

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina**



**PRESENTADORES TARDÍOS DE LA INFECCIÓN POR VIH  
EN ESPAÑA: CONSECUENCIAS MÉDICAS E IMPACTO  
ECONÓMICO**

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

**María Martínez Martínez-Colubi**

Bajo la dirección de los doctores

Santiago Moreno Guillén  
Rafael Rubio García

**Madrid, 2012**

# **PRESENTADORES TARDÍOS DE LA INFECCIÓN POR VIH EN ESPAÑA: CONSECUENCIAS MÉDICAS E IMPACTO ECONÓMICO.**

María Martínez Martínez-Colubi

Director de Tesis: Dr. Santiago Moreno Guillén.

Co-Director de Tesis: Dr. Rafael Rubio García.



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

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

y

El Dr. Rafael Rubio García, Profesor asociado del Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y Adjunto del Servicio de Medicina Interna (unidad de Infección por VIH) del Hospital 12 de Octubre de Madrid.

Certifican:

Que el presente trabajo de investigación titulado: *“Presentadores Tardíos de la infección por VIH en España: consecuencias médicas e Impacto económico”* ha sido realizado bajo nuestra dirección por Dña. María Martínez Martínez-Colubi en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid, para optar al Grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid. Este trabajo reúne los criterios científicos, metodológicos y formales para ser presentado y defendido como tesis doctoral.

Madrid, a 21 de febrero del 2012

Prof. Dr. Santiago Moreno Guillén

Prof. Dr. Rafael Rubio García

“ El gozo de haber alcanzado una meta  
no quita el convencimiento de que el hombre  
debe seguir caminando”

**A MARÍA EGEA**

**A ENRIQUE GARCÍA ALAMÁN**

## AGRADECIMIENTOS

Al terminar un trabajo de esta envergadura, en el que he invertido muchas ilusiones y mucho esfuerzo me siento agradecida a todas las personas que por un motivo u otro lo han hecho posible siendo difícil expresar este agradecimiento en pocas líneas.

En primer lugar quiero destacar a mis directores de tesis.

A Santiago Moreno que ya desde las paredes de la facultad me inculcó sin él saberlo, la pasión por la medicina y en especial por las enfermedades infecciosas, transmitiéndome su entusiasmo, su energía y su ilusión. Por su gran labor investigadora. Gracias por dirigirme este trabajo, por tu apoyo y tu plena dedicación.

A Rafael Rubio, por su gran calidad científica y humana, por su plena y gratuita disponibilidad. Admiro tu presencia calmada, constante y gratuita. Gracias por el cariño con el que me has animado y orientado en este trabajo.

A Paz Sobrino, por su generoso y silencioso soporte estadístico sin el que este trabajo no podría haberse llevado a cabo.

A Alfonso Muriel y a Ana, por la imprescindible ayuda en el análisis de costes, por el tiempo dedicado, por compartir los momentos de mayor tensión y por transmitirme la plena confianza de que estaríamos orgullosos del resultado final.

A todos mis maestros, en especial a D. José Luis Negro, que ya desde el colegio me transmitió el insaciable deseo de conocimiento y de continuo aprendizaje.

A Enrique, alguien clave en mi vocación. Gracias por enseñarme la vulnerabilidad del enfermo y la importancia de la cercanía y el cariño en el cuidado.

A María, quien me enseñó con su vida y su ejercicio de su profesión de enfermera que el paciente es un terreno sangrado, Gracias por habernos dado una lección de vida antes de irte.

Al Dr. Baltasar Orejas sin el que yo no sería el médico que soy hoy, por transmitirme la importancia de estar sentado a la cabecera del enfermo, por su maestría en el arte de saber hacer medicina y por su grandísima y generosa vocación docente. Ha sido un verdadero privilegio haber podido aprender de tí.

Al Dr. Pardo y a la Dra. Fraga que me ayudaron a poner los cimientos de mi carrera profesional sobre los que seguir construyendo, con el soporte de grandísimos profesionales como el Dr. Mensa, el Dr. Miró, el Dr. Vila i Costa y otros muchos a los que nunca estaré suficientemente agradecida.

Al equipo del servicio de enfermedades infecciosas del Ramón y Cajal al completo, por todo lo que me habéis enseñado no sólo a nivel profesional sino personalmente.

A mis padres, mi pilar indispensable. Por darme la seguridad de sentirte querida, por el refugio de un hogar. Por darme todo y brindarme un horizonte de posibilidades infinitas. Gracias por enseñarme el valor en sí mismo del esfuerzo, la importancia del trabajo bien hecho y la constancia como valor imprescindible para lograr lo que uno sueña. Gracias por ESTAR siempre.

A mi hermana, mi apoyo, mi sostén, mi ejemplo...

A Jose que desde que entró en la familia me ha arropado como un hermano mayor, incluso al otro lado del Atlántico.

A mi tía Mecha, porque desde pequeña ha sido una presencia constante, por enseñarme que la vida hay que llenarla de alegría con mayúsculas, incluso cuando a uno le flaquean las fuerzas.

Al resto de mis familiares y amigos (de cerca y de lejos) por su comprensión, aliento y respaldo y por las horas de tiempo robadas. Gracias por acompañarme también en este proyecto.

Y por último gracias a Fede, a Sandra, a Carlos, a Emilio, a Miguelillo y a otros muchos pacientes VIH, personas con historias reales, los verdaderos motivadores de este proyecto y sus verdaderos protagonistas.

# ÍNDICE



## ÍNDICE

I.	Introducción.	7
	1. Breve introducción histórica.	9
	2. Epidemiología	10
	2.1. Magnitud del Problema: Incidencia y Prevalencia	10
	2.2. Distribución geográfica.	15
	2.3. Cambios en las vías de transmisión.	15
	2.4. La infección por VIH en España.	18
	3. Historia Natural de la infección por VIH y Manifestaciones Clínicas.	23
	3.1. Impacto del TARGA en la Historia Natural.	28
	4. Diagnóstico tardío de la infección por VIH.	31
	4.1. Problema Actual: Con la armamentística terapéutica no podemos llegar al diagnóstico tarde.	31
	4.2. Definición de diagnóstico tardío: Necesidad de consenso.	31
	4.3. Prevalencia.	33
	4.4. Factores asociados.	36
	4.5. Presentación clínica.	38
	4.6. Consecuencias médicas, sociales y económicas.	39
	4.7. Manejo de los pacientes diagnosticados tardíamente.	45
	5. Importancia del diagnóstico precoz.	47
II.	Justificación de nuestro trabajo y Objetivos	51
III.	Material y Métodos.	55
	1. Diseño del estudio.	57
	2. Población a estudio.	57
	3. Periodo de estudio.	58

4. Definición de las variables.	58
5. Recogida de datos.	59
6. Análisis.	60
IV. Resultados.	63
1. Prevalencia del diagnóstico tardío.	65
2. Descripción de la muestra.	67
2.1. Características epidemiológicas y factores de riesgo asociados al diagnóstico tardío.	67
2.1.1. Análisis de subgrupos.	72
2.2. Manifestaciones Clínicas.	75
2.3. Características InmunoViroológicas.	77
2.4. Manejo terapéutico de inicio.	81
3. Consecuencias Médicas del diagnóstico tardío:	83
3.1. Respuesta al tratamiento:	83
3.1.1. Respuesta virológica:	83
3.1.2. Respuesta inmunológica.	88
3.1.3. Análisis de subgrupos:	93
3.2. Impacto en la mortalidad y evolución a sida.	99
3.2.1. Mortalidad.	99
3.2.2. Mortalidad y/o sida.	102
3.2.3. Análisis de subgrupos:	103
4. Impacto económico del diagnóstico tardío.	107
4.1. Análisis de subgrupos:	116
4.2. Progresión clínica en relación con los costes.	121
V. Discusión.	125
1. Prevalencia del diagnóstico tardío.	127
2. Descripción de la muestra:	131
2.1. Características epidemiológicas y factores de riesgo asociados al diagnóstico tardío.	131

2.2. Presentación Clínica.	138
2.3. Características InmunoViroológicas.	139
2.4. Tratamiento Antiretroviral de Inicio.	139
3. Consecuencias Médicas del diagnóstico tardío:	141
3.1. Respuesta al tratamiento.	141
3.2. Impacto del diagnóstico tardío en la mortalidad y en el desarrollo de enfermedades diagnósticas de sida.	146
4. Impacto económico del diagnóstico tardío.	151
5. Importancia del diagnóstico precoz.	159
6. Limitaciones.	161
6.1. Diseño del estudio y Representatividad de la muestra.	161
6.2. Variables seleccionadas.	163
VI. Conclusiones.	167
VII. Bibliografía.	171



# I. INTRODUCCIÓN

1. Breve introducción histórica.
2. Epidemiología
  - Magnitud del problema: incidencia y prevalencia
  - Distribución geográfica.
  - Cambios en las vías de transmisión.
  - La infección por VIH en España.
3. Historia natural y Manifestaciones clínicas.
  - Impacto del TARGA en la Historia Natural.
4. Diagnóstico tardío de la infección por VIH
  - Problema actual.
  - Definición del diagnóstico tardío.
  - Prevalencia.
  - Factores asociados.
  - Presentación clínica.
  - Consecuencias médicas, sociales y económicas.
  - Manejo de los pacientes diagnosticados tardíamente.
5. Importancia del diagnóstico precoz.



## 1. BREVE INTRODUCCIÓN HISTÓRICA.

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se describió por primera vez a mediados de 1981, cuando se comunicaron un número elevado de casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* y sarcoma de Kaposi en jóvenes homosexuales, de la ciudad de los Ángeles, Nueva York y San Francisco[1, 2]. Cuando se observó que los pacientes podían transmitir la enfermedad, se planteó la hipótesis de que nos enfrentábamos a un patógeno transmisible. Pronto, comenzaron a aparecer en la literatura casos en usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP)[3], en hemofílicos[4] y en receptores de transfusiones de sangre[5]. Sería dos años después, en 1983, cuando se conseguiría aislar un retrovirus citopático, el virus de la inmunodeficiencia tipo I (HIV-1), como el agente causal del SIDA[6, 7].

Por muchos años, los científicos elaboraron teorías sobre los orígenes del VIH y cómo apareció en la población humana. El caso más antiguo conocido en el mundo de infección por VIH-1 confirmado mediante análisis genético, se encontró en la sangre de un hombre adulto de la etnia batnú en Kinshasa (República Democrática del Congo) obtenida en 1959[8]. Posteriormente, los científicos identificaron un tipo de chimpancés en África occidental como la fuente de la infección por el VIH en seres humanos. El virus muy probablemente pasó a los humanos que cazaban estos chimpancés al estar en contacto con la sangre infectada. Durante varios años, el virus se extendió rápidamente por África y más tarde por el resto del mundo.

Han pasado casi 30 años desde el primer diagnóstico de un paciente con SIDA, durante los cuales se ha producido un cambio radical, tanto en el pronóstico como en la calidad de vida de las personas afectadas y en su grado de estigmatización. En la actualidad el SIDA ha pasado de ser una enfermedad mortal y devastadora a ser una enfermedad crónica. Se puede afirmar, sin duda, que el desarrollo de la terapia antirretroviral (TARGA) y de los nuevos antiretrovirales ha sido uno de los mayores éxitos en la historia de la medicina.

Pero el problema sigue existiendo. Por una parte, la mayoría de las personas afectadas por el VIH/SIDA se encuentran en África subsahariana y Asia[9], donde a pesar de los programas de ayuda implantados para controlar la epidemia[10], son muchas las personas afectadas que no tienen acceso al tratamiento[11] y los programas de prevención no son suficientes para evitar que el VIH continúe propagándose. Por otro lado, en los países desarrollados, se han relajado las costumbres sexuales aumentando las enfermedades de transmisión sexual y no apreciándose una disminución significativa en los nuevos diagnósticos de VIH, siendo uno de los retos a los que nos enfrentamos en la actualidad[12].

## **2. EPIDEMIOLOGIA.**

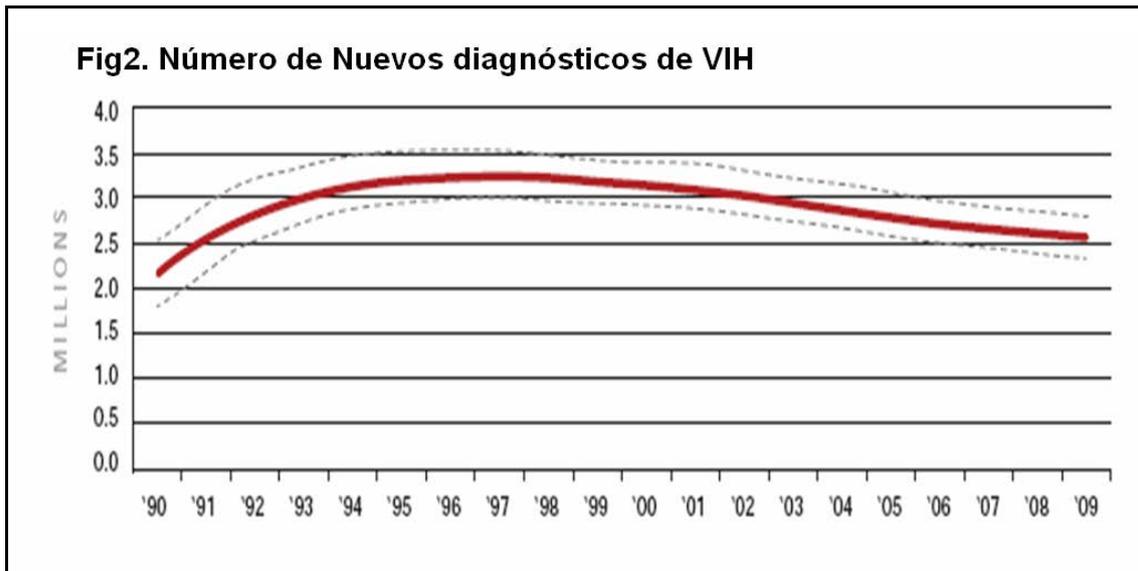
### **2.1. MAGNITUD DEL PROBLEMA: INCIDENCIA Y PREVALENCIA.**

Desde los primeros casos descritos[1, 2] hasta nuestros días, el número de casos de SIDA aumentó[13] de forma exponencial en la primera década que siguió a su descubrimiento[14] descendiendo por primera vez con la introducción del TARGA[15-17].

Según estimaciones de la OMS y ONUSIDA el número de personas que viven con VIH ha aumentado llegando a cifras de 33,3 millones (31,4 millones-35,3 millones) a finales de 2009, en comparación con 26,2 millones (24,6 millones-27,8 millones) que había en 1999. (Fig 1.1 y 1.2). Aunque el número anual de nuevas infecciones de VIH ha ido disminuyendo constantemente desde finales de los 1990, esta disminución está nivelada por la reducción de muertes relacionadas con SIDA gracias a la terapia antirretroviral[18].

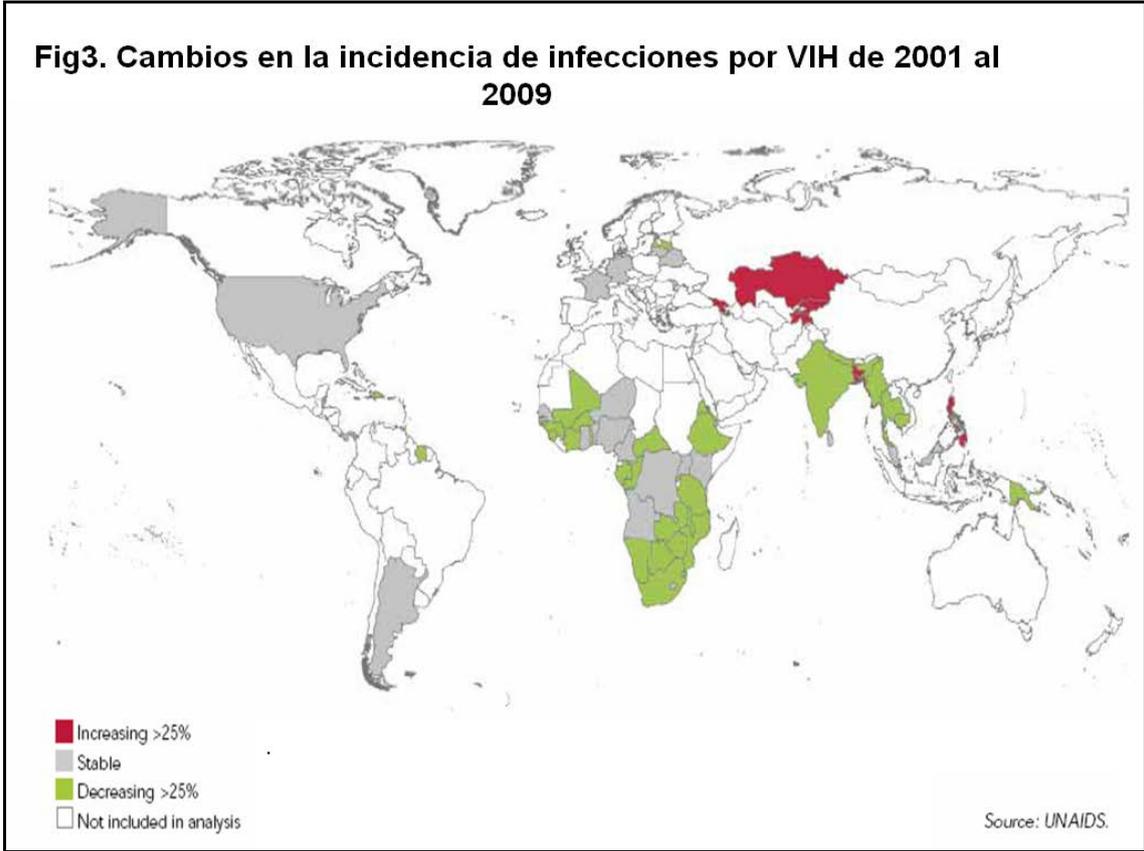


A finales del año 2009 hubo 2,6 millones [2,3 millones-2,8 millones] de personas que se infectaron por VIH, casi una quinta parte (19%) menos de los 3,1 millones [2,9 millones-3,4 millones] de personas infectadas en 1999, y más de una quinta parte (21%) menos que los 3,2 millones [3,0 millones-3,5 millones] en 1997, año en que alcanzó su máximo anual de nuevas infecciones. (Figura 2)[18].

