalencia de VIH no diagnosticada superior al 0,1%.
- Enfermedades en las que no detectar la presencia de infección por VIH puede tener serias implicaciones negativas para el tratamiento del paciente.

Existen evidencias basadas en ensayos clínicos controlados aleatorizados, sobre las importantes consecuencias de no tratar a las personas con infección por VIH cuando ya padecen enfermedades definitivas de SIDA. En estas circunstancias, el no recomendar la prueba diagnóstica para el VIH podría considerarse mala práctica clínica.

Según el documento Europeo “Enfermedades indicadoras de infección por VIH: Guía para la realización de la prueba del VIH a adultos en entornos sanitarios” elaborado por el grupo de expertos sobre realización de la prueba del VIH guiada por enfermedades indicadoras de VIH a adultos, en colaboración con la OMS y el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC), y coordinado por la Secretaría de HIV in Europe (116), las recomendaciones para realizar la prueba de VIH serían las siguientes:

- ✓ A todas las personas (sin una prueba de VIH con resultado positivo en la historia clínica del paciente) que padecen enfermedades potencialmente definitivas de SIDA.
- ✓ A todas las personas que padecen una enfermedad con una prevalencia de VIH no diagnosticado >0,1%.

- ✓ En aquellas enfermedades indicadoras de VIH en las que, según los expertos, la prevalencia de VIH se considera que con probabilidad es $>0,1\%$ pero se esperan nuevas evidencias.
- ✓ En aquellas enfermedades en las que la no detección de la presencia de infección por VIH puede tener implicaciones negativas graves para su tratamiento. En estos casos debe ofrecerse la prueba para evitar un mayor grado de inmunosupresión que conlleve resultados adversos potencialmente graves para el paciente así como optimizar la potencial respuesta al tratamiento de la enfermedad indicadora de VIH (a pesar de que la prevalencia estimada sea probablemente inferior al $0,1\%$).

La EACS también ha propuesto una lista de enfermedades indicadoras para ayudar a mejorar la eficiencia diagnóstica, que ya se mencionó previamente. No obstante, esta lista parece quedarse corta, pues faltarían enfermedades o síntomas clásicamente asociadas a la infección por VIH o que comparten vías de transmisión (Neumonía, diarrea o síntomas gastrointestinales, ITS,...). Tampoco debemos olvidar los síntomas de la primoinfección, que pueden pasar desapercibidos como un cuadro pseudogripal con sintomatología generalizada inespecífica, si no se piensa en ello. La sugerencia de ampliar con otras enfermedades la lista para guiar la realización de la prueba del VIH, se realizó por primera vez en 2007 (49) aunque en aquel momento no había suficientes datos para determinar con exactitud las enfermedades que debían incluirse en la lista para recomendar la realización rutinaria de la prueba de VIH. Desde entonces se han producido importantes avances en el campo del diagnóstico de VIH guiado por enfermedades indicadoras, que han permitido un mejor enfoque basado en la evidencia. A este respecto el estudio HIDES ha sido de vital importancia (117).

En cuanto a las enfermedades diagnosticadas de SIDA en España, en el período 2008-2012, la más frecuente sigue siendo la tuberculosis representando un 26,4% de los casos, seguida por la Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (23,7%) y la candidiasis esofágica (13%) (Fig. 26).

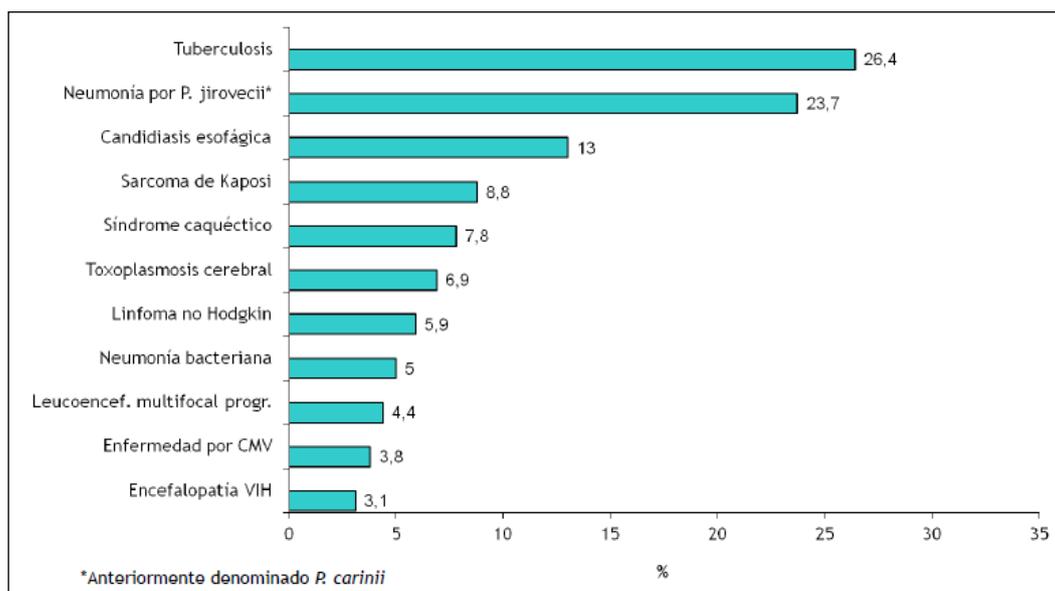


Figura 26: Enfermedades diagnósticas de SIDA más frecuentes en España en el periodo 2008-2012. (Fuente: Registro Nacional de SIDA 2013).

La recomendación rutinaria de la prueba de VIH a las mujeres durante el seguimiento del embarazo lleva más de una década formando parte de las normas asistenciales en Europa y puede considerarse una forma de cribado guiada por indicadores de VIH, aunque a la vez es rutinaria ya que se les realiza a todas. Además, la prueba de VIH en personas que padecen o se cree que pueden padecer una ITS ya se realiza en algunos países Europeos desde hace más de 5 años. Sin embargo, aparecen diferencias entre los países europeos en cuanto a estos planteamientos, y no existe aún una postura común.

7.2 Diagnóstico universal

Esta estrategia consiste en recomendar la prueba del VIH a todas las personas que sean atendidas por los servicios sanitarios.

En 2006, el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades americano (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) publicaba las recomendaciones revisadas para la realización del test de VIH en los centros sanitarios de Estados Unidos (EEUU), sugiriendo específicamente el uso de la prueba rutinaria (no dirigida) como método de cribado en los centros sanitarios donde la prevalencia de infección oculta fuera mayor o igual a 0,1% (118). Las razones para dichas recomendaciones fueron el poder identificar más pacientes con infección por VIH e identificarlos en estadios más precoces de la enfermedad, y por tanto disminuir la morbilidad individual y la transmisión del virus (119). Desafortunadamente, esta estrategia no dirigida no ha sido

adoptada de forma generalizada en la práctica clínica en EEUU, probablemente en parte por la dificultad operativa y el coste, así como el requerimiento de cribado de un amplio número de personas para poder identificar a un modesto número de nuevos diagnósticos tanto en áreas con alta prevalencia como en áreas con baja prevalencia (120).

En 2007, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la US Preventive Services Task Force publicaron sus recomendaciones para la realización del test de VIH en los centros sanitarios, y, al contrario que el CDC, ellos aprobaron el cribado dirigido como test diagnóstico principal. Estas recomendaciones fueron rechazadas en parte por la falta de datos para apoyar el cribado no dirigido (universal) en escenarios epidemiológicos de bajo nivel sociocultural o alta concentración poblacional, incluidos América del Norte, Europa, y zonas de otros continentes donde aún existe gran variabilidad en el perfil epidemiológico del VIH (121).

El diagnóstico universal permitiría el diagnóstico de personas asintomáticas en estadios más precoces, y por tanto con mejor pronóstico. Igualmente conseguiría una disminución de la transmisión, ya que la persona podría cambiar de conducta al conocer el estado de infección e iniciar tratamiento. Una estrategia parecida a esta es la utilizada en las mujeres embarazadas, con excelente aceptación y virtual eliminación de la transmisión vertical materno-fetal (Fig. 27).

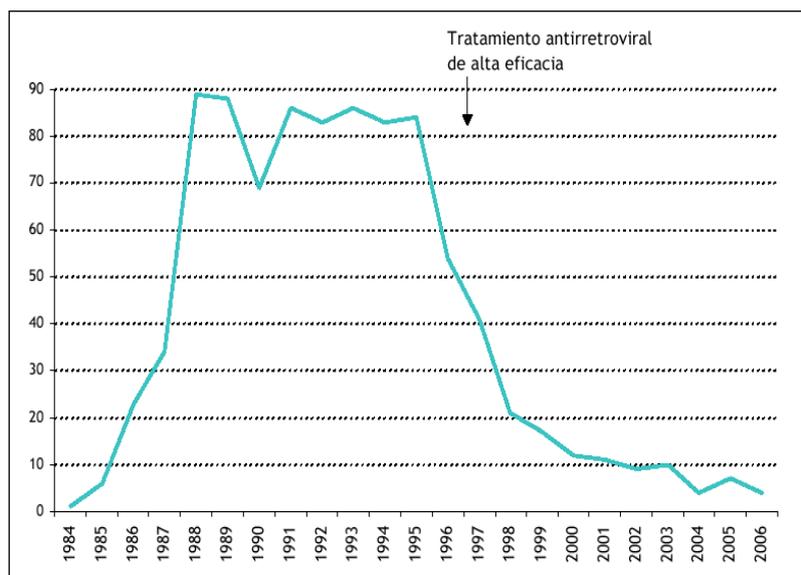


Figura 27: Casos de SIDA de transmisión madre-hijo. España. (Fuente: Registro Nacional de Sida).

En cualquier caso, la mejor estrategia para el diagnóstico de infección por VIH aún no está clara. Quizás, podría tratarse de una situación intermedia en la que se realizara un cribado rutinario, pero dirigido por un cuestionario de prácticas de riesgo o condiciones clínicas asociadas al VIH por ejemplo, que identificara a los pacientes con probabilidad de estar infectados, sin perder ningún diagnóstico. Todavía son necesarios nuevos estudios para investigar la mejor estrategia.

Aunque el concepto de cribado dirigido existe desde hace más de 20 años y las características de riesgo han sido ampliamente estudiadas, aún no está bien definida una aproximación específica para el cribado dirigido. De hecho, no están claros los criterios que deberían usarse para seleccionar a los pacientes, ni cuál es la fuerza relativa de su asociación con la infección por VIH, ni como pueden ser combinados e incorporados en la práctica clínica para dirigirlo a una población no seleccionada (120). Sería útil desarrollar una herramienta que pudiera ser utilizada para estimar de forma objetiva el riesgo de un paciente de padecer infección por VIH no diagnosticada.

The background of the page is a grayscale microscopic image. It features a large, central virus particle with a spherical core and numerous spike-like protrusions extending outwards. Surrounding this central particle are several smaller, less distinct virus particles and other cellular structures, all rendered in a soft, out-of-focus style. The overall tone is scientific and clinical.

INTRODUCCIÓN

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

MATERIAL Y MÉTODOS

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

II. JUSTIFICACIÓN DE NUESTRO TRABAJO Y OBJETIVOS

1. Justificación

La infección por VIH cursa de forma asintomática, en la mayoría de los pacientes, hasta estadios muy avanzados de la enfermedad, y esto hace que un porcentaje de hasta el 48% se diagnostique tardíamente. En España se cree que hasta un 30% de las personas infectadas lo desconocen, perpetuando por tanto la transmisión. El no considerarse en riesgo para contraer esta enfermedad, es uno de los principales motivos por los que el paciente no piensa en realizarse la prueba del VIH. El tratamiento antirretroviral ha sido la intervención sanitaria más coste-efectiva, cambiando la evolución clínica de los pacientes infectados y transformando la realidad de la infección del VIH de ser una enfermedad mortal a ser una enfermedad tratable. Hoy en día las guías clínicas de tratamiento antirretroviral del VIH recomiendan el inicio del mismo con mayor precocidad. Por una parte, los nuevos fármacos tienen menos efectos secundarios y su administración es más cómoda, menos pastillas y mejor dosificación, y por otra los claros beneficios del tratamiento para la salud del paciente y en la reducción de la transmisión de la infección. Para poder alcanzar el objetivo de tratar de forma precoz a todos los individuos de una determinada comunidad, es fundamental investigar e implementar diferentes intervenciones que permitan el diagnóstico precoz del VIH.

El estudio DRIVE “Diagnóstico Rápido de la Infección por VIH en España” se diseñó con intención de conocer qué estrategia de cribado de la infección por el VIH generará una cobertura más amplia de la población, será más eficiente, y además conseguirá aumentar el número de nuevos diagnósticos en una situación inmunológica mejor.

El número de diagnósticos tardíos, la escasa realización de pruebas de VIH en España (a pesar de estar indicadas) y la controversia que existe actualmente a nivel mundial sobre cuál es la mejor forma de realizar el diagnóstico de la infección por VIH: el diagnóstico universal (prueba a toda la población) o la realización de un cribado dirigido investigando las prácticas de riesgo o condiciones clínicas asociadas a la infección por VIH seguido de la realización de la prueba de VIH a aquellas personas con riesgo para tener la infección, son los principales justificantes del estudio DRIVE.

En definitiva, queríamos investigar más a fondo cuáles podrían ser las mejores estrategias y el mejor escenario para llevar a cabo la realización de la prueba de VIH de una forma más extendida en España.

2. Objetivos

2.1 Objetivo General

Evaluar la viabilidad, el impacto clínico y el coste incremental de implantar una prueba de cribado rutinario de la infección por VIH frente a la implantación de una prueba de cribado dirigida, en un Área Sanitaria de la Comunidad de Madrid.

2.2 Objetivos Específicos

1. Evaluar la tasa de nuevos diagnósticos de infección por VIH en una población atendida en un Servicio de Urgencias hospitalario y en un Centro de Salud.
2. Describir las características de los sujetos diagnosticados de infección por VIH, el impacto clínico de ser atendido por el sistema sanitario, y la pérdida de oportunidades previas para su diagnóstico.
3. Validar un cuestionario dirigido a catalogar el riesgo para infección por VIH.
4. Proponer la mejor estrategia diagnóstica de infección por VIH en base a la viabilidad, la rentabilidad diagnóstica, la eficiencia y el impacto presupuestario.

The background of the page is a grayscale microscopic image. It features a large, central virus particle with a spherical core and numerous spike-like projections extending from its surface. Surrounding this central particle are several smaller, similar-looking particles, some appearing as simple spheres and others as more complex structures. The overall appearance is that of a biological specimen, likely a virus, captured under a microscope.

INTRODUCCIÓN

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

MATERIAL Y MÉTODOS

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Metodología general

1.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio prospectivo abierto de una sola rama, en el que se realizan dos intervenciones a todos los pacientes: una prueba rápida de diagnóstico de infección por VIH (PR-VIH) y un cuestionario estructurado de prácticas de riesgo y condiciones clínicas asociadas a la infección por VIH (Cuest PR&CC). Para algunos análisis se contempla además una rama retrospectiva control en la que se incluyen datos de los pacientes a los que en el año anterior se les realizó una prueba de VIH en las mismas localizaciones del estudio.

1.2 Localización del estudio

El estudio se ha llevado a cabo en el servicio de urgencias de un hospital, el Hospital Universitario Ramón y Cajal (SU) y un Centro de Salud, el Centro de Salud García Noblejas (CS), ambos pertenecientes al antiguo área 4. Actualmente este área 4 se encuentra integrado en el área sanitaria Este de la Comunidad de Madrid. A efectos de este estudio, nos centraremos en el área 4, puesto que es el área de influencia del laboratorio de Microbiología del Hospital Ramón y Cajal, y en él se encuentran integrados 20 Centros de Salud.

1.3 Periodo del estudio

El trabajo de campo del estudio prospectivo se realizó desde el 1 de Junio de 2012 hasta el 31 de Mayo de 2013 en el SU y desde el 1 de Septiembre de 2012 hasta el 31 de Mayo de 2013 en el CS. Los motivos de no empezar simultáneamente el estudio en ambas localizaciones fueron puramente administrativos (aprobaciones de comités). Para el estudio retrospectivo se consideran los mismos períodos en cada localización del año anterior, desde el 1 de Junio de 2011 hasta el 31 de Mayo de 2012 en el SU y desde el 1 de Septiembre de 2011 hasta el 31 de Mayo de 2012 en el CS.

1.4 Población incluida en el estudio

Para ser incluidos en el estudio prospectivo los pacientes tenían que cumplir los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Acudir a recibir asistencia sanitaria al Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Ramón y Cajal, o al Centro de Salud García Noblejas.
- Tener una edad entre 18-60 años.
- Comprender, aceptar y firmar el Consentimiento Informado.
- En caso de presentar incapacidad para otorgar el consentimiento informado, éste debe ser firmado por su responsable legal.

Criterios de exclusión:

- Pacientes diagnosticados previamente de infección por VIH.
- Pacientes en los que no se obtenga el Consentimiento Informado.
- Pacientes que hayan sido incluidos previamente en el estudio.

1.5 Intervenciones

A todos los pacientes antes de ser incluidos en el estudio se les explicó la naturaleza del mismo, se verificaron los criterios de inclusión y exclusión, y tras firmar el consentimiento informado, se les realizaron dos intervenciones: **una PR-VIH y el Cuest PR&CC** (Imagen 3).

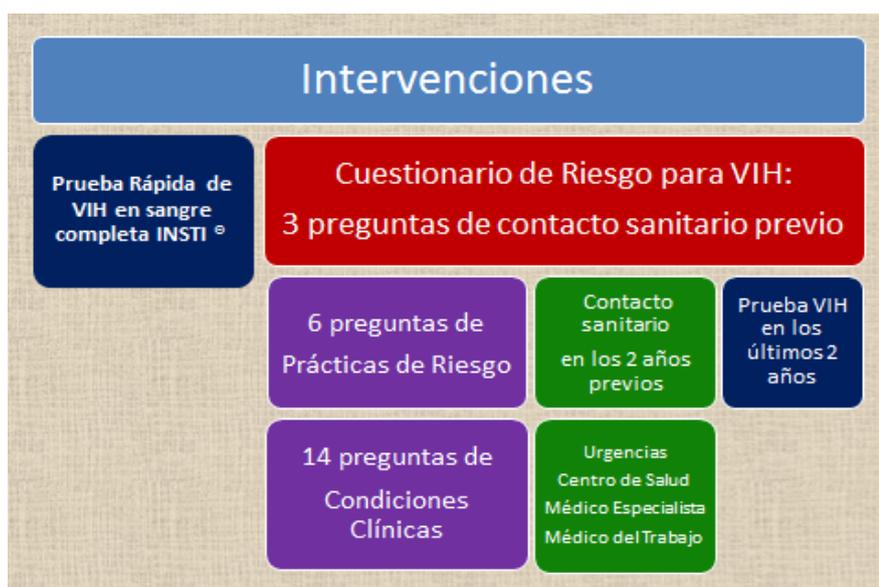


Imagen 3: Resumen de las intervenciones en el estudio DRIVE.

- La PR-VIH fue la “Prueba Rápida VIH-1/VIH-2 INSTI® (laboratorios GEBRAX® Therapeutics & Diagnostic). Se trata de una prueba de ELISA de 3ª generación, de fácil realización e interpretación (Imágenes 4 y 5). El resultado se obtiene en 1 minuto aproximadamente, con una Sensibilidad del 99% (122). Fue administrado por personal de enfermería especialmente entrenado y que formaba parte del equipo investigador.



Imagen 4: Realización de la prueba rápida VIH-1/VIH-2 INSTI.

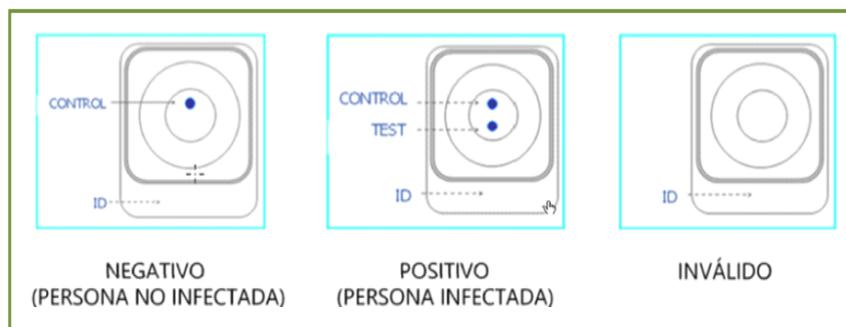


Imagen 5: Interpretación de los resultados de la prueba rápida VIH-1/VIH-2 INSTI.

- El Cuest PR&CC fue diseñado específicamente para el estudio. Las preguntas sobre condiciones clínicas se basan en el estudio HIDES donde se habían identificado los eventos médicos más relevantes o predictores de infección por VIH/SIDA (117). En las cuestiones dirigidas a conocer las prácticas de riesgo de infección por VIH se intentó cubrir cualquier riesgo de transmisión en aras de que el cuestionario tuviera una alta sensibilidad (Anexo 1). Como se muestra en la Imagen 3, el cuestionario está estructurado en 2 partes: la de prácticas de riesgo (formada por 6 preguntas) y la de condiciones clínicas (14 preguntas). Se

trata de un cuestionario de fácil lectura y rápida interpretación, pues una única respuesta afirmativa (cualquiera de ellas) catalogaría al Cuest PR&CC como positivo. El cuestionario era autoadministrado por el paciente, con el apoyo en caso necesario del personal de enfermería.

- **Consentimiento informado (CI):** se entregó un consentimiento informado por escrito, diseñado para el estudio, que debía ser firmado por todos los participantes en el estudio o en caso necesario su representante legal (Anexo 2).

1.6 Definición de las variables

VARIABLES PRINCIPALES

- **Resultado de la Prueba Rápida:** categorizada en positiva, negativa, no válida (aquellos resultados en los que no se apreciaba el punto de control, en los que el punto de la prueba no se aprecia con claridad y en los confirmados falsos positivos) (Imagen 5).
- **Resultado del Cuestionario de prácticas de riesgo y condiciones clínicas** (ver cuestionario en Anexo 1): El cuestionario, ya descrito previamente, estaba compuesto por 20 preguntas individuales, que fueron categorizadas globalmente en Cuest PR&CC positivo (si cualquier pregunta era afirmativa) o negativo (si todas las preguntas eran negativas) en función de si existía o no riesgo de infección por VIH.

VARIABLES SECUNDARIAS

- ✓ **Sociodemográficas:** edad, sexo, país de origen, factores de riesgo para tener infección por VIH (relaciones sexuales que comporten algún riesgo para adquirir la infección, pareja con infección por VIH, relaciones homosexuales, transfusión sanguínea antes de 1985, uso de drogas ilícitas por vía intravenosa, pensamiento de poder haber adquirido la infección por algún otro modo), contacto sanitario previo en los últimos 2 años (urgencias, médico de cabecera, médico especialista o médico del trabajo), número de veces de los contactos, realización previa de la prueba de VIH.
- ✓ **Médicas:** enfermedades de transmisión sexual, enfermedades o síntomas indicadores de infección por VIH/SIDA (linfoma, cáncer o displasia genital, herpes zoster, hepatitis B o C, cuadro de fiebre con adenopatías/síndrome

mononucleósido, fiebre no explicada, dermatitis seborreica, hongos orales o vaginales, diarrea prolongada, tuberculosis, pérdida de peso no explicada, leucoplasia vellosa oral), alteraciones analíticas (trombopenia-linfopenia). Todas las variables estaban categorizadas como variables dicotómicas (sí/no), sin opción de responder “no lo sé”.

- ✓ **Tiempos empleados en realizar la prueba y el consentimiento informado, y en contestar el cuestionario:** medido en minutos y segundos.
- ✓ **Haber tenido alguna dificultad para realizar la prueba:** categorizada en sí o no.
- ✓ **Qué dificultad se ha tenido en realizar la prueba:** variable cualitativa no categorizada.
- ✓ **Haber tenido alguna dificultad para contestar el cuestionario:** categorizada en sí o no.
- ✓ **Qué dificultad se ha tenido en realizar el cuestionario:** variable cualitativa no categorizada.
- ✓ **Localización de la prueba:** Centro de Salud o Servicio de Urgencias.

1.7 Planificación del estudio, Organización del trabajo de campo y recogida de datos

Para realizar el estudio se contactó con los responsables del SU y del CS, con intención de organizar el trabajo de campo de forma que se pudiera integrar al máximo en el funcionamiento de ambos servicios y resultara lo menos incómodo para los pacientes.

Antes de comenzar el trabajo de campo se llevó a cabo la difusión y promoción del mismo en las 2 localizaciones, mediante carteles anunciadores colocados en diferentes puntos del área de urgencias del Hospital Ramón y Cajal y del Centro de Salud García Noblejas (Anexo 4). Además se realizaron varias sesiones clínicas (1 en el Centro de Salud y 2 en urgencias) dirigidas al personal sanitario, y se enviaron cartas informativas por correo electrónico ofreciendo la colaboración y participación en el estudio a todo el personal trabajador del Servicio de Urgencias y del Centro de Salud.

La organización del trabajo general y los recursos empleados en el estudio, fueron similares, aunque hubo diferencias y adaptaciones especiales en cada escenario. El estudio se llevó a cabo gracias a las becas ISCIII (FIS), PI12/00995, MSSSI EC11/144.

Los principales recursos materiales y humanos empleados en el estudio fueron:

- ✓ **Coordinación del estudio:** 2 personas encargadas de supervisar y coordinar la recogida de datos, establecer reuniones periódicamente con los/las colaboradores, evaluar semanalmente el ritmo y calidad de trabajo de los colaboradores, dispensar el material necesario (kits de PR-VIH, tableta electrónica, cuestionario y consentimiento informado), y depurar la base de datos (verificando que los datos fueran correctamente introducidos, eliminando encuestas incompletas y resolviendo incongruencias o comprobando que las fotos con el resultado del prueba fueran correctas). Verificar que en todos los pacientes diagnosticados de infección por VIH fuera su primer diagnóstico.
- ✓ **Médicos del SU y del CS:** cuyas funciones eran informar a los pacientes del estudio y ofertarles la participación en el mismo, captando pacientes y remitiéndoles al lugar donde se encontraban las enfermeras que realizarían la PR-VIH y el Cuest PR&CC.
- ✓ **Enfermeros/enfermeras:** Se contó con 9 enfermeras en el SU y 2 enfermeros/as en el CS. Sus funciones eran: ofertar la prueba, explicar al paciente someramente en qué consistía el estudio, entregarles el CI (que debía ser firmado por ambos), realizar el Cuest PR&CC (autocuestionario o dando apoyo al paciente), realizar la PR-VIH e informar del resultado, realizar una foto de la prueba, y rellenar el resultado del cuestionario y de la prueba rápida en la base de datos.
- ✓ **Lugar de realización del CuestPR&CC y PR-VIH:** se habilitó un lugar donde las enfermeras se encontraban realizando el trabajo de campo, en los horarios acordados, para facilitar la remisión de los pacientes y que se localizara a las enfermeras cuando algún médico captaba pacientes que aceptaran entrar en el estudio.
- ✓ **2 Tabletas electrónicas:** con soporte wifi para pasar los datos del cuestionario, el resultado de la PR-VIH y una foto de la misma a la base de datos.
- ✓ **Material en papel:** Se realizaron **folletos informativos** (en los que venía reflejado en qué consistía el estudio DRIVE) para entregar en las dos localizaciones (SU y CS) a todos los pacientes que acudían a ser atendidos, a modo informativo, y también para sus familiares y el propio personal sanitario

(Anexo 4). También se disponía de **ejemplares del cuestionario** en formato papel (además del formato digital en la tableta) y de los **Consentimientos Informados**.

Se diseñó una base de datos totalmente anonimizada, específica para el estudio, situada en un servidor y con acceso a través de internet desde cualquier terminal. Esto permitió la introducción de los datos, verificación, depuración y corrección de los mismos en tiempo real (Imagen 6).

Acciones	Completado	ID de respuesta	Lenguaje inicial	Fecha de la última acción	Fecha de inicio	Codigo Proyecto	Localizacion	Medico Remitente /Enfermeras	Medico Remitente /Enfermeras	Sexo	Fecha de Nacimiento	Origen	Ha tenido/Tiene relaciones
Y	Y	128	es	2012-07-05 17:38:58	2012-07-05 17:35:23	7	2	42		M	18	d	Y
Y	Y	129	es	2012-07-05 18:14:25	2012-07-05 18:07:07	2675	2	43		F	15	a	N
Y	Y	130	es	2012-07-05 18:29:30	2012-07-05 18:18:49	665	2	43		M	2	a	N
Y	Y	131	es	2012-07-06 16:38:00	2012-07-06 16:24:10	2676	2	43		F	19	a	Y
Y	Y	132	es	2012-07-06 16:46:04	2012-07-06 16:38:18	2677	2	43		F	13	a	Y
Y	Y	133	es	2012-07-06 16:57:41	2012-07-06 16:46:54	2306	2	43		F	15	d	N
Y	Y	134	es	2012-07-06 17:08:11	2012-07-06 16:58:18	2408	2	43		F	25	e	N
Y	Y	135	es	2012-07-06 17:14:53	2012-07-06 17:08:42	2678	2	43		F	21	a	Y
Y	Y	137	es	2012-07-06 18:06:58	2012-07-06 17:26:24	2680	2	43		F	11	a	N
Y	Y	139	es	2012-07-06 18:15:32	2012-07-06 18:12:34	2679	2	43		F	3	a	Y
Y	Y	140	es	2012-07-06 18:26:48	2012-07-06 18:14:35	2827	2	43		F	23	a	N
Y	Y	141	es	2012-07-06 18:40:51	2012-07-06 18:15:53	2681	2	43		F	8	a	N
Y	Y	142	es	2012-07-06 18:39:24	2012-07-06 18:31:14	1316	2	43		M	24	a	N
Y	Y	143	es	2012-07-06 18:49:48	2012-07-06 18:39:49	2682	2	43		F	22	a	Y
Y	Y	144	es	2012-07-09 15:39:29	2012-07-09 15:19:41	2828	2	43		F	35	a	N
Y	Y	145	es	2012-07-09	2012-07-09	2683	2	43		F	15	a	N

Imagen 6: Base de datos estudio DRIVE.

- ✓ Para la recogida de datos contamos con la colaboración de 9 enfermeras en el Servicio de Urgencias, y 2 (1 enfermero y 1 enfermera) en el Centro de Salud. Todos fueron igualmente entrenados, y recibieron una formación básica enfocada a sus tareas en el estudio. Recibían honorarios en función del número de pacientes que incluyeran en el estudio, y realizaban el trabajo fuera de su horario laboral. Siempre tuvieron soporte telefónico por parte de los coordinadores del estudio para cualquier eventualidad, clínica o técnica.
- ✓ En el momento de resultar una prueba positiva, dudosa, o si el paciente presentaba un cuadro sospechoso de primoinfección, las enfermeras informaban al paciente y le remitían a la consulta de Enfermedades Infecciosas-

VIH del Hospital Universitario Ramón y Cajal, siendo el paciente valorado en las siguientes 24-48 horas por personal médico y de enfermería. Allí se confirmaba el diagnóstico mediante el procedimiento habitual (ELISA + WB), y se hablaba detenidamente con el paciente para continuar con la cascada de cuidados y seguimiento. También se verificaba que fuera un primer diagnóstico. Algunos pacientes diagnosticados tardíamente y en peor situación clínica, precisaron ingreso urgente o poco tiempo después del diagnóstico.

1.8 Análisis de los datos y análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la población estudiada utilizando la media y desviación típica o mediana y recorrido intercuartílico para las variables continuas. Para describir las variables categóricas se ha utilizado la frecuencia absoluta y relativa. Las variables cualitativas se expresaron mediante su frecuencia en valor absoluto y su frecuencia relativa correspondiente. La asociación entre infección no diagnosticada y las distintas variables, ha sido evaluada mediante la prueba de Chi-cuadrado, y la alternativa de Fisher si el número de casillas con frecuencias esperadas menor de 5 era más de un 25%. La comparación de las medias se ha realizado mediante la prueba de la *T de Student*. Para determinar la influencia de las variables independientes sobre la dependiente, se ha realizado un análisis multivariable utilizando modelos de regresión logística. Todos los contrastes son bilaterales, y los intervalos de confianza se consideraron al 95%. Los paquetes estadísticos utilizados han sido SPSS 17 y STATA 13.1.

El análisis estadístico contó con el apoyo de la Unidad de Bioestadística del Hospital Ramón y Cajal de Madrid, utilizando los datos de los pacientes incluidos en el estudio DRIVE.

Para el cálculo de costes se contemplaron los dos grupos de análisis dentro de la rama prospectiva, y se añadió un tercer grupo retrospectivo:

- **Estrategia Diagnóstico Universal (EDU):** grupo completo de pacientes prospectivos a los que se le realiza la PR con resultado concluyente. Se excluyeron los resultados no válidos del análisis.
- **Estrategia Diagnóstico Dirigido (EDD):** grupo de pacientes prospectivos a los que se les realiza la PR habiendo resultado el Cuest PR&CC positivo (es decir, aquellos pacientes que el cuestionario identificó con riesgo de infección por VIH).

- **Grupo Retrospectivo (GR) o Estrategia de Diagnóstico en la Práctica Clínica habitual:** grupo de población atendida durante el año previo a la realización del estudio (mismos meses), en el servicio de urgencias y centro de salud, con edad comprendida entre 18-60 años y cumplimiento del resto de criterios de inclusión/exclusión del estudio. Se localizaron todas las pruebas realizadas en el laboratorio de microbiología en los dos escenarios del estudio y sus resultados.

1.9 Cálculo del tamaño muestral

El cálculo de la muestra necesaria para un máximo de 5.300 pruebas se ha realizado asumiendo una prevalencia de infección no diagnosticada en nuestro medio de un 0,35%, como muestran los resultados de Moreno S. y colaboradores (2010) (123) y asumiendo una diferencia de 0,25% para una potencia del 75%.