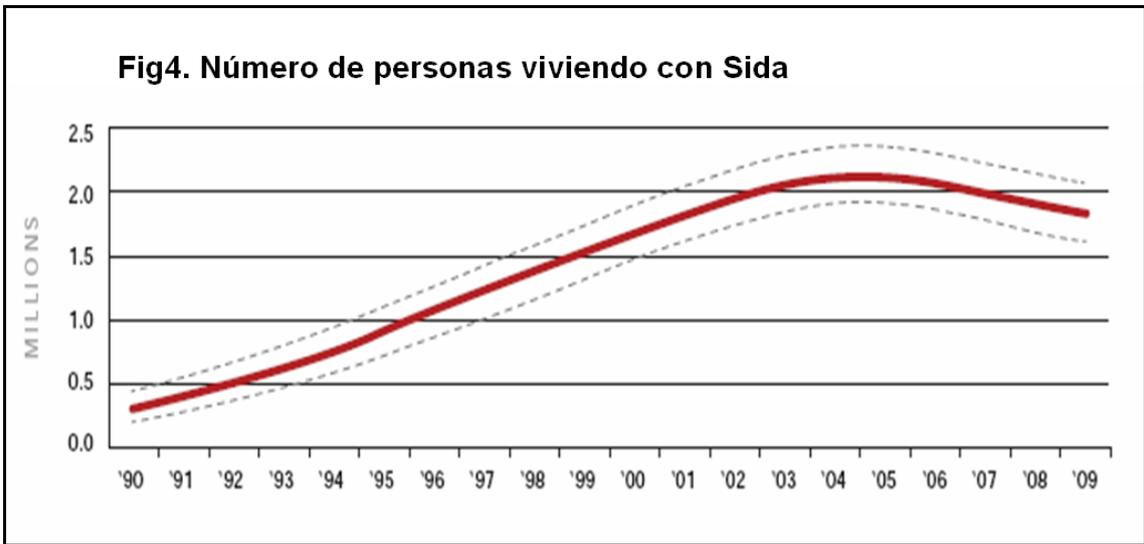


Se estima que la incidencia del VIH ha disminuido en más del 25% entre 2001 y 2009, en 33 países, 22 de ellos se encuentran en el África subsahariana donde siguen ocurriendo la mayoría de nuevas infecciones por el VIH (Fig3). Se calcula que allí 1,8 millones [1,6 millones-2.0 millones] de personas se infectaron en el 2009, cifra considerablemente inferior a la cifra estimada de 2,2 millones [1,9 millones-2,4 millones personas infectadas en el África subsahariana en el año 2001[19, 20].

Se estima que el número de nuevas infecciones en los niños en el año 2009 ha disminuido en un 24% respecto a la tasa de los cinco años anteriores (370 000 [230 000-510 000 niños).



Igualmente a nivel mundial, la mortalidad por sida está disminuyendo, estimándose que murieron 1.8 millones (1.6 millones–2.1 millones) de adultos y 260 000 (150 000-360 000) niños menores de 15 años de edad en el año 2009 frente a 2.1 millones C1.9 millones–2.3 millones) y 320 000 (210 000-430 000) niños en el 2004 (Fig4).[18]



Sin embargo, esta tendencia general no se ajusta a todas las regiones. En Europa Occidental, Central y del Este, Asia Central y América del Norte[21, 22] donde las tasas anuales de nuevas infecciones por VIH se han mantenido estables durante al menos los últimos cinco años parece que empieza un resurgimiento de la epidemia entre los hombres que tienen sexo con hombres. En Europa oriental y Asia Central, las altas tasas de transmisión del VIH siguen ocurriendo en las redes de personas que se inyectan drogas y sus parejas sexuales (Fig 3).

El 70% de la población seropositiva vive en África[20], siendo la prevalencia más elevada en países del este y del sur y en el grupo de población entre los 20 y los 40 años (grupo de edad sexualmente más activo), así como en personas que se dedican a la prostitución. El 80% de la mortalidad por SIDA en todo el mundo se encuentra en la zona de África subsahariana. La expansión por Asia igualmente va en aumento, siendo la India y China[23, 24] los países más afectados, con una población entre 15 y 24 años.

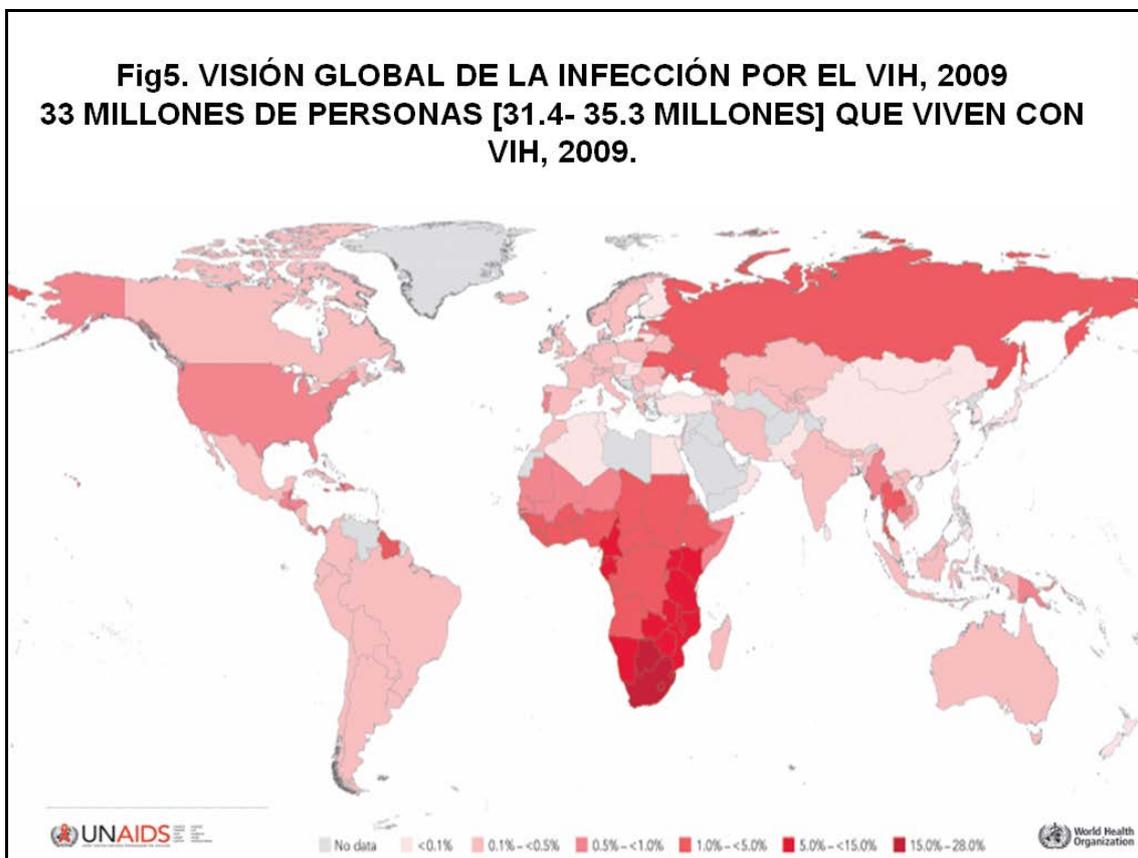
La extensión de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) a partir de 1996, con el consiguiente impacto sobre la calidad de vida y la supervivencia de los infectados, provocó descensos acusados en la morbi-mortalidad por sida, que se han ralentizado en los últimos años. El hecho de que el TARGA haya disminuido la mortalidad de los pacientes con VIH ha hecho que la prevalencia del SIDA haya aumentado.

En los países desarrollados hay un porcentaje no desdeñable de personas que son VIH- positivo y que lo desconocen (un 25% según datos de los CDC); siendo éstos un vehículo trasmisor muy importante para la perpetuación esta enfermedad.

Con estos datos en la mano es evidente que es necesario centrar nuestros objetivos en el diagnóstico precoz del VIH (evitando la transmisión del virus a la población no infectada[25] de una forma inconsciente), en la prevención y el correcto tratamiento para frenar la epidemia.

## 2.2. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA.

La epidemia del VIH se ha ido propagando a todos los continentes, con carácter emergente en los países de la antigua URSS, en Asia y en China[13]. El mapa que se expone a continuación muestra la prevalencia del VIH en los distintos países del mundo, siendo los países de África subsahariana los que presentan cifras de mayores prevalencias seguidos del resto África y de la antigua Unión Soviética (Fig5)[18].



## 2.3. CAMBIOS EN LAS VIAS DE TRANSMISIÓN.

El VIH se transmite exclusivamente por tres vías: la sexual, la parenteral (UDVP, transfusiones, pinchazos accidentales) y la vertical.

La **transmisión sexual** es la forma de transmisión predominante en todo el mundo. La transmisión heterosexual predomina en África, el Caribe y Sudamérica; siendo la forma homosexual[26] la predominante en Europa y Norteamérica (40-60%) aunque con un número creciente de casos de transmisión heterosexual. En España la transmisión homosexual está en torno al 46%.

Hay una serie de factores que favorecen este tipo de transmisión como son: el sexo anal frente al vaginal y éste frente al oral, realizar el coito durante la menstruación, presentar una ETS durante el acto sexual (sobre todo úlceras genitales), tener un elevado número de parejas sexuales, la inmunosupresión severa y el grado de viremia[27] del portador, siendo éste el más importante. Por lo tanto, las fases extremas de la enfermedad (la primoinfección y la fase terminal) cuando la carga viral es más elevada, son los momentos de mayor infectividad. Éste es un problema desde el punto de vista de la prevención, ya que uno es muy infectivo cuando todavía no sabe su estado de seropositivo.

Numerosos estudios han demostrado que el aumento de las relaciones sexuales sin protección junto con otras prácticas de riesgo se han relacionado con un aumento en el número de enfermedades de transmisión sexual entre los homosexuales. Este hecho, probablemente, está relacionado con una sensación de seguridad de la disminución de la infectividad del VIH, al estar mejor controlado con la TARGA. Igualmente la utilización de drogas de diseño como la metanfetamina[28], durante las prácticas sexuales se asocia con un aumento en el VIH y otras ETS.

La **drogadicción por vía parenteral** representa un 25-35% de los casos de Sida en Europa y EEUU. Los programas de prevención e intervención que se implantaron dentro de las políticas sociales de los distintos países para frenar que el VIH siguiera extendiéndose entre los UDVP, fueron fundamentales para que la incidencia haya disminuido en este grupo de riesgo[29, 30].

Esta vía de transmisión, como se ha dicho con anterioridad, está adquiriendo una gran importancia en Europa del Este[31] y el continente asiático[32],

representando un 90% de las infecciones detectadas en Rusia[33] y hasta un 50 % en algunos países de Asia (Tailandia, Birmania, India, Indochina, Malasia, Vietnam). La problemática social asociada habitualmente a este consumo (bajo nivel socioeconómico, malas condiciones de vida, vivir en la calle, consumo de alcohol etc.) facilita la tasa de VIH[34] existente en este grupo de riesgo.

Las **transfusiones sanguíneas** fueron hasta 1985, año en el que se estableció la obligatoriedad de realizar pruebas de detección del VIH en todas las muestras de sangre y de derivados sanguíneos[35], una vía de transmisión importante. Se estima que es la vía de transmisión del VIH en un 3-4% en EEUU y Europa y de 1,5% en España. Actualmente, según datos de la Cruz Roja, el riesgo de contraer el VIH por una transfusión sanguínea es de 1/2.135.000 donaciones[36]. Sin embargo en África[37] así como en China[38, 39] sigue siendo una vía de transmisión de gran importancia (10-30%) ante la ausencia en muchos casos del control sanitario necesario para evitar el contagio.

La **vía vertical** en los países desarrollados ha disminuido de forma drástica representando un 0,3% de los nuevos casos de VIH en España. En África y en otros países subdesarrollados, representa un 30-40%, en probable relación no sólo con el parto sino también con la transmisión a través de la lactancia materna[40-42]. Los factores relacionados con un aumento en la transmisión vertical son entre otros, la viremia elevada, el grado de inmunosupresión de la madre, el déficit de vitamina A, la corioamnionitis y el parto vaginal[43-46].

Es un hecho constatado por tanto que la distribución porcentual de las vías de transmisión se ha modificado a lo largo de los años. A nivel mundial el 75-80% de los casos de las infecciones por VIH ocurren por una relación sexual; en un 75 % de los casos una relación heterosexual. Compartir material entre los UDVP que fue una vía de transmisión fundamental en los primeros tiempos de la pandemia en algunos países de la Europa occidental, como España, representa en la actualidad un 5-10% del conjunto de infecciones[47], siendo una transmisión en ascenso en el continente asiático[48].

## 2.4. LA INFECCION POR VIH EN ESPAÑA[49] .

En el año 2010 en España se notificaron 2.907 nuevos diagnósticos de VIH, lo que supone una tasa de 88,5/millón de habitantes (Fig6) según datos del Ministerio de Sanidad y Consumo. Las tasas de nuevos diagnósticos de VIH son similares a las de otros países de Europa occidental, aunque superiores a la media del conjunto de la Unión Europea (Fig7).

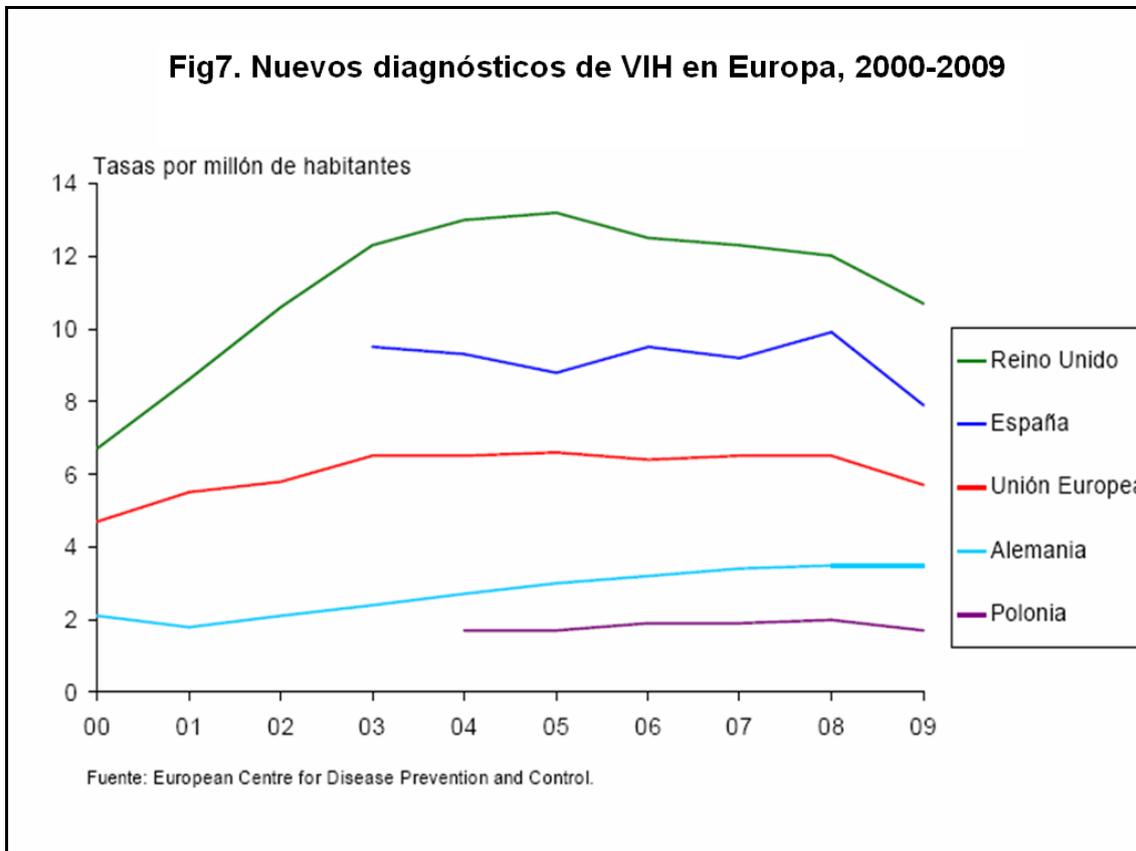
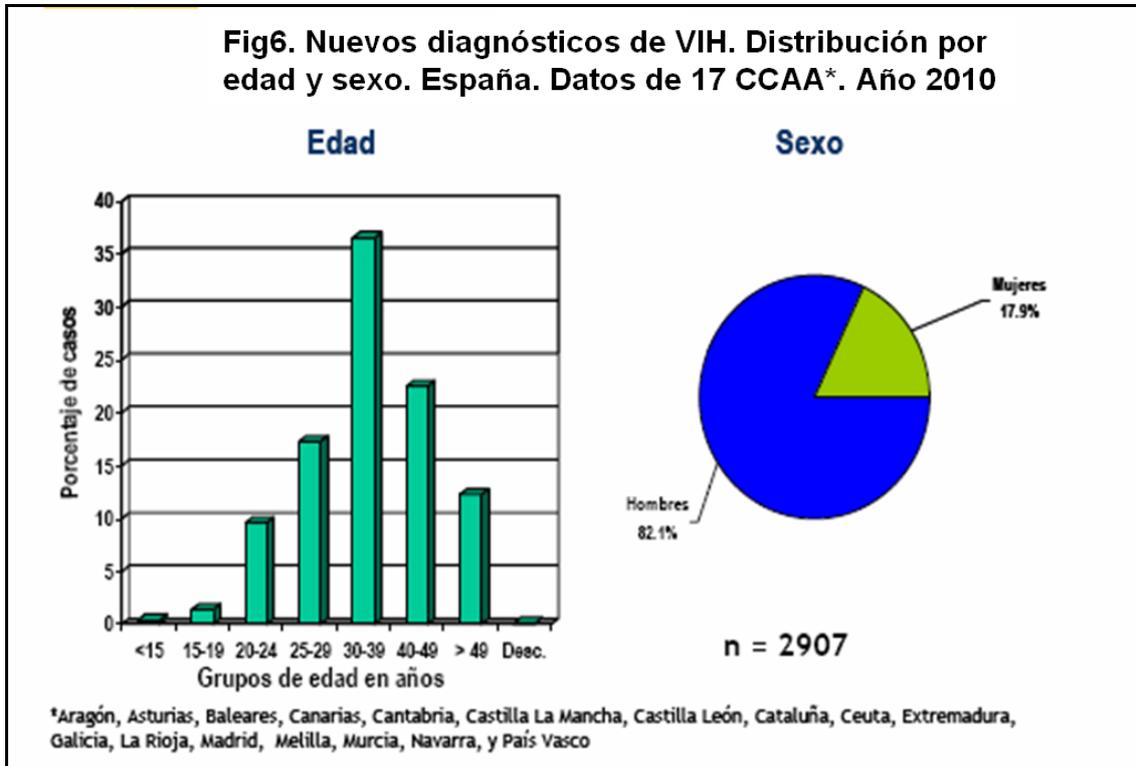
En más del 78% de los nuevos diagnósticos de VIH la transmisión del VIH fueron por vía sexual: la transmisión en hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres (HSH) fue la más frecuente, 46%, seguida de la heterosexual, 33% (Fig8).