2. Metodología por objetivos

2.1 Tasa de nuevos diagnósticos de Infección por VIH en nuestro estudio

Se calculó la tasa global, y la tasa ajustada por sexo, edad, localización y origen. Hemos utilizado la tasa de infección por VIH por 1.000 personas incluidas en el estudio, y se han calculado los intervalos de confianza al 95%.

También se ha calculado la tasa de nuevos diagnósticos de infección por VIH durante el año previo a la realización de nuestro estudio, y la del mismo año, fuera del estudio DRIVE. Se comprobó que aquellos pacientes diagnosticados durante dichos periodos, no hubieran sido previamente diagnosticados de infección por VIH. Para ello se realizó una búsqueda en el histórico de datos del laboratorio de microbiología del Hospital Ramón y Cajal de dichos pacientes, y se comprobó a través del programa informático "horus" (datos de los hospitales pertenecientes a la Comunidad de Madrid) que no habían sido previamente diagnosticados ni realizaban seguimiento por este motivo en otros centros. Se excluyeron aquellos pacientes con prueba previa positiva de VIH.

Se ha realizado un análisis multivariable, mediante modelos de regresión logística, para evaluar la influencia que las variables independientes sexo, origen, edad y localización tienen sobre el riesgo de ser diagnosticado de infección por VIH.

2.2 Características de los sujetos con diagnóstico de infección por VIH. Impacto clínico de ser atendido por el sistema sanitario

Se realizó un análisis descriptivo de los pacientes con diagnóstico de infección por VIH en el estudio DRIVE, utilizando las siguientes variables (variables generales y específicas recogidas para este grupo de pacientes):

- **Variables continuas:** edad, cifras de CD4 al diagnóstico/6 meses/12 meses, carga viral VIH al diagnóstico/6 meses/12 meses y fecha de inicio del tratamiento.
- **Variables categóricas:** sexo, fecha de diagnóstico, origen, localización, estadio de la infección por VIH según el CDC, tener SIDA o no, probable vía de transmisión de la infección por VIH (HSH, heterosexual, UDI, transfusión de hemoderivados, otros/desconocido), nivel de estudios (básicos, secundaria/Formación Profesional (FP) o universitarios), coinfección con sífilis/hepatitis C/virus papiloma, si realizan seguimiento o no, los que lo realizan en el Hospital Ramón y Cajal, inicio de tratamiento sí o no, fármacos principales, adherencia al tratamiento, medidas higiénicas y si ha fallecido.

Se compararon las características epidemiológicas de los pacientes con infección por VIH y los pacientes que tuvieron prueba de VIH negativa.

Según los criterios publicados por el "European Late Presenter Consensus Working Group" y el "UK Collaborative HIV Cohort Steering Committee", se definieron diferentes categorías para evaluar el Retraso Diagnóstico en función de los resultados de las cifras de linfocitos CD4 al diagnóstico:

- **Diagnóstico precoz:** >500 linfocitos CD4/mcl.
- **Diagnóstico tardío:** <350 linfocitos CD4/mcl.
- **Enfermedad avanzada:** <200 linfocitos CD4/mcl.
- **Enfermedad extremadamente avanzada:** <50 linfocitos CD4/mcl.

Para evaluar el impacto clínico de ser atendido por el sistema sanitario, se calculó a las 48 semanas el porcentaje de pacientes VIH positivos que iniciaron el seguimiento, el porcentaje de pacientes que iniciaron el tratamiento, y el porcentaje de pacientes con carga viral indetectable.

2.3 Pérdida de oportunidades previas para el diagnóstico y contacto sanitario

Para la estimación de la pérdida de oportunidades para el diagnóstico de VIH, en los pacientes que resultaron positivos, se definieron dos escenarios, el máximo y el mínimo. En el máximo, se consideró cualquier paciente que hubiera tenido algún contacto con el sistema sanitario en los últimos dos años, mientras que en el mínimo, se consideró la diferencia entre el porcentaje de pacientes con contacto sanitario previo menos el porcentaje de pacientes con alguna prueba previa de VIH en los dos últimos años. Estos datos los obtuvimos de las preguntas específicas adicionales realizadas en el cuestionario: 3 preguntas sobre contacto sanitario previo y otra sobre la realización previa de la prueba de VIH.

Se comparó el contacto sanitario previo así como la realización previa de la prueba de VIH, en función del resultado de la prueba diagnóstica.

2.4 Resultados del cuestionario

Se realizó un análisis descriptivo de las respuestas a las diferentes preguntas del cuestionario. Se calculó el porcentaje de pacientes con cuestionario global positivo o negativo, y ajustado por sexo, origen (español/no español) y localización. Se dividió el cuestionario en dos partes: prácticas de riesgo y condiciones clínicas. Se compararon las respuestas a las diferentes preguntas del cuestionario en función del diagnóstico positivo y negativo para infección por VIH. Finalmente se realizó un análisis multivariable con el objetivo de identificar aquellas variables que de manera independiente se relacionaban con mayor riesgo de Cuest PR&CC positivo. Se incluyeron las variables independientes: sexo, localización, origen y edad.

2.5 Validación del cuestionario

En base a la bibliografía consultada (124) (125) (126) (127), se consideraron las siguientes variables para validar nuestro cuestionario:

- **Capacidad predictiva del Cuestionario de prácticas de riesgo y condiciones clínicas asociadas a la infección por VIH**

En este análisis se incluyeron todos los pacientes con resultado válido de PR y Cuest PR&CC. Se calculó la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos positivo y negativo, se consideró como referencia o “*gold estándar*” el diagnóstico de infección por VIH tras PR positiva confirmada por EIA y WB. Se realizó el mismo análisis

considerando el cuestionario completo, y por separado la parte de prácticas de riesgo, y la de condiciones clínicas.

- **Fiabilidad del Cuestionario de prácticas de riesgo y condiciones clínicas asociadas a la infección por VIH**

Para evaluar la fiabilidad del cuestionario, a un subgrupo de 100 pacientes se les repitió el mismo cuestionario, modificando el orden de las preguntas, a continuación de haber realizado el primer cuestionario. Mediante el *índice de Kappa* (Fig. 28) valoramos el grado de acuerdo entre los dos cuestionarios.

Kappa	Grado de acuerdo
<0,00	Sin acuerdo
0,00-0,20	Insignificante
0,21-0,40	Justo
>0,41-0,60	Moderado
0,61-0,80	Sustancial
0,81-1,00	Casi perfecto

Figura 28: índice de Kappa.

- **Viabilidad del Cuestionario de prácticas de riesgo y condiciones clínicas asociadas a la infección por VIH**

Para el cálculo de la viabilidad o factibilidad, se utilizó un subgrupo de 207 pacientes (107 en el servicio de urgencias y 100 en el centro de salud) a los que se les realizó un cuestionario específico (Fig. 29) recogiendo las siguientes variables:

- ✓ Cuestionario auto-administrado: sí o no
- ✓ Cuestionario en papel o en formato digital.
- ✓ Tiempo* en realizar el cuestionario.
- ✓ Problemas para realizar el cuestionario: sí o no
- ✓ Tipo de problema con el cuestionario.
- ✓ Tiempo en realizar la prueba.
- ✓ Problemas con la prueba: sí o no
- ✓ Tipo de problema con la prueba.
- ✓ Tiempo* en explicar/firmar el consentimiento.

* Todos los tiempos se describieron en minutos.

Código Proyecto	
Realiza cuestionario Enfermer@/Paciente	
Realiza cuestionario en Papel/tableta	
Tiempo en realizar el cuestionario (min)	
Ha habido algún problema con el cuestionario (Sí/No)	
Qué problema con el cuestionario (describirlo)	
Tiempo realización prueba (min)	
Ha habido algún problema con la prueba (sí/No)	
Qué problema con la prueba (describirlo)	
Tiempo Explicar/Firmar Consentimiento (min)	

Figura 29: Cuest de viabilidad

2.6 Viabilidad del despistaje universal en las dos localizaciones del estudio

Para estudiar la viabilidad de forma objetiva hemos calculado por una parte el número de pruebas realizadas por trimestre (utilizando los trimestres naturales del año) así como por mes (utilizando los meses comunes a ambas localizaciones), y por otra parte la cobertura del cribado, para lo que hemos calculado las ratios entre:

- Población incluida en el estudio/población total atendida durante el mismo periodo de la realización del estudio en cada uno de los dos escenarios.
- Población incluida en el estudio/población total dependiente del CS (población en la cartera) o del SU (población total del área sanitaria 4).

Las pocas muestras pertenecientes a Junio 2012 en el SU han sido incluidas en Julio 2012, pasando a formar parte del tercer trimestre natural del año para poder simplificar el análisis.

Se consideró mayor viabilidad y cobertura si existía una mayor inclusión de pacientes por trimestre y una mayor ratio de población estudiada/población atendida, y población estudiada/población perteneciente al CS o al SU.

Además, se han calculado cada una de las ratios en función del sexo y la procedencia en ambas localizaciones, así como en el año anterior a la realización del estudio y durante el mismo periodo fuera del estudio DRIVE.

Los datos para calcular estos ratios han sido proporcionados por la Unidad de Subdirección de Gerencia de SS. II. y Gestión de Pacientes del Hospital Ramón y Cajal, y la Unidad de Apoyo Técnico, Gerencia adjunta de Planificación y Calidad de Atención Primaria. Los datos de la población en cartera del CS y del área sanitaria 4 que nos han proporcionado corresponden a todas aquellas personas con edad comprendida entre 14-64 años, que no corresponderían estrictamente a la población del estudio DRIVE (18-60 años), si bien es un grupo poblacional muy similar.

2.7 Rentabilidad diagnóstica según la estrategia seguida en ambas localizaciones

La rentabilidad diagnóstica se ha calculado en función de la **TND**, el **retraso diagnóstico (RD)** definido por el número de linfocitos CD4 al diagnóstico, y la **ratio TND/Nº infecciones no diagnosticadas (IND)**.

- Tasa de Nuevos Diagnósticos.
- Retraso Diagnóstico: <350 linfocitos CD4/mcl al diagnóstico.
- Ratio TND/Nº Infecciones no diagnosticadas: para calcular esta tasa, se ha definido el número de infecciones no diagnosticadas de la siguiente manera:

Estimación de las IND = (Población Atendida o Asignada - Población testada) x (Prevalencia de Cuest PR&CC positivo) x (TND en el estudio DRIVE).

También se ha calculado el % de pacientes que se han diagnosticado en situación extremadamente avanzada, definida esta por un número de CD4 < 50 células/mcl.

Se considera más rentable cuanto mayor sea la TND, menor el RD, y mayor la ratio TND/IND (siendo lo ideal que el nº IND sea = 0).

2.8 Coste incremental del diagnóstico según la estrategia seguida

Costes considerados:

Para el estudio de costes, se consideraron las siguientes variables:

- **Coste unitario de la prueba de VIH** que se calcularía como la suma del coste de la PR VIH 3ª generación INSTI® utilizada en nuestro estudio o el coste de la prueba de ELISA 4ª generación (Architect® HIV Ag/Ab de Abbott, en el Hospital Ramón y Cajal) utilizada en el diagnóstico habitual en el sistema sanitario, más el coste unitario de los recursos sanitarios para realizar la prueba de VIH: enfermero/a para la realización de la PR e interpretación del resultado, o extracción de muestra de sangre para la prueba de ELISA clásica, más el técnico de laboratorio para realizar el ELISA y el WB, más el material para la extracción de sangre (Imagen 7).
- **Coste unitario de los recursos sanitarios para la realización del Cuest PR&CC:** papel y enfermero/a para explicar las preguntas e interpretar el resultado.
- **Coste de confirmación:** Coste de 2º ELISA + Coste de *Western Blot*.



Imagen 7: Material necesario para una extracción hospitalaria.

Las fuentes de información utilizadas para el cálculo de costes fueron los datos generados por los pagos cubiertos por el propio estudio, PR y enfermería, y para el cálculo de los costes en el sistema sanitario los datos proporcionados por el departamento de Contabilidad analítica del Hospital Ramón y Cajal (coste unitario de las pruebas y material de extracción aportado por el Servicio de suministros y coste/hora de enfermería y de técnico de laboratorio).

Se calculó el coste global o presupuesto completo de toda la población a la que se realiza la prueba y el coste para obtener un resultado positivo. Además se estimó el número de pacientes que permanecerían con infección oculta en cada uno de los escenarios de análisis. Para este análisis asumimos que en los pacientes a los que no se realiza cribado, la tasa de nuevos diagnósticos sería la misma que la del estudio DRIVE y la tasa de nuevos diagnósticos de infección por VIH en los pacientes con Cuest PR&CC negativo también.

Los costes asociados a los tres grupos de análisis contemplados en el estudio fueron los siguientes:

- **Coste de la estrategia diagnóstico universal (EDU):** (coste de la prueba x número total de pacientes) + (coste de la confirmación x número de pacientes positivos)/número de pacientes positivos.
- **Coste de la estrategia diagnóstico dirigido por cuestionario (EDD):** (coste de hacer un cuestionario x número total de pacientes) + (coste de la prueba x número de pacientes con cuestionario positivo) + (coste de la confirmación x número de pacientes positivos)/número de pacientes positivos.
- **Coste en el grupo retrospectivo (GR) o práctica clínica habitual:** (coste de la prueba x número total de pacientes) + (coste de la confirmación x número de pacientes positivos)/número de pacientes positivos.

Para determinar el coste incremental de realizar un diagnóstico positivo en los tres grupos de análisis, diseñamos una sencilla herramienta en excell que además permite un cálculo rápido de los costes en diferentes escenarios clínicos y los diferentes análisis de sensibilidad (Fig. 30):

DATOS	UNIVERSAL	RETROSPECTIVO		
Coste de prueba	8 EUROS		COSTE DX UNIVERSAL	8100 2025
Nº Pacientes Total	1000 PACIENTES	1000	COSTE DX DIRIGIDO POR CUESTIONARIO	4600 1150
Coste confirmacion	25 EUROS		COSTE RETROSPECTIVO	8050 4025
Nº Pacientes Positivos	4 PACIENTES	2	COSTE INCREMENTAL DX UNIV-DX DIRIGIDO	875
Coste Unitario Cuestionario	0,5 EUROS		COSTE INCREMENTAL DXUNIV-DXRETRDIRCUEST	-250
Nº Pacientes cuestionario positivo	500 PACIENTES	500	COSTE RETROSPECTIVO DIRIGIDO POR CUESTIONARIO	4550 2275

Figura 30: Herramienta para el cálculo de costes en diferentes escenarios clínicos (datos de ejemplo, no reales).

- **Coste incremental:** coste del diagnóstico universal – coste del diagnóstico dirigido por cuestionario o cualquiera de sus variantes.

Se han calculado los costes incrementales (la diferencia de las ratios de coste/número de pruebas positivas confirmadas) en los tres grupos de análisis (GR, EDU, EDD).

Se realizarán análisis de sensibilidad teniendo en cuenta los costes del estudio, los costes en el sistema sanitario, la prevalencia de cuestionario positivo en una determinada población y variando la sensibilidad y el valor predictivo negativo del Cuest PR&CC.

Se ha estimado también el impacto presupuestario en los diferentes escenarios.

3. Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité de Ensayos e Investigación Clínica del Hospital Ramón y Cajal (CEIC) y el Comité Central de Evaluación de Atención Primaria de Madrid. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado (anexo 1). Los procedimientos del estudio se realizaron según las guías de la buena práctica clínica.

The background of the page is a grayscale microscopic image. It features a large, central coronavirus particle with a distinct crown-like structure of surface proteins. Surrounding this central particle are numerous smaller, spherical particles, some of which also exhibit surface projections, suggesting a field of similar viruses. The overall appearance is that of a biological specimen under a microscope.

INTRODUCCIÓN
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS
MATERIAL Y MÉTODOS

RESULTADOS

DISCUSIÓN
CONCLUSIONES
BIBLIOGRAFÍA

IV. RESULTADOS

1. Tasa de Nuevos Diagnósticos de Infección por VIH en una población atendida en un Servicio de Urgencias Hospitalario y en un Centro de Salud

Antes de comentar los resultados obtenidos en cuanto a la tasa de nuevos diagnósticos (TND) se describen a continuación las características de la población analizada en el estudio DRIVE:

1.1 Descripción de la muestra e intervenciones

Durante el periodo de estudio se realizaron un total de 5.333 parejas de PR de VIH y Cuest PR&CC. De éstas, 4 se consideraron no válidas: 2 de las pruebas fueron débiles positivos (en los que se descartó infección por VIH mediante estudio serológico habitual con ELISA y WB), y las otras 2 fueron no válidas (sin apreciarse el punto control). Uno de los pacientes con resultado débil positivo en la prueba rápida, presentó una descompensación hiperglucémica coincidiendo con el debut de *Diabetes Mellitus*, por lo que pensamos que las alteraciones bioquímicas en el seno de dicha situación clínica pudieron interferir con el resultado de la prueba. Previamente se habían excluido 3 pacientes que resultaron positivos pero que ya habían sido diagnosticados con anterioridad, 2 en el SU y 1 en el CS.

Hemos analizado el tiempo empleado en realizar la PR, resultando la media de 1,77 minutos (1-3 minutos), así como el tiempo en explicar el consentimiento informado y firmarlo, que resultó ser de 1,43 minutos (1-7 minutos). Respecto a los problemas encontrados a la hora de realizar la PR, en el 3% se detectó el problema de que la pipeta recogía mal la muestra de sangre. Los resultados del cuestionario se describen más adelante en un apartado dedicado exclusivamente al Cuest PR&CC.

Analizamos por tanto un total de 5.329 parejas de Cuest PR&CC y PR-VIH. Las características de la población se muestran a continuación (Tabla 10). Más de dos tercios de los participantes en el estudio se reclutaron en el Centro de Salud (3.694 pacientes). La distribución por sexos fue muy homogénea, aproximadamente se incluyeron la mitad de hombres y mujeres, con diferencias entre los dos escenarios: más mujeres en el SU (54,4%) que en el CS (48,5%) $p < 0,001$ OR: 0,79 (IC 95% 0,70-0,89). La mediana de edad fue similar en los dos escenarios del estudio. Como era de esperar, la mayoría de los participantes fueron españoles (75%). Las procedencias minoritarias corresponden, sobre todo, a latinoamericanos, y en menor proporción, a

ciudadanos de Europa central, africanos, ciudadanos de Europa occidental y otras procedencias como asiáticos o norteamericanos que representaron tan solo el 0,51%.

	Población estudiada	Urgencias	Centro de Salud
N	5.329	1.635 (30,7%)	3.694 (69,3%)
Mujeres	2.684 (50,36%)	891 (54,5%)	1.793 (48,5%)
Hombres	2.645 (49,64%)	744 (45,5%)	1.901 (51,5%)
Mediana de edad en años (RIQ)	37 (28-47)	37 (28-47)	38 (28-48)
Origen			
España	3.995 (74,92 %)	1.257 (76,7%)	2.736 (74%)
Latinoamérica	1.073 (20,12 %)	259 (15,8%)	814 (22,1%)
Europa del este	135 (2,53 %)	56 (3,4%)	79 (2,1%)
África	53 (0,99 %)	27 (1,7%)	26 (0,9%)
Europa (C y O)	49 (0,92 %)	25 (1,6%)	24 (0,6%)
Otros	27 (0,51 %)	15 (0,9%)	12 (0,3%)

Tabla 10: Características de la población del estudio DRIVE.

1.2 Tasa de nuevos diagnósticos (TND) en el estudio DRIVE

Durante el periodo de estudio, se diagnosticaron de infección por VIH un total de 22 pacientes, 14 pacientes en el servicio de urgencias y 8 pacientes en el Centro de Salud. La tasa global de nuevos diagnósticos de infección por VIH en nuestro estudio fue de 4,1 ‰ pruebas realizadas. Esta tasa según el sexo, origen y lugar donde se realizó la prueba queda reflejada a continuación (Fig. 31). Fue mayor en hombres, en población no española y en Urgencias; estos resultados alcanzaron la significación estadística.

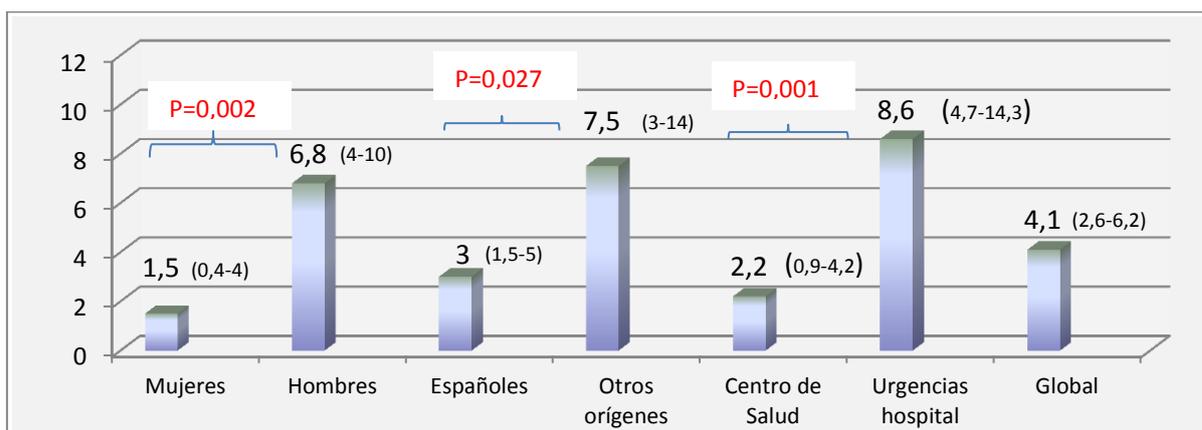


Figura 31: Tasa de nuevos diagnósticos VIH x 1.000 pacientes del estudio DRIVE según: sexo, origen y localización.

Como se muestra en la figura 32, la mayor tasa de nuevos diagnósticos la encontramos en los hombres que acudían a la urgencia ($p < 0,001$; OR 5,2 IC 95%: 1,9-13,8).

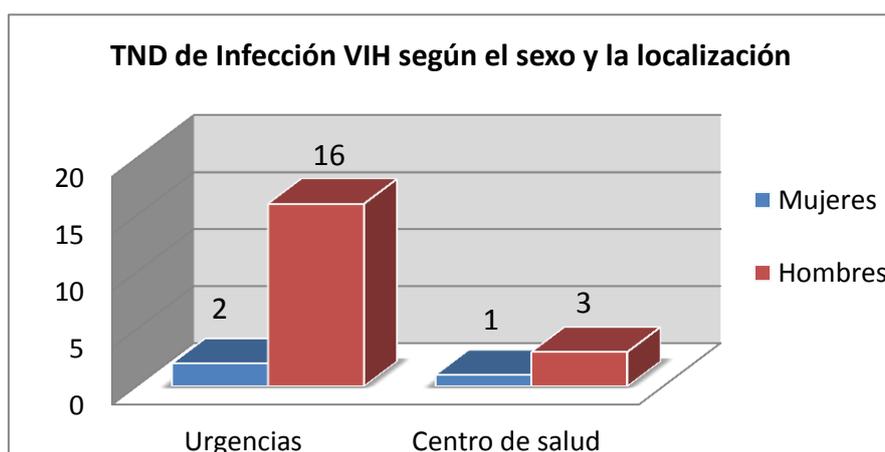


Figura 32: Tasa de nuevos diagnósticos VIH por 1.000 pacientes del estudio DRIVE según: sexo y localización.

No hubo diferencias de tasa de nuevos diagnósticos en función de la edad, aunque en el rango de edad entre 30 y 50 años es en el que hemos observado una mayor TND (4,5 ‰), ligeramente superior a la global, aunque estos resultados no alcanzaron la significación estadística. Analizando por sexo y rango de edad se observó que en cada rango de edad existía una mayor tasa de nuevas infecciones en varones, resultando únicamente significativos los resultados en < 30 años $p = 0,045$ (Fig. 33).

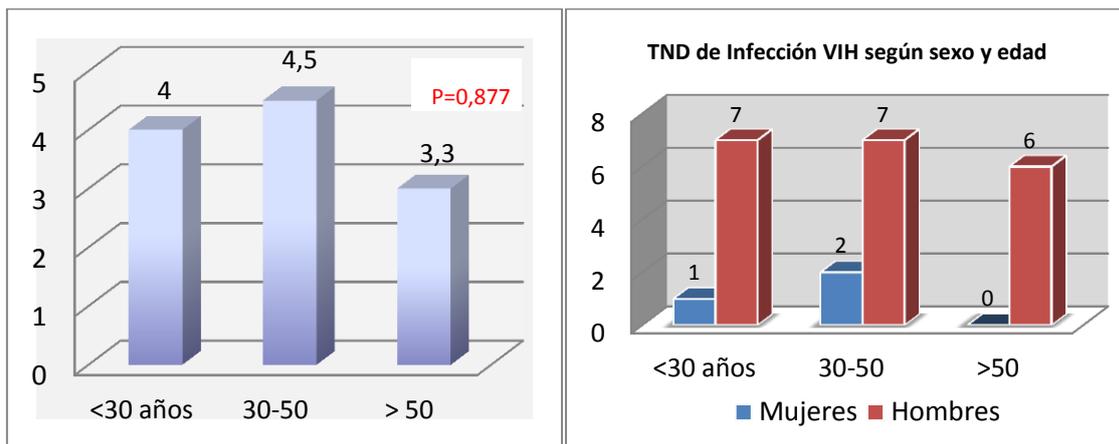


Figura 33: Tasa de nuevos diagnósticos VIH por 1.000 pacientes del estudio DRIVE según edad (izquierda) y según sexo y edad (derecha).

Si analizamos la tasa de nuevos diagnósticos teniendo en cuenta el sexo y el origen, en varones españoles fue de 5% mientras que en varones inmigrantes alcanzó cifras de 13%, no alcanzando estas diferencias la significación estadística ($p=0,053$ OR: 2,48 IC95% 0,96-6,43). Este mismo análisis en mujeres tampoco demostró diferencias estadísticamente significativas. Las mujeres inmigrantes presentaron una TND de 4%, en cambio las mujeres españolas solo tuvieron una TND de 1 % ($p=0,08$ OR: 7,18 IC 95% 0,74-69,10) (Fig. 34).

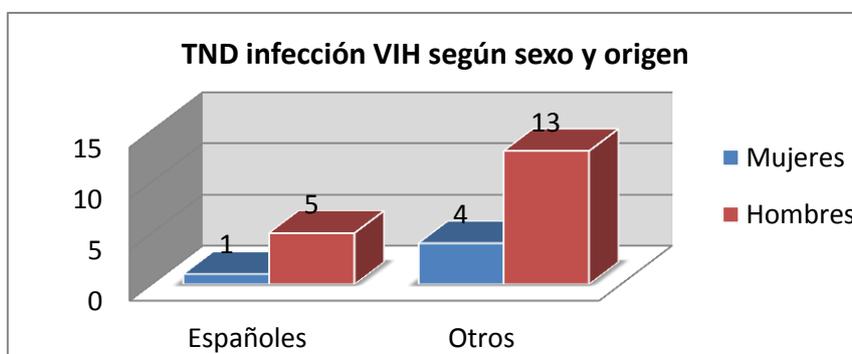


Figura 34: Tasa de nuevos diagnósticos de infección por VIH por 1.000 pacientes del estudio DRIVE según el sexo y el origen.

A continuación se resume la TND por 1.000 pacientes en el estudio DRIVE según la localización, edad y origen (Fig. 35 y 36). La TND en <30 años fue de 9% en el SU y 2% en el CS ($p=0,022$ OR: 5,5 IC95% (1-28)), y de 9% en SU y 3% en CS para el grupo de edad comprendido entre 30-50 años ($p=0,036$ OR: 3,2 IC95% (1-10)).

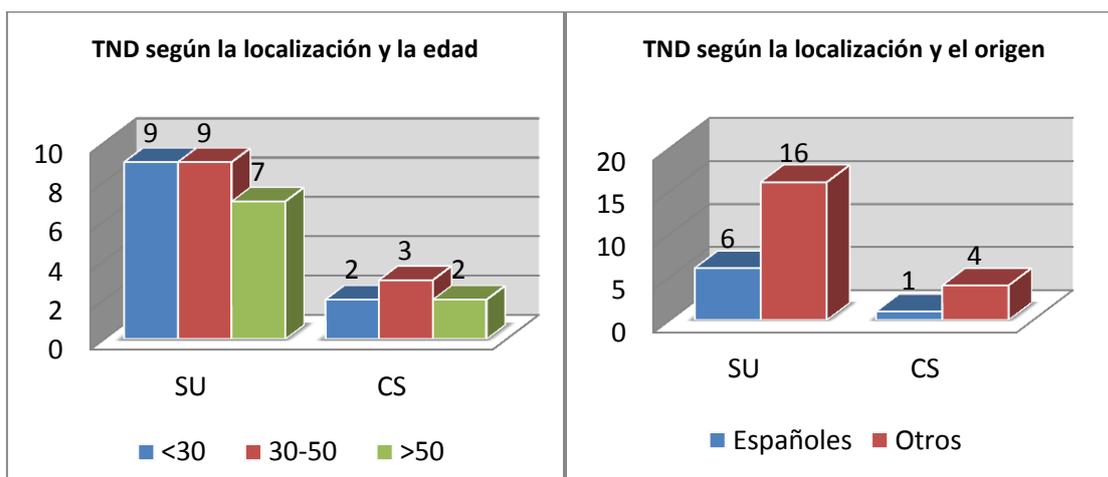


Figura 35: Tasa de nuevos diagnósticos VIH por 1.000 pacientes del estudio DRIVE según la localización, edad y sexo.

La TND fue mayor en los pacientes de procedencia no española tanto en el SU (16‰) como en el CS (4‰) $p=0,035$ OR: 3,85 IC95% (1-13,7). En españoles, la TND fue mayor en el SU (6‰) que el en CS (1‰), resultando todos estos datos estadísticamente significativos ($p=0,013$ OR: 4,37 IC95% (1,31-14,55)).

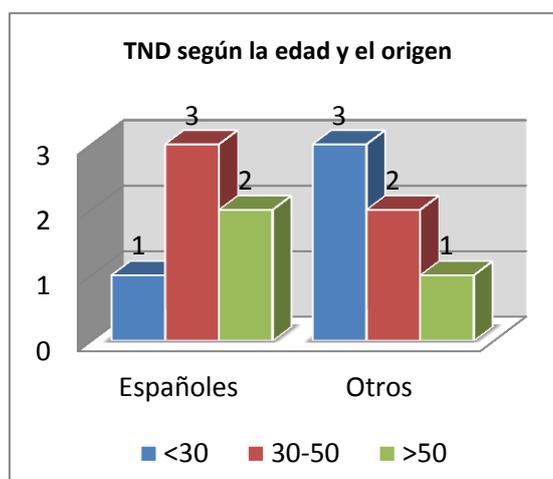


Figura 36: Tasa de nuevos diagnósticos de infección por VIH por 1.000 pacientes del estudio DRIVE según la edad y origen.

En cuanto a la edad y origen como se muestra en la figura 36, las mayores TND se encuentran en los españoles entre 30-50 años, y en los inmigrantes menores de 30 años. Hubo significación estadística únicamente en los <30 años inmigrantes con respecto a los <30 años españoles ($p=0,010$; OR: 8,04 IC 95%: 1,55-41,59).

En el análisis multivariable encontramos que las mujeres tuvieron menos riesgo de ser diagnosticadas de infección por VIH en nuestro estudio que los hombres (0,18 IC95% (0,06-0,54), $p=0,002$). Por otro lado, la población del SU incluida en el estudio (4,4 IC95% (1,84-10,55) $p= 0,001$) y la de procedencia no española (3,95 IC95% (1,30-7,20) $p= 0,01$) tuvieron un mayor riesgo.

1.3 Tasa de infección por VIH detectada en el año anterior en las dos localizaciones del estudio

El año anterior a la realización del estudio DRIVE (del 1 Junio 2011 al 31 Mayo 2012), se solicitaron en el SU 210 pruebas de VIH, y en el CS 414 pruebas. Del total de 624 pruebas hubo 1 diagnóstico positivo en el CS. Por tanto, la TND de infección por VIH en el año previo al estudio DRIVE fue 0 ‰ (0-17,41) en el SU y de 2,41 ‰ (0,06-13,38) en el CS, y la TND global fue de 1,6‰.

1.4 Tasa de infección por VIH fuera del estudio DRIVE en el mismo período del estudio, en las dos localizaciones estudiadas

Durante el periodo de nuestro estudio (del 1 Junio 2012 al 31 Mayo 2013) en el SU se solicitaron 328 pruebas de VIH y en el CS 367. Del total de 695 pruebas se diagnosticaron 3 pacientes de infección por VIH (todos ellos en el SU). La TND fue de 9,1 ‰ (1,9-2,6) en el SU y de 0 ‰ en el CS (0-10), y la TND global 4,3 ‰.

2. Sujetos con infección por VIH

Gracias al estudio DRIVE se diagnosticaron 22 personas con infección por VIH. Las características de dichos pacientes, la situación inmuno-virológica al diagnóstico, y el impacto clínico (evaluado mediante la retención de éstos en los cuidados sanitarios y el resultado de ser atendidos por nuestro sistema de salud), se muestran a continuación.

2.1 ***Características de los pacientes diagnosticados en el estudio DRIVE***

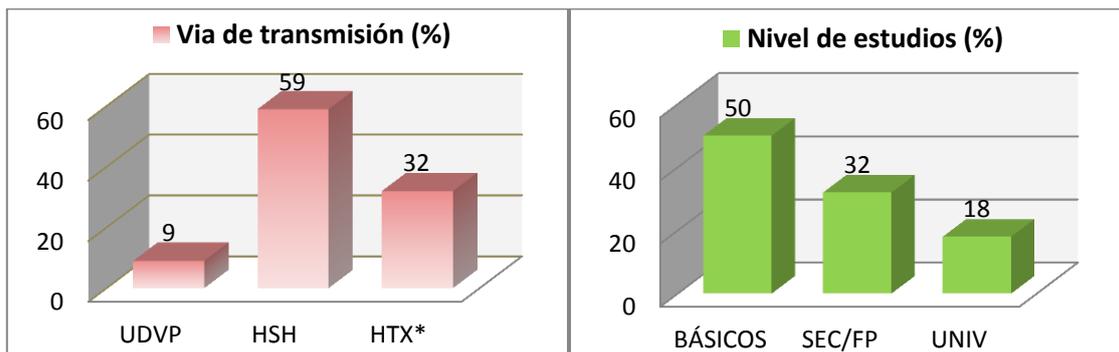
Las características basales de este grupo de pacientes se describen en la siguiente tabla (Tabla 11):

Pacientes con diagnóstico de infección por VIH en el estudio DRIVE	
N	22
Varones	81,8 %
Mediana de edad en años (RIQ)	36 (28-49)
PR&CC	100%
Origen	
España	54,5 %
Latinoamérica	31,8 %
Europa del este	13,6 %
Localización	
Urgencias	63,6 %
Centro de Salud	36,4 %

Tabla 11: Características de los pacientes con diagnóstico de infección por VIH en el estudio DRIVE.

Se diagnosticaron un total de 18 varones (1 de ellos transexual) y 4 mujeres. Una de las mujeres (de origen latinoamericano) acudió en estado de gestación avanzada y se perdió en el seguimiento. La nacionalidad española fue la predominante (12 casos), seguida de los latinoamericanos (7 casos) y los procedentes de Europa del Este (3 casos).

En este grupo de pacientes se investigó más en profundidad la vía de transmisión y los niveles de estudios (Fig. 37). Respecto a la posible vía de transmisión, la sexual fue la predominante, representando el grupo de HSH más de la mitad de los casos. Hubo 5 hombres que negaron tener sexo con hombres. En cuanto al nivel de estudios, la mitad de los pacientes tenía estudios básicos (EGB), 7 pacientes finalizaron la educación secundaria o Formación Profesional (FP), y únicamente 4 tenían estudios universitarios completos.



*Heterosexual

Figura 37: Distribución de los pacientes con diagnóstico de infección por VIH en el estudio DRIVE según prácticas de riesgo (izquierda) y nivel de estudios (derecha).

2.2 Situación inmuno-viológica

Prácticamente un tercio de los pacientes diagnosticados en el estudio DRIVE se encontraban en estadio C3 al diagnóstico (Fig. 38). La mediana de linfocitos CD4 fue de 232 células/mcl (RIQ: 46-502), y la de la carga viral de 5,1 Log (RIQ: 4,4-5,5). En dos casos se diagnosticó a los pacientes durante la primoinfección, iniciándose tratamiento antirretroviral en ese momento en uno de ellos. En un 23,8% (5 pacientes), podemos considerar que se diagnosticaron de forma precoz, en situación inmunológica sin criterio para recibir TAR.

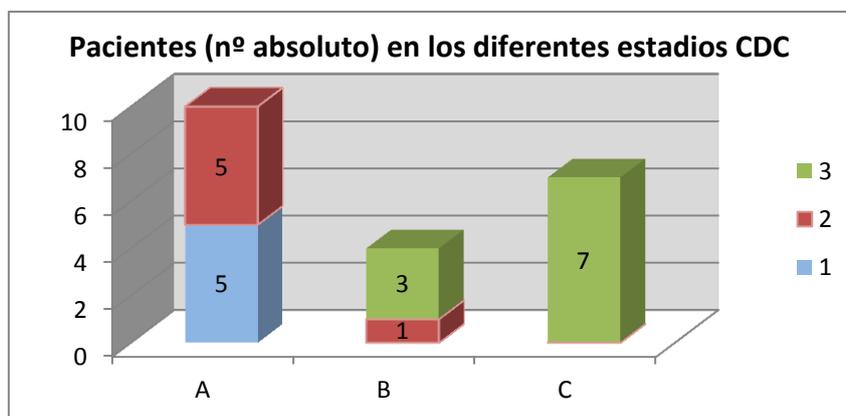


Figura 38: Estadio VIH/SIDA CDC al diagnóstico de los pacientes VIH + del estudio DRIVE (número absoluto).

Retraso Diagnóstico:

A continuación se muestran los resultados de cifras de CD4 (Fig.39) y CV (Fig.40) al diagnóstico, de los 21 pacientes con datos disponibles. Cabe destacar que un 28,5% se diagnosticaron en una situación extremadamente avanzada.

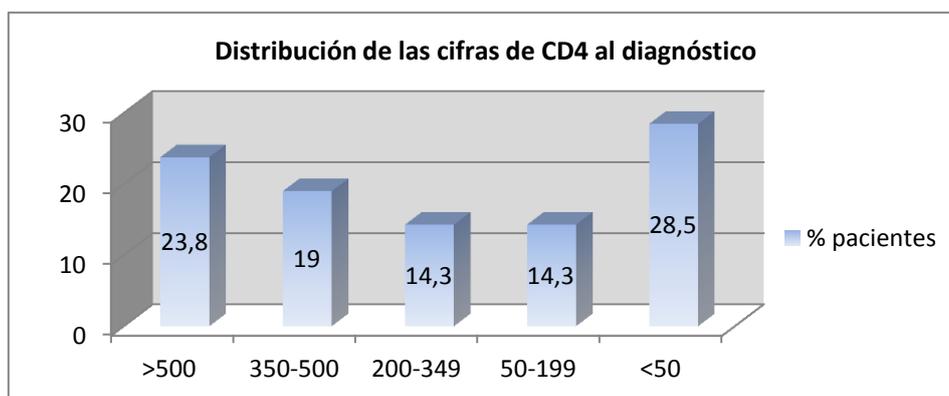


Figura 39: Cifras de CD4 al diagnóstico en las personas del estudio DRIVE con diagnóstico de infección por VIH.

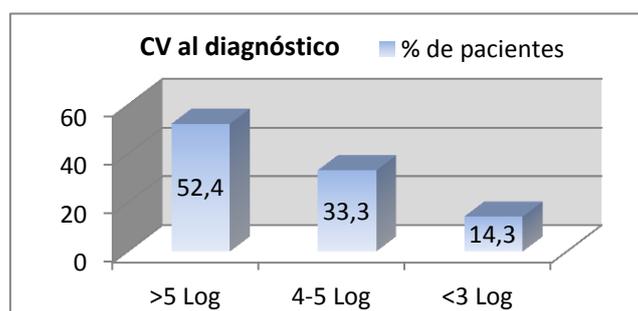


Figura 40: CV VIH al diagnóstico de los pacientes VIH + del estudio DRIVE.

Prácticamente la mitad de los pacientes tenían <200 CD4 al diagnóstico. Los 2 pacientes diagnosticados durante la primoinfección tenían 7,04 y 6,3 Log de CV, así como 485 y 532 linfocitos CD4. No hubo ningún paciente con diagnóstico simultáneo de sífilis, hubo una paciente con infección por Virus Papiloma Humano (VPH), otro con VHB aguda, otro con tuberculosis y dos pacientes con VHC. Las cifras de CV fueron superiores a 5 Log en algo más de la mitad de los individuos.

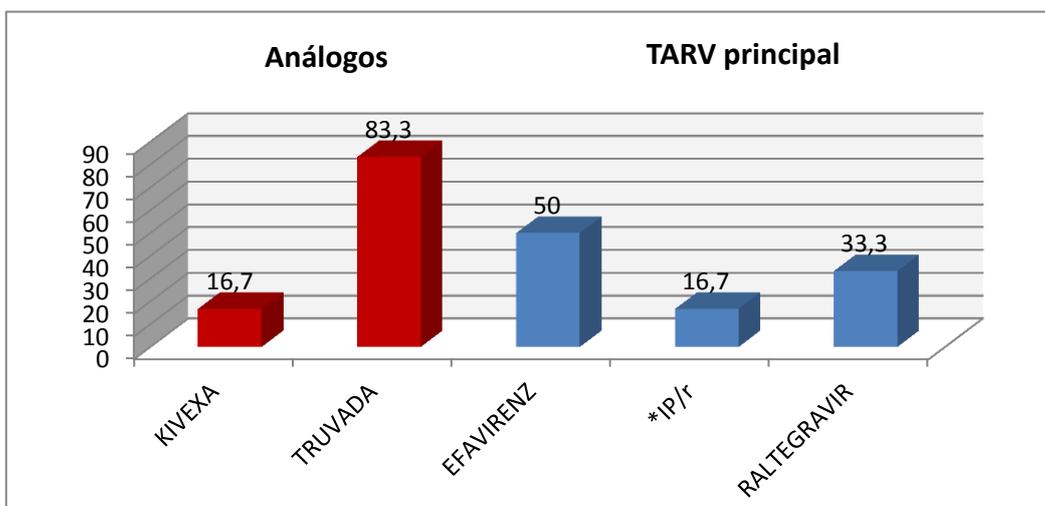
2.3 Retención de los pacientes en los cuidados sanitarios

De los 22 pacientes, únicamente tuvimos una pérdida de seguimiento, y 2 pacientes fallecieron al poco tiempo del diagnóstico (uno de ellos tras ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos por neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, con múltiples

RESULTADOS

complicaciones, y el otro durante su ingreso en el servicio de Enfermedades Infecciosas en el que se le diagnosticó Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva). Otros 2 pacientes al poco tiempo del diagnóstico y tras inicio de TAR se trasladaron de Comunidad, pero se ha mantenido contacto telefónico con ellos para conocer su seguimiento clínico.

El resto de pacientes (17) realiza un correcto seguimiento en las consultas de Enfermedades Infecciosas-VIH del HRyC, habiendo comenzado TAR el 88% de ellos. El tiempo medio al inicio de TAR ha sido de 2,5 meses (0-13 meses), y los principales regímenes de fármacos utilizados vienen reflejados a continuación (Fig. 41).



*Darunavir/ritonavir o Lopinavir/ritonavir.

Figura 41: Principales regímenes de TAR utilizados en los pacientes del estudio DRIVE.

2.4 Resultados de ser atendidos por el sistema sanitario

Si consideramos los pacientes que han iniciado el tratamiento (90%) y han alcanzado al menos 6 o 12 meses de seguimiento posterior, la mediana de sus CD4 y CV son de 342 cels/mcl (RIQ: 120-655,75) y 2,17 Log (RIQ: 1,83-2,50) a los 6 meses, y de 360 cels/mcl (RIQ: 200-740) y <1,57 Log (media=1,6 Log) a los 12 meses (Fig.42). De los 15 pacientes de los que disponemos de CV a los 12 meses de inicio de TAR, 14 se encuentran con CV indetectable (77,8% de los que iniciaron TAR, o 63,6% del total de los pacientes diagnosticados de infección por VIH en el estudio DRIVE), y 1 se encuentra con CV detectable de bajo nivel (este paciente realiza seguimiento en otro centro diferente del HRyC).

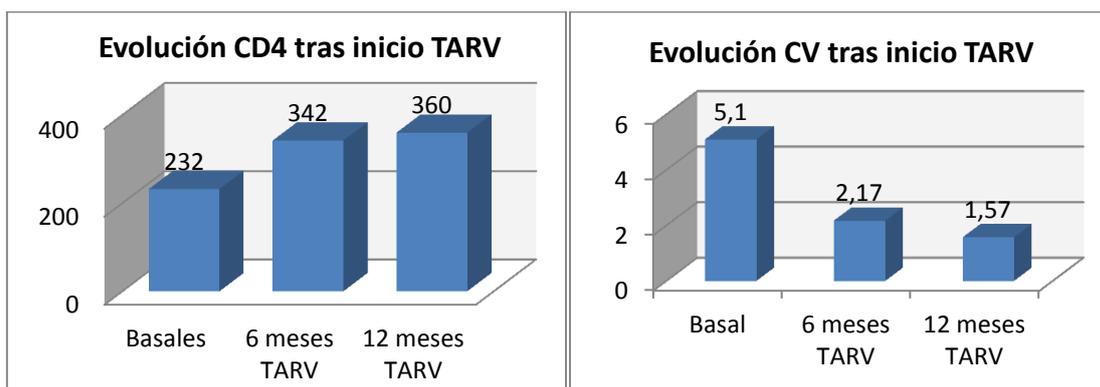
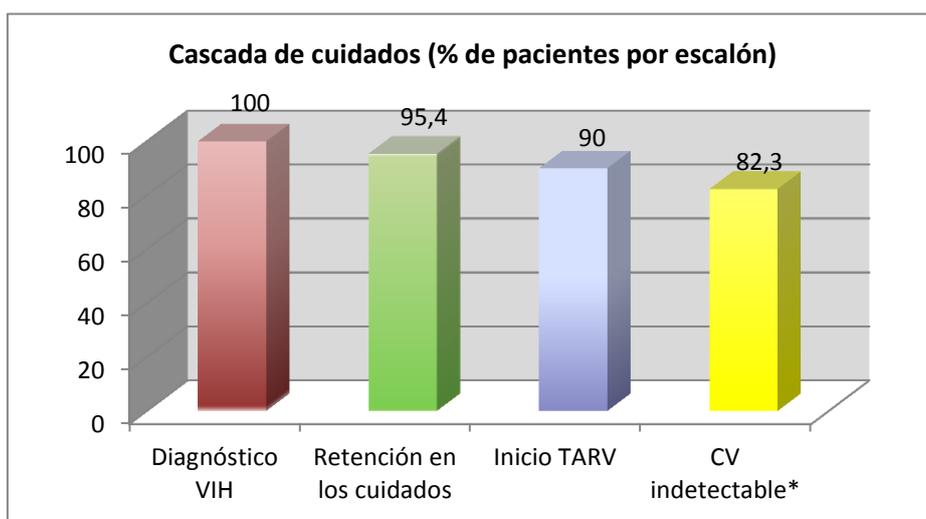


Figura 42: Evolución de la mediana de CD4 y CV tras inicio de TAR.

Los resultados de ser atendidos por el sistema sanitario se muestran a continuación (Fig. 43). En el último escalón se excluyen del análisis los dos pacientes que fallecen al poco tiempo de ser diagnosticados (en uno de ellos se inició TAR). Ante la ausencia de datos de la paciente que fue pérdida de seguimiento, no ha sido incluida en el denominador de los dos últimos escalones.



*CV< 1,57 Log. 2 pacientes han iniciado de forma reciente y no han conseguido la indetectabilidad todavía. Únicamente un paciente con más de 12 meses de TAR persiste con CV de bajo nivel (<400 copias/ml).

Figura 43: Resultados de ser atendido por el Sistema Sanitario en el estudio DRIVE.

RESULTADOS

Para evaluar la pérdida de oportunidades previas para el diagnóstico, hemos analizado el contacto sanitario previo, y a continuación se muestran los resultados:

2.5 Contacto sanitario previo.

Del total de pacientes a los que se les realizó PR y Cuest PR&CC, analizamos los datos del cuestionario en 5.331, eliminando los 2 cuestionarios de los pacientes con PR no reactiva, y manteniendo los de los 2 pacientes confirmados falsos positivos.

El contacto con el sistema sanitario de la población incluida en nuestro estudio, en función del resultado de la PR, viene reflejado en la siguiente tabla (Tabla 12):

Contacto sanitario previo en función del resultado de la PR VIH					
Contacto sanitario (N=5.331)		Global	Negativo	Positivo	P
Contacto sanitario en los últimos dos años	Sí (%)	94,4	94,4	90,9	0,478
Servicio Urgencias Hospital	Sí (%)	46,5	46,4	55	0,443
Centro de Salud	Sí (%)	91	91	70	0,001
Médico especialista	Sí (%)	39,9	40	35	0,648
Médico del trabajo	Sí (%)	11,3	11,4	0	0,109
Número de contactos sanitarios	Media ± DE	8,9±0,15	8,9±0,15	8,1±1,9	0,71
Prueba VIH previa	Sí (%)	29,9	29,7	59,1	0,003

(OR:3,4; IC 95%: 1,5-8,02)

Tabla 12: Contacto sanitario previo según el resultado de la PR de VIH.

Respecto a los resultados anteriores cabe destacar lo siguiente:

- El 94,4% de nuestros pacientes había tenido contacto con algún tipo de centro sanitario en los dos años previos a la realización de nuestro estudio y por tanto, la posibilidad de realizar el diagnóstico de infección por VIH en ese momento.
- De los 22 pacientes que diagnosticamos de infección por VIH, la gran mayoría (90,9%), había tenido contacto con el sistema sanitario en los dos años anteriores. Pudiendo haber sido, por tanto, diagnosticados previamente.

No hubo diferencias en cuanto al contacto entre pacientes que resultaron positivos y negativos ($p=0,478$).

- Más de la mitad de los pacientes con infección por VIH (55%) acudieron al servicio de urgencias.
- El 91% de los pacientes (prácticamente la totalidad) acudieron al Centro de Salud en los dos años previos.
- Respecto al número de contactos previos, los resultados son similares entre los pacientes con diagnóstico de infección por VIH y sin ella, con una media de hasta 8,9 contactos entre los pacientes sin infección por VIH, frente a 8,1 contactos de media entre los pacientes con infección por VIH.
- En cuanto a la realización previa de la prueba de VIH, el 59,1% de los pacientes con infección por VIH se la habían realizado previamente, y por tanto parecen ser conocedores del riesgo, mientras que menos de un tercio de los pacientes con resultado negativo se habían realizado previamente la prueba (29,7%) (OR: 3,4; IC 95%: 1,5-8,02).

2.6 Pérdida de oportunidades para el diagnóstico

En el escenario de estimación máxima de pérdida de oportunidades, un 90,9% habría tenido opciones de ser diagnosticado previamente ya que estuvo en contacto con el sistema sanitario, y no se realizó la prueba, y si se la realizó y fue negativa, a aquellos pacientes que estaban en riesgo se les debería haber planificado una nueva prueba en un corto espacio de tiempo, y éste no fue el caso en ningún paciente.

En el escenario de estimación mínima de las oportunidades perdidas para el diagnóstico de VIH resultó ser de 31,8%, es decir prácticamente en un tercio de los pacientes ni siquiera se les realizó la prueba en un contacto previo relativamente reciente.

Estimación de las oportunidades perdidas para el diagnóstico VIH:

$$90,9\% - 59,1\% = 31,8\%.$$

3. Cuestionario dirigido a catalogar el riesgo de infección por VIH

3.1 Resultados del cuestionario

El porcentaje global de pacientes con Cuest PR&CC positivo fue 51,21%, es decir más de la mitad de la población interrogada contestaba al menos a una pregunta afirmativa. La diferencia entre hombres y mujeres fue de un 6% a favor de los hombres, que contestaron más preguntas afirmativas ($p < 0,00$). No hubo diferencias globales entre españoles y no españoles en cuanto al porcentaje de pacientes con cuestionario positivo (51,39% frente a 50,67%) $p = 0,65$. El lugar donde se realizó el cuestionario si mostró diferencias en cuanto al resultado del cuestionario. Así, los pacientes que acudían al servicio de urgencias contestaron más preguntas positivas que los del CS (55,41% frente a 49,35%; $p < 0,00$), y hubo más pacientes que refirieron tener sexo con hombres en el SU que en el CS (5,1% frente a 3,7%), resultando estos datos estadísticamente significativos ($p = 0,018$). Estos resultados se muestran a continuación (Fig. 44).

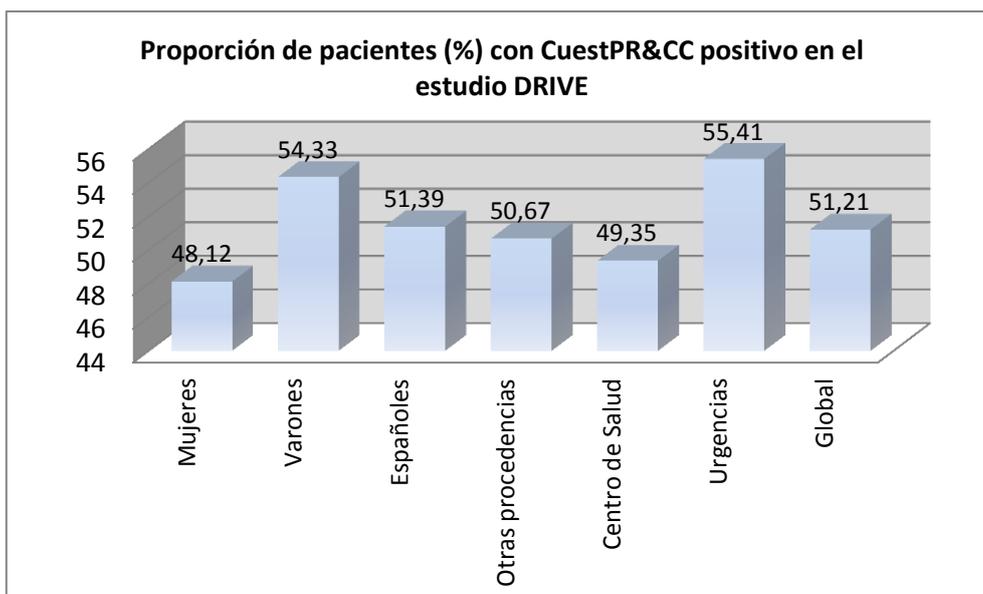


Figura 44: Porcentaje de pacientes con Cuest PR&CC positivo en el estudio DRIVE: según el sexo, el origen y el lugar donde se les realizó la prueba de VIH.

El grupo de edad que mostró tener más riesgo de infección por VIH en función del cuestionario fue el de menores de 30 años (55,1% con cuestionario positivo), resultados estadísticamente significativos ($p < 0,000$) (Fig. 45).

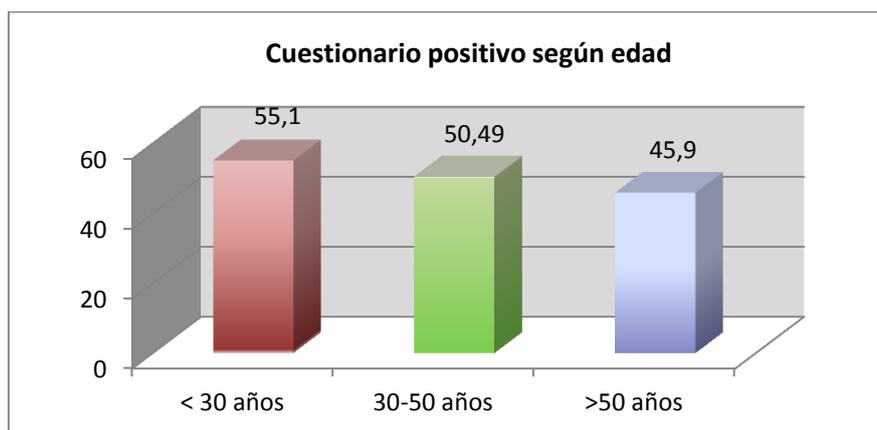


Figura 45: Porcentaje de pacientes con Cuest PR&CC positivo en el estudio DRIVE según la edad.

Con estos datos queremos resaltar lo siguiente:

- ❖ La mitad de nuestra población estudiada refirió prácticas de riesgo y/o condiciones clínicas asociadas a la infección por VIH al ser interrogados de forma más exhaustiva.

3.2 Diferencias en las respuestas al cuestionario entre pacientes con diagnóstico de infección por VIH y sin ella

En el apartado de preguntas de prácticas de riesgo, y el de preguntas relacionadas con condiciones clínicas, los resultados son los siguientes (Fig. 46):

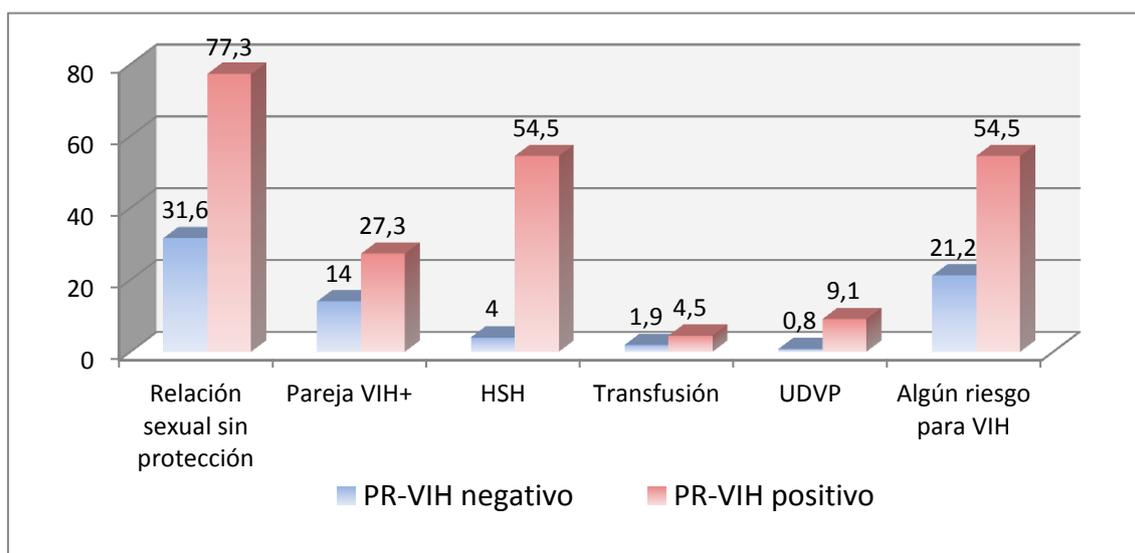


Figura 46: Cuest PR&CC: Preguntas sobre prácticas de riesgo asociadas a VIH según resultado de la PR de VIH.

RESULTADOS

Es decir, el porcentaje de respuestas afirmativas en las preguntas de prácticas de riesgo es mayor en el grupo de los pacientes que finalmente resultaron tener infección por VIH, y dentro de estas preguntas, las 3 más frecuentes fueron:

- Relación sexual no protegida.
- HSH.
- Considerar tener algún riesgo de infección por VIH.

Las respuestas afirmativas a las preguntas que hacían referencia a condiciones clínicas asociadas a la infección por VIH fueron igualmente más frecuentes en los pacientes que resultaron tener infección por VIH (Fig. 47). Y dentro de éstas, las más frecuentes entre los pacientes con infección por VIH fueron:

- Pérdida de peso no explicada.
- Herpes zoster, infecciones de transmisión sexual, y hepatitis B o C por igual.
- Candidiasis oral o vaginal.

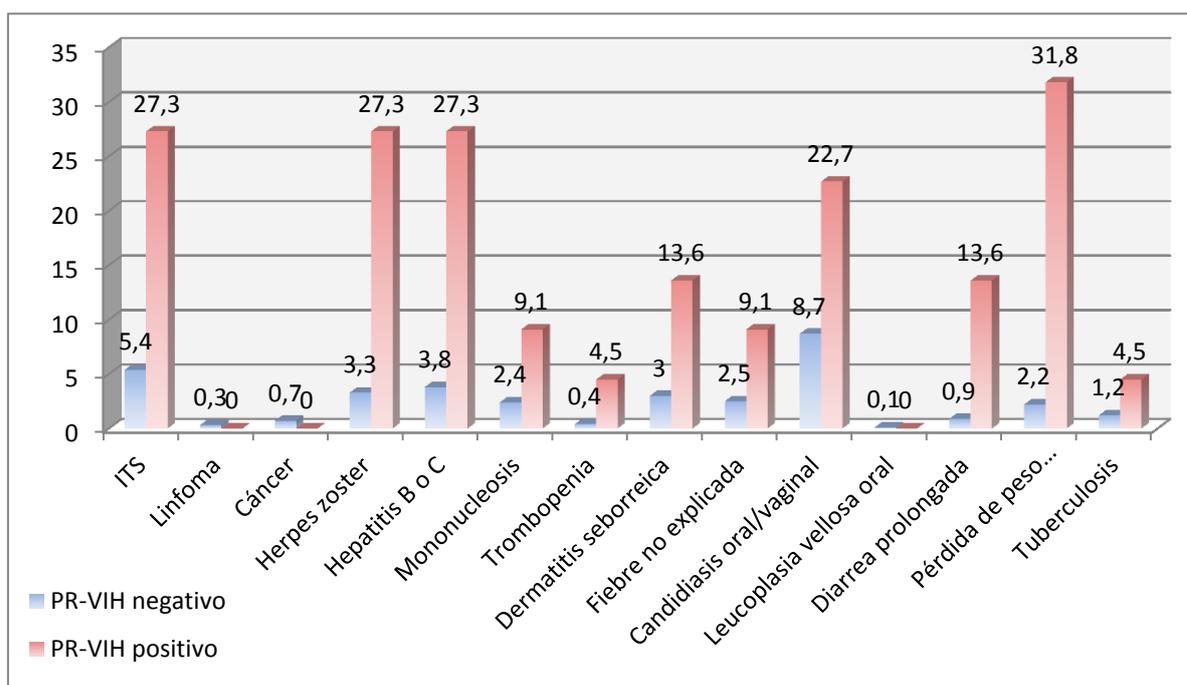


Figura 47: Cuest PR&CC: Preguntas sobre condiciones clínicas asociadas a VIH según resultado de la PR de VIH.

3.3 Validación del cuestionario

a) Capacidad predictiva del cuestionario

Hemos analizado la capacidad de predecir el riesgo para infección por VIH del cuestionario completo, y de las partes de prácticas de riesgo y condiciones clínicas por separado. En la tabla 13 vemos el número de pacientes con Cuest PR&CC positivo y negativo en función del resultado de la prueba rápida, ningún paciente en nuestro estudio tuvo Cuest PR&CC negativo y PR-VIH positiva.

5.329 parejas de prueba rápida y Cuest PR&CC		
	Prueba rápida positiva	Prueba rápida negativa
Cuest PR&CC positivo	22 (0,4%)	2.706 (50,7%)
Cuest PR&CC negativo	0 (0%)	2.601 (48,8%)

Tabla 13: Resultados del cuestionario en función de la PR.

La sensibilidad (SE) del Cuest PR&CC para predecir infección oculta por VIH fue del 100%, con una especificidad (ES) del 49%. El valor predictivo positivo (VPP) de nuestro cuestionario fue del 0,80%, alcanzando el valor predictivo negativo (VPN) el 100% (Tabla 14).

Cuestionario de riesgo para prevenir infección por VIH			
Sensibilidad (SE)	Especificidad (ES)	Valor Predictivo Positivo (VPP)	Valor Predictivo Negativo (VPN)
100% (84,6%-100%)	49% (47,7%-50,4%)	0,80% (0,50%-1,22%)	100% (99,9%-100%)

Tabla 14: Sensibilidad, Especificidad y Valores predictivos positivo y negativo del Cuest PR&CC.

Por otro lado, si consideráramos las dos partes del cuestionario por separado (PR y CC) se perdía sensibilidad, alcanzando el 91% con las preguntas de condiciones clínicas, y algo menos (86,4%) con las preguntas de prácticas de riesgo. El VPN se mantenía en 99,9% en ambas partes del cuestionario al estudiarlas de forma independiente (Tabla 15).

RESULTADOS

Preguntas sobre prácticas de riesgo			
SE	ES	VPP	VPN
86,4% (65,1%-97,1%)	61,3% (60%-62,6%)	0,92% (0,55%-1,43%)	99,9% (99,7%-100%)

Preguntas sobre condiciones clínicas			
SE	ES	VPP	VPN
91% (70,8%-98,9%)	74,4% (73,2%-75,6%)	1,45% (0,88%-2,23%)	99,9% (99,8%-100%)

Tabla 15: Sensibilidad, Especificidad y Valores predictivos positivo y negativo de las partes de Prácticas de Riesgo (arriba) y Condiciones Clínicas (abajo) por separado.

b) Fiabilidad del cuestionario

Para analizar la fiabilidad utilizamos el Cuest PR&CC 2 (mismas preguntas pero en diferente orden; anexo 3) en 100 pacientes: 63% mujeres, 84% españoles, y todos realizados en el CS. El grado de acuerdo entre el cuestionario 1 y el 2, como se muestra en la figura 48, fue “*casi perfecto*” ($\kappa=0,82$), similar para las preguntas referentes a condiciones clínicas también “*casi perfecto*” ($\kappa=0,89$), mientras que para las preguntas sobre prácticas de riesgo fue “*sustancial*” ($\kappa=0,78$).

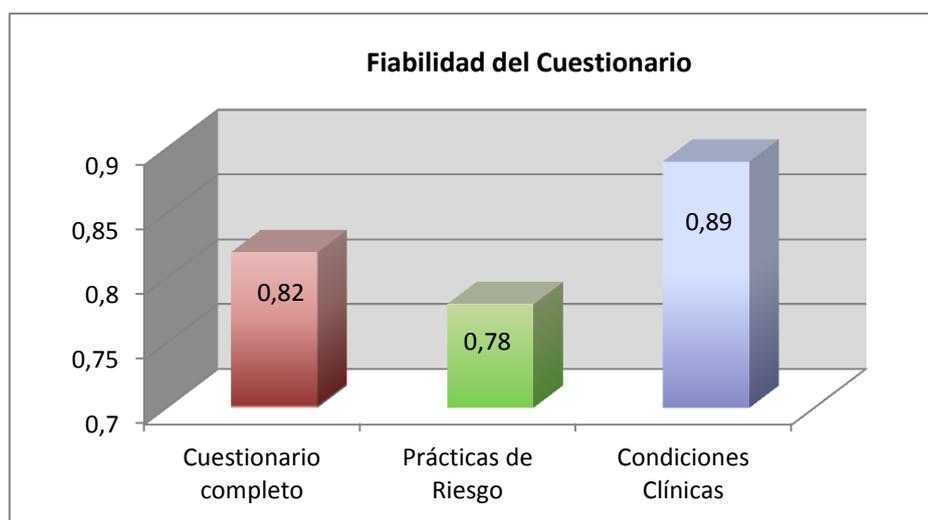


Figura 48: Grado de concordancia entre los dos cuestionarios, cuestionario completo y dividido en sus dos partes, las preguntas de PR y CC.

c) Viabilidad del cuestionario

En 207 pacientes (100 del CS y 107 del SU) de los cuales el 61,8% fueron mujeres y el 86,5% españoles, se realizó el cuestionario específico de viabilidad. Los resultados se resumen a continuación:

- El 98,8% de los pacientes realizaron el cuestionario ellos mismos.
- El 98,1% lo realizaron en papel.
- El tiempo medio en completar el cuestionario fue de 3 minutos, con un rango entre 2-4 minutos.
- Hubo problemas con el cuestionario en un 17,9% de los pacientes.
- 37 pacientes necesitaron algún tipo de aclaración en las preguntas: 17 pacientes con las preguntas de condiciones clínicas, 2 con el idioma, y 18 necesitaron alguna aclaración de otro tipo.