Se aprecian diferentes tendencias en la incidencia de nuevos diagnósticos de VIH según mecanismo de transmisión en los últimos años: la tendencia es descendente en UDI (18,9/millón de habitantes en 2004 frente a 6,7/millón en 2010); en la transmisión heterosexual las tasas tienden a estabilizarse, sobre todo teniendo en cuenta el retraso en la notificación; y aumentan claramente los nuevos diagnósticos en HSH (56,5/millón población masculina en 2004 frente a 79,3 en 2010) La prevención de la transmisión vertical ha sido un éxito en España con caídas drásticas en la incidencia desde 1996. En 2011 estos casos supusieron el 0,4% del total. (Fig 9).

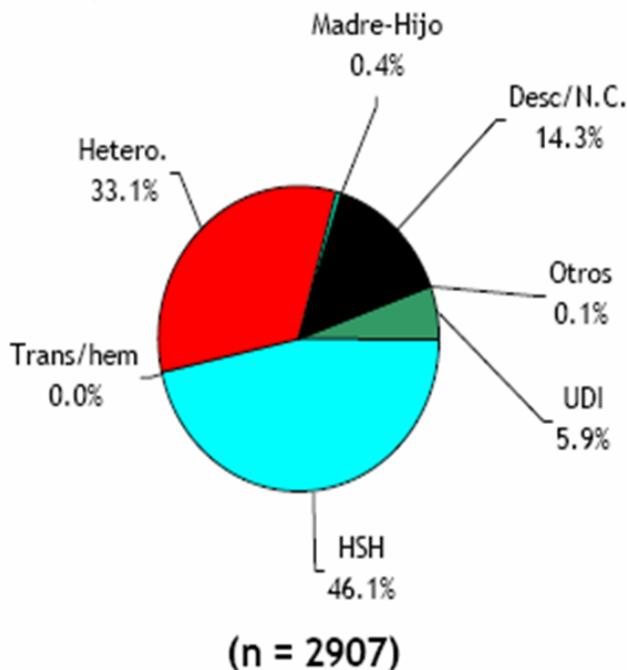
El 38% de los nuevos diagnósticos de infección por el VIH se realizó en personas originarias de otros países. A lo largo del periodo, el número de personas extranjeras aumenta sólo moderadamente (475 en 2004 frente a 533 en 2010) aunque el porcentaje que representan es creciente siendo Latinoamérica (21,4%) seguida de África subsahariana (8%) los países que mayor peso tienen en nuestra inmigración (Fig10).

Hasta el 30 de junio de 2011 se habían notificado un total acumulado de 80.827 casos de sida, evidenciándose un descenso del 16% en el número de casos de sida entre los varones y un 18% entre las mujeres .de en el año 2010 con

respecto al 2009 (Fig11). La incidencia de sida alcanzó su cenit en 1994, coincidiendo con el cambio de definición de caso (Fig 12)[49].

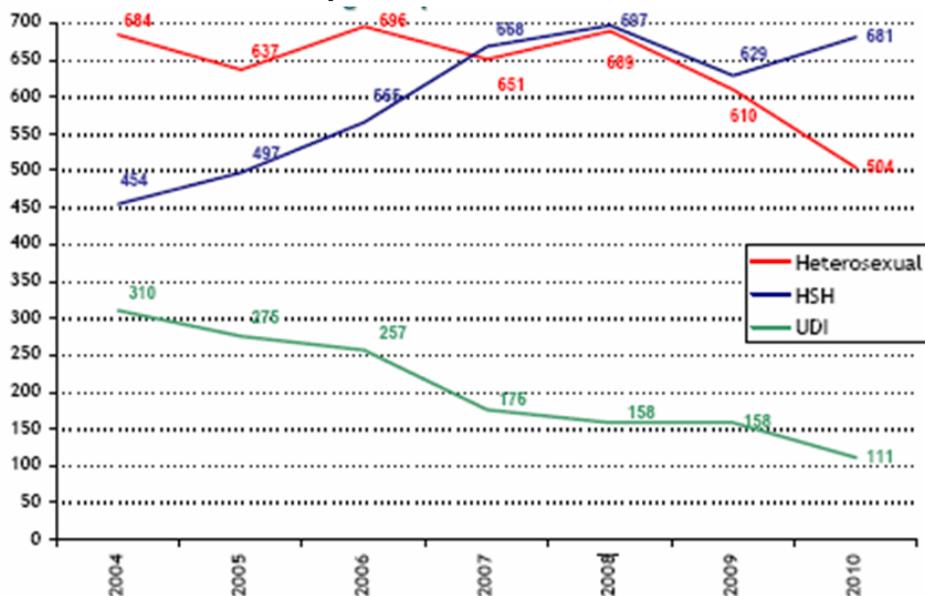


**Fig8. Nuevos diagnósticos de VIH. Categoría de transmisión. España. Datos de 17 CCAA\*. Año 2010**



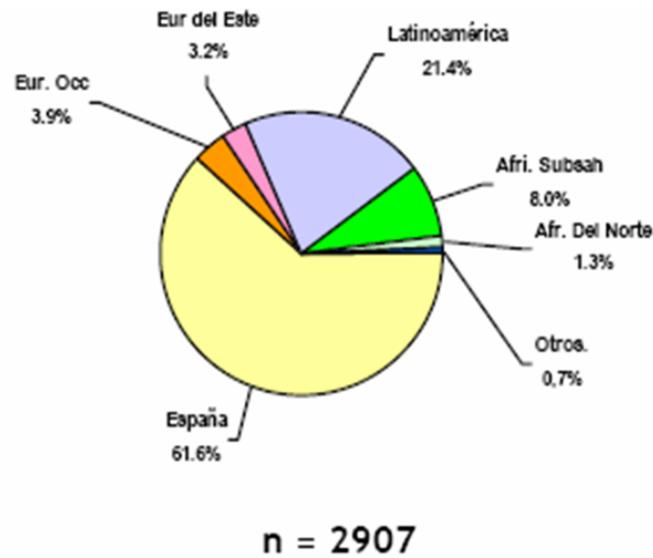
\*Aragón, Asturias, Baleares, Canarias, Cantabria, Castilla La Mancha, Castilla León, Cataluña, Ceuta, Extremadura, Galicia, La Rioja, Madrid, Melilla, Murcia, Navarra, y País Vasco

**Fig9. Nuevos diagnósticos de VIH anuales por categoría de transmisión. España. Datos de 17 CCAA\*. Año 2010**



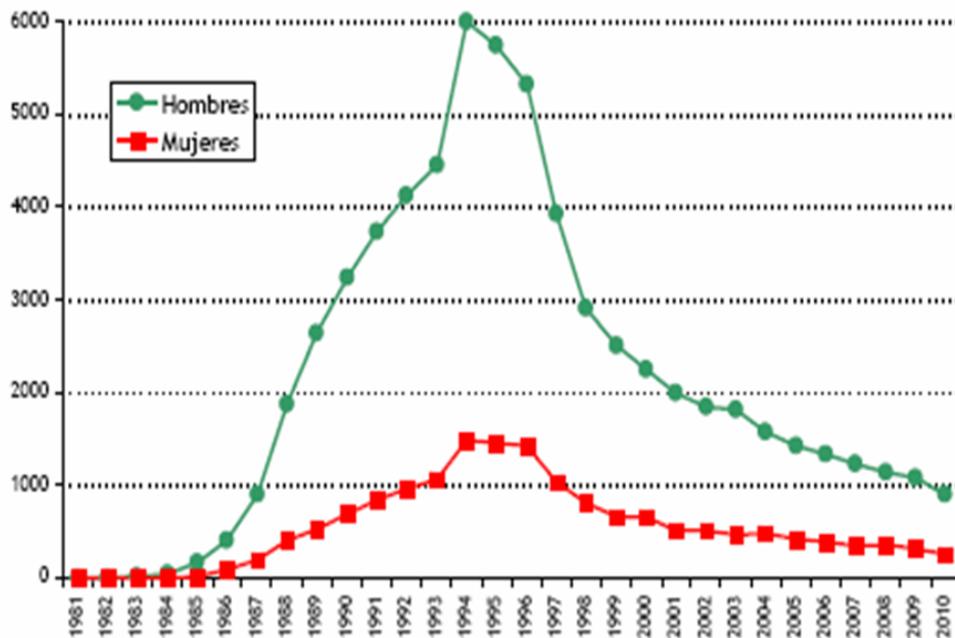
\*Baleares, Canarias, Cataluña, Ceuta, Extremadura, Galicia, La Rioja, Navarra, y País Vasco

**Fig10. Nuevos diagnósticos de VIH. Zona de origen. España. Datos de 17 CCAA\*. Año 2010**

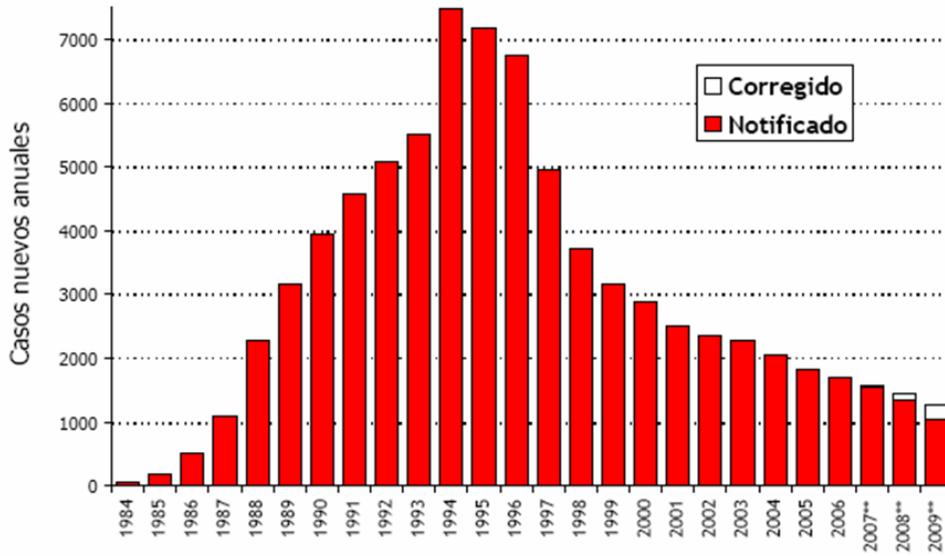


\*Aragón, Asturias, Baleares, Canarias, Cantabria, Castilla La Mancha, Castilla León, Cataluña, Ceuta, Extremadura, Galicia, La Rioja, Madrid, Melilla, Murcia, Navarra, y País Vasco

**Fig11. Incidencia de sida en España por sexos corregida por retraso en notificación. Registro Nacional de Sida. Actualización a 30 de Junio de 2011.**



**Fig12. Incidencia anual de sida en España corregida por retraso en la notificación. Registro Nacional de Sida. Actualización a 30 de Junio de 2010.**



### **3. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCION POR VIH Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS.**

La infección por el VIH es una enfermedad que cursa de forma progresiva hasta la destrucción prácticamente completa de la inmunidad celular (linfocitos CD4+) y la muerte del individuo afectado. Desde su descubrimiento, hemos ido aprendiendo cómo era el funcionamiento de este virus, cómo la replicación viral desde la introducción de éste en la célula era continua y cómo dicha replicación viral, junto con la disminución de los CD4+, eran los responsables de la evolución de la enfermedad.

Las definiciones de caso y la clasificación de la infección por VIH en diferentes estadios han ido cambiando según ha ido avanzando nuestro conocimiento. En 1982 los CDC desarrollaron una definición de caso basado en manifestaciones epidemiológicas, inmunológicas y clínicas de los primeros grupos de casos, definiéndose *síndrome de inmunodeficiencia adquirida* (SIDA) como la aparición de una enfermedad, al menos moderadamente asociada con un defecto de la inmunidad celular, que ocurre en un enfermo sin causa conocida de déficit inmunitario[50, 51].

En 1985 se modifica la definición de SIDA para incluir los nuevos conocimientos en IO y tumores, así como la necesidad de la presencia de anticuerpos frente a HTLV-III[52, 53].

En 1993 se establece la clasificación actualmente vigente de la enfermedad por VIH, basada en el número de CD4+ y en diferentes manifestaciones clínicas que se incluyen en distintas categorías[54] (Tabla1).

**Tabla 1. Clasificación De La Infección Por El Vih-1, Y Criterios De Definición De Sida, Para Adultos Y Adolescentes, Propuesta Por El Cdc, En Vigor Desde Enero 1993 (Ee.Uu.) Y Enero 1994 (España Y Otros Países Europeos) Mmwr 42(No. Rr-17), December 18, 1992.**

Categorías Clínicas			
Recuento CD4	A Asintomático, o SRA	B Sintomático no A ni C	C Condición indicador SIDA
>500/mm <sup>3</sup> ≥29%	A1	B1	C1
200-499/mm <sup>3</sup> 14-28%	A2	B2	C2
<200/mm <sup>3</sup> <14%	A3	B3	C3

**Categoría clínica A:** asintomáticos con/sin linfadenopatía generalizada persistente y síndrome antirretroviral agudo.

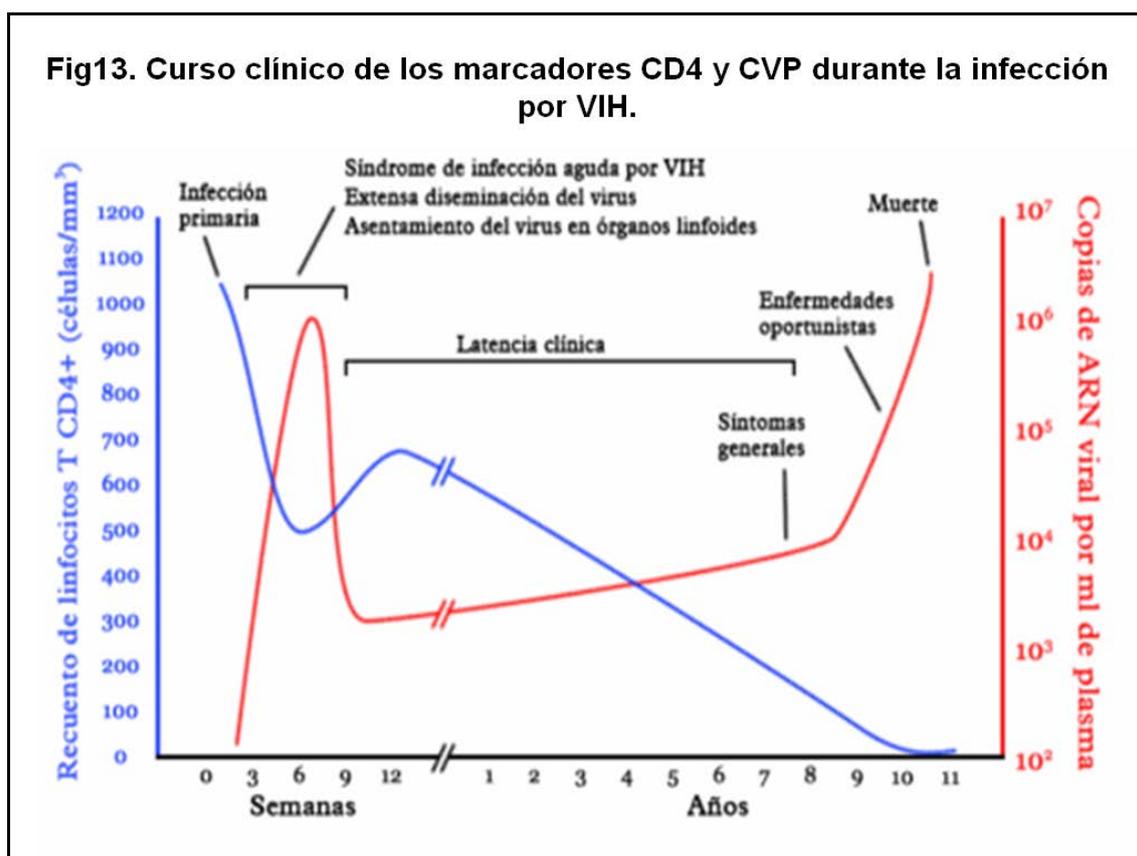
**Categoría B:** (procesos no incluidos en la categoría C): angiomatosis bacilar, candidiasis oral recidivante (muguet), candidiasis vulvovaginal persistente con pobre respuesta a tratamientos, displasia cervical leve-moderada o carcinoma "in situ", síntomas constitucionales: fiebre o diarrea inexplicada de > 1 mes evolución, leucoplasia vellosa oral, herpes zoster (> 1 episodio o afectación extensa > 1 dermatomo), púrpura trombocitopénica idiopática, listeriosis, enfermedad pélvica inflamatoria, neuropatía periférica.

**Categoría C** (complicaciones definitorias de sida): candidiasis traqueal, bronquial, pulmonar o esofágica, carcinoma de cervix invasivo\*, coccidiomicosis diseminada, histoplasmosis diseminada, criptococosis diseminada y meníngea, neumonía por *Pneumocystis carinii*. (PCP) (actualmente *Pneumocystis jirovecii*), criptosporidiasis (diarrea > 1 mes), toxoplasmosis cerebral/pulmonar, isosporidiasis crónica, neumonía bacteriana recurrente\*, sepsis recurrente por *Salmonella entérica* no typhi, tuberculosis pulmonar\*, extrapulmonar y diseminada, infección diseminada o extrapulmonar por *Mycobacterium avium* o *M. kansasii*, infección diseminada o extrapulmonar por otras micobacterias, encefalopatía por vih, retinitis-encefalitis o infección diseminada por citomagalovirus, leucoencefalopatía multifocal progresiva (virus JC), síndrome caquectizante ("wasting syndrome"), Sarcoma de Kaposi, linfoma de Burkitt o equivalente, linfoma inmunoblástico o equivalente, linfoma cerebral primario.

\* Categorías clínicas, incorporadas a la nueva definición de sida en 1993, y aceptadas por la OMS para Europa.

Desde la entrada del virus en el organismo se pueden definir diferentes fases que no siempre son identificadas clínicamente: la fase aguda (síndrome retroviral agudo), la fase crónica (infección asintomática e infección con sintomatología precoz) y la fase final, desde la presencia de una enfermedad diagnóstica de SIDA.

La fase aguda se caracteriza por presentar una carga viral muy alta y una supresión severa de los CD4+ del huésped. Posteriormente (fase crónica) se produce una disminución de la carga viral, estabilizándose aproximadamente a los 6-12 meses. Y por último, en la fase final, existe una caída de los CD4+ a gran velocidad junto con un ascenso progresivo de la carga viral, apareciendo infecciones oportunistas (IO) y neoplasias que termina en la muerte del individuo[55, 56].