4. Mejor estrategia diagnóstica para la infección por VIH

A la hora de evaluar la mejor estrategia diagnóstica se han tenido en cuenta los criterios de: **viabilidad del cribado**, **rentabilidad diagnóstica** (medida con la TND, el retraso diagnóstico y el número de casos sin diagnosticar) y **la eficiencia** (mediante el estudio de costes). A continuación se muestran los resultados de cada apartado.

4.1 Viabilidad del despistaje universal en las dos localizaciones del estudio

Con la misma metodología y utilización de recursos en el CS se realizaron más pruebas que en el SU en un menor tiempo. La ratio pacientes incluidos en estudio CS/SU fue 3:1, a pesar de que lo inicialmente planificado era 1:1. El número de pruebas que se realizaron por trimestres naturales viene reflejado a continuación (Tabla 16):

Número de pruebas realizadas por trimestre			
	Urgencias	Centro de Salud	Total
3er trimestre 2012	669	742	1.411
4º trimestre 2012	331	1.208	1.539
1º trimestre 2013	255	1.209	1.464
2º trimestre 2013	380	535	915

Tabla 16: Realización de pruebas en ambas localizaciones durante los meses del estudio DRIVE.

RESULTADOS

El porcentaje de pruebas realizadas por trimestre (teniendo en cuenta que en el CS se comenzó 2 meses más tarde el estudio), en cada localización, fue el siguiente (Fig. 49):

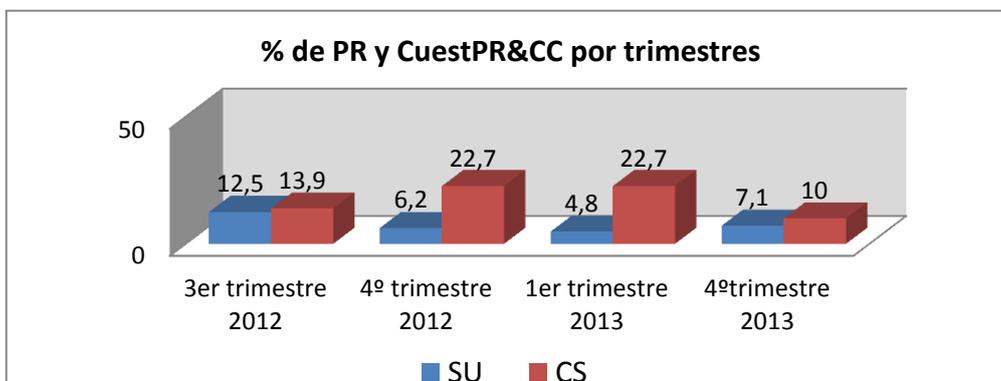


Figura 49: Realización de pruebas y cuestionarios por trimestres en ambas localizaciones.

Al comparar el número de pruebas que se realizaron por mes, en aquellos meses en los que coincide el estudio abierto en las dos localizaciones, siempre fue superior el reclutamiento en el CS $p=0,001$ (Fig. 50):

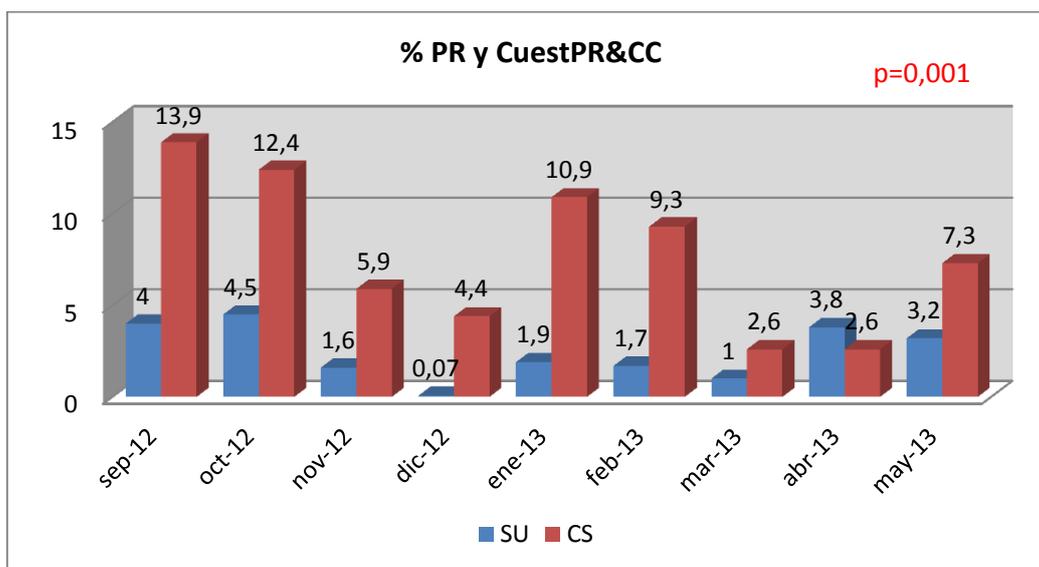


Figura 50: Realización de PR y Cuest PR&CC por meses en ambas localizaciones.

Para tener una idea clara de cómo influye la presencia de una intervención con recursos propios y una metodología de trabajo estructurada (estudio DRIVE) en el efecto sobre el número de pruebas de despistaje que se realizan en un determinado momento y localización, se ha analizado el despistaje de infección por VIH realizado en la práctica clínica habitual (petición a criterio del médico responsable en las mismas localizaciones SU y CS) durante el año anterior al estudio DRIVE. En ese momento no se

habían realizado ni campañas ni intervenciones específicas. También se analizó el despistaje de la práctica clínica habitual durante el mismo periodo de nuestro estudio, en las mismas localizaciones, cuando ya se han realizado las sesiones informativas y la campaña de sensibilización sobre la importancia de realizar un diagnóstico precoz en la infección por VIH, en este segundo escenario (se trata de pacientes que no se han incluido en el estudio DRIVE). La tasa de pacientes a los que se realiza prueba de infección por VIH o Población estudiada (PE)/Población atendida (PA), se muestra a continuación (Tabla 17).

Junio 2011-Mayo 2012. Población 18-60 años			
	PE	PA	PE/PA por 100 personas
Urgencias	210	66.676	0,31
Centro de Salud	414	11.223	3,68
Junio 2012-Mayo 2013. Población 18-60 años.			
Urgencias	327	63.054	0,51
Centro de Salud	367	11.220	3,27

Tabla 17: Pacientes cribados para infección por VIH en SU y CS respecto a la población atendida, durante el año previo al estudio y mismo periodo fuera del estudio DRIVE.

En la siguiente tabla viene reflejado el cribado con el estudio DRIVE: la proporción de pacientes incluidos en el estudio, frente al total de pacientes atendidos durante el período del estudio en ambas localizaciones, subdividido por sexo y procedencia (Tabla 18).

Urgencias (HRyC). Junio 2012- Mayo 2013. Población 18-60 años.			
Población	PE	PA	PE/PA por 100 personas
N	1.635	63.054	2,59
Mujeres	890	32.634	2,72
Hombres	745	30.420	2,45
Españoles	1.258	43.952	2,86
Otros	379	15.755	2,40
Origen desconocido		3.344	

Centro de salud. Septiembre 2012- Mayo 2013. Población 18-60 años.			
Población	PE	PA*	PE/PA por 100 personas
N	3.694	11.220	32,92
Mujeres	1.793	5.684	31,54
Hombres	1.901	5.536	34,34
Españoles	2.737	9.865	27,74
Otros	959	1.355	70,77

*Atendidos durante el período de Julio 2012 a Mayo 2013.

Tabla 18: Proporción de los pacientes incluidos en el cribado del estudio DRIVE entre el total de pacientes atendidos, en el SU (Tabla superior) y en el CS (Tabla inferior).

Según los datos aportados por la UAT de Atención Primaria, se han estimado los pacientes atendidos como el 85% de la población en cartera, media del 84% durante el año 2013 y 86% durante el 2012. En el 2011 también se atendió al 85%.

Para estimar la población cribada con respecto a la población total dependiente de cada una de las dos localizaciones, hemos calculado la proporción de pacientes incluidos en el estudio tanto en el SU como en el CS, frente al total de la población asignada a cada localización (cupos total de pacientes en cartera del CS, y población perteneciente al área sanitaria en SU). Estos datos se muestran a continuación (Tabla 19).

Urgencias (HRyC). Junio 2012- Mayo 2013. Población 18-60 años

Población	PE	Pobl. Total*	% PE/Pobl. Total
N	1.635	368.824	0,44%
Mujeres	890	191.015	0,46%
Hombres	745	177.809	0,42%
Origen			
Españoles	1.258	No disp.	
Otros	379		

Centro de salud. Septiembre 2012- Mayo 2013. Población 18-60 años.

Población	PE	Pobl. Total**	% PE/Pobl. Total
N	3.694	13.201	27,9%
Mujeres	1.793	6.688	26,8%
Hombres	1.901	6.513	29,2%
Origen			
Españoles	2.737	11.606	23,6%
Otros	959	1.595	60,1%

*Se ha considerado la población total perteneciente a los 20 Centros de Salud que están adscritos como área de referencia al HRyC, área 4 sanitaria incluida en la actual área este de la Comunidad de Madrid, y la población en cartera del CS **. El rango de edad de esta población es 14-64 años.

Tabla 19: Proporción de los pacientes cribados para infección por VIH con el estudio DRIVE en Urgencias (arriba) y Centro de Salud (abajo) respecto al total de la población perteneciente al área sanitaria/cartera del centro.

Durante el periodo de estudio se ha calculado una cobertura de asistencia sanitaria en el SU del 17% de la población total del área, mientras que en el CS alcanza el 84-85% de la población en cartera.

En resumen:

Si definimos las diferentes estrategias de despistaje de infección por VIH (ED) en la práctica clínica habitual en el año anterior y el año en que coincide con el estudio DRIVE (los médicos realizaban la prueba a quien consideraban en riesgo, es decir, utilizaban una estrategia dirigida de despistaje pero no universal y no había implementado un programa ni se asignaban recursos) con la población cribada en DRIVE en sus dos posibilidades (estrategia de despistaje universal EDU y estrategia de despistaje dirigido pero con evaluación de prácticas de riesgo y condiciones clínicas universal EDD):

- En el **Centro de Salud la cobertura o extensión del cribado** con respecto a la población atendida **siempre fue superior** a la del Servicio de Urgencias, oscilando entre 6-63 veces más, según los diferentes escenarios contemplados (Fig. 51).

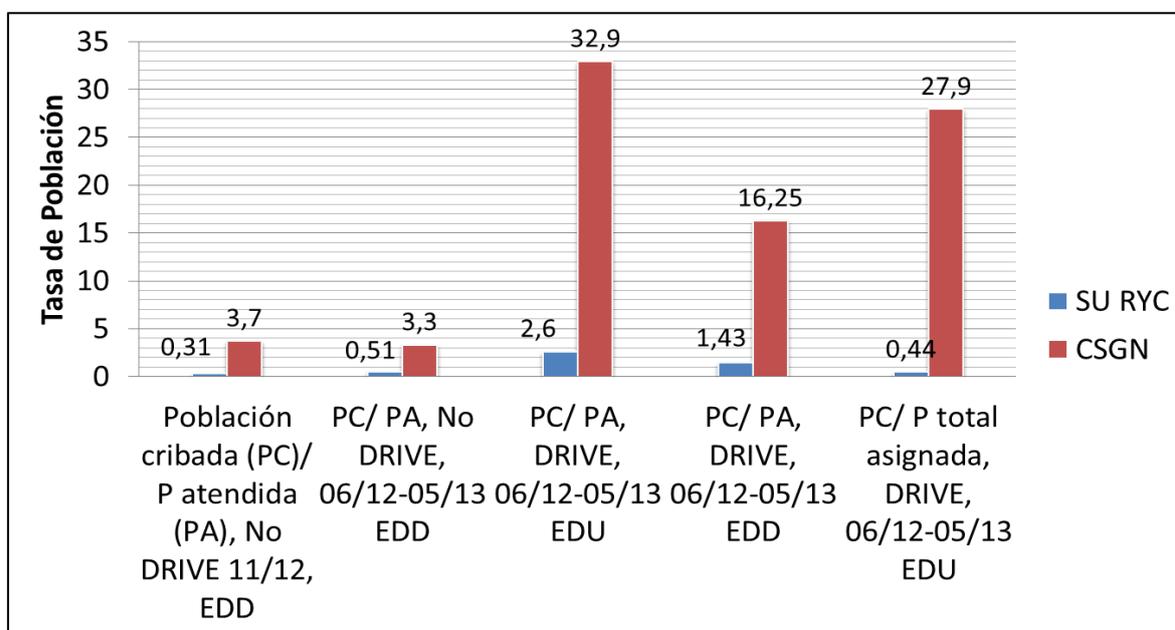


Figura 51: Cobertura del cribado (%) en la población atendida o total asignada según localización (SU o CS) y estrategia de cribado (EDU o EDD).

Cobertura del cribado en CS frente a SU:

- ✓ En el estudio DRIVE: 12 veces más.
 - ✓ En el mismo año, fuera del estudio DRIVE: 6 veces más.
 - ✓ En el año anterior al estudio DRIVE: 12 veces más.
- Y de igual manera, cualquiera de las estrategias en DRIVE, realizaron mayor despistaje de la población que las estrategias de la práctica clínica habitual (1,4-10 veces más en función del escenario contemplado).

Cobertura del cribado en DRIVE frente a 2011/2012:

- ✓ EDU en DRIVE: 8,3 veces más (SU) y 9 veces más (CS).
- ✓ EDD en DRIVE: 4,77 veces más (SU) y 4,39 veces más (CS).

4.2 ***Rentabilidad diagnóstica***

a) **Tasa de nuevos diagnósticos:** ya comentados en un apartado anterior.

La TND fue mayor en el SU que en el CS (8,6% frente a 2,2%).

b) **Retraso diagnóstico:**

La media de CD4 en los hombres con diagnóstico de infección por VIH en el estudio DRIVE fue de 323 cel/mcl mientras que en las mujeres fue de 121 cel/mcl.

En función de las prácticas de riesgo, se observó que los HSH se diagnostican más temprano: media de CD4 en homosexuales 391 cel/mcl frente a 137 cel/mcl en los heterosexuales. Teniendo en cuenta el resto de prácticas de riesgo, las medias de linfocitos CD4 al diagnóstico serían las siguientes (Fig. 52):

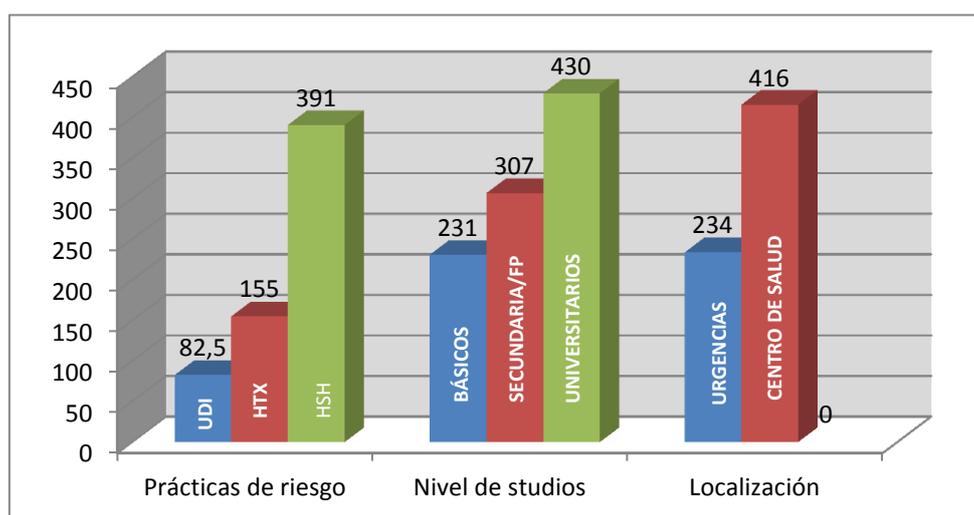


Figura 52: Cifras de CD4 al diagnóstico según prácticas de riesgo, nivel de estudio y localización.

c) **Número de casos sin diagnosticar: TND-VIH/infecciones no diagnosticadas**

El cálculo de los casos que se dejarían sin diagnosticar según cada estrategia de cribado viene reflejado en la siguiente tabla, donde se comparan además las 3 estrategias diagnósticas principales en función de la cobertura, la TND y el número de infecciones no diagnosticadas (Tabla 20):

Cobertura del cribado, TND, infecciones no diagnosticadas (IND)				
Escenarios	Urgencias		Centro de Salud	
	Cobertura	TND‰/nº IND	Cobertura	TND‰/nº IND
Estrategias de cribado				
PT/PA Práctica clínica				
2011-2012	0,31	0/139	3,7	2,41/23
PT/PA DRIVE EDU				
2012-2013	2,6	8,6/128	32,9	2,2/16
PT/PA DRIVE EDD				
2012-2013	1,43	8,6/128	16,25	2,2/16

Tabla 20: Cobertura del cribado, TND y IND según cada estrategia diagnóstica: Práctica clínica, DRIVE EDU y DRIVE EDD.

4.3 Comparación de los costes asociados a las diferentes estrategias de despistaje (ED) de la infección por VIH en los diferentes escenarios

Los costes considerados en nuestro estudio y sus equivalentes en el sistema sanitario vienen reflejados a continuación (Tabla 21):

		Estudio DRIVE	Urgencias (SS)	Centro de Salud (SS)
Prueba diagnóstica	PR Insti	6 €		
	ELISA VIH		2,30 € *	2,30 €
Realización de la prueba	Trabajo enfermería	2 €	1,70 € **	1,70 €
	Trabajo laboratorio		2 € ***	2 €
	Material de extracción		0,60 € ****	0,60 €
Transporte	Transporte externo			0,50 €
	Registro, separación y transporte interno		0,50 €	0,50 €
Cuestionario	Papel	0,10 € *****	0,10 €	0,10 €
	Trabajo enfermera	0,25 €	0,35 €	0,35 €
TOTAL (unitario de realizar una prueba en los diferentes escenarios)		8,35 €	7,55 €	8,05 €

* Precio del coste del reactivo por determinación en el Hospital Ramón y Cajal (2012).

** Sueldo medio del personal sanitario (no facultativo) en extracciones centrales: 20,22€/hora (2012). Calculamos una media de 12 extracciones/hora. Resultado de $20,22/12=1,68$ € por extracción de sangre.

*** Sueldo medio de personal sanitario (no facultativo) en el laboratorio de Microbiología del Hospital Ramón y Cajal: 20,38€/hora (2012). Se realizan 80 ELISA en 8 horas (10 pruebas/hora). Resultado de $20,38/10=2,038$ € por cada prueba ELISA contando el gasto del personal.

**** 0,15€/tubo + 0,44€/palomilla=0,59€.

***** Paquete 500 folios= 3,5€.

Tabla 21: Costes asociados a nuestro estudio comparados con los costes de la Seguridad Social (SS).

Los costes unitarios fueron los siguientes:

- Prueba de VIH: 8,35€ en el estudio DRIVE y 7,55€-8,05€ en la SS.
- Realizar el Cuest PR&CC: 0,35 € en el estudio DRIVE y 0,45 € en la SS.
- Coste de confirmación (SS): 6,60€ + 33 € (WB VIH-1)= 39,60€.

El coste para obtener un resultado positivo en los tres escenarios de análisis (DRIVE y Seguridad Social: Urgencias o Centro de Salud) en función de la estrategia diagnóstica empleada (EDU-DRIVE, EDD-DRIVE, GR) se muestra a continuación (Fig. 53):

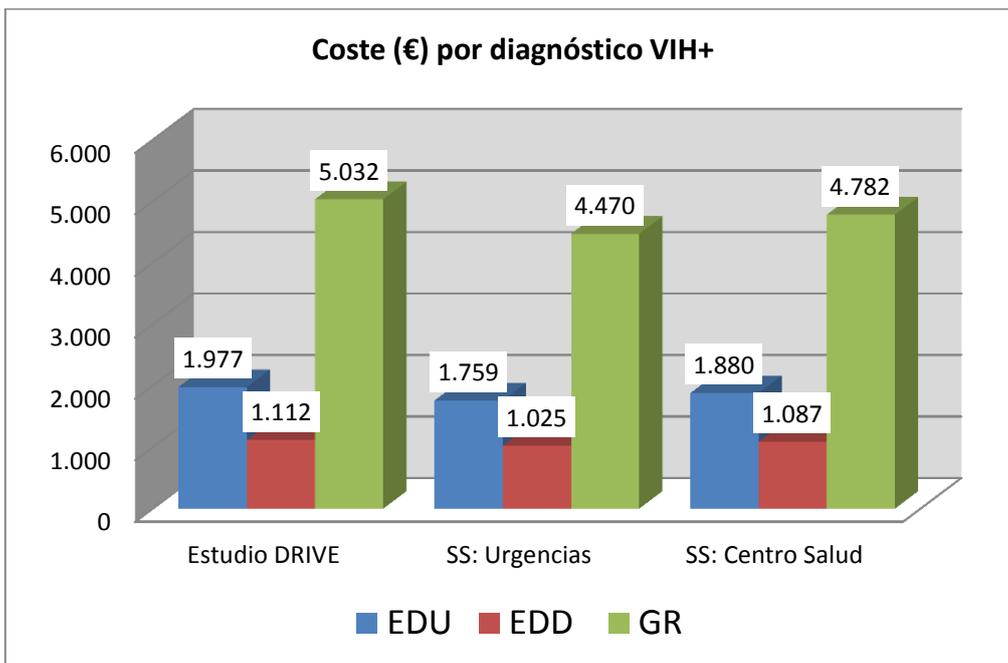


Figura 53: Costes en euros por cada diagnóstico VIH + en los diferentes escenario y según las diferentes estrategias diagnósticas.

Los costes globales, y por tanto el impacto presupuestario para el sistema sanitario, calculado con los valores de referencia del estudio DRIVE, es decir: Tasa de diagnóstico de nuevas infecciones 4,1%, y tasa de pacientes con cuestionario positivo y por tanto prácticas de riesgo para haber adquirido la infección por VIH 51,2%, serían los siguientes (Fig. 54):

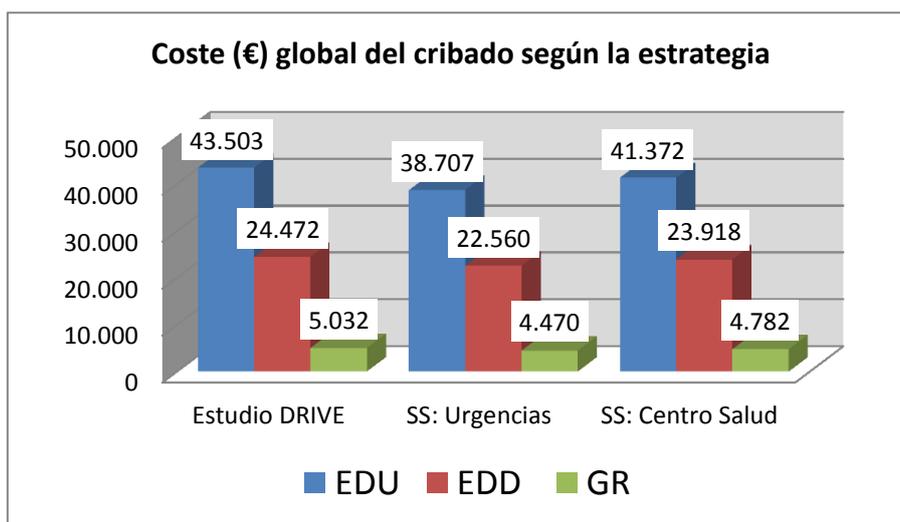


Figura 54: Coste global de las diferentes estrategias diagnósticas en los tres escenarios.

Se han calculado los costes incrementales que se describen a continuación (siempre comparando frente a la EDU) en los diferentes escenarios contemplados (Fig.55):

- Diagnóstico universal – Diagnóstico dirigido por Cuest PR&CC.
- Diagnóstico universal – Diagnóstico dirigido por Cuestionario en la rama retrospectiva (esta hipotética rama de análisis fue creada para comparar los costes de la EDU frente a lo más parecido a la práctica clínica habitual).

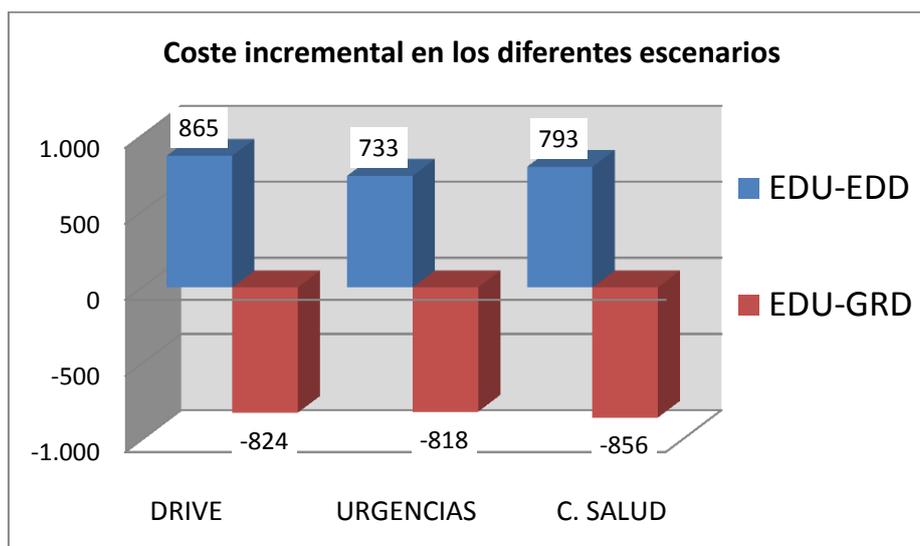


Figura 55: Costes incrementales en los diferentes escenarios.

Los resultados positivos reflejan el ahorro que resulta del coste de cada nueva infección diagnosticada mediante la EDD respecto a la EDU. Mientras que los negativos suponen un incremento del coste de las realizadas en el grupo retrospectivo con respecto al EDU.

En resumen:

- Aunque el impacto presupuestario es menor en la práctica clínica habitual, el coste por nueva infección detectada es mayor que en las dos estrategias consideradas en el estudio DRIVE. Además, en este grupo, como hemos mencionado anteriormente, estimamos el mayor número de infecciones sin diagnosticar.
- Entre las dos estrategias evaluadas en el estudio DRIVE es importante destacar el menor coste de la estrategia EDD frente a la EDU, con un ahorro considerable de recursos y sin perder ninguna infección. En EDD realizaríamos

una cobertura universal de cribado de PR&CC. Y tal y como lo hemos definido, tendríamos una menor cobertura de pruebas realizadas en la población atendida o asignada, ya que toda la población con Cuest PR&CC negativo quedaría excluida del cribado. Asumiendo los resultados del estudio DRIVE, con esta estrategia no perderíamos ningún diagnóstico, y utilizaríamos casi la mitad de recursos, tanto de presupuesto global como por prueba positiva.

Los resultados anteriormente mostrados han sido calculados con los datos del estudio DRIVE. Realizamos varios análisis de sensibilidad modificando la TND, así como variando la sensibilidad del cuestionario. A continuación se muestran los costes asociados variando la TND, y posteriormente la sensibilidad:

- Si la TND desciende, los costes aumentan. A continuación se muestran los cambios en los costes por diagnóstico de VIH modificando la tasa de nuevos diagnósticos de VIH. Se han utilizado unas TND que corresponden a los IC 95%, el 2,6 ‰ (cifra que sería similar al grupo de mujeres españolas, límite inferior del IC 95% en nuestro estudio) y otra mayor, del 6,2‰ (cifra que sería similar al grupo de los varones extranjeros, límite superior del IC 95% de nuestro estudio) (Fig. 56). Si la TND en nuestra población es menor, el coste incremental o ahorro de EDD frente a EDU aumentará (1.379 €) mientras que el ahorro de costes sería menor (de EDD frente a EDU) si la TND es mayor (ahorro de 576 €).

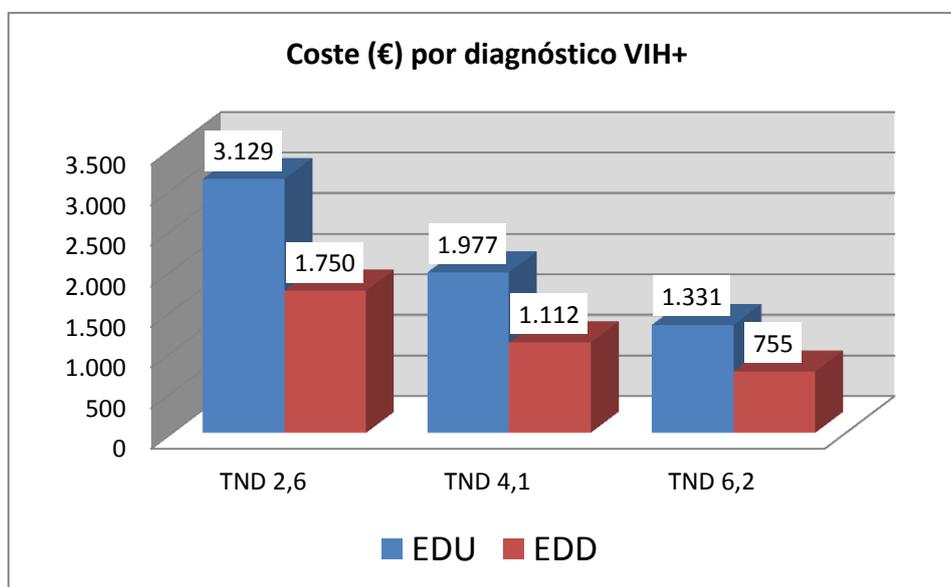


Figura 56: Costes por diagnóstico VIH+ según estrategia modificando la TND.

- También hemos analizado lo que ocurre con los costes al modificar la prevalencia de cuestionarios positivos, así como la sensibilidad del cuestionario:

En primer lugar hemos calculado los costes en las siguientes situaciones: prevalencia de cuestionarios positivos 25% (población con pocas prácticas de riesgo), prevalencia de Cuest positivos del 48,2% (la más baja encontrada en el estudio DRIVE y que corresponde al grupo de mujeres), prevalencia de Cuest positivos del 55,41% (la más alta del estudio DRIVE que corresponde a la localización urgencias), prevalencia de Cuest positivos del 75% (población con importantes prácticas de riesgo), y por último hemos analizado el hipotético caso de una prevalencia de Cuest positivos del 100%. Observamos un claro descenso del ahorro de la estrategia EDD frente a la EDU a medida que la prevalencia de PR&CC aumenta en una determinada población. Los datos se muestran a continuación (Fig. 57).

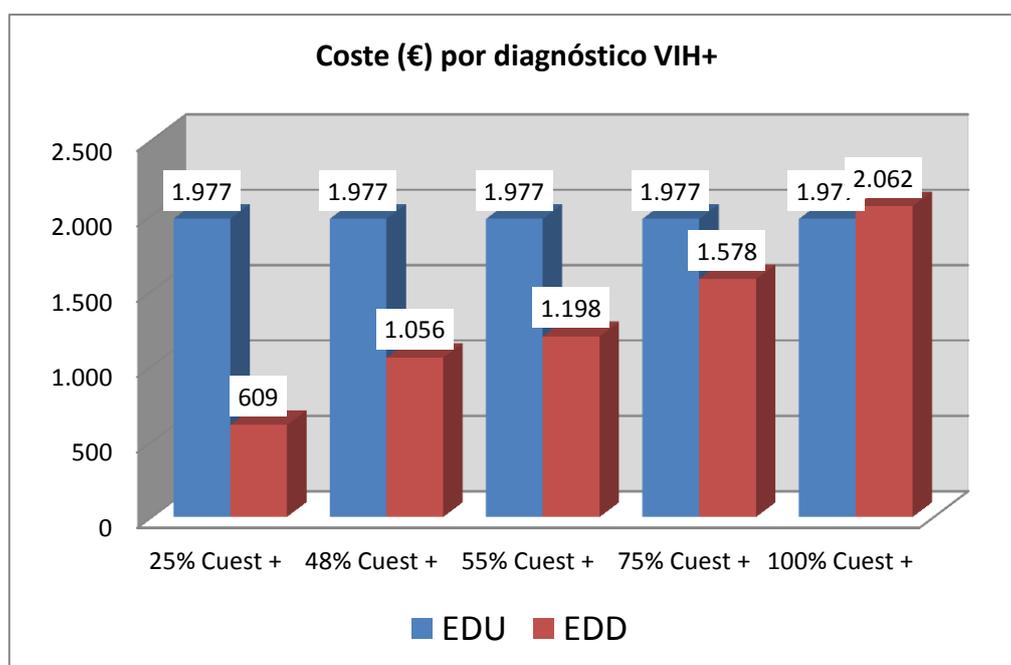


Figura 57: Costes por diagnóstico VIH+ según la estrategia modificando la prevalencia de cuestionario positivo de la población.

Los costes en función de la sensibilidad del cuestionario aumentarían al ir disminuyendo la sensibilidad como se muestra a continuación, hasta llegar al escenario donde la SE del cuestionario fuera de un 50%, en el que el resultado de conseguir una prueba positiva sería más caro en EDD que en EDU (Fig. 58).

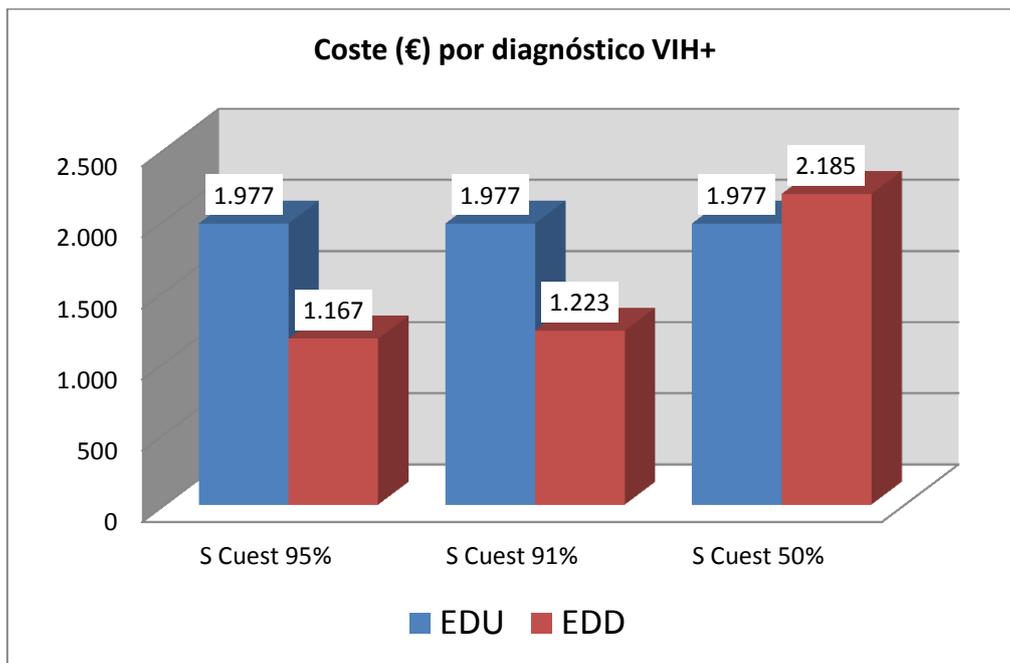


Figura 58: Coste por diagnóstico de un paciente VIH positivo según las diferentes estrategias, en función de la sensibilidad del cuestionario.

Además de evaluar el coste incremental, hemos considerado el número de pacientes que con cada estrategia dejan de ser diagnosticados, como un aspecto negativo, independientemente de los costes. En la práctica, esto solo depende de la sensibilidad del cuestionario si lo utilizamos universalmente, con una sensibilidad del Cuest PR&CC del 95% se perdería un diagnóstico, con el 91% se perderían 2, y con el 50% se perderían 11 diagnósticos. Los costes asociados a no realizar un diagnóstico no se contabilizan ya que esto supone un nuevo estudio en sí mismo y queda fuera de los objetivos de nuestro estudio.

Costes Globales o impacto presupuestario para el Sistema Sanitario:

El coste global de testar a toda la población adscrita a un centro de salud (datos poblacionales del CS García Noblejas) entre 14-64 años sería 107.746 € si se utiliza la EDU y 60.614 € si se utiliza la EDD. Y el coste de realizar el despistaje a toda nuestro área sanitaria sería 3.010.467 € si se utiliza la estrategia de diagnóstico universal, o 1.693.764 € utilizando la estrategia de diagnóstico dirigida por cuestionario.

The background of the page is a grayscale microscopic image. It features a large, central coronavirus particle with a distinct crown of spike proteins. Surrounding this central particle are numerous smaller, spherical particles, some of which also appear to have spike-like structures, though they are less detailed. The overall texture is grainy and scientific in nature.

INTRODUCCIÓN

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

MATERIAL Y MÉTODOS

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

V. DISCUSIÓN

En la infección por el VIH conviven de manera íntima los aspectos médicos y los sociales. Las principales barreras para el diagnóstico de la infección por el VIH son: el bajo nivel de información sobre la enfermedad y la falta de conocimiento acerca de programas preventivos, junto con la escasa percepción del riesgo o el miedo a la ausencia de confidencialidad en aquellos lugares donde se realiza la prueba. Además, el estigma asociado a la infección sigue siendo un gran problema en la actualidad. A pesar de que hoy en día el TAR, gratuito y accesible a toda la población, permite a las personas con VIH/SIDA hacer una vida normal, esta enfermedad es percibida socialmente como una de las más graves. Ante esta realidad social, está claro que las implicaciones del diagnóstico, si bien imprescindibles para controlar la infección, conllevan también inconvenientes como la discriminación, la culpabilidad, el aislamiento o la exclusión social. Probablemente estos sean algunos de los motivos por los que muchas personas en riesgo no acudan a realizarse la prueba, perpetuando con ello la transmisión, y las elevadas tasas de diagnóstico tardío. Aunque sorprende que en pleno siglo XXI, todavía son necesarios grandes esfuerzos para acabar con el estigma y conseguir un cribado más extendido de la población, que haga posible el diagnóstico en una situación temprana de la infección.

1. Tasa de Nuevos Diagnósticos de Infección por VIH en una población atendida en un Servicio de Urgencias Hospitalario y en un Centro de Salud

El grupo de población participante en el estudio DRIVE es una muestra muy amplia, con una representación adecuada de hombres y mujeres, aproximadamente la mitad de la muestra, similares grupos etarios en el CS y SU, además de una proporción de españoles y personas procedentes de otros lugares también representativa. Es además, uno de los estudios más amplios de cribado realizado en España, en otros las cifras de inclusión han oscilado entre 400 y 3.700 pacientes (123) (128) (129).

1.1 TND en el estudio DRIVE

La TND global encontrada en el estudio DRIVE, fue de 4,1%. Esta cifra es ligeramente superior a la encontrada por Moreno y Ordobás en 2009 en una población de similares características, también en la Comunidad de Madrid (3,5% IC 95% 1,3-5,7%), pero en este caso todos los pacientes eran atendidos en el Centro de Salud (123). Nuestra TND es prácticamente igual a la encontrada por Castilla y col. en 1996 en un estudio de seroprevalencia realizado en población española anónima (Cataluña no incluida)

(4,3‰ IC 95% 1,5-10,7‰) (130). En cambio, en un estudio similar al nuestro, en el que se ofertó la prueba a 20.962 pacientes y finalmente se realizó a 12.754 (16,3%), en Francia, en 29 Servicios de Urgencias, d'Almeida y cols. (131) diagnosticaron únicamente 18 pacientes de infección por VIH, encontrando una TND muy inferior a la nuestra (1,4 ‰). La TND en la Comunidad de Madrid continúa siendo muy elevada, y a la vista de estos resultados, creemos que es necesario establecer programas de cribado más amplio a la población general atendida en el sistema sanitario, como una de las medidas, entre otras, para intentar reducir las TND.

En nuestro estudio, esta tasa de nuevos diagnósticos fue mayor en hombres y en inmigrantes, coincidiendo con la epidemiología de la infección en España (132), y con los datos del estudio de Moreno y Ordovás (123) y otros trabajos (133) (134) (129). Según el último Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid (39), el 83,7% de los nuevos diagnósticos son hombres, datos totalmente superponibles a los encontrados en el estudio DRIVE. En nuestro país, a la vez que disminuían el número de UDI (135) y aumentaba el número de hombres que tienen sexo con hombres, disminuía la proporción de mujeres en el conjunto de las personas que se diagnosticaban de infección por VIH (136), siguiendo la misma tendencia encontrada en los países del norte y oeste de Europa, Canadá y EEUU. Hemos encontrado mayor TND en los pacientes que fueron diagnosticados en Urgencias (8,6‰) frente al CS (2,2‰), una de las razones que pueden explicar estas diferencias, es el hecho de que la cobertura en el SU fue muy baja con respecto a la población atendida (2,6%) y de alguna manera hubiera un sesgo de selección para incluir a los pacientes con más riesgo para haber adquirido la infección por VIH. También pudo haber influido el hecho de que los pacientes que acuden a ser atendidos en el SU tienen patología aguda y pueden demostrar más condiciones clínicas asociadas a la infección por VIH que en el CS. Por último, a medida que avanzaba el estudio se pudo producir un cierto “*efecto llamada*” y pacientes que se sabían en riesgo de haber adquirido la infección acudieran al SU para ser incluidos en el estudio. En general, la población incluida en el CS representó casi el 33% de toda la población atendida, por lo que esperamos menos sesgos de selección. Además, la población del CS podría estar más estable y controlada desde el punto de vista de salud, ya que mantiene una relación médico-paciente que por ser más prolongada en el tiempo podría otorgar confianza en ambas direcciones para solicitar/recomendar la prueba de VIH en alguna ocasión previa.

Analizando las TND ajustadas por 2 variables, encontramos la mayor tasa de nuevos diagnósticos en los hombres diagnosticados en urgencias (16‰), esto se puede explicar porque hubo más pacientes que refirieron como práctica de riesgo tener sexo con hombres en el SU que en el CS. Los varones inmigrantes en nuestro estudio

presentan TND muy superiores a los españoles (13‰ frente a 5‰), y estos resultados coinciden con otros estudios (137). El origen más frecuente entre los inmigrantes es Latinoamérica, como en el resto de Comunidad de Madrid y España, ya que es la procedencia mayoritaria de inmigrantes en nuestro país en la actualidad (39). Es posible que con el tiempo estos datos puedan cambiar en función de la evolución de los movimientos migratorios, ya que dada la situación económica actual, éstos se encuentran en descenso. Las mujeres inmigrantes también presentan tasas más elevadas que las españolas (4‰ frente a 1‰), y esto en parte puede deberse a la falta de control gestacional que muchas mujeres no españolas presentan, a la ausencia de documentación que les permita asistencia sanitaria reglada, o a diferencias culturales/creencias/estigmas/miedos por las que no conocen o adoptan las medidas higiénicas y preventivas necesarias.

El rango de edad entre 30 y 50 años es en el que hemos observado una mayor TND (4,5‰), ligeramente superior a la prevalencia global. Si bien estos resultados no alcanzaron la significación estadística, son representativos de la situación actual de la epidemia en nuestro país. La media de edad al diagnóstico en la Comunidad de Madrid en el período 2007-2012 fue de 35,3 años ($\pm 10,6$) y la mediana de edad al diagnóstico en España en el año 2012 fue de 36 años (40); En los nuevos diagnósticos del período 2007-2012, el 68,2% de los casos tenían entre 20-39 años (39). En este contexto, hemos encontrado diferencias en las TND en cuanto a la edad en los españoles e inmigrantes. Mientras que las mayores TND en los españoles del estudio DRIVE se encuentran en el rango de edad entre 30-50 años, en los inmigrantes sin embargo es en los menores de 30 años. Pensamos que el colectivo de hombres españoles <30 años que tienen sexo con hombres, consciente del elevado riesgo de infección por VIH derivado de sus prácticas de riesgo, probablemente realiza mejor las medidas preventivas y por este motivo nosotros no hemos detectado altas TND en este grupo. Este mismo colectivo en inmigrantes, según el tiempo de residencia en nuestro país, dominio del idioma o situación de regularización de documentos, puede tener más difícil el acceso a las diferentes medidas higiénicas y preventivas, educación para la salud y percepción de riesgo (138) (139) (140) , y esto podría explicar las mayores TND observadas en este grupo. En nuestro estudio no podemos conocer si los pacientes se infectaron en nuestro país o si adquirieron la infección fuera de España.

Según el estudio DRIVE, las mujeres tuvieron menos riesgo de ser diagnosticadas de infección por VIH, mientras que la población de urgencias y los inmigrantes tuvieron más riesgo. Estos datos son superponibles a los recientemente publicados en el Boletín de Información Epidemiológica del Servicio Madrileño de Salud a fecha de 3 de Junio de 2014, que muestran que de los nuevos diagnósticos de infección por VIH en el año

2013, las mujeres únicamente representaron el 11,9% y en los diagnosticados durante los primeros meses de 2014 tan solo el 6,8% del total de nuevos diagnósticos (datos no consolidados pendientes de retraso en la notificación) (141). Este hecho podría explicarse por las prácticas de riesgo, como el abuso de drogas y alcohol, que es más frecuente en hombres, y en concreto en aquellos que tienen sexo con hombres y en inmigrantes, como se ha visto en varios estudios, y que se asocian con relaciones anales no protegidas aumentando por tanto el riesgo de transmisión del VIH (142) (143) (144). El estudio de Trillo y col. (2013) en pacientes que acudían a recibir atención al servicio de urgencias, muestra un consumo de alcohol en el 75% de los pacientes (hasta un 33% de los hombres y un 16% de las mujeres admitían un consumo prácticamente diario de alcohol en el último mes). Este consumo de alcohol se relacionaba con un alto riesgo para infección por VIH con las relaciones sexuales (145). Otro estudio holandés acerca de salud sexual y reproductiva, publicado por el grupo Rutgers WPF en 2009, afirmaba que el uso del preservativo era menor en los adultos mayores, además de aquellas personas con menor nivel de estudios (146). Por el contrario, también existen estudios que muestran un bajo uso de preservativos por parte de las mujeres (147) (148), lo que nos hace pensar que probablemente haya sido un descenso en otras vías de transmisión en ellas (UDI) lo que ha provocado el descenso global en las tasas en este grupo poblacional.

1.2 TND en el año anterior

El año anterior al estudio DRIVE se solicitaron 624 pruebas de VIH según el criterio médico de aquél que solicitaba la prueba. Únicamente se diagnosticó a 1 persona de infección por VIH en el CS (TND de 2,41 ‰), pero con un cribado tan limitado, el número de infecciones que se quedarían sin diagnosticar es muy elevado. Ese es el gran problema, todos aquellos pacientes que desconocen su estado de portador y continúan perpetuando la transmisión. Con el estudio DRIVE se amplía la cobertura de cribado en gran medida respecto a la práctica clínica habitual, con intención de diagnosticar a aquellas personas aún sin síntomas de enfermedad, y con ello de forma más precoz. Según los datos del *ungass report*, en España se comunicaron unas tasas de realización de la prueba de VIH entre hombres y mujeres en el último año del 24,8% (149); en nuestro estudio en los dos últimos años, un global de 29,7%. Esto contrasta con la baja cobertura (0,31%-3,68%) que hemos encontrado en la práctica clínica habitual en el SU y el CS en nuestro estudio, en población general y en un rango etario equivalente.

1.3 TND el mismo año fuera de DRIVE

Durante el año en el que el estudio DRIVE se llevó a cabo, el número de pruebas de VIH, sorprendentemente, no aumentó como hubiéramos esperado por la propia influencia del estudio. Se solicitaron 695 pruebas de VIH en total (sumando las del CS y las del SU), resultando 5 positivas y todas ellas en el SU. La TND sin embargo aumentó llamativamente respecto al año previo (15,2%), no obstante el número de personas que nos estamos dejando sin diagnosticar es inaceptable. Con los datos estimados, en nuestro área sanitaria podríamos estar perdiendo entre 400-700 diagnósticos que al permanecer como infección oculta, son personas que debutaran en estadios más avanzados con mayor riesgo de morbi-mortalidad, mayor riesgo de transmisión al desconocer su enfermedad, y a la larga una mayor utilización de recursos y gasto sanitario (41). Estos casos de infección oculta son los que perpetúan la epidemia.

Es posible que las campañas informativas realizadas en Urgencias concienciaran a su personal a pedir la prueba a aquellas personas con más riesgo de presentar infección por VIH, y por tanto el dato podría estar sesgado al compararlo con las TND al hacer un cribado más amplio en el estudio DRIVE. Ciertamente es, que las características de los pacientes que acuden a recibir atención al SU les colocan en un grupo de riesgo de por sí para enfermedades de mayor gravedad, y que efectivamente estos pacientes diagnosticados en el SU se encuentren en situación cuanto menos no precoz de la infección (150).

2. Sujetos con infección por VIH

2.1 Características de los sujetos con diagnóstico de infección por VIH

El 81,8% de los pacientes diagnosticados de infección por VIH en el estudio DRIVE fueron varones, datos superponibles a los de los nuevos diagnósticos en la Comunidad de Madrid en el último periodo 2007-2013 (39) (141). La mediana de edad fue de 36 años, lo que corresponde igualmente con los nuevos diagnósticos de la Comunidad de Madrid y a nivel nacional. La mitad de ellos (54%) eran españoles, el resto latinoamericanos (31,8%) y de Europa del Este (13,6%). Los nuevos casos a nivel de la Comunidad de Madrid corresponden también a españoles la mitad, incrementándose esta proporción en los últimos años llegando en 2012 al 59,4% de los casos en españoles. De las infecciones en nacidos fuera de España, los latinoamericanos representan el 60,9% seguido de los africanos (África subsahariana) que componen el 18,9%. Los procedentes de Europa del Este en nuestro estudio estaban más representados. Respecto al caso que tuvimos de mujer latinoamericana en avanzado

estado de gestación, desconocemos si había estado realizándose un control de la misma en nuestro país.

La vía de transmisión predominante en nuestros pacientes fue la sexual, y los HSH representaban la mayoría de los casos (64,8%). Estos datos coinciden con la vía de transmisión predominante hoy en día en España y en la mayoría de los países occidentales. En la Comunidad de Madrid, el 77,2% de los nuevos diagnósticos entre los hombres españoles son HSH (y el 9,5% heterosexuales). En los inmigrantes, la proporción de HSH es ligeramente inferior (68,5%) siendo mayor la de los heterosexuales (21,8%) (141). En nuestro estudio el 9% refirieron haber consumido drogas inyectadas. En los nuevos diagnósticos de la Comunidad de Madrid, los UDI representan muy bajos porcentajes, siendo principalmente mujeres (12,9% de los nuevos diagnósticos en mujeres españolas es debido a UDI). La epidemia lejos de estar relacionada como al inicio con las drogas inyectadas, parece perpetuarse principalmente por el colectivo de HSH hoy en día. Por este motivo, nuestros esfuerzos deben ir enfocados a controlar la transmisión a través de implementar las medidas de prevención, profilaxis adecuadas (profilaxis post-exposición y pre-exposición, o tratamiento a las parejas sexuales como prevención), y corregir los factores de riesgo que incrementan las relaciones sexuales sin protección (151) (152). Además, un diagnóstico y tratamiento precoces en estos HSH evitaría nuevos casos de transmisión si son eficazmente captados por el sistema sanitario (153). El hecho de que en el estudio HTPN 052 se redujera la transmisión entre parejas serodiscordantes hasta un 96% cuando el miembro de la pareja con infección por VIH recibía tratamiento antirretroviral, refuerza la teoría de la eficacia de bloquear la transmisión con el TAR en aquellas parejas VIH-discordantes (93) (94). El tratamiento con Tenofovir y Truvada® también ha demostrado muy buenos resultados en prevención, y el estudio CAPRISA 004 ha obtenido resultados cruciales para las mujeres (y sobre todo en África donde este colectivo presenta altas tasas de infección) al demostrar que es posible atender sus necesidades de prevención de la infección por VIH mediante Tenofovir gel al 1% durante las relaciones sexuales vaginales. Además el estudio CAPRISA 004 también demostró una protección del 51% frente a la transmisión del virus del herpes vaginal (VHS-2) con el Tenofovir gel, y este dato es realmente importante ya que aquellas mujeres con VHS-2 tienen entre 2-3 veces más posibilidades de contagiarse de VIH, por lo que podría ofrecer una protección añadida (154) (155) (156).

En la actualidad, el mayor número de nuevos diagnósticos de infección por VIH se detecta en los HSH. Conseguir incrementar la proporción de HSH con carga viral indetectable podría traducirse en un descenso en el número de nuevas infecciones. Para conseguirlo, no solo sería necesario revisar/modificar las guías de tratamiento,

sino también aumentar el número de pruebas diagnósticas y para ello es necesario promover la realización de la prueba de VIH y ampliar el número de pruebas. Cualquier descenso en las cifras/porcentajes actuales de retención en el seguimiento y los cuidados de los pacientes infectados por VIH, así como en la adherencia al tratamiento o el uso de preservativo como mecanismo de barrera, podría tener un impacto negativo en el control de la epidemia, y descenso de nuevas infecciones (157).

En los pacientes diagnosticados de infección por VIH en el estudio DRIVE, también hemos analizado el nivel de estudios, encontrando un predominio de individuos con estudios básicos y secundaria/FP, que en conjunto representan el 82%, como se describe en otras series (123) (146) . Si bien la infección por VIH clásicamente ha sido asociada con un nivel bajo de estudios y clase social, el porcentaje de personas con estudios universitarios y clase social alta no es despreciable, y cada vez está resultando de más peso en los nuevos diagnósticos.

2.2 Situación inmuno-virológica al diagnóstico. Retraso diagnóstico

La mediana de linfocitos CD4 al diagnóstico en nuestro estudio fue de 232 células/mcl (RIQ: 46-502), inferior a la de los diagnósticos de la Comunidad de Madrid en 2012, que fue de 404 células/mcl. A falta de finalizar el año 2014 y completar los datos pendientes del retraso en la notificación, parece que en el período de 2013-2014 esta mediana de linfocitos CD4 al diagnóstico es algo menor (375 células/mcl), pero sin embargo mejor que las cifras encontradas en el estudio DRIVE. En el período 2007-2014 la mediana de linfocitos CD4 en la CM fue de 378 células/mcl (RIQ: 180-583), encontrándose todavía por encima de nuestra mediana. Haber encontrado en el estudio DRIVE una mediana de CD4 tan baja y un porcentaje de pacientes tan elevado en situación avanzada de enfermedad, podrían ser debidos a los bajos o nulos programas de cribado rutinario de infección por VIH en España. Esto obliga a plantearse un cambio urgente en el modo de realizar el diagnóstico de VIH, puesto que muy probablemente estos pacientes, de no haber sido diagnosticados de forma temprana fuera del estudio DRIVE, podrían haber fallecido en un corto periodo de tiempo. De hecho, dos de los pacientes diagnosticados en DRIVE fallecieron al poco tiempo del diagnóstico. Teniendo en cuenta esto, es posible que los datos de la CM de la mediana de linfocitos CD4 al diagnóstico pudieran estar sobreestimados, ya que probablemente haya pacientes que fallezcan sin ser diagnosticados de infección por VIH (y por lo tanto no queden registrados), al no existir el cribado rutinario a toda la población. Las cifras de linfocitos CD4 de estos pacientes podrían hacer que la mediana de la CM fuera menor. La mediana de carga viral fue de 5,1 Log, una carga alta

congruente con el alto porcentaje de diagnóstico tardío, asociación ya descrita en la literatura (158) (41).

Únicamente diagnosticamos a 2 pacientes durante la primoinfección. En el año 2012 en la Comunidad de Madrid se diagnosticaron 31 infecciones agudas o recientes (entre 888 infecciones diagnosticadas) y en 2013-2014 ya hay notificadas 32 infecciones agudas entre los 559 casos diagnosticados (141). Estos casos son realmente importantes, ya que suponen los casos más infectivos y en muchas ocasiones los más inconscientes acerca de su situación de infección.

Desde la década de los 90, el sistema sanitario ha focalizado sus esfuerzos en identificar la infección del VIH en sus estadios precoces, con el fin de lograr un aumento en el número de pacientes que se beneficiarían del tratamiento (gratuito y accesible a toda la población) y seguimiento, y poder así controlar la epidemia. Lamentablemente, el porcentaje de diagnósticos tardíos aún sigue siendo extremadamente alto, y esto consideramos que hoy en día, es inaceptable.

La mitad de los diagnósticos de infección por VIH en los países industrializados se realiza de forma tardía (159). En nuestro estudio, el 76,1% de los pacientes diagnosticados de infección por VIH, ya tendría indicación de iniciar TAR al diagnóstico por cifras de linfocitos CD4 (<500 cel/mcl) con evidencia A-II según nuestras guías (Guías de GESIDA 2014) (160), y la de la mayoría de los países (161) (162) (163) (164) (165). Más dramático es aún, que hayamos encontrado al 57,1% de ellos con <350 CD4, y al 28,5% en situación extremadamente avanzada de la infección (<50 CD4). Estos datos son similares a los reportados en el Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid (2013), donde el porcentaje de diagnósticos tardíos cada año sigue siendo muy elevado (en 2012 41,6%, y 24,9% de enfermedad avanzada). Existen diferentes estudios españoles y de otros países (166) (74) (167) (158) (168) (169) que han evaluado los factores de riesgo para el diagnóstico tardío. El trabajo de M. Martínez-Colubí y cols. con CoRIS (2011) concluye que ser hombre duplica el riesgo de presentarse con un diagnóstico tardío respecto a la mujer, así como ser mayor de 30 años, tener un bajo nivel de estudios o ser inmigrante (41). Numerosos trabajos por el contrario, han demostrado que los HSH tienen menor riesgo de diagnóstico tardío (56) (73), probablemente por ser una población que se percibe en riesgo y por tanto se realiza pruebas de VIH periódicamente, mientras que ser UDI aumenta el riesgo (56). En la Comunidad de Madrid, al igual que el nuestro estudio, el retraso diagnóstico es mayor en hombres que en mujeres; casi un tercio de los aproximados 1.100 nuevos casos que se diagnostican cada año en la Comunidad de Madrid presenta enfermedad avanzada, y este porcentaje es mayor cuando la transmisión es heterosexual o en UDI,

y en inmigrantes. Como ya se mencionó anteriormente, precisamente estos colectivos tienen mayor dificultad de acceso a la prueba de VIH muchas veces por su falta de situación regularizada en sanidad, y también menos percepción del riesgo por lo que no acuden activamente a demandar la prueba (140) (113) (74) (51) (137).

En una revisión de 17 estudios realizados en servicios de urgencias, en centros prenatales y otros centros médicos, publicado en el año 2007 en Estados Unidos, antes de que se establecieran las nuevas directrices de la OMS, se identificaron un total de 41 factores que actuaban como “barreras” para el diagnóstico de infección por VIH por parte de los profesionales. Comunes a las 3 categorías de centros médicos, resultaron los siguientes 8 factores: la falta de tiempo en la consulta, lo laborioso que resultaba el consentimiento informado, la falta de conocimiento o formación, la escasa aceptación por parte de los pacientes, los requisitos de orientación previos a la prueba, la competencia de otras prioridades, y el inadecuado reembolso (170).

2.3 Impacto clínico: Retención en los cuidados y resultados de ser atendidos por el sistema sanitario

La cascada de cuidados en los pacientes con infección por VIH se ha convertido en un punto crucial, cada vez más analizado y al que cada vez se destinan más recursos y esfuerzos para maximizar los beneficios tanto individuales como en salud pública del tratamiento antirretroviral.

El equipo de Bohdan Nosyk y col. han publicado recientemente (enero 2014) un trabajo basado en una cohorte retrospectiva de 1996-2011 de Canadá, de 13.140 personas; Ellos dividen la cascada de cuidados en 8 escalones (infección VIH, diagnóstico, inicio de los cuidados, mantenimiento en los cuidados, indicación de TAR, inicio de TAR, adherencia al TAR y supresión virológica). Sus resultados muestran un aumento progresivo a lo largo de los años, del porcentaje de pacientes en cada escalón de su cascada de cuidados. La proporción de pacientes con infección por VIH no diagnosticada descendió del 49% (36,2-57,5%) en 1996 al 29% (11,6-40,7%) en 2011, y la proporción de pacientes con supresión virológica alcanzó el 34,6% (29-43,1%) en 2011 (83).

Aunque la “n” de nuestro estudio no puede compararse con la del estudio canadiense, nuestros resultados en el impacto clínico han sido muy superiores a los datos publicados en la literatura. Nuestras tasas de captación y retención en los cuidados han alcanzado el 89%, cifra muy superior a la de otros estudios como el francés de Yazdanpanah y col (171) en el que se describe una captación y retención en los cuidados del 75%, o del 67% en el estudio de d’Almeida y cols., y también muy

superiores a la media de entrada en los cuidados sanitarios en EEUU que se encuentra en torno al 76% (131). Pensamos que el hecho de que los pacientes diagnosticados en el estudio DRIVE fueran valorados en una Unidad Especializada en VIH en las siguientes 24-48 horas tras el diagnóstico, ha minimizado las pérdidas de seguimiento y conseguido estos altos índices de éxito en la cascada de cuidados. Hubo pacientes que requirieron inicialmente visitas semanales e incluso diarias a nuestras consultas. Se ofreció también apoyo psicológico a quien lo necesitara. Creemos que una parte importante del éxito de la cascada de cuidados en los pacientes con infección por VIH radica en la existencia de unidades específicas, formadas por un equipo multidisciplinario. Por otra parte, la cobertura universal y gratuita de la sanidad podría explicar las altas tasas encontradas en Canadá y otros países europeos frente a las encontradas en EEUU.

2.4 Contacto sanitario previo

Respecto a la pérdida de oportunidades previa para el diagnóstico, prácticamente la totalidad de los pacientes diagnosticados de infección por VIH en el estudio DRIVE (90,9%) habían tenido contacto previo con un centro sanitario en los dos últimos años, habiendo acudido más de la mitad de ellos (55%) al servicio de urgencias por algún motivo. Esta tasa tan alta de contacto sanitario podría estar sesgada porque la pregunta se hace a gente que, de hecho, está en el SU y en el CS. Si preguntáramos esto mismo en otro medio, la cifra podría ser menor. En cualquier caso, estos datos reflejan, que probablemente por varios motivos, entre ellos falta de tiempo por parte del personal médico o no pensar en la infección por VIH, no se interroga de forma correcta sobre las prácticas de riesgo para adquirir la infección. Estos datos fueron mucho más llamativos en el estudio de Moreno y Ordobás, en el que se identificó que la mayoría de los pacientes diagnosticados de infección por VIH habían visitado el centro de salud en el mes previo (123). Creemos que merece cuanto menos una reflexión.

Existen varios trabajos (europeos y norte-americanos) que evalúan la pérdida de oportunidades previas para el diagnóstico de la infección, tanto en los centros de salud o atención primaria (172) como en el medio hospitalario o atención secundaria (173). Las causas identificadas en la mayoría de ellos son, que los médicos no piensan en la infección por VIH para solicitar la prueba, y que el propio paciente no tiene la percepción de estar enfermo (esto último sobre todo en la población de origen africano). El contacto sanitario previo es común en la mayoría de los pacientes con nuevos diagnósticos de infección por VIH, lo que nos hace pensar que aún son necesarios esfuerzos en educación (en el sector sanitario y los ciudadanos) y

concienciación a la hora de realizar el cribado de la infección por VIH. También ayudaría establecer una guías o directrices claras y sencillas, junto con aportar los recursos necesarios para llevar a cabo el cribado, tal y como se contempla en el caso de la mujer embarazada o las transfusiones de hemoderivados.

El 29,9% del global de individuos que participaron en el estudio DRIVE, se había realizado la prueba de VIH en alguna ocasión previamente. Esta cifra se mantenía entre los pacientes que finalmente resultaron VIH-negativo (29,7%), mientras que aumentaba hasta el 59,1% entre los pacientes que resultaron infectados por VIH (OR: 3,4 IC95%: 1,5-8,02). Estos datos, estadísticamente significativos, corroboran el hecho de que muchos pacientes en riesgo, conocedores del mismo, se realizan la prueba periódicamente. Más de la mitad de los pacientes diagnosticados de infección por VIH en el estudio DRIVE parecía conocer su riesgo, y a pesar de ello muchas veces llegamos tarde al diagnóstico. Probablemente, incidir en las medidas preventivas y en las posibles profilaxis, junto con realizar la prueba del VIH con mayor frecuencia, mejore el diagnóstico en estos pacientes y sea coste-eficaz para poblaciones de alto riesgo (174) (175) (176) (177). La implementación de programas de prevención y diagnóstico precoz, tanto en centros de atención primaria como en otros lugares, sobre todo para aquellos grupos de población vulnerable, es una intervención pionera en España (129). Existe evidencia de múltiples estrategias para mejorar nuevos modelos de diagnóstico de la infección a través de pruebas rápidas: oferta de pruebas en farmacias (106), en unidades móviles (178), en centros penitenciarios, e incluso que el propio individuo se haga la prueba (“HIV self-testing”) (179).

3. Cuestionario dirigido a catalogar el riesgo de infección por VIH

Uno de los datos más significativos de nuestro estudio es el hallazgo del porcentaje de pacientes que, cuando se interroga de forma sistemática y estructurada, revelan tener alguna práctica de riesgo o condición clínica (51,2%). Por otra parte, la Sociedad de Medicina de Familia y el Plan Nacional indican realizar la prueba de cribado de infección por VIH a aquellos pacientes con algún riesgo para haber adquirido la infección. Esto, sin embargo, contrasta con la baja tasa de realización de la prueba que hemos encontrado en nuestro estudio, tanto en el año anterior (0,31% en el SU y 3,68% en el CS) como en el coetáneo al estudio DRIVE (0,51% en el SU y 3,27% en el CS). Creemos que, aunque habría que investigar las prácticas de riesgo y condiciones clínicas para hacer un cribado adecuado de la infección por VIH, al no existir ninguna herramienta estructurada y validada esto no se realiza, y la tasa de cribado de infección por VIH es extremadamente baja.