La progresión de la enfermedad tiene una gran variabilidad[55]. Sin tratamiento, la media de supervivencia es de 9 meses y la mayoría de los afectados mueren

en 2 años[57, 58]. Estudios retrospectivos de la era Pre-TARGA permiten establecer tres grupos de pacientes en función de su progresión de VIH a SIDA: progresores lentos (5-10%): aquéllos que no presentan alteración de la inmunidad después de > 10 años de enfermedad; progresores típicos (80-90%) aquéllos que progresan a partir de los 5 años con una mediana de desarrollo de SIDA de 10 años y progresores rápidos (5-10%) aquéllos pacientes que desarrollan SIDA entre 1-5 años desde la infección[59, 60].

El número de CD4+ es el determinante fundamental de progresión a SIDA[61-63], siendo menor la influencia de la carga viral. A menor número de CD4 y mayor carga viral, mayor velocidad de progresión. Hay otros factores que influyen en una progresión rápida como son: la edad[64] y distintos patrones de histocompatibilidad (HLA B35, Cw4) en relación con el huésped; las cepas virales productoras de sincitios, la variación antigénica del VIH, los correceptores CCR2 y polimorfismos del CCR5[65] y la atenuación viral del propio virus así como la coinfección con el VHC y con el VIH-2[66]. Igualmente, una cifra de leucocitos totales <4000/mm<sup>3</sup>; linfocitos totales <1000/mm<sup>3</sup>; Hematocrito < 40%; y bajo porcentaje de cifras de CD4 (<14%) son parámetros de laboratorio que predicen el desarrollo de SIDA. Por el contrario, el HLA B27 y B57 y cepas virales no productoras de sincitios son marcadores de progresión lenta.

El síndrome retroviral agudo, descrito en 1985[67], es la manifestación inicial del VIH en la mitad o en 2/3 de las personas recién infectadas, apareciendo entre una y seis semanas tras la infección. Es una enfermedad similar a la mononucleosis infecciosa que cursa con fiebre, linfadenopatías, malestar general, mialgias, faringitis no exudativa; ocasionalmente eritema maculopapular generalizado y hepatoesplenomegalia[68, 69]. Puede presentar leucopenia con linfocitosis con anticuerpos heterófilos negativos, elevación de transaminasas, trombopenia etc... Con menor frecuencia puede aparecer sintomatología neurológica (encefalitis, meningitis, Sd. Guillain Barré, neuropatía periférica) así como infecciones oportunistas debido al profundo deterioro inmunológico. La resolución de la clínica aparece a los 10-15 días y

en un porcentaje no desdeñable de casos pasa de forma desapercibida, sin ser diagnosticada[70].

Como se ha dicho con anterioridad, la fase aguda se caracteriza por una elevada carga viral hasta  $10^7$  copias de ARN del VIH por mililitro de plasma, produciéndose la diseminación del virus a los distintos tejidos con un mayor tropismo hacia el tejido linfático y el sistema nervioso central; y una disminución de la inmunidad celular, disminuyendo el número de CD4+ y aumentando el número de CD8+ hasta invertirse la relación de éstos en sangre, permaneciendo invertida hasta la resolución de la fase aguda[71]. La respuesta inmunitaria específica que se desencadena en 19-20 semanas hace que disminuya la carga viral plasmática hasta  $10^2$  estabilizándose a los 6-12 meses. Durante esta fase las técnicas utilizadas para el diagnóstico son la detección del antígeno p24 y las técnicas de biología molecular mediante PCR[72-74].

En los últimos años se ha planteado el inicio de tratamiento antirretroviral en la infección aguda para evitar la destrucción masiva de linfocitos CD4+ y así mantener la respuesta inmune específica frente al VIH. Sin embargo, por el momento, no se recomienda esta medida de actuación[75, 76].

La fase crónica de la enfermedad comienza tras la estabilización de la carga viral plasmática cuando aparecen fenómenos relacionados con la respuesta del huésped a la infección por el VIH: la linfadenopatía persistente generalizada, trombopenia asociada a VIH, patología psiquiátrica: trastornos adaptativos, cuadros de depresión, ansiedad etc. La duración de esta fase depende de la velocidad de progresión a SIDA del paciente determinada por los factores anteriormente descritos.

La fase final de la infección o SIDA es la presencia de un recuento celular de menos de 200 CD4+/ $\mu$ L, un aumento de la replicación viral, una disminución de la respuesta citotóxica específica frente al VIH y como consecuencia de todo ello, el desarrollo de infecciones oportunistas, neoplasias y el síndrome de emaciación llegando al fallecimiento del individuo.

### 3.1. IMPACTO DEL TARGA EN LA HISTORIA NATURAL.

La introducción primero de la profilaxis del *Pneumocystis carinii* [77, 78] así como la introducción de la terapia antirretroviral[79, 80] modificaron la evolución de la infección por VIH aumentando en un año la supervivencia. Sin embargo la introducción del tratamiento antirretroviral combinado y la aparición de los inhibidores de la proteasa en 1995-1996 han sido los que marcaron un antes y un después en la historia natural de la enfermedad[15, 81-84].

Estudios de los CDC y de EuroSida han demostrado la disminución de prácticamente todas la enfermedades definitorias de SIDA salvo el cáncer de cuello de útero y los linfomas no Hodgkin así como un aumento claro de la supervivencia[85] desde la era TARGA. Este hecho hace que las causas más frecuentes de mortalidad en las personas con SIDA ya no sean las infecciones oportunistas sino enfermedades crónicas[86-88] como hepatopatía crónica: viral, enólica etc; neoplasias no definitorias de SIDA, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad coronaria, septicemia etc., similares a las que aparecen en la población general.

La introducción del TARGA ha sido también responsable de la aparición de formas clínicas atípicas o reacciones inflamatorias inusuales denominados *síndromes de reconstitución inmune* [89, 90], como consecuencia de la reconstitución del estado inmunológico.

Desde el desarrollo del primer análogo de nucleósidos hasta nuestros días han cambiado las perspectivas de la enfermedad y han aumentado los objetivos que se pide al tratamiento. Inicialmente fue un salto de gigantes el descubrimiento de un tratamiento capaz de frenar la evolución de la enfermedad. Posteriormente la efectividad del TARGA, hizo posible que se aunaran esfuerzos en la disminución de los efectos secundarios del tratamiento a corto y largo plazo, muchos de ellos estigmatizantes (lipodistrofia y lipoatrofia, hiperbilirrubinemia) y causantes de una importante disminución en la calidad de vida (diarrea, astenia, sueños vívidos, fiebre) así como en la disminución del número de pastillas necesarias para un correcto tratamiento. Así, fueron

apareciendo fármacos con la misma efectividad, menos efectos secundarios y menor número de pastillas, llegando hasta nuestros días en los que una única pastilla puede ser suficiente para el tratamiento del VIH, algo impensable a finales de los noventa.

Por otro lado el estudio del virus ha hecho posible el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas y con ellas el desarrollo de una nueva armamentística farmacéutica: inhibidores de la entrada, inhibidores de la fusión, inhibidores de la integrasa.

Todos estos avances han hecho que se hayan modificado los criterios de tratamiento. En las guías terapéuticas de distintas sociedades científicas (IDSA[91], EuroSIDA[92] y las guías españolas desde el Plan Nacional de Sida y Gesida) [93-95] es ciertamente novedoso cómo se tiende a adelantar el comienzo del tratamiento proponiendo tratar a pacientes con una inmunosupresión moderada (entre 500 y 350 CD4+) con otras comorbilidades asociadas o con elevada carga viral e incluso en casos seleccionados a pacientes con una inmunidad conservada (>500 CD4+)[94, 95]. El inicio del tratamiento del VIH debe ser una decisión consensuada ya que se trata de una terapia de por vida, quedando ya atrás, los tiempos en los que se pensó que se podían realizar interrupciones supervisadas del tratamiento y por tanto implica una carrera de fondo para el paciente.



## **4. DIAGNÓSTICO TARDÍO DE LA INFECCION POR VIH.**

### **4.1. PROBLEMA ACTUAL.**

Actualmente existe un porcentaje no desdeñable de personas que se diagnostican tarde de la infección por VIH. Este hecho es, desde el punto de vista clínico y desde el de salud pública, un problema que genera gran preocupación y al que hay que dar solución.

El armamentario terapéutico actual y la tendencia a adelantar el momento del tratamiento, hace más grave que el diagnóstico del VIH no se haga de forma precoz ya que el diagnóstico tardío se traduce en la pérdida de oportunidades para un inicio a tiempo del tratamiento antirretroviral con una monitorización inmunológica y virológica adecuadas que disminuya la probabilidad de desarrollar sida y morir y la pérdida de oportunidades para realizar una prevención sanitaria adecuada que evite la propagación de la enfermedad . Finalmente, el diagnóstico tardío se relaciona con un mayor coste de recursos médicos y de tratamiento respecto al diagnóstico precoz.

### **4.2. DEFINICIÓN DE DIAGNÓSTICO TARDÍO.**

La falta de consenso respecto a la definición de diagnóstico tardío es el primer problema que aparece en el abordaje de este tema. En distintos estudios se han elegido diferentes definiciones haciendo difícil la comparación conjunta de éstos. Algunas definiciones emplean el estado inmunológico en el momento del diagnóstico, mediante el número de CD4+, considerando cifras de menos de 350 células/ $\mu$ L[96] ó menos de 200 células/ $\mu$ L[97], [98] o menos de 50 células/ $\mu$ L[99, 100] como la cifra dintel a partir de la cual se considera el diagnóstico tardío. Otras, se basan en categorías clínicas, siendo el diagnóstico tardío cuando el paciente es diagnosticado a la vez de infección por VIH y de un evento definitorio de SIDA, o cuando éste aparece a los seis o doce meses del diagnóstico. Y, por último, hay definiciones que utilizan una combinación de las características clínicas e inmunológicas en el momento del diagnóstico.

En la tabla 2A y 2B que se presenta a continuación se pueden ver las diferentes definiciones empleadas en estudios realizados en diferentes países.

**Tabla 2. Definiciones ende Diagnóstico Tardío[98-105]**

**A) En función del estadio inmunológico.**

Número de CD4+ (células/microL)	País / Año
CD4 < 350	Inglaterra / 2000.
CD4 < 200	Reino Unido / 2000, 2005, 2006. Francia / 2006, 2007. Italia / 2004, 2008. España 2011.
CD4 < 50	<b>España / 2005, 2009.</b> Reino Unido 2004.

**B) En función del tiempo hasta el diagnóstico de sida.**

Tiempo hasta el diagnóstico de un evento definitorio de SIDA	País, Año
< 1 año	Estudio europeo, 2006. <b>España, 2009.</b>
< 6 meses	Inglaterra, 2006. Francia, 1998. Italia, 2005.
< 3 meses	Suiza, 2005. Inglaterra, 2000. Francia, 2004, 2007. Italia, 2008. Polonia, 2006.
< 8 semanas	<b>España, 2002.</b> Dinamarca, 2005
< 1 mes	Inglaterra, 2001 Italia, 2003
En el diagnóstico	Polonia, 2006 Inglaterra, 2006 Francia, 2007.

En consecuencia, se hace necesario establecer un consenso en la definición aceptada por el mundo científico, para poder comparar los datos obtenidos con la mayor fiabilidad. En Marzo 2010, se propuso desde la universidad de Londres, una definición posible que establecías dos definiciones: la presentación tardía definida como la presentación con cifras de CD4 menores a las que aconsejan las guías para el inicio de TARGA (<350 CD4/ $\mu$ L) y como presentación con enfermedad avanzada a aquélla en la que el número de CD4 están por debajo de 200/ $\mu$ L o presentan SIDA. En Junio de 2011, tras una reunión de expertos de toda Europa realizada en Roma, se publicó una

definición consensuada que establecía como presentación tardía aquellas personas que llegaban al diagnóstico con un recuento de CD4 de menos de  $<350 \text{ cel}/\mu\text{L}$  o con una enfermedad definitoria de SIDA independientemente del número de CD4 y enfermedad avanzada a aquellos con  $< 200 \text{ CD4}/\mu\text{L}$  o un evento Sida independientemente del estado inmunológico.

Otro problema importante que se ha identificado a la hora de medir el diagnóstico tardío es la ausencia de información sobre el nivel de CD4 en el momento del diagnóstico de infección por VIH en muchos países de la Unión Europea. España es junto con Eslovenia los países que tienen mejor cumplimentada dicha variable en sus bases de datos.

#### **4.3. PREVALENCIA.**

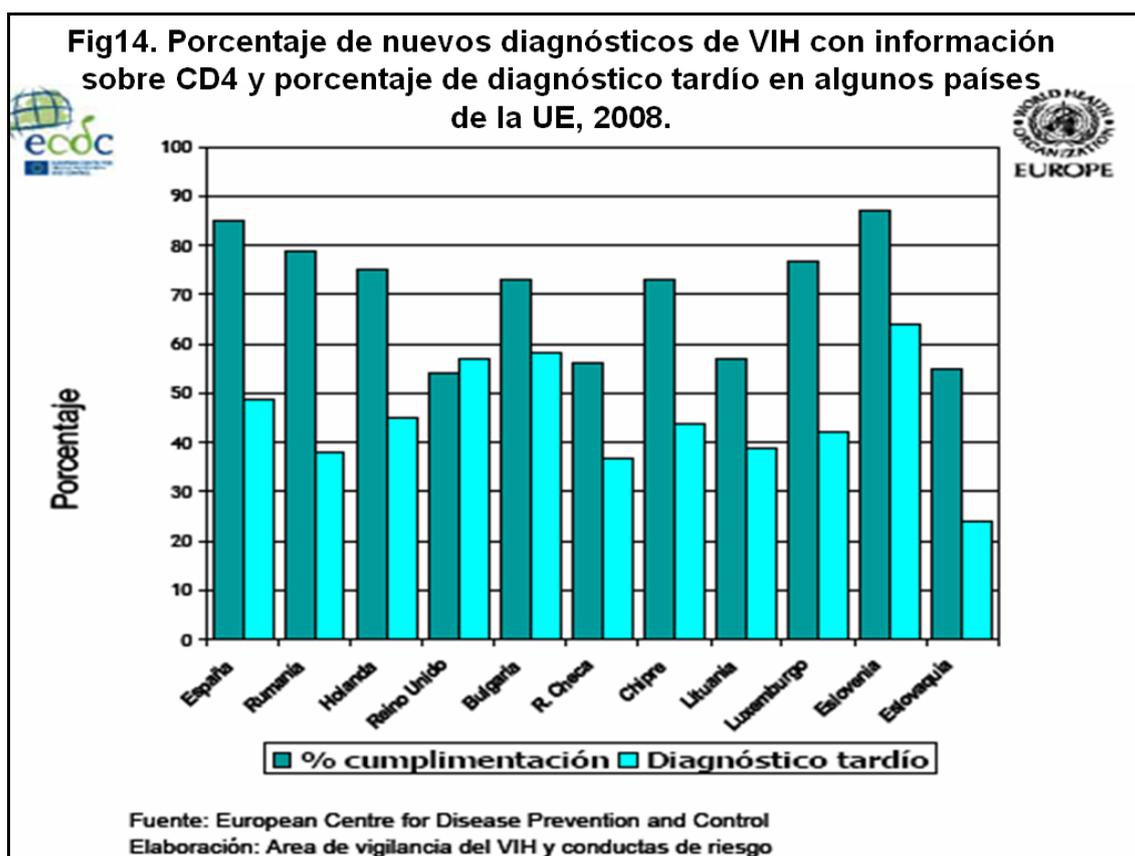
Como hemos dicho anteriormente, el hecho de que la infección por VIH sea una enfermedad que puede dar manifestaciones clínicas tardías y la falta de consciencia de estar en riesgo de determinados sectores de la población, hace que muchos pacientes sean diagnosticados dentro de la infección crónica[101, 106, 107] y un porcentaje de éstos no se diagnostiquen hasta que han progresado a SIDA.

La prevalencia de los diagnósticos tardíos que se muestra en la siguiente tabla (Tabla3), varía en los diferentes países[98-105] pero estas variaciones están sesgadas por las diferentes definiciones de diagnóstico tardío utilizadas y la diferencia en cuanto a los periodos de tiempo estudiados.

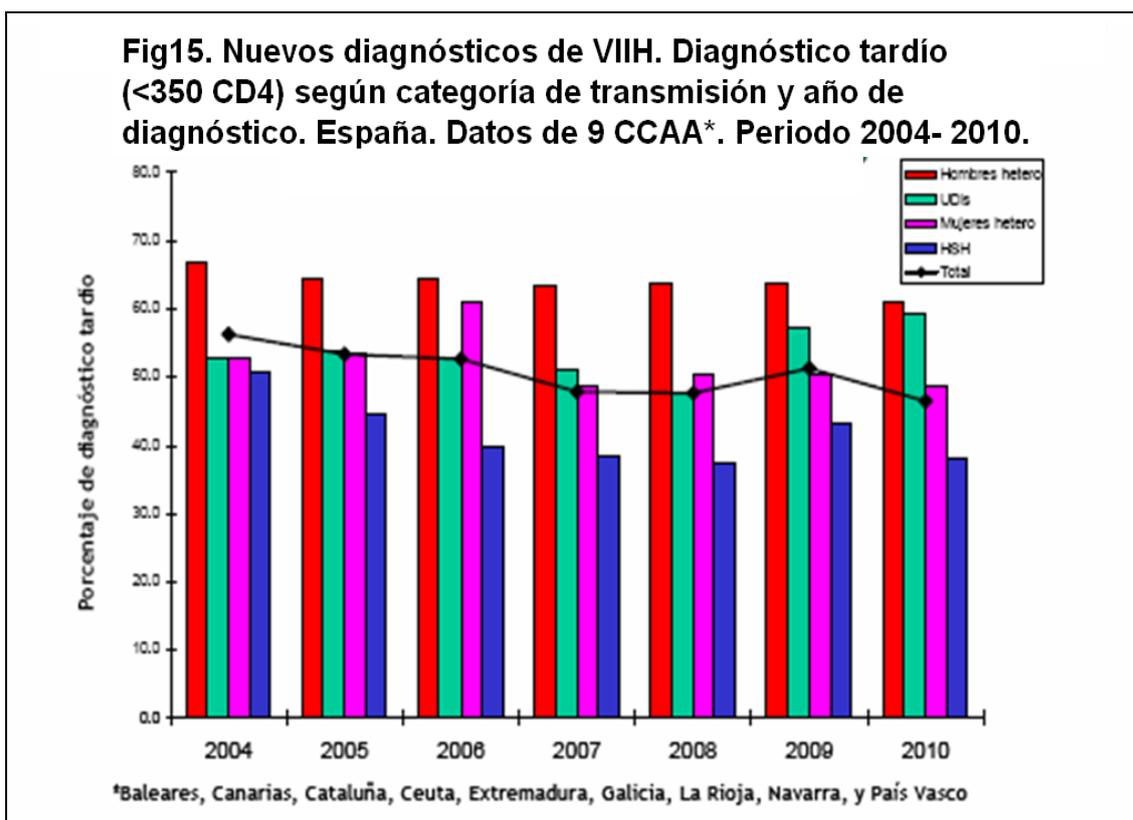
**Tabla3. Prevalencia del Diagnóstico Tardío en los distintos países [98, 101].**

País	Año del estudio	N	Definición	%
España[102, 108]	1994–2000	30.778	SIDA < 1 mes	28%
	2004-2006	2.564	SIDA ó CD4 < 200 células/μL en < 1 año	37,3%
	2003-2007	4.798	CD4 < 200 células/ μL	37,3%
Francia[103]	1996–2006	6805	CD4 < 200 células/ μL ó SIDA < 1 año	30%
	1997-2002	18.721	CD4 < 200 células/ μL ó SIDA en el momento del diagnóstico	35,7%
Croacia[99, 104]	2004–2006	161	CD4 < 200 células/ μL /μL, SIDA en el diagnóstico, no seroconversión en 5 años	28% en MSM, 59% en heterosexuales
Reino Unido[105, 109]	1996–2002	719	CD4 < 50 células/ μL	15%
	2003	977	CD4 < 200 células/ μL	33%
Italia[100]	1997–1998, 1992 – 2006	968 844	CD4 < 200 células/ μL, AIDS	39%
Suiza[110]	1998–2007	1.915	CD4 < 200 células/ μL	31%
Vietnam[111]	2004-2005	204	CD4 < 200 células/ μL	58,3%
Australia[107]	1994-2006	2.779	CD4 < 200 células/ μL o SIDA en < 3 meses de dx.	22,6%
EEUU[12]	2000-2007		SIDA < 3 meses del dx.	31%
Canadá[112]	1996-2001	241	CD4 < 200 células/ μL	39%

Según datos del centro europeo de prevención y de control de enfermedades, la prevalencia del diagnóstico tardío según la definición consensuada en Marzo 2011 se encuentra entre el 24-64% (Datos de aquellos países que disponían de información necesaria para establecer la definición actualmente en al menos el 50% de los nuevos diagnósticos de VIH (Fig14)[101]).