Los factores de riesgo para adquirir la infección por VIH son por todos conocidos, y también se sabe que hay ciertos colectivos en los que estos factores de riesgo están más presentes, y por tanto la prevalencia de infección por VIH en ellos es mayor (UDI o HSH). Identificar a todos los pacientes expuestos a algún riesgo en algún momento de su vida sería esencial para indicar la prueba de VIH y no perder diagnósticos. En la actualidad no se dispone de ninguna herramienta estructurada y validada que contemple simultáneamente las prácticas de riesgo y las condiciones clínicas asociadas a la infección por VIH (49) (117) (128) (176). La propia anamnesis dirigida en la consulta de cada médico sería la mejor forma de catalogar a los pacientes con riesgo para solicitarles/aconsejarles la prueba de VIH, aunque según están estructuradas las consultas en nuestro Sistema Sanitario es inviable por la poca disponibilidad de tiempo.

Existen varios grupos de investigación trabajando en la elaboración de listados o scores de prácticas de riesgo y condiciones clínicas que implican un marcador de riesgo de infección por VIH. Sullivan y col. en el estudio HIDES I (HIV Indicator Diseases across Europe Study) proponen 8 enfermedades o condiciones clínicas asociadas a la infección por VIH: ITS, linfoma, cáncer o displasia cervical o anal, herpes zóster, hepatitis B/C, síndrome mononucleósido, leucocitopenia/trombopenia no explicadas, y dermatitis seborreica. Entre los 3.588 individuos participantes en el estudio, encontraron una prevalencia >0,1% (criterio de coste-efectividad) en todas las condiciones clínicas propuestas, entre aquellas personas que fueron diagnosticadas finalmente de infección por VIH. A la vista de estos resultados, los autores recomiendan realizar la prueba de VIH a las personas que acudan a un centro sanitario con cualquiera de las 8 condiciones clínicas. El estudio HIDES I ha resultado clave a la hora de identificar aquellos pacientes con más riesgo de infección por VIH en función de su situación clínica, lo que traduciría en la mayoría de los casos un deterioro ya establecido del sistema inmune, pero sin embargo no está identificando a aquellas personas infectadas pero asintomáticas, que son fundamentales para un diagnóstico precoz. A la hora de diseñar la parte de Condiciones Clínicas del Cuest PR&CC del estudio DRIVE, nos basamos en los resultados del estudio HIDES I, sin embargo éstas no evalúan las prácticas de riesgo, algo que creemos también necesario para poder identificar precisamente al grupo de pacientes en un estadio temprano de la infección. Este es el valor añadido que tiene el cuestionario diseñado para el estudio DRIVE.

En España se han realizado estudios de conductas de riesgo para el VIH en algunos colectivos como UDI, HSH o trabajadores/as sexuales, tanto de ámbito nacional como autonómico. En 2003 se realizó la primera encuesta de este tipo que recoge

información sobre hábitos sexuales en una muestra representativa de la población española de 18-49 años (149).

Además, la vigilancia epidemiológica de otras ITS (recogida mediante las Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) y el Sistema de Información Microbiológica (SIM)) también es crucial para la vigilancia del VIH, no solo por la estrecha relación existente entre ellas, al compartir la vía de transmisión, las ITS son un indicador precoz de conductas de riesgo en la población que podrían incrementar la transmisión del VIH.

En embarazadas o en donantes de sangre, y en pacientes donantes de órganos o que van a ser trasplantados, existen protocolos de cribado serológico de infección por VIH. En el caso de los donantes de sangre, existe un cuestionario oficial del Comité de Acreditación en Transfusión (CAT). En el anexo 5 se muestra el cuestionario que se entrega en el Hospital Ramón y Cajal a todo donante de sangre, y que discrimina a grandes rasgos a aquellas personas con riesgo para infección por VIH y virus de hepatitis. Como a los pacientes que se descartan por tener algún riesgo no se les realiza la prueba, no sabemos la capacidad discriminativa de este cuestionario. Sin embargo sabemos, que en pacientes que no confiesan riesgo, la tasa de personas diagnosticadas de infección por VIH es muy baja (0,58‰) (180), muy inferior a la encontrada en nuestro estudio que es 4‰.

3.1 Resultados del cuestionario

El Cuest PR&CC es un autocuestionario sencillo, que se rellena en 1-3 minutos y su interpretación es inmediata no requiriendo de ningún conocimiento específico puesto que con que haya una respuesta afirmativa a cualquiera de las preguntas, es decir, cualquier marca en la columna de la izquierda, ya se considera positivo. Esto implica que puede ser interpretado por cualquier persona. Su validación se ha realizado de forma preliminar, habiendo encontrado una sensibilidad del 100% y un valor predictivo negativo del 100% al compararlo con el resultado de la prueba confirmada de VIH. Por todo ello, ha resultado ser una herramienta de gran utilidad para la detección de aquellos pacientes con riesgo de infección por VIH, puesto que ninguno de los pacientes diagnosticados ha tenido cuestionario negativo. Si se confirman a gran escala estas características, y se valida en otras poblaciones y en otros idiomas, se podría conseguir que el Cuest PR&CC, diseñado específicamente para nuestro estudio, se convirtiera en una herramienta de cribado previo a la realización del despistaje de infección por VIH, sustituyendo a scores o indicadores más complejos de utilizar (117) (120) (181).

Según los resultados del estudio DRIVE, en torno a la mitad de la población estudiada, con mínimas variaciones según edad y procedencia, tienen el cuestionario positivo, y por tanto serían subsidiarias de realizarse la prueba de VIH. Es posible que en algún caso, el idioma pudiera interferir a la hora de contestar ciertas preguntas por dificultad en la comprensión de su significado, haciendo que el número de cuestionarios positivos en el grupo de los no españoles pudieran estar incluso infraestimado. También la falta de sinceridad por el estigma, el miedo o ciertas prácticas de riesgo no bien valoradas en algunas sociedades/culturas, puede haber modificado la respuesta a ciertas preguntas en este grupo.

En nuestro estudio los hombres contestaron más preguntas afirmativas (el 54,33% de los hombres presentaron Cuest PR&CC positivo frente al 48,12% de las mujeres; $p>0,00$). No hubo diferencias globales en función de la procedencia (el 51% de los españoles presentó Cuest PR&CC positivo frente al 50,7% de los extranjeros), mientras que los pacientes en el SU contestaban más preguntas afirmativas (55% frente a 49% en el CS; $p<0,00$). El grupo de edad <30 años, fue el que más frecuentemente presentaba Cuest PR&CC positivo (55%; $p<0,00$). Estos datos concuerdan con que los hombres aparezcan con mayor riesgo por cuestionario, ya que el grupo más relevante en la epidemia de VIH en España hoy día es el grupo de HSH, al que también podríamos atribuir con nuestro grupo etario de más frecuencia de cuestionarios positivos.

Nuestro cuestionario se ha desarrollado en papel y en formato electrónico, su lectura y cumplimentación es rápida y sencilla pudiéndose realizarse en menos de 3 minutos, y la interpretación de los resultados es inmediata. El coste de realización del cuestionario es mínimo.

3.2 Validación del cuestionario

Para la validación del Cuest PR&CC, basándonos principalmente en el artículo publicado por Abdul Momin Kazi (2012) titulado "Questionnaire designing and validation" y los cuestionarios del CDC sobre prácticas de riesgo y satisfacción con la prueba de VIH (124) (182) (183), hemos calculado su capacidad predictiva (tanto del cuestionario completo, como de la parte de PR y la de CC por separado), su fiabilidad y su viabilidad.

Hemos obtenido una SE y un VPN del 100% para predecir y descartar infección oculta por VIH, respectivamente, lo que hace del Cuest PR&CC una herramienta muy útil puesto que discrimina con precisión aquellos pacientes sin infección por VIH, sin

perder ningún diagnóstico positivo. Nos ha sorprendido que globalmente nuestra población ha contestado con veracidad a las preguntas del cuestionario, tan íntimas en muchos casos. Queremos resaltar la existencia, en este sentido, de una pregunta que incidía en algún posible riesgo, pero sin definir cuál, para permitir la privacidad en algunos casos. Al investigar las preguntas de PR por separado, la SE baja a 86,4% aunque el VPN se mantiene cercano al 100% (99,9%), mientras que si consideramos únicamente la parte de CC, la SE se mantendría por encima del 90% (91%) y el VPN permanecería en 99,9%. Aunque el VPP del Cuest PR&CC es muy bajo, es una herramienta de alta SE, que nos permite reducir a la mitad el número de pruebas de infección por VIH con una alta seguridad de no perder diagnósticos. Para este fin, los mejores resultados en cuanto a capacidad predictiva se obtienen por tanto al combinar ambas partes del Cuest PR&CC.

La fiabilidad o concordancia, también obtuvo excelentes resultados, puesto que el grado de acuerdo entre los dos cuestionarios (mismas preguntas en diferente orden) fue casi perfecto (medido mediante un índice kappa=0,89), siendo similar para las preguntas de CC (0,89). Sin embargo al analizar por separado las preguntas sobre PR, el grado de acuerdo entre los dos cuestionarios fue menor (0,78). Este hecho podría explicarse porque las preguntas de PR son peor entendidas y quizá habría que realizar estudios más específicos sobre estas preguntas. En cualquier caso el Cuest PR&CC es redundante en las preguntas de PR y es posible que aun contestando erróneamente a alguna, finalmente el resultado siga siendo el mismo. Inicialmente pensábamos que algunas preguntas sobre CC serían complejas para ser contestadas por la población general, por lo que a los pacientes se les instruía que si preguntaban porque no conocían esa entidad, seguramente no habían tenido esa enfermedad. La concordancia en este apartado fue casi perfecta.

Por último se evaluó la viabilidad o factibilidad del cuestionario, mediante una serie de preguntas acerca del tiempo en finalizar el cuestionario o las dificultades/problemas al realizarlo, entre otras. Estos datos además fueron utilizados para calcular posteriormente los costes y recursos necesarios. Los resultados de este apartado fueron igualmente llamativos: la mayoría de los pacientes (el 90,8%) realizaron el cuestionario ellos mismos, es decir, sin precisar ayuda, y en papel (98%). Aunque disponíamos de la opción en formato electrónico, esta era algo más lenta y fallaba en ocasiones la conexión rápida a internet. El tiempo medio en finalizarlo fue de 3 minutos, un tiempo muy corto, que sólo influía en el paciente y no en el equipo médico. Este punto es esencial para intentar incorporar un Cuest PR&CC en la práctica clínica habitual de cualquier escenario médico donde se intente implantar la PR de diagnóstico de infección por VIH, ya que no entorpecería el funcionamiento del curso

habitual de una consulta, ni alargaría en exceso el tiempo de espera del paciente para ser atendido. Los/as enfermeros/as tardaban menos de un minuto en leer y explicar el cuestionario, en caso de que hubiera dudas. Únicamente un 18% de los pacientes tuvo problemas con el cuestionario, y la mayoría fueron algún tipo de aclaración con alguna pregunta, y ocasionalmente el idioma. Podemos por tanto hablar del Cuest de PR&CC como un autocuestionario sencillo, rápido de ejecutar e interpretar, que permite ser realizado en papel o en formato electrónico, fiable y que está inicialmente validado en español. Es necesario validarlo en poblaciones diferentes dentro del mismo idioma y traducirlo, validándolo, a otros idiomas. Esta herramienta, por tanto, estaría indicada para realizar un cribado universal de PR&CC a la población atendida en el medio sanitario, y posteriormente realizar la prueba de VIH a aquellos que hubieran resultados positivos con algún riesgo. En otras condiciones como el auto test fuera del entorno sanitario, habría que realizar estudios específicos sobre su validez (179).

Consideramos que se trata de un cuestionario con excelentes resultados cuando se combinan la parte de PR y la de CC. Es sencillo, fiable y viable, y lo puede realizar el propio paciente, lo que hace que un cribado universal de PR&CC junto con la prueba de VIH a aquellos pacientes con cuestionario positivo sea una forma más eficiente de realizar la indicación de prueba de VIH.

4. Mejor estrategia diagnóstica para la infección por VIH

La mejor estrategia para el diagnóstico de infección por VIH no está bien definida. Se ha debatido si diagnóstico universal o rutinario frente a dirigido, con estrategia opt-in u opt-out. Estudios recientes Europeos concluyen que, el cribado rutinario identifica muy pocos nuevos diagnósticos, y éstos a menudo son diagnósticos tardíos. La mayoría de los pacientes pertenecen a algún grupo de riesgo, y por tanto, no recomendarían la implementación del cribado rutinario (131). Hay estudios que demuestran que el diagnóstico universal es coste eficaz si la prevalencia es mayor de 0,1% (si no se tienen en cuenta los beneficios de evitar la transmisión) o mayor de 0,05% (si se tienen en cuenta) (123).

En este apartado se va a definir la mejor estrategia de cribado analizando la localización, la cobertura realizada, el número estimado de infecciones no diagnosticadas y los costes asociados. Todos ellos son parámetros que han sido incluidos dentro de los esenciales a valorar a la hora de implantar una estrategia de cribado y tratamiento universal (184).

Según las guías de Reino Unido publicadas en 2012 (actualizadas en Noviembre 2013) el cribado del VIH debe ser realizado de forma rutinaria a los donantes de sangre, los pacientes en diálisis, los donantes y los receptores de trasplante de órganos; debe ser recomendado en clínicas de salud sexual, en los servicios prenatales, clínicas abortivas, en los programas de dependencia de drogas, en centro de tratamiento de las personas con tuberculosis, hepatitis B o C, linfoma; deben ser ofrecidos de forma rutinaria en todos los casos en que el VIH entre en el diagnóstico diferencial, en todos los pacientes diagnosticados con una ITS, en todas las parejas sexuales de las personas VIH-positivas, en todos los HSH y las mujeres que han tenido contacto sexual con HSH, todos los UDI y los individuos de los países con una prevalencia de infección por VIH >1% y sus parejas sexuales. La prueba debe ser considerada en la práctica general y en todos los ingresos médicos generales si la prevalencia local de infección por VIH es mayor de 2/1.000 pacientes (161) (185). En España las directrices son muy similares (37) (160) (186), destacando el cribado universal en embarazadas, a todos los donantes de hemoderivados y órganos, y es menos específico en otras circunstancias, ya que todavía no está disponible el documento actualizado.

Sin embargo, respecto a los lugares donde cada uno de los colectivos más vulnerables prefiere realizarse la prueba del VIH, los factores que pueden facilitar el diagnóstico precoz, o aquellos que constituyen auténticas barreras que lo obstaculicen en cada una de las subpoblaciones, sabemos muy poco. Es necesario investigar todos estos interrogantes para realizar de forma más eficiente el cribado de infección por VIH.

4.1 Viabilidad del cribado

En nuestro estudio hemos encontrado por una parte que el Centro de Salud es un escenario de cribado esencial, ya que ha obtenido mejor ratio de inclusión de pacientes (3:1) a pesar de la menor utilización de recursos, menos personal de enfermería, menos tiempo de realización del trabajo de campo y menos preparación del estudio en el terreno. En el CS la relación entre la población cribada y la atendida ha sido claramente superior, entre 6-63 veces mayor, y así mismo el número de infecciones estimadas sin diagnosticar ha sido inferior (16 frente a 128). También encontramos como punto esencial, la mejor situación inmunológica de los pacientes en el CS (416 linfocitos CD4/mcl frente a 234 linfocitos CD4/mcl en el SU). Estos resultados no se pueden extrapolar directamente a otros países o localizaciones, ya que cada escenario tiene unos condicionantes propios. Aunque hay factores inherentes al lugar donde se administra la atención a los pacientes, gravedad de la enfermedad, frecuentación, y presión asistencial, creemos que la colaboración y el grado de implicación de todos los componentes de un servicio de salud, es esencial.

Por este motivo, pensamos que los médicos y las enfermeras del CS se sienten más implicados con la medicina preventiva y los programas de despistaje de enfermedades (187), mientras que los médicos y el personal de urgencias en general, centran su atención en problemas urgentes y graves de salud que hay que resolver de forma más inmediata. No obstante, existen experiencias satisfactorias al respecto en la literatura (131). Según los resultados del estudio norteamericano de Gabor y col. del “*Johns Hopkins University School of Medicine*” el cribado de la infección por VIH en el servicio de Urgencias fue bien aceptado e identificó un número significativo de nuevas infecciones por VIH en estadíos más tempranos (133). Otro estudio también francés realizado por Casalino y col. en 6 Servicios de Urgencias del centro de Paris, cuyo objetivo era evaluar si el cribado rutinario era factible mediante personal no cualificado, concluye que los resultados son similares a aquellos estudios con estrategia opt-in y no se aumenta la TND respecto a los centros de diagnóstico gratuito anónimos parisinos (188).

4.2 Rentabilidad diagnóstica

Aunque el cribado en el SU ha sido inferior, la TND ha sido claramente superior, y pensamos que esto se debe en parte al hecho de habernos encontrado con más pacientes con prácticas de riesgo y con más condiciones clínicas, además de que al SU acuden pacientes sintomáticos. También creemos que ha podido ocurrir un “efecto llamada” espontáneo, a través de redes sociales, en las que se difundió la realización del estudio. El SU representa un lugar accesible muchas veces (en diferentes países con diversos modelos de sanidad) para aquellas personas con dificultades de acceso al sistema sanitario por baja renta, no estar asegurados, o pertenecer a algún subgrupo de población sin acceso a otros centros sanitarios (189) (131). De este modo podría considerarse una localización adecuada para realizar el cribado de infección por VIH, por ampliar la cobertura a colectivos más vulnerables.

Opinamos que en el CS se debe implantar el cribado de la infección por VIH rutinario, pero la prueba debe estar disponible y accesible para poderse realizar a aquellos pacientes con PR&CC que no se hayan realizado una prueba desde la última vez que estuvieron en riesgo.

En cualquiera de los dos escenarios, automatizar de forma paralela a la propia atención la solicitud de la prueba de VIH, sería en este momento la mejor opción para extender la realización de la misma. Todo el estudio DRIVE ha implicado prácticamente a un equipo de realización de la prueba de VIH paralelo a la propia organización de salud. En muchos de los casos, desde la oferta de la prueba hasta la derivación a la

consulta especializada en infección por VIH del hospital. Creemos por tanto, que un programa de cribado organizado de la infección por VIH, con asignación de recursos propios, mejora las tasas de nuevos diagnósticos.

Si se combina un cuestionario de las características del nuestro, para identificar riesgo de infección por VIH, junto con la realización de pruebas diagnósticas rápidas, se puede realizar el cribado universal de la infección, reduciendo la necesidad de realizar las pruebas casi a un 50% de la población. Combinar estrategias universales de diagnóstico y tratamiento, son hoy en día uno de los puntos esenciales para erradicar la infección por VIH de una determinada área o población.

4.3 Comparación de los costes asociados a las diferentes estrategias de despistaje (ED) de la infección por VIH en los diferentes escenarios

En nuestro estudio se han analizado tres escenarios de cribado desde el punto de vista de los costes: la práctica clínica habitual, el cribado universal (EDU) y el cribado dirigido (EDD). En este último, solo se realiza la prueba de VIH a los pacientes que tras una investigación universal de prácticas de riesgo y condiciones clínicas tienen algún ítem del cuestionario positivo. No existen estudios previos que comparen las tres estrategias en los escenarios descritos y en sistemas de salud similares al nuestro (184).

La rentabilidad diagnóstica es inferior, y el coste por paciente diagnosticado es superior en la práctica clínica diaria (de 1.997€ a 5.032€). Al comparar entre sí los costes del cribado universal realizado en el estudio DRIVE y el coste hipotético de cribar a la misma población, pero habiendo empleado una estrategia dirigida tal y como hemos explicado anteriormente, este coste fue claramente inferior en la EDD. En esta última estrategia se redujeron los costes aproximadamente a la mitad (44%), de 1.977€ a 1.112€.

Al calcular el coste incremental con respecto a la estrategia de cribado universal, vemos que en el cribado realizado en la práctica clínica habitual, el coste incremental supone un aumento del coste por paciente diagnosticado de infección por VIH. Es decir, realizamos menos diagnósticos y cada uno de ellos es más caro (824€). En un teórico cuadrante de coste-eficacia incremental, siempre nos encontraríamos en la zona no dominante. Creemos por tanto, que cualquier estrategia de cribado de infección por VIH ampliada, organizada y con dotación de recursos, mejorará la eficiencia de nuestro sistema (190).

Si consideramos la realización de la prueba mediante un cribado dirigido, en todos los escenarios se produce un ahorro con respecto al cribado universal (865€). Sin perder ningún diagnóstico, con esta estrategia siempre nos encontraríamos en un teórico cuadrante de coste-eficacia incremental dominante. Otros autores, en un estudio piloto, han encontrado que realizando estrategias similares de diagnóstico dirigido, se ahorran costes (128).

Al valorar el presupuesto global del cribado de VIH vemos que aumenta significativamente cuando se implanta un programa de cribado ampliado, organizado y con asignación de recursos, y esta es la limitación más importante que hoy por hoy se atribuye al cribado universal. En nuestro estudio de 5.032€ a 24.472€, si realizamos EDD, o a 43.503€ si realizamos EDU. Pero si extrapolamos a toda la población del área para una EDU, el impacto presupuestario ascendería a 3.010.467€, y a 1.693.764€ realizando una EDD. Hasta la fecha no se han realizado estudios de costes comparativos entre las diferentes estrategias. Se han propuesto y diseñado estudios randomizados en racimo o encadenados, en los que se evalúan a la vez no sólo la estrategia de cribado sino el inicio de tratamiento inmediato en una amplia población (184) (191). Cada país debe realizar un análisis de cuál es la mejor estrategia de cribado y el mejor escenario con el menor coste para conseguir no solo mejorar la tasa de diagnóstico precoz, sino también reducir la incidencia de nuevos casos de infección por VIH. Esto último implica iniciar inmediatamente los cuidados y el tratamiento de los recién diagnosticados. Yazdanpanah y col. publicaron un modelo coste-efectivo para expandir la prueba diagnóstica de VIH en la población general francesa en Atención Primaria. La prueba resulta ser coste-efectiva cuando la prevalencia de infección por VIH oculta es al menos del 0,1%, y en su estudio tuvieron una aceptación de la misma del 79% (171). Aunque fuera coste-efectiva, el presupuesto global puede ser excesivamente alto para poder asumirlo. Además, si no se dan el resto de los condicionantes sanitarios mínimos necesarios, como el inicio de los cuidados sanitarios, el TAR adecuado, y la adherencia y seguimiento a los cuidados médicos, la utilidad y el fin último del diagnóstico precoz, no se habrá conseguido. Creemos que nuestro estudio claramente aporta la posibilidad de una estrategia que, sin renunciar a los beneficios de un diagnóstico universal, ahorra a la mitad los costes del cribado, al descartar con mucha fiabilidad a todos aquellos pacientes con muy escasa probabilidad de estar infectados, gracias al cuestionario de PR&CC validado.

Al realizar análisis de sensibilidad, hemos considerado en primer lugar la variación de la TND o prevalencia de infección por VIH en la población a cribar. En general, los costes por diagnóstico realizado van a aumentar, siempre que en la población a cribar descienda la prevalencia. El ahorro obtenido al utilizar una EDD frente a una EDU

aumenta a 1.379€, y si en la población asciende la prevalencia, el ahorro se reducirá a 576€. En segundo lugar hemos realizado el análisis de costes variando la prevalencia en la población de cuestionarios PR&CC positivos. El ahorro de la estrategia EDD es máximo en poblaciones con prevalencia de cuestionario PR&CC positivo del 25% (1.368€), reduciéndose a 399€ si la prevalencia de cuestionario PR&CC positivo aumenta al 75% de la población a cribar, incluso llegando a ser más caro (65€) si estuviéramos ante una población en la que todas las personas tuvieran riesgo o una prevalencia del 100% de cuestionario PR&CC positivo. Los resultados obtenidos en estos dos puntos son extremadamente importantes, y creemos que deben implicar estrategias de cribado especiales según la prevalencia y el riesgo genérico de infección por VIH en una determinada población. En las de baja prevalencia (de ambas características), el cribado de PR&CC condicionará ahorros muy importantes, y en las de mayor prevalencia, el ahorro será menos significativo. No obstante, este ahorro se produce casi siempre al comparar EDD frente a EDU, salvo en condiciones muy específicas. No tenemos referencias en la literatura de estudios similares en el campo de la infección por VIH.

En tercer lugar, hemos realizado un análisis de sensibilidad variando la capacidad predictiva del cuestionario. En este punto, ha sido clave la alta sensibilidad (100%) que ha demostrado nuestro cuestionario PR&CC en el estudio DRIVE, ya que cualquier variación hacia la reducción, condiciona un menor ahorro (810€) en el escenario de máxima SE. Si se redujera al 91% la SE, ya solo ahorraríamos 754€, y lo que es más grave aún, perderíamos dos diagnósticos. Si seguimos variando a la baja la SE (al 50%), nos encontraríamos con el escenario más desfavorable, un incremento del coste por diagnóstico de VIH realizado, de 208€, y una pérdida absoluta de 11 nuevos diagnósticos, algo completamente desfavorable.

Una EDD, depende totalmente de la validación del cuestionario PR&CC en una amplia población, y tener la absoluta garantía de su fiabilidad.

4.4 Otras opciones por explorar

Los programas de test rápidos en entornos no clínicos llevan más de cinco años en marcha, aunque el impacto en diagnóstico precoz no ha sido aún cuantificado. Respecto a los programas de diagnóstico precoz, tampoco se ha analizado el impacto que éstos podrían tener sobre el control de la epidemia, o las condiciones teóricas en las que su funcionamiento pudiera optimizarse y contribuir de forma significativa a un descenso relevante en el número de nuevos diagnósticos, y sobre todo en los que presentan un retraso diagnóstico. Igualmente está por analizar el papel de los autotest

para incrementar la frecuencia en la realización de las pruebas, y sobre todo en las poblaciones de alto riesgo, elevado nivel educativo, y conocimiento sobre el tema. Tampoco se ha analizado suficiente en nuestro país el papel que la captación activa de personas en riesgo de infección podría tener sobre el problema, ni cuál sería la mejor manera de llevarla a cabo (diseño de estrategias de captación).

5. Limitaciones del estudio

A priori existían limitaciones al realizar el estudio por el gran trabajo de campo y por el número de pruebas necesarias dada la baja prevalencia de infección por VIH en la población general. Necesitábamos un número mínimo de pacientes diagnosticados de infección por VIH para poder sacar conclusiones en la validación del cuestionario y los costes.

Durante la fase del trabajo de campo nos encontramos con varias dificultades. Entre éstas cabría destacar los problemas en la cobertura de horarios (por parte de las enfermeras, debido principalmente a sus turnos de trabajo) y la falta de personal (médicos) para reclutar pacientes durante las 24 horas del día. Éstas fueron más llamativas en el SU, probablemente por coincidir el inicio del estudio con período vacacional en dicha localización. Por estos motivos no se pudo incluir al 100% de los pacientes que acudían a recibir atención en el sistema sanitario y cumplían los criterios de inclusión, a pesar de que esa fue la idea inicial del proyecto (cobertura universal del cribado).

Si bien no se ha realizado un registro estructurado (por no complicar el inicio del estudio con trabajo sobreañadido) de los principales obstáculos encontrados por las enfermas en el SU a la hora de captar pacientes, hemos detectado los siguientes:

- Escasa colaboración de otros profesionales para remitirles pacientes.
- Escasa participación de los propios pacientes al encontrarse pendientes de resultados y no querer desplazarse del lugar de espera.
- Escasa intimidad para contestar preguntas del Cuest PR&CC, al realizarse en ocasiones la PR y cuestionario en la sala de espera (al no disponerse del lugar habilitado para enfermería por diversos motivos).
- Preocupación o angustia por los motivos de consulta al servicio de urgencias, y no querer dedicarse a responder un cuestionario o realizarse la PR de VIH.
- Miedo al resultado positivo de la PR.

En el CS estos obstáculos sin embargo no eran tan evidentes, quizás por encontrarse los pacientes en un ámbito más conocido y familiar, al ser su propio médico de cabecera o personal de enfermería el que le ofrecía entrar en el estudio, o encontrarse el paciente más tranquilo y estable desde el punto de vista de su salud. Éstos datos, aunque no elevados a categoría de resultados por lo anteriormente mencionado, también nos harían declinarlos por el CS como localización más deseable para realizar el cribado.

Creemos que a la hora de reproducir un estudio de cribado de similares características al estudio DRIVE, habría que trabajar más en detalle el diseño para poder hacer frente a estas dificultades mencionadas.

Por otro lado, curiosamente, según iba avanzando el estudio, observamos que había pacientes que acudían al servicio de urgencias expresamente a realizarse la prueba de VIH, participando con ello en el estudio, porque conocían la existencia del mismo a través de amigos o familiares que ya habían participado. La difusión del estudio mejoró con el tiempo, lo que nos hace pensar que efectivamente el desconocimiento de la existencia de programas de cribado también dificulta la accesibilidad a la prueba en ciertos colectivos que probablemente en otras circunstancias decidiría realizarse la prueba del VIH.



INTRODUCCIÓN

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

MATERIAL Y MÉTODOS

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

VI. CONCLUSIONES

1. La Tasa de Nuevos Diagnósticos de Infección por VIH en personas entre 18-60 años en una amplia muestra de la población de Madrid ha sido de 4,1 ‰, siendo incrementada de forma independiente por el sexo varón, el origen diferente al español y la realización de la prueba diagnóstica en el Servicio de Urgencias de un hospital terciario frente a un Centro de Salud.
2. La mayor Tasa de Nuevos Diagnósticos correspondería a los varones diagnosticados en el Servicio de Urgencias y los varones de procedencia diferente a la española, y la menor, a las mujeres españolas y mujeres diagnosticadas en el Centro de Salud.
3. Los nuevos diagnósticos obtenidos en un estudio de cribado amplio muestran una Tasa de Retraso Diagnóstico muy elevada, si consideramos <350 linfocitos T CD4/mcl como punto de corte, y aún mayor si consideramos <500 linfocitos T CD4/mcl. Estas tasas son algo menores en los pacientes que tienen sexo con hombres como práctica de riesgo frente a los consumidores de drogas por vía parenteral y los heterosexuales.
4. El cribado de la infección por VIH coordinado con una Unidad Específica de Atención a pacientes con infección por VIH, resulta en un alto índice de captación y control de la enfermedad en un corto tiempo.
5. Hemos estimado una pérdida de oportunidades para el diagnóstico previo de infección por VIH mínima de 31,8% y máxima de 90,9% en los dos años previos.
6. En una amplia muestra de la población de Madrid investigada de forma exhaustiva y estructurada mediante un cuestionario de prácticas de riesgo y condiciones clínicas, encontramos una elevada tasa de pacientes con algún indicador de riesgo para la infección por VIH. Esta tasa se ve incrementada de forma independiente por el sexo varón, haber sido diagnosticado en el Servicio de Urgencias y pertenecer a un estrato menor de edad. Un sencillo cuestionario realizado con mínimos recursos en una amplia población, ha resultado tener una alta sensibilidad y valor predictivo negativo, además de una fiabilidad “casi perfecta”, lo que le convierte en una excelente herramienta de cribado previo.

7. El cuestionario diseñado es realizado de forma autónoma en la mayoría de los pacientes, en un máximo de 3 minutos, generando escasos problemas, y su interpretación es inmediata.
8. La localización ideal para el cribado es el Centro de Salud: ha obtenido mejor ratio de inclusión de pacientes, la cobertura de la población atendida y asignada es mayor, y el número de infecciones estimadas sin diagnosticar es menor. Un programa de cribado organizado de la infección por VIH, con asignación de recursos propios, mejora la tasa de nuevos diagnósticos en la población y disminuye el número estimado de infecciones sin diagnosticar/ocultas, pudiendo de este modo contribuir al control de la epidemia por VIH.
9. El presupuesto global del cribado de VIH aumenta significativamente cuando se implanta un programa de cribado organizado y con asignación de recursos específicos, pero el coste por diagnóstico se reduce significativamente.
10. En las condiciones de nuestro estudio, el cribado universal de prácticas de riesgo y condiciones clínicas seguido de cribado de la infección por VIH con una prueba rápida de todos los sujetos con al menos una condición de riesgo, ahorró casi la mitad de recursos sin perder diagnósticos de nuevas infecciones, al compararlo con el cribado universal de la infección por VIH. La prevalencia de infección por VIH y de factores de riesgo asociados (positividad de condiciones de riesgo) en la población, junto con la sensibilidad del cuestionario, condicionan el mayor o menor ahorro.



INTRODUCCIÓN

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

MATERIAL Y MÉTODOS

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. *Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men*. New York City and California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1981, Jul 3. 30 (25): 305-308.
2. Chaisson RE, Moss AR, Onishi R, Osmond D, Carlson JR. *Human immunodeficiency virus infection in heterosexual intravenous drug users in San Francisco*. Am J Public Health. 1987 Feb. 77(2): 169-72.
3. Berthier A, Chamaret S, Fauchet R, Fonlupt J, Genetet N, et al. *Transmissibility of human immunodeficiency virus in haemophilic and non-haemophilic children living in a private school in France*. Lancet, 1986 Sep 13. 2(8507): 598-601.
4. Ammann AJ, Cowan MJ, Wara DW, Weintrub P, Dritz S, et al. *Acquired immunodeficiency in an infant: possible transmission by means of blood products*. Lancet. 1983 Apr 30. 1(8331): 956-8.
5. Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, Robert-Guroff M, Richardson E, et al. *Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS)*. Science, 1983 May 20. 220(4599): 865-7.
6. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, et al. *Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)*. Science. 1983 May 20. 220(4599): 868-871.
7. Douek DC, Roederer M, Koup RA. *Emerging concepts in the immunopathogenesis of AIDS*. Annu Rev Med. 2009. 60: 471-484.
8. Alcamí J, Coiras M. *Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011. 29 (3): 216-226..
9. Zolla-Pazner S, Cardozo T. *Structure-function relationships of HIV-1 envelope sequence-variable regions refocus vaccine design*. Nat Rev Immunol. 2010. 10:527-535.
10. Alcamí J, Laín de Lera T, Folgeira L, Pedraza MA, Jacqué JM, et al. *Absolute dependence on Kappa B responsive elements for initiation and Tat-mediated amplification of HIV transcription in blood CD4 T lymphocytes*. EMBO J. 1995. 14: 1552-1560.