En España la prevalencia de diagnóstico tardío ha aumentado en un 10% en los últimos años, siendo un 28% en el 2002[98] frente a un 37,3%[49] en el 2009. Este hecho debe alertarnos de la necesidad de la implantación de medidas sanitarias dirigidas a conseguir un diagnóstico precoz del VIH. En un estudio de los factores asociados al retraso diagnóstico en nuevos diagnósticos de VIH en 12 CCAA se determinó que la probabilidad de diagnóstico tardío fue mayor en los diagnosticados en los años 2003 (OR:1,4; IC95%:1,2-1,7), 2004 (OR:1,3; IC95%:1,1-1,6) y 2005 (OR:1,3; IC95%:1,1-1,5) frente a los diagnosticados en 2008 (10). Sin embargo, al observar la tendencia del diagnóstico tardío según mecanismo de transmisión del VIH en el periodo 2004-2009, se constata un descenso del mismo en HSH mientras que en el resto de pacientes la tendencia es estable (Figura 15)[101, 108].



#### 4.4. FACTORES ASOCIADOS.

En los diferentes estudios publicados en la literatura, se han establecido una serie de grupos con una mayor susceptibilidad para presentar un diagnóstico tardío que son: ser hombre, mayor y heterosexual, tener un nivel sociocultural bajo[97, 101, 108, 113] y ser inmigrante[105]. La asociación con el nivel sociocultural bajo no fue demostrada de forma estadísticamente significativa inicialmente pero en los últimos estudios publicados por Girardi et al[98], Sobrino et al[98] y por el Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) sí parece existir dicha relación. En el estudio del grupo español, el riesgo de un diagnóstico tardío era el mismo en el de extranjeros que en el de nacionales[98].

Los grupos de mujeres y los de homosexuales se diagnostican habitualmente de una forma más precoz. Los protocolos habituales que se realizan a toda

mujer embarazada y la percepción de peligro del propio individuo de poder estar en riesgo de padecer esta enfermedad, en el caso de los homosexuales hacen que en estos dos grupos la prueba del VIH se haga de una forma rutinaria.

El mayor riesgo de diagnóstico tardío se encuentra en las formas de transmisión infrecuentes como son. transfusiones, tatuajes etc [98] por la falta de conciencia del potencial riesgo.

En la serie del grupo español publicada a principios del 2009, se observó la existencia de una relación entre el aumento de la edad en los hombres con el riesgo del diagnóstico tardío, hecho que no ocurría en el grupo de mujeres, probablemente debido a la existencia de programas de screening de VIH durante el embarazo[102].

En un estudio llevado a cabo en Francia[98, 101, 105, 108, 109], además de los factores de riesgo ya conocidos, se observó un mayor riesgo en aquéllos que presentaban coinfección VHC y VHB y un estado civil de pareja estable con niños.

En la siguiente tabla (Tabla 4) podemos observar los porcentajes de riesgo en diferentes grupos en los diferentes estudios publicados[114, 115].

**Tabla 4. Factores de riesgo de diagnóstico tardío.**

Factores de Riesgo	Reino Unido Encuesta Nacional	Francia Encuesta Nacional	Italia Centros de Módena (2004)	Italia Centros de Módena (2008)	España Encuesta Nacional (2002)	España Cohorte española (2009)
	CD4 < 200 cél/μL en lo próximos 3 meses del diagnóstico	SIDA ó CD4 < 200 cels/μL en la inclusión	SIDA ó CD4 < 200 cels/μL en la inclusión	SIDA ó CD4 < 200 cels/μL < 3meses del diagnóstico	SIDA < 1 mes del diagnóstico	SIDA ó CD4 <200 en < 1 año del diagnóstico
EDAD (%: años)	—	52.1% > 60	56.3% > 50		62.0% > 45	50,3% > 40
Inmigrantes	—	35.4% de las mujeres, 47.2% de los hombres	34.5% del total	24,6%	68.7%	33,5 % (31% desconocido)
UDVP	30%	38.7%	33.1%	22,6%	17.6%	45,7%
Varones	64%	—	73,1%	68,5%	68%	36,6%

#### 4.5. PRESENTACIÓN CLÍNICA.

Los pacientes con diagnóstico tardío de infección por VIH se presentan con historia de enfermedades de transmisión sexual e infecciones oportunistas previas, síntomas asociados al VIH, como pérdida de peso, diarrea, fatiga crónica, y enfermedades concomitantes: coinfección por virus de la hepatitis C y o de la hepatitis B, enfermedades psiquiátricas y abuso de sustancias[116].

Es frecuente la presentación con más de un evento definitorio de SIDA. En el estudio ACTG A5164 el 33% de los pacientes con diagnóstico tardío tenían múltiples infecciones oportunistas. Las tasas de infecciones oportunistas fueron PCP (63%), tuberculosis (12%), criptococosis / histoplasmosis (16%), toxoplasmosis (5%), enfermedad por CMV (2%) y enfermedad diseminada por MAC (2%)[102]. Según datos del estudio de Delpierre[117], ya observados por Gayet-Ageron[102], la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) es la infección oportunista más frecuente (24%), seguida por la tuberculosis (18%).

También en este estudio se observó que la PCP permanecía estable, existiendo un aumento progresivo a lo largo de los años de la tuberculosis.

Por otra parte, la presentación clínica con un linfoma u otro evento definitorio de Sida fue más frecuente sorprendentemente entre los pacientes con un diagnóstico no tardío[118].

#### **4.6. CONSECUENCIAS MÉDICAS, SOCIALES y ECONÓMICAS.**

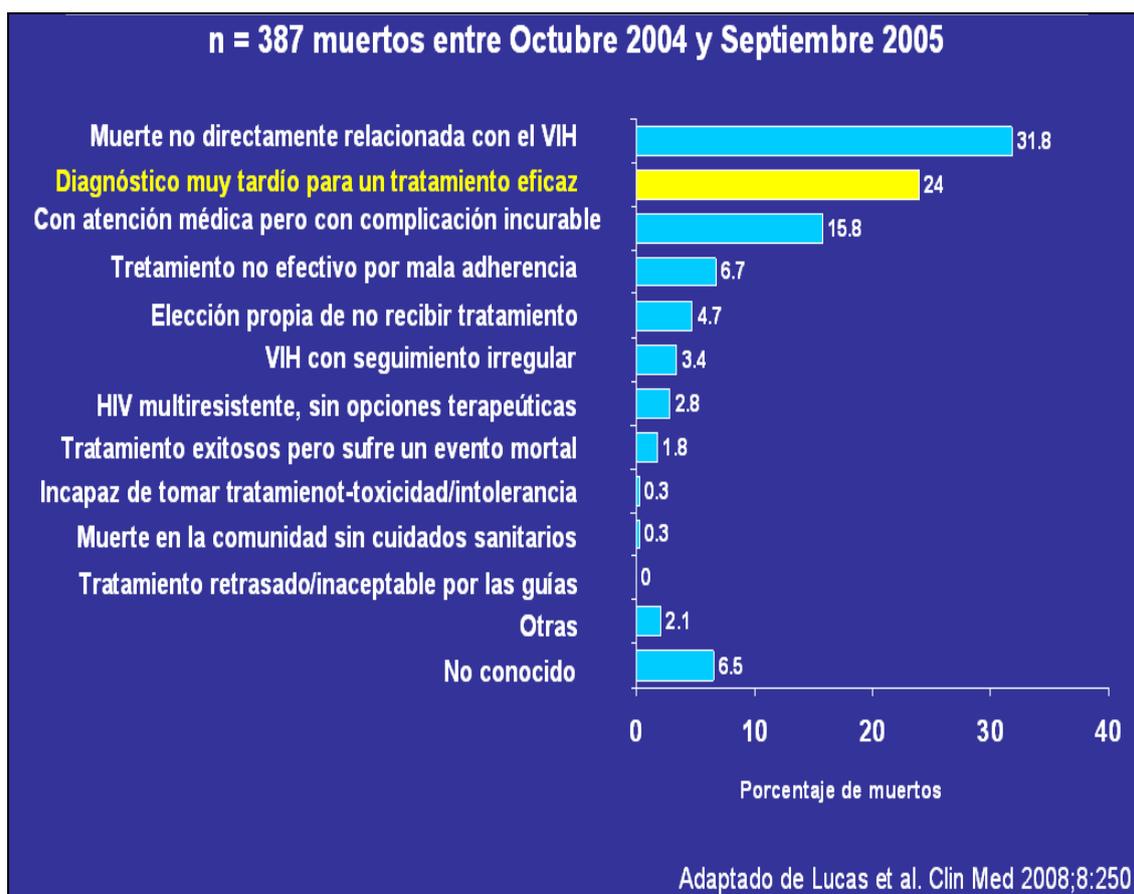
El diagnóstico tardío tiene una serie de consecuencias tanto clínicas como económicas y de prevención para la comunidad.

##### **a) CONSECUENCIAS MÉDICAS.**

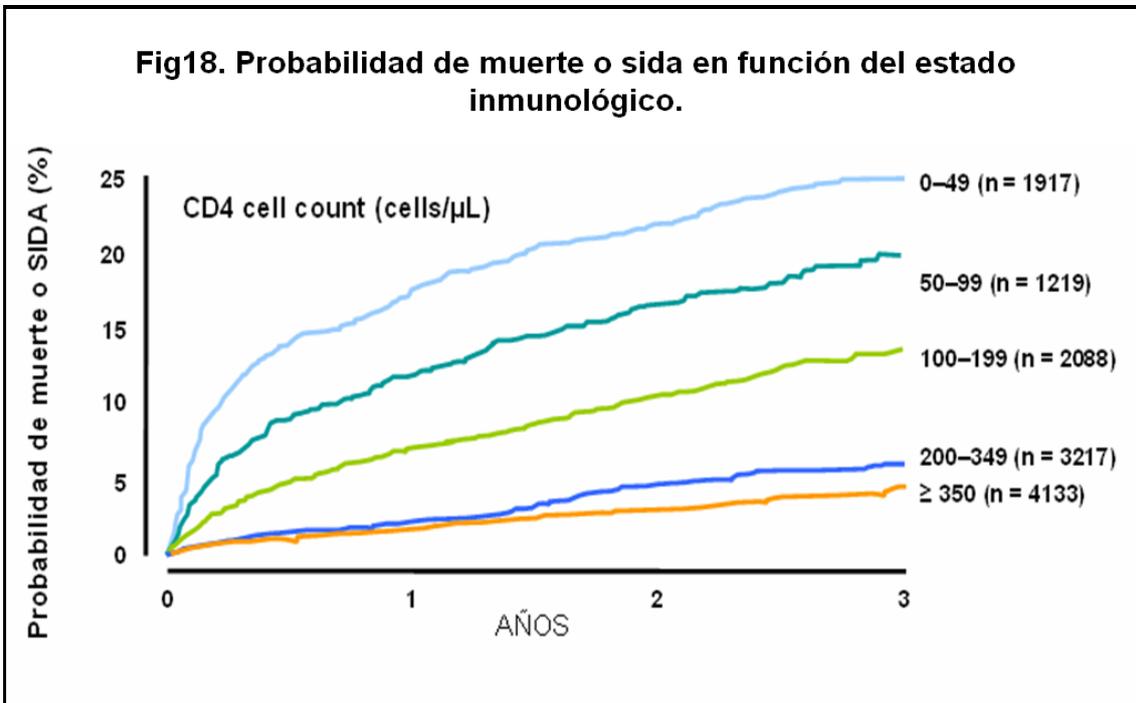
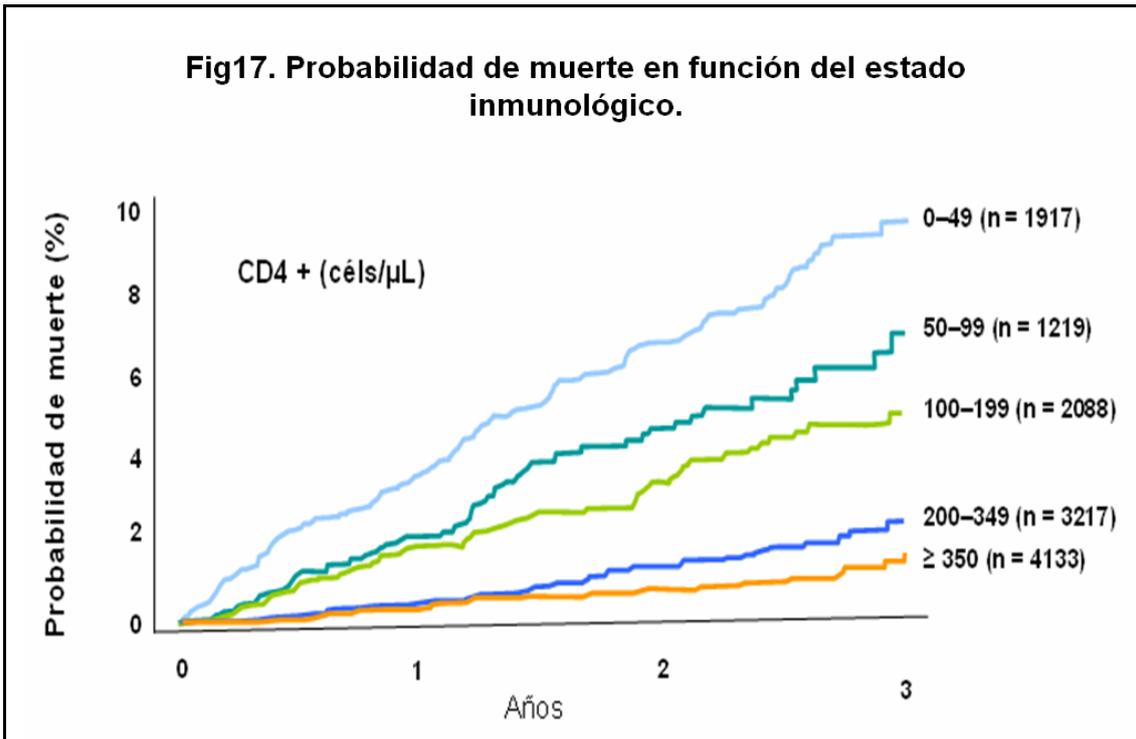
La revisión realizada por Lucas y col en Reino Unido en el período 2004-2005, demostró que el diagnóstico tardío de la infección por el VIH era un factor potencialmente remediable, implicado en un 24% de las muertes por cualquier causa y hasta en un 35,2% si se excluían las muertes no relacionadas con el VIH[97, 100, 103, 108, 109]. Este hecho se ha ido confirmando en los diversos estudios realizados en diferentes países [97, 98, 119] (Fig16). En los estudios comparativos de mortalidad entre pacientes diagnosticados precozmente y aquéllos con diagnóstico tardío, ha quedado demostrado que el diagnóstico precoz reduciría la mortalidad de forma significativa[120].

El diagnóstico tardío se relaciona igualmente con un aumento de eventos SIDA así como de enfermedades no relacionadas con el SIDA como enfermedades cardiovasculares, fracaso renal, pancreatitis, hepatopatías e infartos cerebrales, demostrado en las cohortes EuroSida y CASCADE[118].

Fig16. Escenarios que conducen a la muerte en los pacientes VIH[121, 122]



Como es sabido, el grado de inmunodepresión juega un papel fundamental en el pronóstico de estos enfermos, estando íntimamente relacionados el número de CD4 con el desarrollo de Sida y con una menor esperanza de vida<sup>122</sup>, como se muestra a continuación[121, 123] (Fig 17 y 18).



Respecto a la respuesta al tratamiento es un hecho constatado que la respuesta inmunológica al tratamiento antirretroviral es peor cuanto menor sea el número de CD4+ al inicio[124], siendo muy difícil recuperar la inmunidad si los CD4+ al inicio del tratamiento están por debajo de 350 células/ $\mu$ L [121]. En el metaanálisis realizado en Europa y América del Norte donde se reclutaron 12.574 pacientes (13 estudios prospectivos), la presencia de cifras bajas de CD4 fue un predictor independiente de una peor respuesta al tratamiento[125].

Los pacientes que inician el TARGA con un menor número de CD4 tardan más en recuperar la inmunidad, estando durante más tiempo en riesgo de sufrir eventos defensorios de SIDA. En un estudio estadounidense se concluyó que en un seguimiento de tres años tras el comienzo con el TARGA, los pacientes con un recuento basal de células CD4 > 350 células /  $\mu$ L se acercaron a los de las personas de referencia no infectados, mientras que aquellos pacientes con CD4 <350 células /  $\mu$ L en general no recuperaron la inmunidad normal, siendo mayor la diferencia si éstos estaban por debajo de 200 células /  $\mu$ L.[126, 127] Otros estudios por el contrario, sugieren que la recuperación inmunológica de los pacientes con un nadir muy bajo, es similar a la de aquellos que comienzan el tratamiento con mejores niveles y que sólo se diferencian en el tiempo necesario para ello[98].

En el estudio de Sobrino et al, un resultado inesperado fue la inexistencia de diferencias estadísticamente significativas en la respuesta virológica e inmunológica al TARGA entre pacientes diagnosticados de forma tardío y aquellos con un diagnóstico precoz, siendo en ambos buena. La posible explicación es que el tiempo de seguimiento sólo fue de 6 meses y probablemente estas diferencias se habrían visto si el seguimiento hubiera sido mayor[128].

Por otro lado, este tipo de pacientes tienden a ser serodiscordantes[129], llegando a presentar carga viral indetectable con inmunosupresión severa.

El riesgo de efectos secundarios de los fármacos ARV parecen tener mayor prevalencia en aquellos pacientes que tienen CD4+ bajos, como son la lipodistrofia[130], la pancreatitis[131] y la neuropatía relacionada con la

didanosina[132], la anemia de la zidovudina[130, 131, 133], la diarrea del lopinavir etc, haciendo más difícil la adherencia al tratamiento. Estudios diseñados para examinar la asociación entre efectos secundarios y terapia antirretroviral han encontrado frecuentemente 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 [134-136].

## **b) CONSECUENCIAS SOCIALES.**

La presentación tardía es responsable de muchas de las nuevas infecciones por VIH. Diversos estudios han demostrado que el diagnóstico de VIH provoca en un porcentaje de los afectados, cambios en sus comportamientos sexuales (utilización de condón, disminución del número de parejas sexuales) y de prevención (disminución del uso de ketamina, participación en programas de intercambio de jeringuillas, dejar la prostitución) que reducen el riesgo de transmisión a personas VIH negativas[135]. Igualmente el inicio de la terapia antirretroviral que conlleva la disminución de los niveles de RNA del VIH, disminuye el riesgo de transmisión al existir menor carga viral en sangre, en semen, en fluidos vaginales etc...

Según datos estadounidenses, la tasa de transmisión de pacientes que conocían su estado de VIH positivos (2%) es tres veces y medio menor que la de aquéllos desconocedores de su enfermedad (6,9%)[137]. Los datos de este informe de vigilancia hablan de 1.000.000 de personas infectadas por el VIH y aproximadamente 32.000 nuevas transmisiones sexuales de VIH cada año, de las cuales un 54% proceden de personas infectadas por VIH que desconocen su estado.

En España se estima que en torno al 30% de las personas infectadas con VIH lo desconocen. En un estudio anónimo y no relacionado, que se llevó a cabo entre 1998-2000 en personas que solicitaron asistencia en centros de infecciones de transmisión sexual (ITS), se encontró que el 38% de todas las personas infectadas por el VIH desconocían su situación[138]. En otro trabajo realizado posteriormente se ha observado que, entre los casos de sífilis infecciosa y gonococia diagnosticados entre julio de 2005 y diciembre de 2008

en 15 centros de ITS e instituciones penitenciarias, el 11% estaban co-infectados con VIH y, de estos, el 34% desconocía su estado respecto a la infección[27].

El hallazgo observacional de que el aumento en la carga viral produce un aumento en el riesgo de transmisión[104] y la evidencia de que las personas diagnosticadas de forma tardía tienden a tener una elevada carga viral[99, 139, 140] hace que el riesgo de la transmisión en pacientes desconocedores de su enfermedad sea mayor.

Todo esto hace que la propagación del VIH desde personas no conocedoras de su enfermedad sea impredecible e incontrolable. Por otro lado, la utilización de la píldora del día siguiente así como una disminución en la edad de comienzo de las relaciones sexuales hace probable que esta situación se vea agravada. Evidentemente el diagnóstico precoz del VIH disminuiría en gran medida este problema.

### **c) CONSECUENCIAS ECONÓMICAS.**

El **impacto económico** del diagnóstico tardío es importante debido a la mayor utilización de los recursos sanitarios disponibles[139, 140] necesarios para este tipo de pacientes al presentar un aumento de la morbilidad y un aumento del número de eventos definitorios de SIDA que se evitaría con el diagnóstico precoz. No se disponen de datos en cuanto al impacto económico del diagnóstico tardío en Europa en el momento actual.

Un estudio canadiense publicado en el 2004 y 2008 encontró que el coste medio anual del cuidado y tratamiento de pacientes diagnosticados de VIH con cifras de CD4 inferiores a 200 /  $\mu$ L en el año tras el diagnóstico de VIH, fue al menos dos veces mayor que en aquéllos diagnosticados con cifras mayores[141, 142], debido a un aumento en el número de ingresos hospitalarios y al coste del tratamiento antirretroviral, en muchas ocasiones inadecuado inicialmente. Estos datos ponen de manifiesto los beneficios económicos que se obtendrían del screening del VIH en los pacientes

infectados antes de una caída de los CD4 significativa. En un estudio realizado en EEUU, que investigaba el coste efectividad del screening de VIH en el personal sanitario en la era de la TARGA, observó que presentaba un coste efectividad similar a otros programas de screening e intervenciones médicas universalmente aceptadas, a pesar de que la prevalencia de VIH en este grupo de población era baja[143].

Aunque faltan estudios, probablemente exista una relación directa entre el aumento de los costes y el diagnóstico tardío.

#### **4.7. MANEJO DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS TARDÍAMENTE.**

El manejo de los pacientes que se diagnostican de forma tardía sigue las mismas recomendaciones que el resto de los pacientes a pesar de sus datos diferenciales. Algunos expertos en la materia abogan por la necesidad de introducir en las guías de tratamiento un apartado específico para este grupo de pacientes.

Es evidente que antes de iniciar el tratamiento hay determinados aspectos que deben ser considerados en cualquier caso. En primer lugar, el estudio de resistencias del VIH. La transmisión de un virus resistente a determinados fármacos ocurre en un 5% a un 25% de los pacientes y afecta fundamentalmente a los no análogos de nucleósidos por su baja barrera genética[116]. Un segundo aspecto es el estudio de posibles enfermedades concomitantes, como son el VHC, VHB y fundamentalmente la presencia de enfermedades oportunistas en este grupo de pacientes. Por último, un tercer aspecto a tener en cuenta es la presencia de trastornos psiquiátricos, el uso activo de drogas, la situación socioeconómica del paciente etc. que van a determinar de una forma aproximada la adhesión al tratamiento.

De forma distintiva, en el grupo de pacientes diagnosticados de una forma tardía el primer problema al que nos enfrentamos es que habitualmente el diagnóstico de SIDA se hace en el contexto de una o varias enfermedades oportunistas. Hasta hace unos años no existía un consenso sobre el momento

óptimo del inicio del tratamiento antirretroviral en el marco de infecciones oportunistas. Ha habido diferentes corrientes y en la actualidad tras distintos estudios como el ACTG 5164 [114] parece evidente que en casi todos los casos, la recomendación es que se comience el tratamiento antirretroviral al mismo tiempo que el tratamiento específico de la infección oportunista, ya que ha demostrado una menor mortalidad en aquéllos que recibieron una terapia ART inmediatamente después del tratamiento específico aunque la respuesta inmunoviológica haya sido similar en ambos grupos[144]. Una excepción parece ser la criptococosis cerebral en la que se recomienda el tratamiento inicial de la infección y la introducción posterior del régimen antirretroviral para lograr una menor mortalidad[95, 145]. Este hecho parece haberse cuestionado, existiendo publicaciones que apoyan el manejo similar al resto de las infecciones oportunistas. En Febrero del 2011 se publicaron las recomendaciones de GESIDA de inicio de tratamiento antirretroviral cuando coexiste el diagnóstico de VIH con una infección oportunista[146].

Otra característica diferencial de los pacientes con DHD es su mayor comorbilidad, lo que implica tratamientos crónicos basales que pueden provocar interacciones medicamentosas con el TARGA así como contraindicar determinados fármacos en algunas enfermedades crónicas. En pacientes en quimioterapia, la didanosina y la zidovudina no deben usarse; el tenofovir se debe evitar en quimioterapias que produzcan hiperuricemia y daño tubular o en pacientes con insuficiencia renal crónica etc.

Por último el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) es de gran relevancia en el contexto de pacientes inmunodeprimidos, apareciendo en un 16,7% de pacientes con  $CD4 < 100$ <sup>110</sup> y hasta un 33% en aquéllos con  $CD4 < 30$ <sup>111</sup>.

## **5. IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ.**

En la actualidad existen políticas de diagnóstico precoz diferentes entre los distintos países. En el año 2007 se realizó un estudio en el que colaboraron 24 de 33 países de Europa mediante la realización de un cuestionario realizado por expertos en VIH que participaban en los institutos nacionales de salud pública, los Ministerios de Salud y de Defensa, identificados a través de la oficina regional de la OMS para Europa y de la Escuela de Medicina Tropical de Londres. De este estudio se concluyó la existencia de una gran diversidad de criterios en cuanto a las estrategias para conseguir un diagnóstico precoz, siendo diferente los grupos a los que se les ofertaba la prueba del VIH de forma rutinaria[147].

Los Centros de EE.UU. para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), junto con el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH / SIDA (ONUSIDA), recientemente han publicado nuevas directrices para las pruebas del VIH en centros de atención de salud, recomendando reducir la cantidad de asesoramiento que acompaña a la prueba del VIH y la eliminación del consentimiento informado individual, a favor de un enfoque que requiere que los clientes se nieguen activamente a la prueba del VIH después de una sesión de información previa a la prueba. Algunos países en consonancia con estas nuevas directrices emitidas por la sede mundial de la OMS, están promoviendo la realización de la prueba del VIH de rutina, salvo que el paciente se niegue de forma explícita a ello[148].

Según las guías de Reino Unido publicadas en el año 2008 el screening del VIH debe ser realizados de forma rutinaria a los donantes de sangre, los pacientes en diálisis, los donantes y los receptores de trasplante de órganos; debe ser recomendada 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 ETS, en todas las parejas sexuales de las personas VIH-positivas, en todos los HSH y

mujeres que han tenido contacto sexual con HSH, todos los UDVP y los individuos de los países con una prevalencia del VIH > 1% y sus parejas sexuales. Y por último los ensayos deben ser considerados en la práctica general y todos los ingresos médicos generales si la prevalencia local del VIH es mayor de 2/1000 pacientes[149].

El motivo por el cual un 40% de los diagnósticos de VIH se hace en pacientes con <200 células / mm CD4 o en pacientes que ya tienen el SIDA está influido por otros factores complejos de entender diferentes a la mejor o peor política sanitaria de los distintos gobiernos. Como ya se ha dicho previamente los heterosexuales, los inmigrantes y las personas mayores son grupos de riesgo para el diagnóstico tardío.

En el caso de las personas que vienen de África, sí que existe conciencia de la existencia del VIH pero no siempre se traduce en una comprensión del riesgo individual. La experiencia vivida en su país de origen hace que el diagnóstico del VIH sea una sentencia de muerte inmediata y se viva como una enfermedad estigmatizante al tratarse de una enfermedad de transmisión sexual. Junto con esto, el temor a ser marcados como VIH-positivos y que esto ponga en peligro su solicitud de residencia, la cultura, la barrera del idioma, la necesidad más inmediata de vivienda, empleo, la falta de información accesible sobre servicios de salud y la incertidumbre sobre el derecho a recibir tratamiento hace que acudan tarde a realizarse la prueba de VIH[150].

En el caso de los heterosexuales y de las personas mayores no se perciben ni son percibidos por el propio personal sanitario como grupos de riesgo, perdiendo oportunidades en su diagnóstico.

En una revisión de 17 estudios realizados en servicios de urgencias, en centro prenatales y otros centro médicos publicado en el año 2007 en EEUU, antes de que se establecieran las nuevas directrices de la OMS, se identificaron una serie de hechos que provocaban la falta de diagnóstico correcto por parte de los profesionales: la falta de tiempo, el proceso farragoso de consentimiento informado, la falta de conocimientos o de formación, la falta de aceptación de

los pacientes, los requisitos de orientación previa a la prueba, la competencia de otras prioridades etc[151].

Es muy importante que se establezcan programas de formación básica para aquéllos profesionales que sean el primer contacto de los pacientes con el sistema sanitario, en el caso de España, en la mayoría de los casos los médicos de familia[152].



## **II. JUSTIFICACIÓN DE NUESTRO TRABAJO Y OBJETIVOS.**



Entre los problemas epidemiológicos y asistenciales pendientes de resolver en relación con la infección por VIH, el diagnóstico tardío ocupa un lugar relevante tanto en los países occidentales como en países de escasos recursos. La importancia del problema ha hecho que organismos internacionales hayan convenido una definición de diagnóstico tardío que permite monitorizar su frecuencia y evaluar sus consecuencias. En la actualidad, se acepta como tardío el diagnóstico que se realiza cuando el recuento de linfocitos CD4+ es inferior a 350 células/  $\mu$ L o cuando coincide con un evento definitorio de SIDA. En ambas circunstancias, la eficacia del tratamiento antirretroviral disminuye y aumenta la mortalidad asociada a la infección por VIH.

Las consecuencias del diagnóstico tardío son bien conocidas. Además de las que afectan directamente al individuo (mayor morbimortalidad asociada, menor eficacia y mayor toxicidad del tratamiento antirretroviral), deben destacarse las que tiene para la sociedad en su conjunto. El desconocimiento de estar infectado por VIH se asocia con un mayor riesgo de transmisión de la enfermedad y es responsable de un número desproporcionado de nuevas infecciones. Además, datos preliminares han asociado el diagnóstico tardío con un mayor gasto sanitario que el que se produce cuando la infección por VIH es diagnosticada más precozmente.

Se establece, en consecuencia, la necesidad de evaluar el problema en nuestro medio y aportar información que pueda ser útil para mejorar la situación tanto en España como en otros países de características similares. Algunos datos preliminares han indicado que el problema numéricamente es preocupante, ya que afecta al 50% de los pacientes que se diagnostican con una nueva infección por VIH, y que se asocia con un aumento claro de la mortalidad. Solo el buen conocimiento de la realidad de este grave problema puede permitir la puesta en marcha de una mejor política social para el diagnóstico precoz y una disminución del número de pacientes diagnosticados de una forma tardía y por tanto, una menor propagación del virus.

El presente trabajo se concibe con los siguientes **objetivos**:

1. Determinar la prevalencia del diagnóstico tardío en pacientes infectados por VIH incluidos en una cohorte nacional.
2. Describir los factores de riesgo y las características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de los pacientes con diagnóstico tardío para la infección por VIH.
3. Evaluar las consecuencias médicas del diagnóstico tardío de la infección por VIH.
4. Evaluar las consecuencias económicas de los pacientes con diagnóstico tardío.
5. A la luz de los resultados previos, establecer la necesidad de evitar el diagnóstico tardío y proponer estrategias para evitarlo.

# **III. MATERIAL Y MÉTODOS.**

1. Diseño del estudio.
2. Población de estudio.
3. Periodo de estudio.
4. Definición de las variables.
5. Recogida de datos.
6. Análisis.



## **1. DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Estudio prospectivo de cohorte (Cohorte de Adultos Seropositivos de la Red de Investigación en SIDA, CoRIS).

## **2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.**

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes de la cohorte española CoRIS. La CoRIS es una actividad conjunta de la RIS, que incorpora los científicos de investigación básica, inmunólogos, virólogos, médicos clínicos, epidemiólogos y estadísticos. Se trata de una cohorte abierta, prospectiva y multi-céntrica de pacientes VIH-positivo que está vinculada a un biobanco (Biobanco de la Red de Investigación en SIDA, BBRIS). El proyecto ha sido aceptado por todos los Comités de Ética de los hospitales que forman parte del proyecto y todos los pacientes participantes han firmado un consentimiento informado[95].

Los criterios de inclusión para entrar en la CoRIS son:

- Ser mayor de 13 años de edad.
- No haber recibido previamente tratamiento antirretroviral.
- Inicio de los cuidados médicos al entrar en contacto con los hospitales participantes.

Los pacientes pertenecen a un total de 23 hospitales de 11 de las 17 Comunidades Autónomas de España. Los miembros de la cohorte se siguen de acuerdo a la rutina clínica de cada hospital, generalmente cada tres a seis meses. Los controles de calidad internos se realizan dos veces al año y hay una auditoría externa que cada año audita un 10% de los datos.

En el análisis de costes se seleccionaron aquéllos pacientes de la CoRIS pertenecientes al hospital Ramón y Cajal (RyC) por falta de disponibilidad de los datos necesarios de los otros centros.

### 3. PERIODO DE ESTUDIO.

Para el presente estudio, los pacientes fueron recogidos desde el 1 de Enero de 2004 hasta el 31 de Octubre del 2010 y para el subanálisis de costes hasta el 31 de Diciembre del 2009.

### 4. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES .

**Diagnóstico tardío:** Se eligió como definición de diagnóstico tardío aquellos sujetos cuyo primer recuento de células CD4 durante el año siguiente al diagnóstico de VIH o en el momento del mismo estuviera por debajo de 350 células/ $\mu$ L o aquéllos que fueran diagnosticados de SIDA, ya sea al diagnóstico de VIH o durante el año tras el mismo.

**Enfermedad avanzada:** Aquellos sujetos con cifras de CD4 por debajo de 200 células/ $\mu$ L o presencia de una enfermedad definitoria de Sida al diagnóstico o al año siguiente al mismo.

**SIDA:** Aquellos sujetos con una enfermedad definitoria de sida al diagnóstico del VIH o al año de éste.

#### **Respuesta virológica:**

- **a los 6 meses**<sup>1</sup>: La respuesta virológica se definió como la supresión de la carga viral por debajo de 50 copias / ml a los seis meses del tratamiento ( $\pm$  2 meses).

- **al año**<sup>2</sup>: Se definió respuesta virológica como la supresión de CV (<50 copias/ml), al año de tratamiento ( $\pm$ 2 meses).

---

<sup>1</sup> Se considera CV antes de tratamiento (cv\_0), a la última cifra obtenida de CV los dos meses previos al tratamiento. Se considera CV a los 6 meses de tratamiento (cv\_6m), a la última cifra obtenida de CV entre lo 4 y 8 meses posteriores al tratamiento

<sup>2</sup> Se considera CV antes de tratamiento (cv\_0), a la última cifra obtenida de CV los dos meses previos al tratamiento. Se considera CV al año de tratamiento (cv\_1a), a la última cifra obtenida de CV entre lo 10 y 14 meses posteriores al tratamiento.