11. Parker NG, Notermans OW, Deboer RJ, Roos MT, De Wolf F, et al. *Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: a composite of redistribution and proliferation*. Nat Med. 1998. 4:208-214.
12. MacCune JM. *The dynamics of CD4+ T-cell depletion in HIV disease*. Nature. 2001. 410:974-979.
13. Perelson AS, Neumann AU, Markovitz M, Leonard JM, Ho DD. *HIV dynamics in vivo: Virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time*. Science. 1990. 271: 1580-1582.
14. Coiras M, López-Huertas MR, Pérez Olmeda M, Alcamí J. *Understanding HIV-1 latency provides clues for the eradication of long-term reservoirs*. Nat Rev Microbiol. 2009. 7: 798-812.
15. Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, Horovitz A, Hurley A, et al. *Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4+ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract*. J Exp Med. 2004. 200: 761-770.
16. Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, Price DA, Taylor JH, et al. *CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract*. J Exp Med. 2004. 200: 749-759.
17. Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, Jean Pierre P, Manuelli V, et al. *Lack of mucosal immune reconstitution during prolonged treatment of acute and early HIV-1 infection*. PLoS Med. 2006. 3:e484.
18. Brenchley JM, Ruff Le, Casazza JP, Koup RA, Price DA, et al. *Preferential infection shortens the life span of human immunodeficiency virus-specific CD4+ T cells in vivo*. J Virol. 2006. 80:6801-6809.
19. Bermejo M, Gil J, Alcamí J. HIV and apoptosis: a complex interaction between cell death and virus survival. Viruses and apoptosis. Alonso C. *Series: Progress in molecular and subcellular biology*. Berlin, Heidelberg: Life Sciences Editorial. 2004.
20. Finkel TH, Tudor-Williams G, Banda NK, Cotton MF, Curiel T, et al. *Apoptosis occurs predominantly in bystander cells and not in productively infected cells of HIV- and SIV-infected lymph nodes*. Nature Med. 1995. 1: 129-134.

21. Molina-Pinelo S, Vallejo A, Diaz L, Soriano-Sarabia N, Ferrando-Martínez S, et al. *Premature immunosenescence in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy with low-level CD4 T cell repopulation.* J Antimicrob Chemother. 2009. 64: 579-588.
22. Deayton JR, Sabin CA, Johnson MA, Emery VC, Wilson P, et al. *Importance of Cytomegalovirus viraemia in risk of disease progression and death in HIV- infected patients receiving HAART.* Lancet. 2004. 363: 2116-21.
23. Burton DR, Desrosiers R, Doms RW. *HIV vaccine design and neutralizing antibody problem.* Nat Immunol, 2004. 5: 233-236.
24. Simek MD, Rida W, Priddy FH, Pung P, Carrow E, et al. *Human immunodeficiency virus type 1 elite neutralizers: individuals with broad and potent neutralizing activity identified by using a high-throughput neutralization assay together with an analytical selection algorithm.* J Virol. 2009. 83: 7337-7348.
25. Montefiori D, Sattentau Q, Flores J, Esparza J, Mascola J. *Antibody-based HIV-1 vaccines: recent development and future directions.* PLoS Med. 2007. 4:e348.
26. McMichael AJ, Rowland-Jones SL. *Cellular immune responses to HIV.* Naturc, 2001. 410: 980-7.
27. González N, Bermejo M, Calonge E, Jolly C, Arenzana-Seisdedos F, et al. *SDF-1/CXCL12 production by mature dendritic cells inhibits the propagation of X4-tropic HIV1 isolates at the dendritic-T- cell infectious synapse.* J Virol. 2010. 84: 4341-4351.
28. Miedema F. *T cell dynamics and protective immunity in HIV infection: a brief history of ideas.* Curr Opin HIV AIDS. 2006. 1: 1-2.
29. Thomson MM, Pérez-Álvarez L, Najera R. *Molecular epidemiology of HIV-1 genetic forms and its significance for vaccine development and therapy.* Lancet Inf Dis. 2002. 2: 461-71.
30. González N, Alvarez A, Alcamí J. *Broadly neutralizing antibodies and their significance for HIV-1 vaccines.* Curr HIV Res. 2010. 8: 602-612.
31. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. *Acute HIV-1 infection.* N Engl J Med. 2011. 364(20): 1943-1954.

32. García F, Plana M, Vidal C, Cruceta A, O'Brien WA, et al. *Dynamics of viral load rebound and immunological changes after stopping effective antiretroviral therapy*. AIDS. 1999. 13: F79-86.
33. Palmer S, Maldarelli F, Wiegand A, Bernstein B, Hannah GJ, et al. *Low-level viremia persists for at least 7 years in patients on suppressive antiretroviral therapy*. Proc Natl Acad Sci USA. 2008. 105: 3879-3884.
34. UNAIDS report on the global AIDS epidemic. 2013. www.unaids.org.
35. HIV/AIDS Surveillance in Europe, 2012. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. 2013. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/hiv-aids-surveillance-report-2012-20131127.pdf>.
36. Sobrino-Vegas P, Gutiérrez F, Berenguer J, Labarga P, García F, et al. *The Cohort of the Spanish HIV Research Network (CoRIS) and its associated biobank organizational issues, main findings and losses to follow-up*. Enfer Infecc Microbiol Clin. 2011 Nov. 29(9): 645-653.
37. Plan Multisectorial frente a la infección por VIH y el sida. España 2008-2012. <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/PMS200812.pdf>.
38. Plataforma VIH en España: Unidos por un diagnóstico precoz. 2012. http://www.porunageneracionsinvih.com/images/pdf/documento_conclusiones_vih2012_web2.pdf
39. *Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid*. Septiembre 2013. Vol. 19, 9.
40. Vigilancia Epidemiológica del VIH/SIDA en España. ISCIII, Noviembre 2013.
41. Martínez Colubi M, Pérez Elías MJ, Muriel A et al. *Delayed diagnosis of HIV Infection: Prevalence, Risk factors and high costs*. Belgrade, Serbia: 13th European AIDS Conference/EACS. 2011. 12-15.
42. Severe P. *CNE, ISCIII Informe anual 2011*. N Engl J Med. 2010. 252-265.

43. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Prevalence and awareness of HIV Infection among men who have sex with men, 21 cities, United States*. United States. Morb Mortal Wkly Rep. 2008. 2010; 59 (37): 1201-1207.
44. Campsmith ML, Rhodes PH, Hall HI, Green TA. *Undiagnosed HIV Prevalence among adults and adolescents in the United States at the end of 2006*. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010. 53 (5): 619-24.
45. Marks G, Crepaz N, Janssen RS. *Estimating sexual transmission of HIV from persons aware and unaware that they are infected with the virus in the USA*. London, England. AIDS, 2006. 20:1447-50.
46. Hamers F, Phillips A. *Diagnosed and Undiagnosed HIV-infected populations in Europe*. HIV Medicine, 2008. 9 (Supl. 2): 6-12.
47. Lundgren J, et al. *11th EACS*. Madrid, Spain. 24–27 October 2007.
48. Heijman T et al. *AIDS 2008; abstract TUPE0414*.
49. Gazzard B, Clumeck N, d'Arminio Monforte A, Lundgren JD. *Indicator disease-guided testing for HIV--the next step for Europe?* HIV medicine, 2008 Jul. 9 Suppl 2:34-40.
50. Mounier-Jack S, Nielsen S, Coker RJ. *HIV testing strategies across European countries*. HIV medicine. 2008 Jul. 9 Suppl 2: 13-9.
51. Burns FM, Imrie JY, Nazroo J, Johnson AM, Fenton KA. *Why the(y) wait? Key informant understandings of factors contributing to late presentation and poor utilization of HIV health and social care services by African migrants in Britain*. AIDS care. 2007 Jan. 19(1): 102-108.
52. Johnson M, et al. *Antivir Ther*. 2010. 15(Suppl 1): 3–8.
53. García de Olalla P, Reyes JM, Cayla JA. *Retraso diagnóstico de la infección por VIH*. Rev Esp Sanid Penit. 2012. 14: 28-35.
54. Adler A, Mounier-Jack S, Coker RJ. *Late diagnosis of HIV in Europe: definitional and public health challenges*. AIDS Care. 2009 Mar. 21(3): 284-93.

55. Mayben JK, Kramer JR, Kallen MA, Franzini L, Lairson DR, et al. *Predictors of delayed HIV diagnosis in a recently diagnosed cohort*. AIDS patient care and STDs. 2007 Mar. 21(3): 195-204.
56. Sobrino-Vegas P, Garcia-San Miguel L, Caro-Murillo AM, Miro JM, Viciano P, et al. *Delayed diagnosis of HIV infection in a multicenter cohort: prevalence, risk factors, response to HAART and impact on mortality*. Curr HIV Res. 2009 Mar. 7(2): 224-30.
57. Wolbers M, Bucher HC, Furrer H, Rickenbach M, Cavassini M, et al. *Delayed diagnosis of HIV infection and late initiation of antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study*. HIV medicine. 2008 Jul. 9(6): 397-405.
58. Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, et al. *Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies*. Lancet. 2002 Jul 13. 360(9327): 119-129.
59. Mocroft A, Phillips AN, Gatell J, Ledergerber B, Fisher M, et al. *Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study*. Lancet. 2007 Aug 4. 370(9585): 407-13.
60. Crum-Cianflone N, Eberly L, Zhang Y, Ganesan A, Weintrob A, et al. *Is HIV becoming more virulent? Initial CD4 cell counts among HIV seroconverters during the course of the HIV epidemic: 1985-2007*. Clin Infect Dis. 2009 May 1. 48(9): 1285-1292.
61. Robbins GK, Spritzler JG, Chan ES, Asmuth DM, Gandhi RT, et al. *Incomplete reconstitution of T cell subsets on combination antiretroviral therapy in the AIDS Clinical Trials Group protocol 384*. Clin Infect Dis, 2009 Feb 1. 48(3): 350-61.
62. Battegay M, Nuesch R, Hirschel B, Kaufmann GR. *Immunological recovery and antiretroviral therapy in HIV-1 infection*. Lancet Infect Dis. 2006 May. 6(5): 280-7.
63. Grabar S, Le Moing V, Goujard C, Leport C, Kazatchkine MD, et al. *Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy*. Annals of internal medicine. 2000 Sep 19. 133(6): 401-10.
64. 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 medicine. 2004 Mar. 5(2): 93-8.

65. Krentz HB, Gill MJ. *Cost of medical care for HIV-infected patients within a regional population from 1997 to 2006*. HIV medicine. 2008 Oct. 9(9): 721-30.
66. Sanders GD, Bayoumi AM, Sundaram V, Bilir SP, Neukermans CP, et al. *Cost-effectiveness of screening for HIV in the era of highly active antiretroviral therapy*. The New England journal of medicine. 2005 Feb10. 352(6): 570-85.
67. Paltiel AD, Weinstein MC, Kimmel AD, Seage GR, Losina E, et al. *Expanded screening for HIV in the United States--an analysis of cost-effectiveness*. The New England journal of medicine. 2005 Feb 10. 352(6): 586-95.
68. Guaraldi G, Murri R, Orlando G, Giovanardi C, Squillace N, et al. *Severity of lipodystrophy is associated with decreased health-related quality of life*. AIDS patient care and STDs. 2008 Jul. 22(7): 577-85.
69. Smith CJ, Olsen CH, Mocroft A, Viard JP, Staszewski S, et al. *The role of antiretroviral therapy in the incidence of pancreatitis in HIV-positive individuals in the EuroSIDA study*. AIDS (London, England). 2008 Jan 2. 22(1): 47-56.
70. Kelleher T, Cross A, Dunkle L. *Relation of peripheral neuropathy to HIV treatment in four randomized clinical trials including didanosine*. Clin Ther. 1999 Jul. 21(7): 1182-1192.
71. Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, Jones JL, Ward JW. *Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons: results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project*. Blood. 1998 Jan 1. 91(1): 301-308.
72. Curkendall SM, Richardson JT, Emons MF, Fisher AE, Everhard F. *Incidence of anaemia among HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy*. HIV medicine. 2007 Nov. 8(8): 483-90.
73. Castilla J, Sobrino P, De La Fuente L, Noguer I, Guerra L, et al. *Late diagnosis of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy: consequences for AIDS incidence*. AIDS (London, England). 2002 Sep 27. 16(14):1945-1951.
74. Lanoy E, Mary-Krause M, Tattevin P, Perbost I, Poizot-Martin I, et al. *Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France*. Antivir Ther. 2007. 12(1): 89-96..

75. Mocroft A LB, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, et al. Changes in AIDS, Death Rates, and Survival after AIDS in the EuroSIDA Study: 1994-2002. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; EuroSIDA study group*. Royal Free and Univ Coll Med Sch, London, UK.
76. Lucas SB, Curtis H, Johnson MA. *National review of deaths among HIV-infected adults*. Clin Med. 2008 Jun. 8(3):250-2.
77. Chadborn TR, Delpech V, Sabin CA, Sinka K, Evans B. *The late diagnosis and consequent short-term mortality of HIV-infected heterosexuals (England and Wales 2000-2004)*. AIDS. 2006. 20: 2371-2379.
78. Chadbron TR, Baster K, Delpech VC, Sabin CA, Sinka K, et al. *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.
79. Fiona M Burns, Anne M. Johnsonn, James Nazroo, Jonathan Ainsworth et al. *Missed opportunities for earlier HIV diagnosis within primary and secondary healthcare settings in the UK*. AIDS. 2008. 22:b115-122..
80. Begovac J, Gedike K, Lukas D, Lepej SZ. *Late presentation to care for HIV infection in Croatia and the effect of interventions during the Croatian Global Fund Project.*: AIDS Behav. 2008 Jul. 12(4 Suppl):S48-53..
81. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M et al. *Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy*. N Engl J Med. 2011. 365: 493-505.
82. Severe P, Juste MA, Ambroise A, et al. *Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti*. N Engl J Med. 2010. 363:257-265..
83. Nosyk B, Montaner JS, Colley G, et al. *"The cascade of HIV care in British Columbia, Canada, 1996-2011: a population-based retrospective cohort study"*. Lancet Infect Dis, 2014. 14: 40-49.
84. Prevention., Centers for Disease Control and. *HIV prevention through care and treatment-United States*. MMWR, 2011. 60(47):1621.
85. Ray M, Logan R, Sterne JA, et al. *The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals*. AIDS. 2010. 24: 123-37.

86. Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F, et al. *Mortality of HIV-1 infected patients in the first year of antiretroviral therapy. Comparison between low-income and high-income countries.* Lancet. 2006. 367:1902.
87. Cohen MS, Gay CL. *Treatment to prevent transmisión of HIV-1.* Clin Infect Dis. 2010. 50: Suppl 3:S85-S95.
88. Reynolds SJ, Makumbi F, Nakigozi G, et al. *HIV-1 transmission among HIV-1 discordant couples before and after the introduction of antiretroviral therapy.* AIDS. 2011. 25:473-7.
89. Donnell D, Baeten JM, Kiarie J, et al. *Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis.* Lancet. 2010. 375:2092-8.
90. Del Romero J, Castilla J, Hernando V, Rodriguez C, Garcia S. *Combined antiretroviral treatment and heterosexual transmission of HIV-1: cross sectional and prospective cohort study.* BMJ. 2010. 340: c2205.
91. Cain LE, Logan R, Robins JM et al. *When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study.* An Intern Med. 2011. 154:509-15.
92. Rodger A et al. *HIV transmission risk through condomless sex if HIV+ partner on suppressive ART: PARTNER study.* 21st CROI, Boston. USA. 2014. abstract 153LB.
93. Grinsztejn B, Hosseinipou MCr, Ribaudó HJ, et al. *Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 rrandomised controlled trial.* Lancet Infect Dis. 2014. 14: 281-290.
94. Ping L-H, Jabara CB, Rodrigo AG, Hudelson SE, Piwowar-Manning E, et al. *HIV-1 Transmission during early antirretroviral therapy: evaluation of two HIV-1 Transmission events in the HPTN 052 Prevention study.* PLoS ONE. September 2013. 8(9):e71557.
95. Cohen MS, Smith MK, Muessig KE, Hallett TB, Powers KA, et al. *Antiretroviral treatment of HIV-1 prevents transmission of HIV: where do we go from here?.* Lancet. 2 Nov 2013. 382(9903): 1515-1524.

96. [http://www.who.int/bct/Main areas of work/BTS/HIV Diagnostics/HIV Test Kit Evaluation.htm](http://www.who.int/bct/Main%20areas%20of%20work/BTS/HIV%20Diagnostics/HIV%20Test%20Kit%20Evaluation.htm).
97. *HIV Diagnosis: a guide for selecting rapid diagnostic test (RDT) kits*. Unicef, January 2008 (a).
98. *HIV Diagnosis: a guide for selecting rapid diagnostic test (RDT) kits*. Unicef. January 2008 (b).
99. Owen D, O'Farrel N. *Rapid HIV testing in a clinic setting*. International Journal of STD and AIDS. 2007. Vol. 18. 418-419.
100. Dewsnap CH, McOwan A. *A review of HIV point of care test*. Int J STD AIDS. 2006. 17:357-359.
101. Oliva G, Almazán C, Guillén M. *Prueba de detección rápida de la infección por VIH. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Ciencia e Innovación. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya*. 2009.
102. <http://www.orasure.com>.
103. <http://www.reveal-hiv.com>.
104. Greenwald JL, Burstein GR, Pincus J, Branson B. *A Rapid review of Rapid HIV Antibody Tests*. Current Infectious Disease Reports. 2006. 8:125-131.
105. Centers for Disease Control and Prevention: HIV/AIDS Surveillance Report 2002. <http://www.cdc.gov/hiv/stats/hasrlink.htm>.
106. Gorostiza I, Elizondo López de Landache I, Bracerías Izaguirre L. *Programa de Cribado de VIH/sida en las oficinas de farmacia de en la Comunidad Autónoma de País Vasco*. Gac Sanit, 2013. 27(2):164-166.
107. Fernández-López L, Rifà B, Pujol F et al. *Impact of the introduction of rapid HIV testing in the Voluntary Counselling and Testing sites network of Catalonia, Spain*. Int J STD AIDS. 2010 Jun. 21(6):388-391.
108. Marco A, Gallego C, García P et al. *Late diagnosis of HIV infection among prisoners*. AIDS Rev, 2013 Jul-Sept. 15(3):146-151.

109. Miller D, Vercauteren G (coord.). Rapid HIV tests: Guidelines for use in HIV testing and counselling services in resource-constrained settings (monografía en internet). 2004. Disponible en: <http://www.who.in>.
110. BM, Branson. *Rapid tests for HIV antibody*. AIDS Rev. 2000. 2: 76-83.
111. Bayer R, Edington C. *HIV testing, human rights, and global AIDS policy: exceptionalism and its discontents*. J Health Polit Policy Law. 2009 Jun. 34 (3): 301-323.
112. HIV WHO guidelines. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/en>. 2010.
113. Kimberly Pringle, Roland C. Merchant, and Melissa A. Clark. *Is Self-Perceived HIV Risk Congruent with Reported HIV Risk Among Traditionally Lower HIV Risk and Prevalence Adult Emergency Department Patients? Implications for HIV Testing*. 10:573-58., AIDS Patient Care and STDs. 2013 oct. Vol. 27.
114. Mimiaga MJ, Johnson CV, Reisner SL, Vanderwarker R, Mayer KH. *Barriers to routine HHIV testing among Massachussets community health center personnel*. Public Health reports (Washington DC: 1974). 2011. 126(5): 643-652.
115. Christopoulos KA, Koester K, Weiser S, Lane T, Myers JJ, et al. *IA comparative evaluation of the process of developing and implementing an emergency department HIV testing program*. mplementation Science: IS. 2011. 6:30.
116. www.hiveurope.eu.
117. Sullivan AK, Raben D, Reekie J, Rayment M, Mocroft A et al. *Feasibility and Effectiveness of Indicator Condition-Guided Testing for HIV: Results from HIDES I (HIV Indicator Diseases across Europe Study)*. PLoS ONE. 2013. 8(1):e52845. doi:10.1371/journal.pone.0052845.
118. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA et al. *Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings*. MMWR Recomm Rep. 2006. 55 (RR-14): 1-17.
119. Bartlett JG, Branson BM, Fenton K et al. *Opt-out testing for HIV in the United States: progress and challenges*. JAMA. 2008. 300 (8): 945-951.
120. Haukoos JS, Lyons MS, Lindsell CJ et al. *Derivation and Validation of the Denver HIV Risk Score for targeted HIV screening*. Am J Epidemiol. 2012. 175 (8): 838-846.

121. Organization, World Health. *Guidance on Provider-Initiated HIV Testing and Counselling in Health Facilities*. Geneva, Switzerland : WHO, 2007.
122. Pavie J, Rachline A, Loze B, Niedbalski L, Delaugerre C, et al. *Sensitivity of Five Rapid HIV Tests on Oral Fluid or Finger-Stick Whole Blood: A Real-Time Comparison in a Healthcare Setting*. PLoS ONE. 2010. Vol. 5(7). doi:10.1371/journal.pone.0011581.
123. Moreno S, Ordovas M, Sanz JC, Ramos B, Astray J, et al. *Prevalence of undiagnosed HIV infection in the general population. Having blood tests within primary care in Madrid, Spain*. Sex Transm Infect, 2012. 88:522-524.
124. Abdul Momin Kazi, Wardah Khalid. *Questionnaire designing and validation*. J Pak Med Assoc. May 2012. Vol. 62.
125. Martín Arribas MC. *Diseño y validación de cuestionarios*. Matronas profesion. 2004, Vol. 5.
126. Grau G. *Metodología para la validación de cuestionarios*. Medifam. 1995. 5(6).
127. <http://www.enferpro.com/documentos/validacioncuestionarios.pdf>.
128. Menacho I, Sequeira E, Muns M, Barba O, Leal L et al. *Comparison of two HIV testing strategies in primary care centers: indicator-condition-guided testing vs testing of those with non-indicator conditions*. 14(Suppl. 3):33-37. HIV Medicine, 2013.
129. Esteban-Vasallo MD, Morán-Arribas M, García-Riolobos C, Domínguez-Berjón MF, Rico-Bermejo J et al. *Targeted rapid HIV testing in public primary care services in Madrid. Are we reaching the vulnerable populations?*. International Journal of infectious diseases. 2014. 19: 39-45.
130. Castilla J, Pachón I, González MP et al. *Seroprevalence of HIV and HTLV in a representative sample of the Spanish population*. Epidemiol Infect. 2000. 125:159-162..
131. d'Almeida KW, Kierzek G, de Truchis P, Le Vu S, Pateron D, et al. *Modest Public Health Impact of Nontargeted Human Immunodeficiency Virus Screening in 29 Emergency Departments*. Arch Intern Med. 2012 Jan 9. 172(1): 12-20.
132. Oliva J, Galindo S, Vives N, et al. *Delayed diagnosis of HIV infection in Spain*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010. 28: 583-589.

133. Kelen GD, Shahan JB, Quinn TC, and the Project Educate Work Group. *Emergency Department-based HIV screening and counseling: Experience with rapid and standard serologic testing*. 33:147-155. *Ann Emerg Med*. February 1999.
134. Socías ME, Hermida L, Singman M, Kulgis G, Diaz Armas A et al. *Routine HIV Testing among Hospitalized Patients in Argentina. Is It time for a Policy Change?* 8(7):e69517. *PLoS ONE*. July 2013.
135. Pérez-Cachafeiro, CoRIS. *Clinical Infectious Diseases*. 2009. 48: 1467-1470.
136. Pérez Elias MJ, Muriel A, Moreno A, Martínez-Colubi M, Iribarren JA, et al. Group CS. *Relevant gender differences in epidemiological profile, exposure to first antiretroviral regimen and survival in the spanish AIDS Research Network Cohort*. *Antivir Ther*. 2013. Dec 4 doi:10.3851/IMP2714.
137. Álvarez del Arco D, Monge S, Azcoaga A, Rio I, Hernando V, et al. *HIV testing and counselling for migrant populations living in high-income countries: a systematic review*. *Eur J Public Health*. 2013 Dec. 23(6): 1039-1045.
138. López-Vélez R, Navarro M, Jimenez C. Estudio de inmigración y salud pública: enfermedades infecciosas importadas. <http://www.msps.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/promocion/migración/docs/estudiolnmigracion.pdf>. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2007. [Citado el: 8 de abril de 2014.]
139. Royo-Bordonada MA, Díez-Cornell Marcos, Llorente JM. *Health-care access for migrants in Europe: the case of Spain*. issue 9890: 393-394. *The Lancet*. 3 August 2013., Vol. 382.
140. HUMA, Medicos del mundo y la red. El acceso a la salud de las personas inmigrantes sin permiso de residencia en le UE. <http://www.huma-network.org>. 2010.
141. Servicio Madrileño de Salud. Dirección General de Atención Primaria. *Información Epidemiológica. Servicio de Epidemiología, Sección de Enfermedades Transmisibles*. Martes, 3 de Junio de 2014.
142. Li J, McDaid LM. *Alcohol and drug use during unprotected anal intercourse among gay and bisexual men in Scotland: what are the implications for HIV prevention?* *Sex Transm Infect*. 2014. 90: 125-132.

143. Sutton AJ, House T, Hope VD et al. *Modelling HIV in the injecting drug user population and the male homosexual population in a developed country context*. *Epidemics*. 2012. 4:48-56.
144. Clutterbuck DJ, Gorman D, McMillan A et al. *Substance use and unsafe sex amongst homosexual men in Edinburgh*. *AIDS Care*. 2001. 13:527-535.
145. Trillo AD, Merchant RC, Baird JR, Ladd GT, Liu T, et al. *Interralationship of alcohol misuse, HIV sexual risk and HIV screening uptake among emergency department patients*. *BMC Emergency Medicine*. 2013. 13:9.
146. WPF, Rutgers. <http://www.loketgezondleven.nl/kwaliteit-van-interventies/beoordeelde-interventies/>. 2009.
147. Hoyos J, De la Fuente L, Fernández, Gutiérrez J, Rosales ME, et al. *Street outreach rapid HIV testing in university settings: a priority strategy?*. *Gac Sanit*. 2012. 26:131-137.
148. Suarez M, Belza MJ, de la Fuente L. *Health and sexual habits survey 2003. General report*. Madrid, Spain. Instituto Nacional de Estadística, Ministerio de Sanidad y Consumo. 2003.
149. *Informe nacional sobre los progresos realizados en la aplicación del ungas España*. Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad. Plan Nacional sobre el SIDA. Enero 2013-Diciembre 2013.
150. Brown J, Shesser R, Simon G, Bahn M, Czarnogorski M, et al. *Routine HIV screening in the emergency department using the new US Centers for Disease Control and Prevention Guidelines: result from a high-prevalence area*. *J. Acquir Immune Defic Syndr*. 2007. 46(4): 395-401.
151. Karris MY, Beeckmann SE, Mehta SR, Anderson CM, Polgreen PM. *Are we prepped for preexposure prophylaxis (PrEP)? Provider opinions on the real-world use of PrEP in the United States and Canada*. *Clin Infect Dis*. 2014 Mar. 58(5): 704-712..
152. Kibengo FM, Ruzagira E, Katende D, Bwanika AN, Bahemuka U, et al. *Safety, adherence and acceptability of intermittenet tenofovir/emtricitabine as HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) among HIV-uninfected Ugandan volunteers living in HIV-serodiscordant relationships: a randomized, clinical trial*. *PLoS ONE*, 2013 Sept 26. 8(9): e74314.

153. <http://www.uan aids.org/en/Regionscountries/Countries/Spain/#3>. [En línea]
154. www.caprisa.org.
155. McConville C, Boyd P, Major I. *Efficacy of Tenofovir 1% Vaginal Gel in Reducing the risk of HIV-1 and HSV-2 infection*. Clin Med Insights Women Health, 2014 Feb. 13;7:1-8.
156. Dellar RC, Abdool Karim Q, Mansoor LE, Grobler A, Humphries H, et al. *The preventive misconception: experiences from CAPRISA 004*. AIDS behav, 2014 April 9 (Epub ahead of print).
157. Andrew Phillips of University College of London. *21th CROI in Boston*. Boston (USA). Marzo 2014.
158. Sullivan AK, Curtis H, Sabin CA, Johnson MA. *Newly diagnosed HIV infections: review in UK and Ireland*. BMJ (Clinical research ed. 2005 Jun 4. 330(7503):1301-2.
159. Moreno S, Mocroft A, Monforte A. *Medical and societal consequences of late presentation*. Antivir Ther. 2010. 15(Suppl 1): 9-15.
160. *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 2014.
161. Williams I, Churchill D, Anderson J, Boffito M, Bower M et al. *British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012 (updated November 2013)*. HIV Medicine, 2014. 15 (Suppl.1):1-85.
162. Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, Telenti A, Benson C et al. *Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2012 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel*. JAMA, 2012. 308(4):387-402.
163. Lundgren JD, Clumeck N, Rockstroh J. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. Version 7.01 (November 2013). www.eacsociety.org. November de 2013.
164. US HHS Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (February 2013). <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.

165. Siegfried N, Uthman OA, Rutherford GW. Optimal time for initiation of antiretroviral therapy in asymptomatic, HIV-infected, treatment-naive adults. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. (3):CD008272.
166. Delpierre C, Lauwers-Cances V, Pugliese P, Poizot-Martin I, Billaud E, et al. *Characteristics trends, mortality and morbidity in persons newly diagnosed HIV positive during the last decade: the profile of new HIV diagnosed people*. *Eur J Public Health*, 2008 Jun. 18(3):345-7.
167. Girardi E, Aloisi MS, Arici C, Pezzotti P, Serraino D, et al. *Delayed presentation and late testing for HIV: demographic and behavioral risk factors in a multicenter study in Italy*. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2004 Aug 1; 36(4):951-9.
168. Borghi V, Girardi E, Bellelli S, Angeletti C, Mussini C, et al. *Late presenters in an HIV surveillance system in Italy during the period 1992-2006*. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2008 Nov 1. 49(3):282-286.
169. Sabin CA, Smith CJ, Gumley H, Murphy G, Lampe FC, et al. *Late presenters in the era of highly active antiretroviral therapy: uptake of and responses to antiretroviral therapy*. *AIDS (London, England)*. 2004 Nov 5. 18(16): 2145-2151.
170. Burke RC, Sepkowitz KA, Bernstein KT, Karpati AM, Myers JE, et al. *Why don't physicians test for HIV? A review of the US literature*. *AIDS*. 2007. 21:1617-1624.
171. Yazdanpanah Y, Sloan CE, Charlois-Ou C, et al. *Routine HIV screening in France: clinical impact and cost-effectiveness*. *PLoS One*. 2010. 5:e13132.
172. Chin T, Hicks C, Samsa G, McKellar M. *Diagnosing HIV Infection in Primary Care Settings: Missed Opportunities*. *AIDS patient care and STDs*. 2013. Vol. 27. 7: 392-397.
173. Burns FM, Johnson AM, Nazroo J, Ainsworth J, Anderson J et al. *Missed opportunities for earlier HIV diagnosis within primary and secondary healthcare settings in the UK*. *AIDS*. 2008. 22:115-122.
174. Matkovic Puljic V, Kosanovic Licina ML, Kavic M, Nemeth Blazic T. *Repeat HIV testing at voluntary testing and counselling centers in croatia: successful HIV Prevention or failure to modify risk behaviors?* *Int J STD AIDS*. 2014 Feb 17. (epub ahead of print).

175. Phillips G 2nd, Magnus M, Kuo I, Shelley KD, Rawis A, et al. *Correlates of frequency of HIV testing among men who have sex with men in Washington, DC*. *AIDS Care*. 2013. 25(12): 1481-1484.
176. Boekeloo BO, Schiavo L, Rabin DL, Conlon RT, Jordan CS et al. *Self-reports of HIV Risk Factors by Patients at a sexually transmitted disease clinic: audio vs written questionnaires*. *American Journal of Public Health*, May 1994. 84:754-760.
177. Chan PA, Kazi S, Rana Amaad, Blazar I, Dejong CC, et al. *New HIV Infections at Southern New England Academic Institutions: Implications for Prevention*. *AIDS research and human retroviruses*. 2013. 29(1):25-29.
178. De la Fuente L, Delgado J, Hoyos J, Belza MJ, Álvarez J, et al. *Increasing early diagnosis of HIV through rapid test in a street outreach program in Spain*. *AIDS Patient Care STDS*. 2009. 23:625-629.
179. Frith L. *HIV self-testing: a time to revise current policy*. *Lancet*. 2007. 369: 243-245.
180. Infección por VIH y SIDA en España. Indicadores 2006. Ministerio de Sanidad y Consumo.
<http://www.msc.es/ciudadanos/enfl.esiones/enfTransmisibles/sida/home.htm>.
181. Walensky RP, Morris BL, Reichmann WM, Paltiel AD, Arbelaez C, et al. *Resource Utilization and Cost-Effectiveness of Counselor- vs Provider-Based Rapid Point-of-Care HIV Screening in the Emergency Department*. *PLoS ONE*. 2011. 6(10): e25575.
182. Centers for Disease Control and Prevention. *Evaluation Toolkit: Patient and Provider Perspectives about Routine HIV Screening in Health Care Settings*. <http://www.cdc.gov/hiv/topics/testing/healthcare/index.htm>. Published March 2012.
183. Eriksson J.M, Andersen L MJ, Bejerot S. *RAADS-14 Screen: validity of a screening tool for autism spectrum disorder in an adult psychiatric population*. *Molecular Autism*, 2013. 4:49.
184. Hayes R, Sabapathy K, Fidler S. *Universal Testing and Treatment as an HIV Prevention Strategy: Research Questions and Methods*. *Current HIV Research*, 2011. 9:429-445.
185. Palfreeman A, Fisher M, Ong E et al. *Testing for HIV: concise guidance*. *Clin Med*, 2009. 9:471-476.