### **Respuesta inmunológica:**

- **a los 6 meses**<sup>3</sup>: La respuesta inmunológica se definió como el incremento en el recuento de CD4 de más de 50 células/ $\mu$ L, a los seis meses del tratamiento ( $\pm$  2 meses).
- **al año**<sup>4</sup>: Se definió respuesta inmunológica como el incremento de  $>100$ cells/ $\mu$ l, al año de tratamiento ( $\pm$ 2 meses).

**Coste total:** Se definió coste total como la suma de los costes de las consultas externas, los ingresos hospitalarios tanto en la planta de hospitalización como en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y el coste del tratamiento antirretroviral.

## **5. RECOGIDA DE DATOS.**

De los 6810 pacientes incluidos en CoRIS hasta 31 octubre 2010, se analizaron los 5310 pacientes en los que podíamos evaluar el diagnóstico tardío, es decir en aquellos sujetos con al menos una medición de CD4 y/o que presentaron una enfermedad definitoria de sida en el año posterior al diagnóstico de VIH.

En toda la población se recogió información sobre las características epidemiológicas (sexo, edad, categoría de transmisión del VIH, nivel de estudios y país de origen), la situación inmunoviológica de los pacientes (carga viral y CD4 a la entrada en la cohorte y en los posteriores controles cada 3-6 meses); el tratamiento antirretroviral pautado, el desarrollo de infecciones oportunistas y la mortalidad.

En la población perteneciente al Hospital Ramón y Cajal, para el análisis de costes también se recogieron el número de consultas externas, los días de ingreso en la planta de hospitalización y en la UCI de cada paciente así como

---

<sup>3</sup> Se considera CD4 antes de tratamiento (cd4\_0), a la última cifra obtenida de CD4 los dos meses previos al tratamiento. Se considera CD4 a los 6 meses de tratamiento (cd4\_6m), a la última cifra obtenida de CD4 entre lo 4 y 8 meses posteriores al tratamiento.

<sup>4</sup> Se considera CD4 antes de tratamiento (cd4\_0), a la última cifra obtenida de CD4 los dos meses previos al tratamiento. Se considera CD4 al año de tratamiento (cd4\_1a), a la última cifra obtenida de CD4 entre lo 10 y 14 meses posteriores al tratamiento.

las diferentes pautas de tratamiento y la duración del mismo durante su seguimiento.

## 6. ANÁLISIS

Se realizó un análisis descriptivo de la población a estudio y un análisis de los factores de riesgo de presentar un diagnóstico tardío de VIH. La respuesta virológica e inmunológica fue evaluada en todos los pacientes con datos disponibles a los seis meses y al año después del inicio de la terapia HAART.

En el análisis de las consecuencias económicas se utilizaron los costes totales de cada paciente ajustándose al tiempo de seguimiento. La Unidad de Gestión Económica del Hospital Ramón y Cajal proporcionó el precio de cada consulta externa, el coste de un día de ingreso en la planta y el coste de un día de ingreso en UCI y, el servicio de Farmacia hospitalaria proporcionó los costes de los diferentes tratamientos antirretrovirales.

Los costes variaron a lo largo del tiempo de seguimiento. Se utilizó la media de los costes durante el seguimiento de los recursos médicos: consultas externas, día de ingreso hospitalario en la planta y en UCI:

- Coste de una Consulta Externa de la Unidad de VIH: 255,1383 Euros.
- Coste de un día de ingreso hospitalario: 409,795 Euros.
- Coste de un día de ingreso en UCI: 1.283 Euros.

Respecto al tratamiento antirretroviral se eligió el coste de mercado del último año del estudio y la dosificación más habitual en el caso de que existieran varias posibilidades (Tabla 5).

**Tabla 5. Coste de los Fármacos Antiretrovirales.**

FÁRMACOS ANTIRETROVIRALES	COSTE/DIA (EUROS)
ATRIPLA	20,9076067
KIVEXA	10,6067133
CELSENTRI	11,33236
CRIXIVAN	1,39890142
INTELENCE	3,36715126
INVIRASE	2,43674606
ISENTRESS	11,063
LAMIVUDINA	1,95811193
NORVIR	0,72035496
PREZISTA	10,2743202
REYATAZ	13,7898998
SUSTIVA	8,49862936
TELZIR	5,07825032
TRIZIVIR	7,85325008
TRUVADA	12,462053
VIDEX	4,70288983
VIREAD	8,93
VIRAMUNE	3,20169824
ZERIT	2,15955994
ZIAGEN	3,61674964
ZIDOVUDINA	0,6054003

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó en la Unidad del Instituto de Salud del Carlos III y en la Unidad de Bioestadística del Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

Las variables cualitativas se expresaron mediante su frecuencia en valor absoluto y su porcentaje correspondiente. Las variables cuantitativas se resumieron mediante su media y su desviación estándar (DE) y aquellas que no siguieron una distribución normal mediante la mediana y el rango intercuartílico.

La comparación de las variables cualitativas se hizo mediante el test de  $\chi^2$  (chi cuadrado de Pearson), o el test de Fisher cuando fue necesario (en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5). Para la comparación de las variables categóricas con más de dos categorías se realizó una regresión logística donde las categorías de referencia fueron: sexo:

hombre, edad: < 30 años, categoría de transmisión: hombres con prácticas homosexuales, nivel educativo: estudios universitarios y país de origen: España.

La evaluación de las variables cuantitativas que se distribuyeron de manera normal se utilizó la prueba de t de Student y el IC 95% y para aquéllas que no siguieron una distribución normal, el test no paramétrico la U de Mann Whitney y el OR con su IC 95%. Las variables continuas fueron comparadas utilizando el test de ANOVA y se corrigió el nivel de significación para contrastes múltiples con el test de Bonferroni.

Los modelos de regresión logística multivariado se llevaron a cabo para estimar cuáles eran los predictores independientes de diagnóstico tardío, de enfermedad avanzada y de sida; para determinar si el diagnóstico tardío, la enfermedad avanzada o la presentación con sida eran predictores de respuesta inmunológica y virológica a los seis meses y al año, de mortalidad y morbilidad y por último de costes. En el análisis multivariable se utilizó un modelo de regresión logística con exclusión secuencial de aquéllas variables que modificaran en >10% el efecto del estimador ("*backward elimination*"). El modelo de regresión logística se elaboró a partir de variables con valores  $p < 0,05$  en el análisis univariable así como otras variables que fueron seleccionadas a priori debido a su relevancia clínica.

Se presentan las odds ratio (OR, o razón de odds) ajustados junto a sus intervalos de confianza al 95%. Un OR de 1 indica ausencia de relación entre dos variables; un OR >1 indica una relación positiva y un OR de 0 a 1 indica una relación negativa.

Las tasas de mortalidad se calcularon como muertes por cada 100 personas año de seguimiento.

Para todos los tests se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . Los análisis fueron realizados en Stata 10.0. y en SPSS 15.

## **IV. RESULTADOS.**

1. Prevalencia del diagnóstico tardío.
2. Descripción de la muestra.
  - Características epidemiológicas y factores de riesgo asociados al diagnóstico tardío.
  - Manifestaciones Clínicas.
  - Características InmunoViroológicas.
  - Manejo terapéutico de inicio.
3. Consecuencias Médicas del diagnóstico tardío:
  - Respuesta al tratamiento:
  - Impacto en la mortalidad y evolución a sida.
4. Impacto económico del diagnóstico tardío.
  - Progresión clínica en relación con los costes.



## 1. PREVALENCIA DE DIAGNÓSTICO TARDÍO.

De los 6810 pacientes incluidos en CoRis hasta el 31 de Octubre de 2010 se analizaron 5310 en los que podíamos evaluar el diagnóstico tardío por tener al menos una determinación de CD4 y/o la presencia de una enfermedad definitoria de sida en el año posterior al diagnóstico de VIH.

Tras dividir la población en función del momento del diagnóstico del VIH, se obtuvo la siguiente distribución (Figura 19 A):

- **Grupo diagnóstico tardío** (VIH + con CD4 de  $<350$  céls/ $\mu$ L y/o Sida al diagnóstico o al año de éste):  
2645 casos: 49,8% de nuestra población.
- Grupo de diagnóstico no tardío (VIH+ con  $CD4 \geq 350$  CD4/ $\mu$ L y ausencia de enfermedad definitoria de Sida desde el diagnóstico):  
2665 casos: 50,2% de la población.

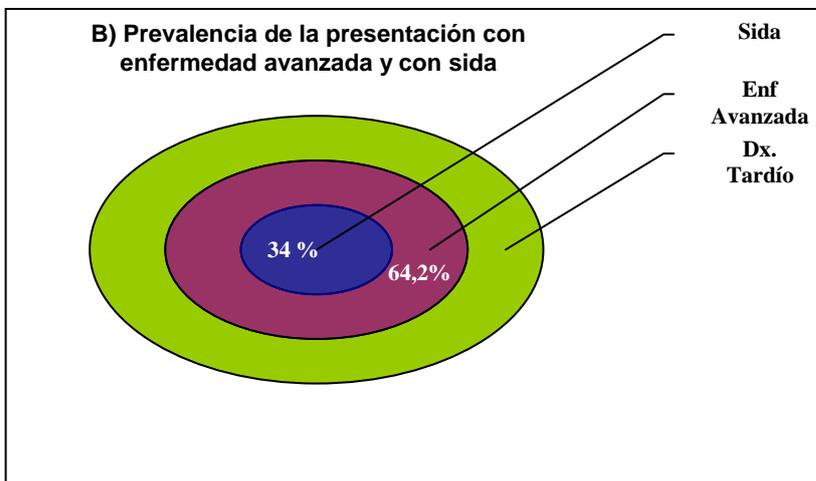
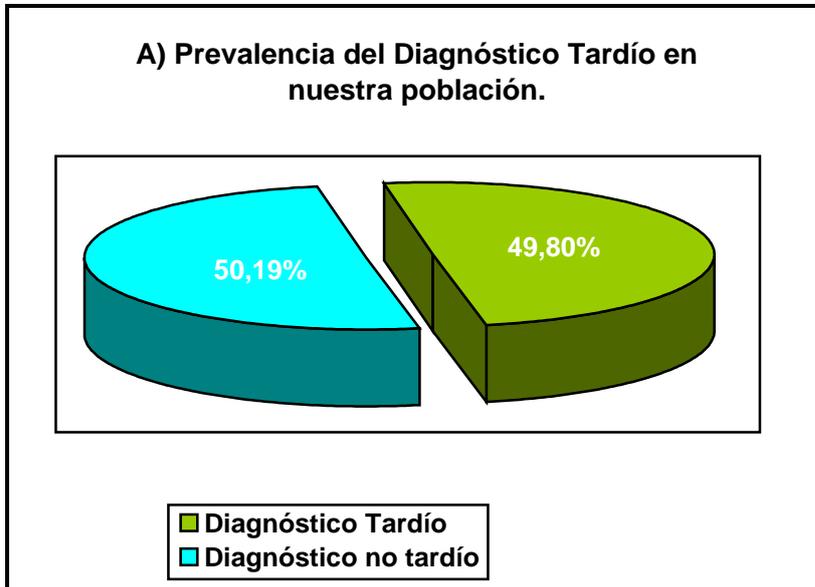
La **Prevalencia de DHD en nuestra población es, por tanto, del 49,8%**.

Dentro del grupo de diagnóstico tardío nos encontramos con (Figura 19 B):

- **Subgrupo con enfermedad avanzada** (diagnóstico de VIH con  $< 200$  CD4/ $\mu$ L y/o enfermedad definitoria de Sida al diagnóstico o tras un año de éste):  
1697 casos: 64,2% de la población con diagnóstico tardío (31,9% de toda la población evaluada).
- **Subgrupo con SIDA** (diagnóstico de VIH con enfermedad definitoria de Sida al diagnóstico o al año de éste):  
904 casos: 34% de la población con diagnóstico tardío (17,0% de toda la población evaluada).

Figura 19:

(A) Prevalencia del Diagnóstico Tardío y (B) prevalencia de enfermedad avanzada y sida.



## **2. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.**

### **2.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DIAGNÓSTICO TARDÍO.**

En la Tabla 6 se recogen de forma resumida las características epidemiológicas de nuestra población y de los pacientes con diagnóstico tardío. Si nos fijamos en estos últimos, observamos cómo la mayoría de ellos son varones, mayoritariamente españoles, tienen como vía de transmisión más frecuente la heterosexual (42,8%) seguida de la homosexual (40,6%) , tienen una edad media mayor que la población general y un menor nivel cultural.

Con el objetivo de determinar cuáles eran los factores de riesgo que se relacionaban de manera independiente con el diagnóstico tardío de la infección por VIH se realizó el análisis multivariable que se muestra en la tabla 7. Para ello se utilizaron modelos de regresión logística donde se incluyeron como variables el sexo, la edad al diagnóstico, la categoría de transmisión, el país de origen y el nivel de estudios por presentar un valor  $p < 0,05$  en el análisis crudo o univariado o por su relevancia clínica.

Se observó una interacción entre el sexo y la edad y el nivel educativo, realizándose posteriormente un análisis estratificado por sexos.

Tabla 6. Características epidemiológicas de la población a estudio

	Casos válidos N	N (%)		
		Todos los episodios	Diagnóstico tardío (n=2645)	Diagnóstico no tardío (n=2665)
<i>Edad</i>				
Media ± DE	5310	36 ± 10	38 ± 11	34 ± 9
<i>Grupos de Edad</i>				
< 30	5310	1798(33,9%)	674(25,5%)	1124(42,2%)
31-40		1980(37,3%)	982 (37,1%)	998 (37,4%)
Más de 40		1529(28,8%)	989 (37,4%)	543 (20,4%)
<i>SEXO</i>				
Hombres	5310	4299(81%)	2099 (79,4%)	2200 (82,6%)
Mujeres		1011 (19%)	546 (20,6%)	465 (17,4%)
<i>Categoría de Transmisión</i>				
HSH	5310	2769(52%)	1075 (40,6%)	1694 (63,6%)
Exposición Heterosexual		1893(35,6%)	1132(42,8%)	761(28,6%)
UDVP		447(8,4%)	297 (11,2%)	150 (5,6%)
Otras(transfusiones/ Tatuajes)		71(1,3%)	50 (1,9%)	21 (0,8%)
NS/NC		130 (2,4%)	91 (3,4%)	39 (1,5%)
<i>País de Origen</i>				
España	5310	3607(67,9%)	1730 (65,4%)	1877 (70,4%)
Resto		1703(32,1%)	912 (34,5%)	779 (29,2%)
<i>Nivel de Estudios</i>				
SinEstudios/Primaria	5310	1776(33,4%)	1046 (39,5%)	730 (27,4%)
Secundaria		1647(31%)	713 (27,0%)	934 (35%)
Universitarios		1065(20,1%)	418 (15,8%)	647 (24,3%)
NS/NC		822 (15,5%)	468 (17,7%)	354(13,3%)

\* **HSH**: Hombres con prácticas homo/bisexuales; **UDVP**: Usuarios a drogas por vía parenteral; **NS/NC**: no sabe/no contesta; **DE**: desviación estándar.

Los resultados del modelo de regresión logística sin interacciones mostraron que el sexo varón, la mayor edad, ser inmigrante y tener un menor nivel educativo son factores de riesgo de diagnóstico tardío del VIH y que la

categoría de transmisión de hombres que tienen sexo con hombres es un factor protector.

Así, ser hombre llegó a duplicar la probabilidad de diagnóstico tardío frente a ser mujer (OR 1.52 (95% IC 1.27-1.85;  $p=0.000$ )). Tener edades comprendidas entre los 31 y los 40 años tuvo un aumento de la probabilidad de diagnóstico tardío de un 1.56 (95% IC 1.34-1.79) en relación con tener menos de 30 años ( $p=0.000$ ). Ser mayor de 40 años aumentó la probabilidad de diagnóstico tardío en 2.63 (95% IC 2.24-3.10) frente a ser menor de 30 años ( $p=0.000$ ).

Las prácticas heterosexuales (2.15 (95% IC 1.60-2.89;  $p=0.000$ )) así como los UDVP (2.55 (95% IC 1.99-3.39;  $p=0.000$ )) incrementaron la probabilidad de diagnóstico tardío respecto a la transmisión homo/bisexual aunque fueron la categoría de transmisión menos habitual (tatuajes/transfusiones) (OR 3.26 (95% IC 1.72-6.20;  $p=0.000$ )) y la vía de transmisión desconocida (OR 2.95 (95% IC 1.83-4.75;  $p=0.000$ )) las que supusieron un incremento del riesgo de diagnóstico tardío mayor.

Por otro lado ser inmigrante incrementó en aproximadamente un 50% la probabilidad de ser diagnosticado tardíamente (OR 1.42 (95% IC 1.17-1.71;  $p=0.000$ )).

No haber estudiado o haberlo hecho hasta primaria duplicó aproximadamente la probabilidad de diagnóstico tardío (OR 1.51 (95% IC 1.25-1.83;  $p=0.000$ )) respecto a haber cursado estudios superiores.

En el análisis estratificado por sexos se mantuvieron los mismos factores de riesgo asociados al diagnóstico tardío en los varones pero no así en las mujeres, donde el nivel de estudios y la drogadicción o los tatuajes/transfusiones como categoría de transmisión del VIH no fueron factores de riesgo de diagnóstico tardío. (Tabla 8).

Tabla 7. Factores de riesgo de Diagnóstico Tardío

		Diagnóstico Tardío	Diagnóstico No Tardío	Análisis Univariante	Análisis Multivariante
		N (%)	N (%)		OR (95% IC)
SEXO	<b>Varón</b>	2099 (48.8%)	2200 (51.2%)	0.003	<b>1.52 (1.27-1.85)</b>
	Mujer	546 (54.0%)	465 (46.0%)		
GRUPOS DE EDAD AL DIAGNÓSTICO	≤ 30 años	674 (37,5%)	1124 (62,5%)	0.000	1
	<b>31-40 años</b>	982 (49,6%)	998 (50,4%)		<b>1.56 (1.36-1.79)</b>
	<b>&gt; 40 años</b>	989 (64,6%)	543 (35,4%)		<b>2.64 (2.25-3.10)</b>
MODO de TRASMISIÓN	HSH	1075 (38.8%)	1694 (61.2%)	0.000	1
	<b>Heterosexuales</b>	1132 (59.8%)	761 (40.2%)		<b>2.15 (1.60-2.89)</b>
	<b>UDVP</b>	297 (66.4%)	150 (33.6%)		<b>2.55 (1.92-3.40)</b>
	<b>OTROS</b>	50 (70.4%)	21 (29.6.5%)		<b>3.26 (1.72-6.20)</b>
	<b>NS/NC</b>	91 (70.0%)	39 (30.0%)		<b>2.95 (1.83-4.75)</b>
EDUCACIÓN	Estudios Universitarios	418 (39.2%)	647 (60.8%)	0.000	1
	<b>Secundaria</b>	713 (43.3%)	934 (56.7%)		<b>1.07 (0.94-1.22)</b>
	<b>Primaria</b>	1046 (58.9%)	730 (41.1%)		<b>1.51 (1.25-1.83)</b>
	<b>Desconocido</b>	468 (56.9%)	354 (43.1%)		<b>1.42 (1.09-1.85)</b>
PAÍS de ORIGEN	España	1730 (48.0%)	1877 (52.0%)	0.000	1
	<b>Inmigrante</b>	912 (53.9%)	779 (46.1%)		<b>1.42 (1.17-1.71)</b>
	No Consta	3 (25%)	9 (75.0%)		0.33 (0.20-0.58)

\* **HSH**: Hombres con prácticas homo/bisexuales; **UDVP**: Usuarios a drogas por vía parenteral; **NS/NC**: no sabe/no contesta.