186. Castillo Soria O. Recomendaciones del grupo de trabajo para el diagnóstico de VIH en España. Coordinación Multisectorial y autonómica. Secretaría del Plan Nacional sobre el sida.

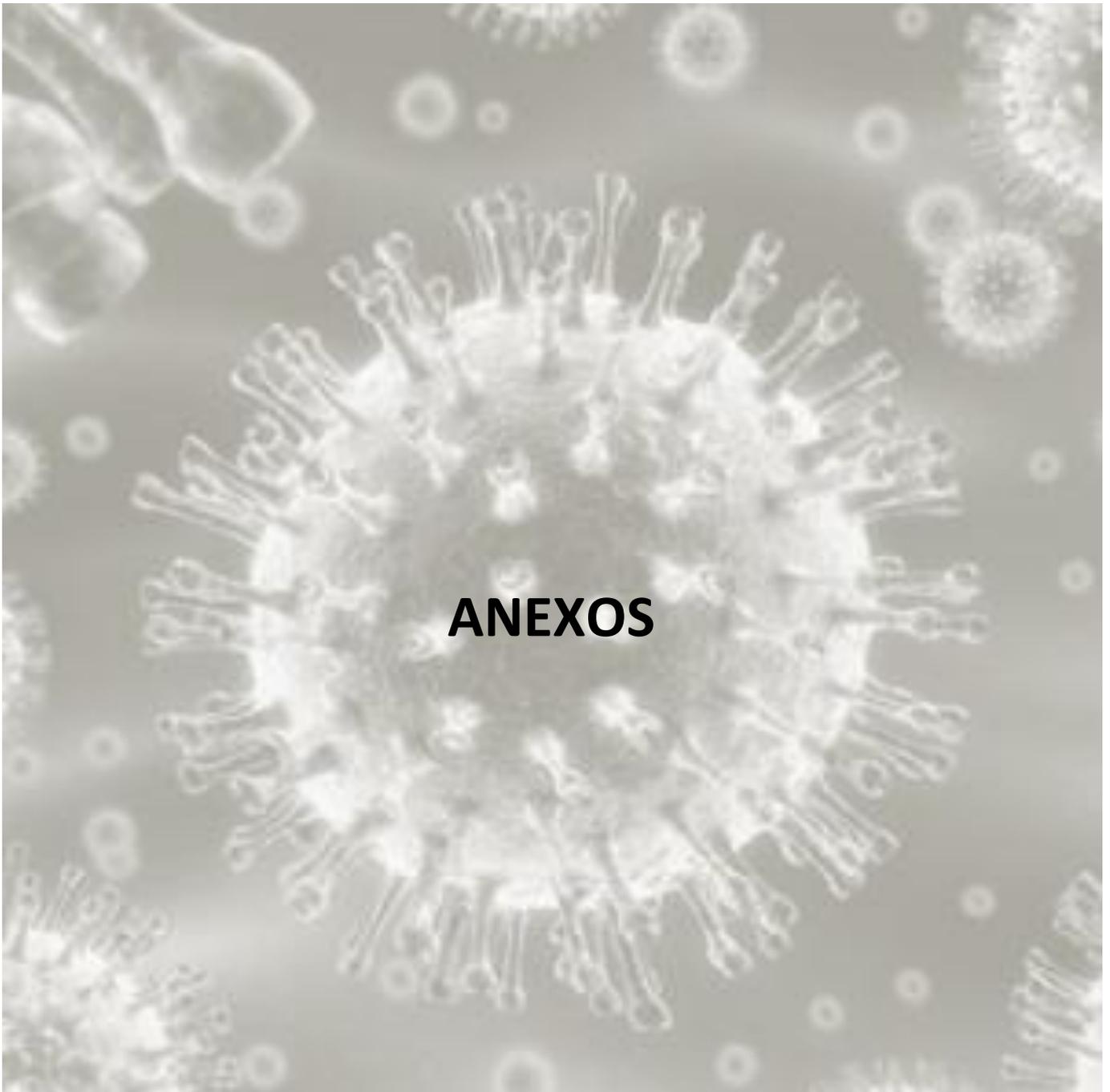
187. http://www.semfyces.es/informativo/la_especialidad/.

188. Casalino E, Bernot B, Bouchaud O, Alloui C, Choquet C y col. *Twelve months of routine HIV screening in 6 emergency departments in the paris area: results from the ANRS URDEP Study*. PLoS ONE, October 2, 2012, Vol. 7(10). e46437. doi:10.1371/journal.pone.0046437.

189. Ullman R, Block JA, Stratmann WC. *An emergency room's patients: their characteristics and utilization of hospital services*. Med Care, 1975. 13(12):1011-1020.

190. Puig-Junoy J, Peiró S. *De la utilidad de los medicamentos al valor terapéutico añadido y a la relación coste-efectividad incremental*. Rev Esp Salud Pública. 2009. 83:59-70.

191. Hayes R, Ayles H, Beyers N, Sabapathy K, Floyd S, et al. *HPTN 071 (PopART): rationale and design of a cluster-randomised trial of the population impact of an HIV combination prevention intervention including universal testing and treatment- a study protocol for a cluster randomised trial*. Trials, 13 Feb 2014. 15:57.



VIII. ANEXOS

ANEXO 1: Cuestionario de PR&CC

Fecha Prueba		Médico Remitente		Código proyecto
Fecha Nacimiento		Sexo		País de Origen (desplegable países)
Cuestionario Anónimo			Resultado Prueba	positivo/negativo
			Sí	No
1. Ha tenido/Tiene relaciones sexuales en los últimos 30 años que hayan comportado algún riesgo para adquirir la infección por VIH/sida (una pareja no cerrada sin uso de preservativo siempre o múltiples parejas sin uso de preservativo siempre).				
2. Ha tenido/tiene pareja con infección por VIH.				
3. Ha tenido/tiene relaciones homosexuales				
4. Le han transfundido alguna vez antes de 1985				
5. Ha utilizado/utiliza drogas ilícitas por vía intravenosa (inyectables)				
6. Cree que ha podido tener algún riesgo para adquirir la infección por VIH				
7. Ha tenido/tiene alguna de las siguientes patologías: (desplegable)			Si contesta sí señale cuál.	
1. Infección de transmisión sexual (sífilis, Gonorrea, uretritis, herpes, condilomas...)				
2. Linfoma				
3. Cáncer o displasia anal/cervical				
4. Herpes Zóster				
5. Hepatitis B/C				
6. Sd Mononucleósido				
7. Trombopenia/Linfopenia inexplicada				
8. Dermatitis Seborreica				
9. Fiebre no explicada				
10. Candidiasis oral o vaginal de repetición sin toma de antibióticos				
11. Leucoplasia vellosa oral				
12. Diarrea prolongada (>3 meses) no explicada				
13. Pérdida de peso no explicada				
14. Tuberculosis				
1. Ha acudido a algún centro sanitario en los dos últimos años (urgencias, médico de cabecera, especialistas, medico del trabajo...)				
o Cuántas veces en los dos últimos años				
o Se ha realizado el test de VIH previamente				

ANEXO 2: Consentimiento informado



INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: Evaluación de la viabilidad, el coste y el impacto clínico de la implantación del diagnóstico de VIH, cribado rutinario frente a cribado dirigido, mediante una prueba rápida de VIH, en dos escenarios de una misma área sanitaria, el servicio de urgencias de un hospital y un centro de salud.

Investigador principal del Proyecto en el Hospital: Dra. M^a Jesús Pérez Elías

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se describió por primera vez a mediados de 1981 y sería dos años después, en 1983, cuando se conseguiría aislar el virus de la inmunodeficiencia tipo I (HIV-1). Desde entonces la epidemia se extendió por todo el continente. Actualmente según estimaciones de la OMS y ONUSIDA, 33 millones de personas vivían con el VIH a finales de 2007. Ese mismo año, unos 2,7 millones de personas se infectaron y 2,0 millones murieron de SIDA, incluidos 270 000 niños (la mayoría en África subsahariana).

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se transmite fundamentalmente por tres vías: la sexual, la parenteral (UDI, transfusiones, pinchazos accidentales) y la vertical (de madre a hijo), siendo la vía sexual la forma de transmisión predominante en todo el mundo.

La infección del VIH sin tratamiento evoluciona hacia el estadio SIDA, con enfermedades graves y de gran mortalidad como la neumonía por *Pneumocystis Carinii*, Leucoencefalopatía multifocal Progresiva, Linfoma no Hodking, Linfoma cerebral primario etc.

Se le pide que participe en este proyecto para conocer la utilidad del cribado universal del VIH frente al cribado dirigido en una población del área sanitaria Este de la Comunidad de Madrid. El cribado dirigido consiste en realizar el test del VIH a aquellos pacientes que son considerados de alto riesgo para esta infección tanto por sus prácticas sexuales como por la presencia de patologías relacionadas con esta enfermedad. Por el contrario el cribado universal sería realizar el test del VIH a toda persona que tenga contacto con el sistema sanitario de salud como se realizan otra serie de pruebas para la prevención y el diagnóstico precoz de diferentes patologías.

Se le hará pequeño pinchazo en la yema del dedo para obtener sangre y realizar **el test rápido** de VIH (Elisa) y un **pequeño cuestionario** con información sociodemográfica para determinar

factores de riesgo de infección de VIH. Usted tiene derecho de revocación del consentimiento y sus efectos, incluida la posibilidad de la destrucción o de la anonimización de la muestra y de que tales efectos no se extenderán a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hayan llevado a cabo.

Posteriormente se harán tres grupos de análisis. El primer grupo será el de aquellos sujetos que en el cuestionario que se les ha proporcionado nos de información de un posible riesgo (cribado dirigido), el segundo grupo serán todos los sujetos cribado rutinario y por último se hará una búsqueda en la base de datos hospitalaria, coincidiendo las fechas y las características sociodemográficas de los sujetos para ver qué se ha.

Su participación en este proyecto de investigación es estrictamente voluntaria. Puede decidir no participar en este estudio o abandonarlo en cualquier momento sin tener que dar razones por ello. Esta decisión no influirá en la disponibilidad ni en la calidad de la atención sanitaria actual o futura que se le preste en este centro sanitario.

La historia clínica, que le identifica a usted y el consentimiento informado que ha firmado, puede ser inspeccionada por los organizadores del estudio, las autoridades sanitarias y el Comité Ético de Investigación Clínica de los distintos centros. Su confidencialidad será protegida de acuerdo con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal y si además se transmiten datos a terceros se hará según lo establecido en la mencionada Normativa y el R.D. 994/99. Se le informa de que tiene derecho de acceso, rectificación y cancelación de sus datos en cualquier momento. Los resultados de este estudio de investigación pueden presentarse en congresos o publicarse; sin embargo, no se incluirá su identidad en esas presentaciones.

Para cualquier pregunta relacionada con este estudio, revocación del consentimiento informado o si desea recibir información sobre los procedimientos del estudio, puede contactar con:

Investigador Principal del Proyecto en cada Hospital: Dra. M^a Jesús Pérez Elías. Hospital Ramón y Cajal. Enfermedades Infecciosas. Teléfono: 91-3368711.

Investigador Asociados: Dra. María Martínez Colubi. Hospital Ramón y Cajal. Enfermedades Infecciosas. Teléfono: 91-3368711.

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del estudio: Evaluación de la viabilidad, el coste y el impacto clínico de la implantación del diagnóstico

De VIH, cribado rutinario frente a cribado dirigido, mediante una prueba rápida de VIH, en

Dos escenarios de una misma área sanitaria, el servicio de urgencias de un hospital y un

Centro de salud.

Yo,

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio
- He hablado con: (nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Firma del Participante

Fecha

Firma del investigador que explicó el consentimiento informado

Fecha

ANEXO 3: Cuestionario modificado

Fecha Prueba		Médico Remitente		Código proyecto	
Fecha Nacimiento		Sexo		País de Origen (desplegable países)	
Cuestionario Anónimo			Resultado Prueba	positivo/negativo	
				Sí	No
1. Le han transfundido alguna vez antes de 1985.					
2. Ha tenido/tiene relaciones homosexuales.					
3. Ha tenido/tiene alguna de las siguientes patologías: (desplegable)				Si contesta sí señale cuál.	
1. Fiebre no explicada.					
2. Hepatitis B/C .					
3. Dermatitis seborreica					
4. Diarrea prolongada (>3 meses) no explicada					
5. Linfoma					
6. Herpes Zóster					
7. Sd Mononucleósido					
8. Leucoplasia vellosa oral					
9. Tuberculosis					
10. Pérdida de peso no explicada					
11. Cáncer o displasia anal/cervical					
12. Trombopenia/Linfopenia inexplicada					
13. Candidiasis oral o vaginal de repetición sin toma de antibióticos					
14. Infección de transmisión sexual (sífilis, Gonorrea, uretritis, herpes, condilomas...)					
4. Ha tenido/tiene pareja con infección por VIH.					
5. Ha tenido/Tiene relaciones sexuales en los últimos 30 años que hayan comportado algún riesgo para adquirir la infección por VIH/sida (una pareja no cerrada sin uso de preservativo siempre o múltiples parejas sin uso de preservativo siempre).					
6. Ha acudido a algún centro sanitario en los dos últimos años (urgencias, médico de cabecera, especialistas, médico del trabajo...)					
o Cuántas veces en los dos últimos años					
o Se ha realizado el test de VIH previamente					
7. Cree que ha podido tener algún riesgo para adquirir la infección por VIH					
8. Ha utilizado/utiliza drogas ilícitas por vía intravenosa					

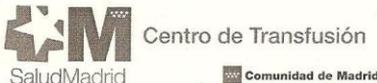
ANEXO 4: Cartel y folletos anunciadores del estudio DRIVE



<p>Estudio de Investigación</p> <p>Diagnóstico Rápido de la Infección por VIH/SIDA en España. (DRIVE)</p> <p>Por mi Salud, por la de Todos</p> <p>Ayúdanos a definir la mejor manera de realizar la prueba de VIH</p> <p>Estudio DRIVE financiado por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad</p> <p>Cualquier duda consulta en Información de Urgencias</p>	<p>En España la infección oculta por VIH/SIDA supone un 30% de los casos y más de un 60% de los pacientes se diagnostican de forma tardía Si tienes entre 18-60 años y no tienes diagnóstico de VIH ni has participado en este estudio con anterioridad realízate la prueba en nuestro estudio durante tu estancia en urgencias.</p> <p>Las autoridades sanitarias de los países desarrollados promueven que la prueba se realice de forma rutinaria a todo paciente que acude a un centro sanitario. En nuestro país se debería realizar a pacientes con alguna práctica de riesgo para adquirir la infección por VIH, pero estas rara, vez se investigan durante los diferentes actos médicos.</p> <p>Creemos que es esencial que todos los pacientes conozcan su estado o no de infección igual que se hace con otras pruebas comunes, colesterol, tensión arterial etc...</p> <p>Si quieres colaborar, pasa por el box donde se hacen las pruebas, está enfrente del box de clasificación, mientras esperas los resultados, o al acabar tu estancia en urgencias. En menos de 5 minutos tendrás el resultado.</p> <p>Gracias por tu colaboración</p> <p>Edo en nombre de todo el equipo investigador M^a Jesús Pérez Elías</p>
--	---

ANEXO 5: Cuestionario CATCM

Primera donación (Anverso)

																															
PEGAR AQUÍ Nº DE DONACIÓN																															
	PULSO _____ T. A. _____ Hb _____ PESO _____																														
<p>La Donación de sangre es un acto seguro. Para garantizarlo deberemos realizar una pequeña encuesta, exploración física al donante (tensión, pulso, y hemoglobina) y una serie de determinaciones analíticas (marcadores de Hepatitis B, Hepatitis C, SIDA, Sífilis, y Grupo Sanguíneo). En determinadas circunstancias una persona puede ser infectiva y no tener todavía marcadores. Por eso le rogamos conteste verazmente a la encuesta, para evitar riesgos en su salud y en la del receptor de su sangre.</p> <p>En cualquier momento del proceso usted puede solicitar que se termine y que no se utilice su sangre (autoexclusión). Una vez completada su donación, se remitirá al Centro de Transfusión de Madrid donde se analizará, se fraccionará (para obtener glóbulos rojos, plasma y plaquetas) y estará custodiada hasta que se distribuya a los Hospitales de la Comunidad de Madrid.</p> <p>Le informamos que los datos incorporados en el presente cuestionario serán incluidos en un fichero cuyo responsable y destinatario es el Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid, con la finalidad de procesar y suministrar los componentes sanguíneos a todos los Hospitales de la Comunidad de Madrid que lo soliciten, teniendo la obligatoriedad de responder a las preguntas planteadas por los facultativos para la comprobación de la viabilidad de la donación.</p> <p>Pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición mediante escrito dirigido al Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid, aportando fotocopia del documento nacional de identidad, en Avenida de la Democracia, s/n, 28032 Madrid.</p> <p>Desde el Centro de Transfusión se le informará tanto si la analítica es normal como si se hubieran detectado marcadores que afecten su salud. Este último caso supondría la destrucción de la bolsa donada y su exclusión temporal o definitiva como donante.</p>																															
NO SE PUEDE DONAR SANGRE EN LAS SIGUIENTES SITUACIONES																															
<ul style="list-style-type: none"> • PADECER SIDA O TENER POSITIVOS LOS ANTICUERPOS DEL SIDA (SER SEROPOSITIVO) • REALIZAR PRÁCTICAS SEXUALES CON MÚLTIPLES PAREJAS • ANTECEDENTES DE USAR DROGAS INTRAVENOSAS O INTRAMUSCULARES • PADECER HEMOFILIA • PROVENIR DE ÁREAS ENDÉMICAS DEL PALUDISMO (PERMITIDO TRAS 3 AÑOS DE RESIDENCIA EN LA UNIÓN EUROPEA) O SIDA (PERMITIDO TRAS UN AÑO DE RESIDENCIA EN LA UNIÓN EUROPEA) • NO ESTAR ADECUADAMENTE IDENTIFICADO (DNI, PASAPORTE, TARJETA DE RESIDENCIA) 																															
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">1^{er} Apellido</td> <td style="border: 1px solid black; width: 70%;"></td> </tr> <tr> <td>2^o Apellido</td> <td style="border: 1px solid black;"></td> </tr> <tr> <td>Nombre</td> <td style="border: 1px solid black;"></td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: right;">Sexo <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F</td> </tr> <tr> <td>Identificación: DNI / Pasaporte / T. Residencia</td> <td style="border: 1px solid black;"></td> </tr> <tr> <td>Fecha de nacimiento</td> <td style="border: 1px solid black;"></td> </tr> <tr> <td>Provincia nacimiento</td> <td style="border: 1px solid black;"></td> </tr> <tr> <td>País de origen</td> <td style="border: 1px solid black;"></td> </tr> <tr> <td>Dirección</td> <td style="border: 1px solid black;"></td> </tr> <tr> <td>Código Postal</td> <td style="border: 1px solid black;"></td> </tr> <tr> <td>Población</td> <td style="border: 1px solid black;"></td> </tr> <tr> <td>Provincia</td> <td style="border: 1px solid black;"></td> </tr> <tr> <td>Teléfono</td> <td style="border: 1px solid black;"></td> </tr> <tr> <td>Nº Donante</td> <td style="border: 1px solid black;"></td> </tr> <tr> <td>Teléfono móvil</td> <td style="border: 1px solid black;"></td> </tr> </table>		1 ^{er} Apellido		2 ^o Apellido		Nombre			Sexo <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Identificación: DNI / Pasaporte / T. Residencia		Fecha de nacimiento		Provincia nacimiento		País de origen		Dirección		Código Postal		Población		Provincia		Teléfono		Nº Donante		Teléfono móvil	
1 ^{er} Apellido																															
2 ^o Apellido																															
Nombre																															
	Sexo <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F																														
Identificación: DNI / Pasaporte / T. Residencia																															
Fecha de nacimiento																															
Provincia nacimiento																															
País de origen																															
Dirección																															
Código Postal																															
Población																															
Provincia																															
Teléfono																															
Nº Donante																															
Teléfono móvil																															
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 60%;"> Avenida de la Democracia, s/n 28032 Madrid Teléfono 913 017 200 </td> <td style="width: 40%; text-align: right; vertical-align: bottom;">  Formato PO.PRO.03/02 Ed. 5 </td> </tr> </table>		Avenida de la Democracia, s/n 28032 Madrid Teléfono 913 017 200	 Formato PO.PRO.03/02 Ed. 5																												
Avenida de la Democracia, s/n 28032 Madrid Teléfono 913 017 200	 Formato PO.PRO.03/02 Ed. 5																														

Primera donación (Reverso)

POR FAVOR LEA ATENTAMENTE Y SEÑALE SÍ O NO A CADA PREGUNTA

- | | | |
|---|----|----|
| 1.- ¿Su edad esta comprendida entre los 18 y los 65 años? | Sí | No |
| 2.- ¿Disfruta usted de buena salud? | Sí | No |
| 3.- ¿Ha donado usted sangre alguna vez? | Sí | No |
| 4.- ¿Padece usted o ha padecido alguna enfermedad importante? | Sí | No |
| 5.- ¿Ha donado sangre en la últimos dos meses? | Sí | No |
| 6.- ¿Ha donado más de tres veces en los últimos doce meses?..... | Sí | No |
| 7.- ¿Ha sido rechazado alguna vez como donante?..... | Sí | No |
| 8.- ¿Ha tenido usted prácticas de riesgo para la transmisión del SIDA?..... | Sí | No |
| (Relaciones sexuales con múltiples parejas, relaciones sexuales con prostitutas/os, uso de drogas intravenosas, intercambio de maquinillas de afeitarse, cepillos de dientes) | | |
| 9.- ¿Se ha vacunado recientemente? | Sí | No |
| 10.- ¿Se ha realizado algún tratamiento dental en los últimos tres días?..... | Sí | No |
| 11.- ¿Toma alguna medicación? ¿Ha tomado ASPIRINA o derivados en los últimos cinco días? | Sí | No |
| 12.- ¿Ha tomado alguna vez alguno de estos medicamentos? PROSCAR, PROPECIA, ROACUTAN, TIGASON..... | Sí | No |
| 13.- ¿Ha tenido fiebre (>38° C), diarrea, o alguna otra infección en los últimos quince días? | Sí | No |
| 14.- ¿Ha sido hospitalizado, operado de algo o le han realizado una endoscopia en los últimos cuatro meses? .. | Sí | No |
| 15.- ¿Ha convivido con un enfermo de SIDA-hepatitis o ha estado expuesto a posibles contactos de SIDA-hepatitis en los últimos cuatro meses?..... | Sí | No |
| 16.- ¿Se ha hecho algún tatuaje, (piercing), agujero en oreja, acupuntura en los últimos cuatro meses? | Sí | No |
| 17.- Si es mujer ¿ha estado embarazada en los últimos seis meses? ¿Está todavía amamantando al niño? | Sí | No |
| 18.- ¿Ha tenido algún episodio alérgico importante? ¿Sufre de asma? | Sí | No |
| 19.- ¿Ha padecido hepatitis, tuberculosis, fiebre de malta, toxoplasmosis, sífilis, gonorrea o babesiosis? | Sí | No |
| 20.- ¿Padece o ha padecido cáncer, enfermedad de bronquios o pulmón, enfermedad de riñón o diabetes? | Sí | No |
| 21.- ¿Ha tenido o tiene alguna enfermedad de corazón (infarto, angina de pecho, arritmia) o trombosis? | Sí | No |
| 22.- ¿Ha tenido convulsiones, desmayos o epilepsia? | Sí | No |
| 23.- ¿Le han transfundido sangre en alguna ocasión? | Sí | No |
| 24.- ¿Ha consumido alguna vez drogas, incluido esteroides anabolizantes?..... | Sí | No |
| 25.- ¿Ha sido tratado con hormonas de crecimiento, o tiene antecedentes de Enf. de Creutzfeldt-Jakob? | Sí | No |
| 26.- ¿Le han trasplantado de algo alguna vez (incluido córnea)? | Sí | No |
| 27.- ¿Le han puesto un injerto de duramadre? | Sí | No |
| 28.- ¿Ha residido usted fuera de España? | Sí | No |
| 29.- ¿Ha viajado usted a zonas palúdicas? | Sí | No |
| 30.- ¿Ha estado el último mes en Madagascar, las islas Seychelle, Islas Mauricio o Isla Reunión | Sí | No |
| 31.- ¿Ha residido en el Reino Unido más de un año acumulativo entre los años 1980 a 1996 inclusive?..... | Sí | No |
| 32.- ¿Va a realizar en las siguientes doce horas tras la donación alguna actividad laboral de riesgo? | Sí | No |
| (Usar maquinaria pesada, pilotar, subir a un andamio, grúas, bucear, conducir autobuses, camiones.....) | | |
| 33.- ¿Ha entendido correctamente las preguntas formuladas en este cuestionario? | Sí | No |

Declaro que he leído y comprendido los motivos que excluyen de la donación de sangre, que éstos no me afectan y que he tenido la oportunidad de aclarar dudas, que me han sido resueltas. Asimismo doy mi consentimiento para efectuar una donación de sangre voluntaria.

Si por cualquier motivo usted piensa que su sangre pudiera no ser completamente segura para ser transfundida, es muy importante que nos lo comunique. Si después de donar tuviera alguna duda sobre la validez de la donación efectuada, debe igualmente notificarlo a la mayor brevedad posible al personal médico del Banco de sangre hospitalario o Centro de Transfusión (91 301 72 00)

ATENDIDO POR

EXTRAÍDO POR

FIRMA DEL DONANTE

Madrid, de de 20

OBSERVACIONES:

Siguintes donaciones (Anverso)

 <p>Centro de Transfusión SaludMadrid  Comunidad de Madrid</p>	 <p>Hospital Ramón y Cajal SaludMadrid  Comunidad de Madrid</p>	
<p> <input type="checkbox"/> DONANTE APTO <input type="checkbox"/> DONANTE EXCLUIDO </p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content;"> <p>CAUSA DE LA EXCLUSIÓN:</p> </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> <p>PEGAR AQUÍ Nº DE DONACIÓN</p> </div>	<p> PULSO _____ T. A. _____ Hb _____ PESO _____ </p>
<p>NO SE PUEDE DONAR SANGRE EN LAS SIGUIENTES SITUACIONES</p>		
<ul style="list-style-type: none"> • PADECER SIDA O TENER POSITIVOS LOS ANTICUERPOS DEL SIDA (SER SEROPOSITIVO) • REALIZAR PRÁCTICAS SEXUALES CON MÚLTIPLES PAREJAS • ANTECEDENTES DE USAR DROGAS INTRAVENOSAS O INTRAMUSCULARES • PADECER HEMOFILIA • PROVENIR DE ÁREAS ENDÉMICAS DEL PALUDISMO (PERMITIDO TRAS 3 AÑOS DE RESIDENCIA EN LA UNIÓN EUROPEA) O SIDA (PERMITIDO TRAS UN AÑO DE RESIDENCIA EN LA UNIÓN EUROPEA) • NO ESTAR ADECUADAMENTE IDENTIFICADO (DNI, PASAPORTE, TARJETA DE RESIDENCIA) 		
<p>LEA DETENIDAMENTE SUS DATOS DE FILIACIÓN Y DÍGANOS SI HAY QUE CORREGIRLOS O ESTÁN CORRECTOS</p>		
<p> <input type="checkbox"/> MIS DATOS SON CORRECTOS <input type="checkbox"/> SI NECESITAN SER CORREGIDOS, INDÍQUENOSLO </p> <p>La Donación de sangre es un acto seguro. Para garantizarlo deberemos realizar una pequeña encuesta, exploración física al donante (tensión, pulso, y hemoglobina) y una serie de determinaciones analíticas (marcadores de Hepatitis B, Hepatitis C, SIDA, Sífilis, y Grupo Sanguíneo). En determinadas circunstancias una persona puede ser infectiva y no tener todavía marcadores. Por eso le rogamos conteste verazmente a la encuesta, para evitar riesgos en su salud y en la del receptor de su sangre.</p> <p>En cualquier momento del proceso usted puede solicitar que se termine y que no se utilice su sangre (autoexclusión). Una vez completada su donación, se remitirá al Centro de Transfusión de Madrid donde se analizará, se fraccionará (para obtener glóbulos rojos, plasma y plaquetas) y estará custodiada hasta que se distribuya a los Hospitales de la Comunidad de Madrid.</p> <p>Le informamos que los datos incorporados en el presente cuestionario serán incluidos en un fichero cuyo responsable y destinatario es el Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid, con la finalidad de procesar y suministrar los componentes sanguíneos a todos los Hospitales de la Comunidad de Madrid que lo soliciten, teniendo la obligatoriedad de responder a las preguntas planteadas por los facultativos para la comprobación de la viabilidad de la donación.</p> <p>Pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición mediante escrito dirigido al Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid, aportando fotocopia del documento nacional de identidad, en Avenida de la Democracia, s/n, 28032 Madrid.</p> <p>Desde el Centro de Transfusión se le informará tanto si la analítica es normal como si se hubieran detectado marcadores que afecten su salud. Este último caso supondría la destrucción de la bolsa donada y su exclusión temporal o definitiva como donante.</p>		
<p>Avenida de la Democracia, s/n 28032 Madrid Teléfono 913 017 200</p>	 <p>Formato PO.PRO.03/02 Ed. 5</p>	

Siguientes donaciones (Reverso)

POR FAVOR LEA ATENTAMENTE Y SEÑALE SÍ O NO A CADA PREGUNTA

- 1.- ¿Padece usted o ha padecido alguna enfermedad importante. Cáncer, enfermedad bronquial, pulmonar, enfermedad del corazón, riñón, diabetes, epilepsia, ? Le han puesto un injerto de duramadre o le han trasplantado ... Sí No
- 2.- ¿Ha donado sangre en la últimos dos meses? Sí No
- 3.- ¿Ha donado más de tres veces en los últimos doce meses?..... Sí No
- 4.- Ha sido rechazado alguna vez como donante? Sí No
- desde la ultima donación,
- 5.- ¿Ha tenido usted prácticas de riesgo para la transmisión del SIDA? Sí No
(Relaciones sexuales con múltiples parejas, relaciones sexuales con prostitutas/os, uso de drogas intravenosas, intercambio de maquinillas de afeitar, cepillos de dientes)
- 6.- ¿Se ha vacunado recientemente? Sí No
- 7.- ¿Se ha realizado algún tratamiento dental en los últimos tres días? Sí No
- 8.- ¿Toma alguna medicación? ¿Ha tomado ASPIRINA o derivados en los últimos cinco días? Sí No
- 9.- ¿Ha tomado alguna vez alguno de estos medicamentos? PROSCAR, PROPECIA; ROACUTAN, TIGASON. Sí No
- 10.- ¿Ha tenido fiebre (>38° C), diarrea, o alguna otra infección en los últimos quince días? Sí No
- 11.- ¿Ha sido hospitalizado, operado de algo o le han realizado una endoscopia en los últimos cuatro meses? Sí No
- 12.- ¿Ha convivido con un enfermo de SIDA-hepatitis o ha estado expuesto a posibles contactos de SIDA-hepatitis en los últimos cuatro meses? Sí No
- 13.- ¿Se ha hecho algún tatuaje, (piercing), agujero en oreja, acupuntura en los últimos cuatro meses? Sí No
- 14.- Si es mujer ¿ha estado embarazada en los últimos seis meses? ¿Está todavía amamantando al niño?, Sí No
- 15.- ¿Ha tenido algún episodio alérgico importante? ¿Sufre de asma? Sí No
- 16.- ¿Le han transfundido sangre en alguna ocasión?..... Sí No
- 17.- ¿Ha consumido alguna vez drogas, incluido esteroides anabolizantes? Sí No
- 18.- ¿Ha sido tratado con hormonas de crecimiento, o tiene antecedentes de Enf. de Creutzfeldt-Jakob? Sí No
- 19.- ¿Ha residido usted fuera de España? Sí No
- 20.- ¿Ha viajado o residido usted en zonas palúdicas?..... Sí No
- 21.- ¿Ha estado en el último mes en Madagascar, Islas Sychelles, Isla Mauricio o Isla Reunión?..... Sí No
- 22.- ¿ Ha residido en el Reino Unido más de un año acumulativo entre los años 1980 a 1996 inclusive?..... Sí No
- 23.- ¿Va a realizar en las siguientes doce horas tras la donación alguna actividad laboral de riesgo?
(Usar maquinaria pesada, pilotar, subir a un andamio, grúas, bucear, conducir autobuses, camiones)..... Sí No
- 24.- ¿ Ha entendido correctamente las preguntas formuladas en este cuestionario?..... Sí No

Declaro que he leído y comprendido los motivos que excluyen de la donación de sangre, que éstos no me afectan y que he tenido la oportunidad de aclarar dudas, que me han sido resueltas. Asimismo doy mi consentimiento para efectuar una donación de sangre voluntaria. Si por cualquier circunstancia mi sangre o parte de sus componentes no fueran idóneos para la transfusión, acepto que se puedan utilizar con fines científicos.

Si por cualquier motivo usted piensa que su sangre pudiera no ser completamente segura para ser transfundida, es muy importante que nos lo comunique. Si después de donar tuviera alguna duda sobre la validez de la donación efectuada, debe igualmente notificarlo a la mayor brevedad posible al personal médico del Banco de sangre hospitalario o Centro de Transfusión (91 301 72 00).

ATENDIDO POR	EXTRAÍDO POR	FIRMA DEL DONANTE
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Madrid, de de 20__

OBSERVACIONES:

Este estudio ha sido financiado gracias a las becas ISCIII (FIS), PI12/00995 y MSSSI EC11/144.