**Tabla 8. Factores de riesgo de Diagnóstico tardío de VIH estratificado por sexos.**

		<b>MUJERES</b>	<b>HOMBRES</b>
		<b>Análisis Multivariante</b>	<b>Análisis Multivariante</b>
		<b>OR (95% IC)</b>	<b>OR (95% IC)</b>
<b>GRUPOS DE EDAD AL DIAGNÓSTICO</b>	≤ 30 años	1	1
	31-40 años	<b>1.86 (1.34-2.58)</b>	<b>1.51 (1.32-1.73)</b>
	> 40 años	<b>2.06 (1.57-2.71)</b>	<b>2.80 (2.34-3.34)</b>
<b>MODO de TRANSMISIÓN</b>	HSH		1
	Heterosexuales	1	<b>2.15 (1.60-2.89)</b>
	UDVP	NS	<b>2.66 (1.98-3.58)</b>
	OTROS	NS	<b>3.53 (1.77-7.03)</b>
	NS/NC	<b>2.79 (0.99-7.88)</b>	<b>2.43 (1.51-3.89)</b>
<b>EDUCACIÓN</b>	Estudios Universitarios		1
	Secundaria	NS	<b>NS</b>
	Primaria		<b>1.70 (1.39-2.06)</b>
	Desconocido		<b>1.47 (1.09-1.96)</b>
<b>PAÍS de ORIGEN</b>	España	1	1
	Inmigrante	<b>1.50 (1.17-1.92)</b>	<b>1.39 (1.09-1.77)</b>
	No Consta	NS	0.25 (0.11-0.58)

\* **HSH**: Hombres con prácticas homo/bisexuales; **UDVP**: Usuarios a drogas por vía parenteral; **NS/NC**: no sabe/no contesta.

**2.1.1 ANÁLISIS DE SUBGRUPOS:**

Se realizó el estudio de subgrupos dentro de los pacientes con diagnóstico tardío para estudiar cuáles eran los factores de riesgo de presentarse con enfermedad avanzada y cuáles de presentarse con sida. En la siguiente tabla (tabla 9) se muestran las características epidemiológicas de estos subgrupos.

**Tabla 9. Características epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico tardío en función de: presentación con enfermedad avanzada o presentación con sida**

	Diagnóstico tardío y enfermedad avanzada (n=1699)	Diagnóstico tardío sin enfermedad avanzada (n=948)	Diagnóstico tardío y SIDA (n=904)	Diagnóstico tardío sin SIDA (n=1741)
<b>Edad</b>				
Media ± DE	<b>40 ± 11</b>	<b>36 ± 10</b>	<b>40 ± 11</b>	<b>37 ± 10</b>
Grupos de Edad				
< 30	321(33,9%)	<b>1124(42,2%)</b>	169 (18,7%)	505 (29%)
31-40	626 (36,9%)	356 (37,6%)	332 (36,7%)	650 (37,3%)
Más de 40	<b>718(42,3%)</b>	271 (28,6%)	<b>403 (44,6 %)</b>	586 (33,7%)
<b>Sexo</b>				
Hombres	1341 (79,0%)	758 (80,0%)	718 (79,4%)	1381 (79,3%)
Mujeres	356 (21,0%)	190(20,0%)	186 (20,6%)	360 (20,7%)
<b>Categoría de transmisión</b>				
HSH	588 (34,6%)	<b>487 (51,4%)</b>	286 (31,6%)	<b>789 (45,3%)</b>
Exposición Heterosexual	<b>793 (46,7%)</b>	339 (35,8%)	<b>436 (48,2%)</b>	696 (40,0%)
UDVP	207 (12,2%)	90 (9,5%)	117 (12,9%)	180 (10,3%)
Otras(transfusiones/ Tatujes)	40 (2,4%)	10 (1,1%)	23 (2,5%)	27 (1,6%)
NS/NC	69 (4,1%)	22 (2,3%)	42 (4,6%)	49 (2,8%)
<b>País de Origen</b>				
España	1106 (65,2%)	624 (65,8%)	599 (66,3%)	1131 (65,0%)
Resto	589 (34,7%)	323 (34,1%)	305 (33,7%)	607 (34,9%)
<b>Nivel de Estudios</b>				
SinEstudios/Primaria	<b>715 (42,1%)</b>	<b>331(34,9%)</b>	<b>390 (43,1%)</b>	<b>656(37,7%)</b>
Secundaria	442 (26,0%)	271(28,6%)	218 (24,1%)	495(28,4%)
Universitarios	216 (12,7%)	202 (21,3%)	99 (11,0%)	319 (18,3%)
NS/NC	324 (19,1%)	144 (15,2%)	197 (21,8%)	271 (15,6%)

\* **HSH**: Hombres con prácticas homo/bisexuales; **UDVP**: Usuarios a drogas por vía parenteral; **NS/NC**: no sabe/no contesta; **DE**: desviación estándar.

En el análisis multivariado (tabla 10) se estableció que dentro del diagnóstico tardío, los varones, las personas más mayores y aquéllos con menor nivel de estudios tenían un incremento de riesgo tanto para la presentación con enfermedad avanzada como para la presentación con sida.

En el caso de la categoría de transmisión, los hombres que tenían sexo con hombres o prácticas bisexuales tuvieron menor riesgo de presentarse con enfermedad avanzada y sida al diagnóstico, incrementándose el riesgo en el resto de las categorías con excepción de la transmisión a través del material de jeringuillas compartido. Paradójicamente la adquisición del VIH por UDVP supuso, como el resto de las prácticas distintas a las prácticas homosexuales no protegidas, un incremento en el riesgo de presentación con sida de manera significativa (1.44 (95% IC 1.08- 1.92) ( $p= 0.014$ )) no llegando a alcanzar la significación estadística en el caso de la presentación con enfermedad avanzada pero acercándose a ella (OR 1.54 (95% IC 0.99-2.41) ( $p=0.056$ )).

Por el contrario, el ser inmigrante no fue un factor de riesgo ni para la presentación con enfermedad avanzada ni para la presentación con sida.

**Tabla 10. Factores de riesgo de Presentación Tardía y Factores de riesgo de presentación con Sida**

		<b>ENFERMEDAD AVANZADA Análisis Multivariante OR (95% IC)</b>	<b>SIDA Análisis Multivariante OR (95% IC)</b>
SEXO	Varón	<b>1.35 (1.07-1.72)</b>	<b>1.29 (1.03-1.62)</b>
GRUPOS DE EDAD AL DIAGNÓSTICO	≤ 30 años	1	1
	31-40 años	<b>1.65 (1.28-2.25)</b>	<b>1.47 (1.03-1.62)</b>
	> 40 años	<b>2.40 (1.92-2.99)</b>	<b>1.79 (2.43-2.24)</b>
MODO de TRASMISIÓN	HSH	1	1
	Heterosexuales	<b>1.87 (1.50-2.35)</b>	<b>1.62 (1.26-2.09)</b>
	UDVP	1.54 (0.99-2.41)	<b>1.44 (1.08-1.92)</b>
	OTROS	<b>2.98 (1.49-5.96)</b>	<b>2.01 (1.11-3.64)</b>
	NS/NC	<b>2.27 (1.69-3.05)</b>	<b>2.03 (1.27-3.25)</b>
EDUCACIÓN	Estudios Universitarios	1	1
	Secundaria	<b>1.41 (1.12-1.78)</b>	<b>1.32 (0.99-1.78)</b>
	Primaria	<b>1.58 (1.24-2.00)</b>	<b>1.58 (1.15-2.16)</b>
	Desconocido	<b>1.61 (1.26-2.05)</b>	<b>1.90 (1.33-2.72)</b>

\* **HSH**: Hombres con prácticas homo/bisexuales; **UDVP**: Usuarios a drogas por vía parenteral; **NS/NC**: no sabe/no contesta.

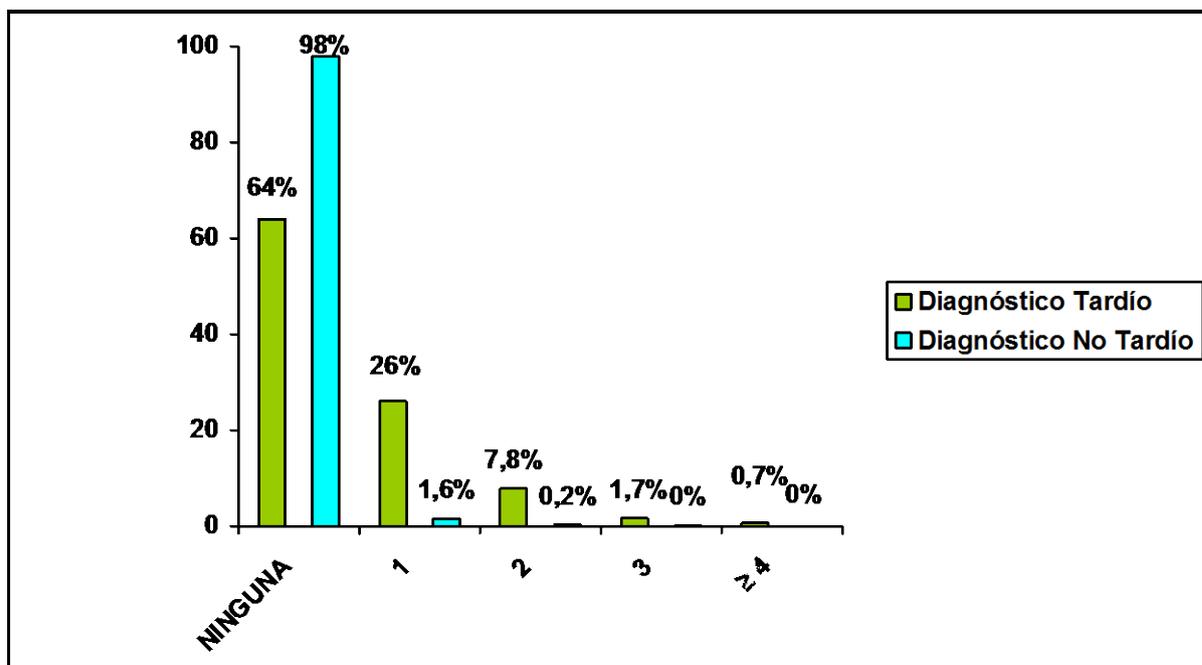
### 2.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Desde el diagnóstico hasta el fin del estudio un 36% de los diagnósticos tardíos tuvieron alguna infección oportunista frente a menos de un 2% de los pacientes con diagnóstico no tardío ( $p=0.000$ ).

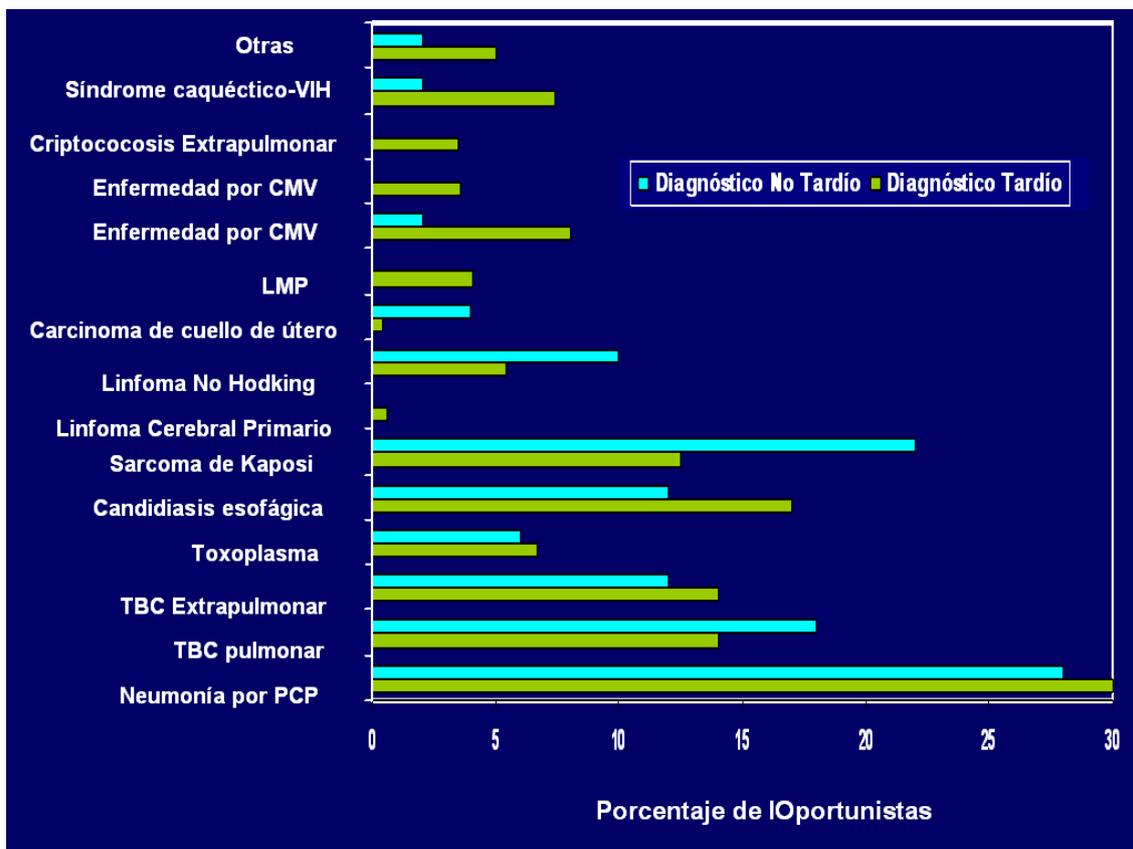
El 26% de los diagnósticos tardíos presentaron una única infección oportunista frente al 1,6% de los diagnósticos no tardíos, con casi un 8% de diagnósticos tardíos con dos infecciones oportunistas y un 2% de ellos con tres o más (Figura 20).

La distribución de las infecciones oportunistas en cuanto a porcentajes se muestra en la figura 21. . Se puede observar que las infecciones oportunistas que se desarrollaron más frecuentemente en ambos grupos fueron la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. Sin embargo, el sarcoma de Kaposi y el linfoma no Hodgkin fueron más frecuentes porcentualmente en el grupo de diagnóstico no tardío.

**Figura 20. Número de Infecciones Oportunistas en los pacientes con diagnóstico tardío y diagnóstico no tardío.**



**Figura 21. Infecciones Oportunistas desarrolladas**



En los resultados del análisis de subgrupos es importante decir que más del 50% de pacientes con enfermedad avanzada tenían al diagnóstico o desarrollaron una infección oportunista mientras que sólo un 2% de los pacientes con diagnóstico tardío sin enfermedad avanzada desarrollaron una infección oportunista en el seguimiento.

## 2.4. CARACTERÍSTICAS INMUNOVIROLÓGICAS.

Las características inmunoviroológicas de los pacientes a la entrada de la cohorte se detallan a continuación.

### 1. Situación Inmunológica (CD4 basales):

La mediana de CD4 basales de nuestra población fue de 361 (175- 560) céls/ $\mu$ L, siendo 173 (62-266) CD4/ $\mu$ L la cifra de CD4 basales del grupo de diagnóstico tardío y 554 (441-732) CD4/ $\mu$ L la mediana del grupo de diagnóstico no tardío.

Dentro del grupo de diagnóstico tardío el 56,6% (1496 pacientes) presentaron cifras de < 200 CD4/ $\mu$ L; un 40,5% (1070 pacientes) tuvieron cifras de 200 a 350 CD4/ $\mu$ L y un 2,5% (67 pacientes) presentaron cifras iniciales de > 350 CD4/ $\mu$ L.

### 2. Situación Viroológica (Carga Viral Basal):

La mediana de carga viral de nuestra población fue de 4,68 (4,06 - 5,17) logs. (1214 pacientes (22,9%) tuvieron una CV basal de < 4 logs; 2344 pacientes (44,1%) tuvieron una CV entre 4 y 5 logs y 1718 pacientes (32,4%) tuvieron una CV de > 5 logs).

La mediana de carga viral basal de diagnóstico tardío fue de 5 (4,47-5,45) logs; un 47% (1246 pacientes) tuvieron una CV basal de > 5 logs: un 39,3% (1040 pacientes) tuvieron una CV entre 4 y 5 logs y un 12,8% (338 pacientes) tuvieron CV inicial de < 4 logs.

La mediana de carga viral basal de diagnóstico no tardío fue de 4,35 (3,77-4,82) logs; un 17,7% (472 pacientes) tuvieron una CV basal de > 5 logs: un 48,9% (1304 pacientes) tuvieron una CV entre 4 y 5 logs y un 32,9% (876 pacientes) tuvieron CV inicial de < 4 logs.

En el **análisis de subgrupos** dentro de los pacientes con diagnóstico tardío encontramos:

Los pacientes con una presentación al diagnóstico de **enfermedad avanzada** tuvieron una mediana de CD4 de 91 (34-165) céls/ $\mu$ L ; 1496 pacientes (88,2%) tuvieron como primeras cifras de CD4 < 200 céls/ $\mu$ L y 122 pacientes (7,2%) presentaron cifras iniciales de CD4 de entre 200 y 350 céls/ $\mu$ L . La mediana de carga viral al inicio del diagnóstico de este grupo de pacientes fue de 5,09 (4,69-5,56) logs: el 55,5% (942 pacientes) tuvieron una CV basal > 5logs: el 33,5% (568 pacientes) tuvieron una CV entre 4 y 5 logaritmos y un 10% (171 pacientes) presentaron una CV de < 4 logs.

Los pacientes que presentaron al diagnóstico una enfermedad definitiva de **sida** tuvieron una mediana de CD4 de 60 (22-171) céls/ $\mu$ L; 703 pacientes (77,8%) tenían < 200 CD4/ $\mu$ L, 122 pacientes (13,5%) presentaron cifras iniciales de entre 200 y 350 CD4/ $\mu$ L y 67 pacientes (8,7%) tuvieron cifras basales de >350 CD4/ $\mu$ L.

Figura 22. Situación Inmunológica Basal.

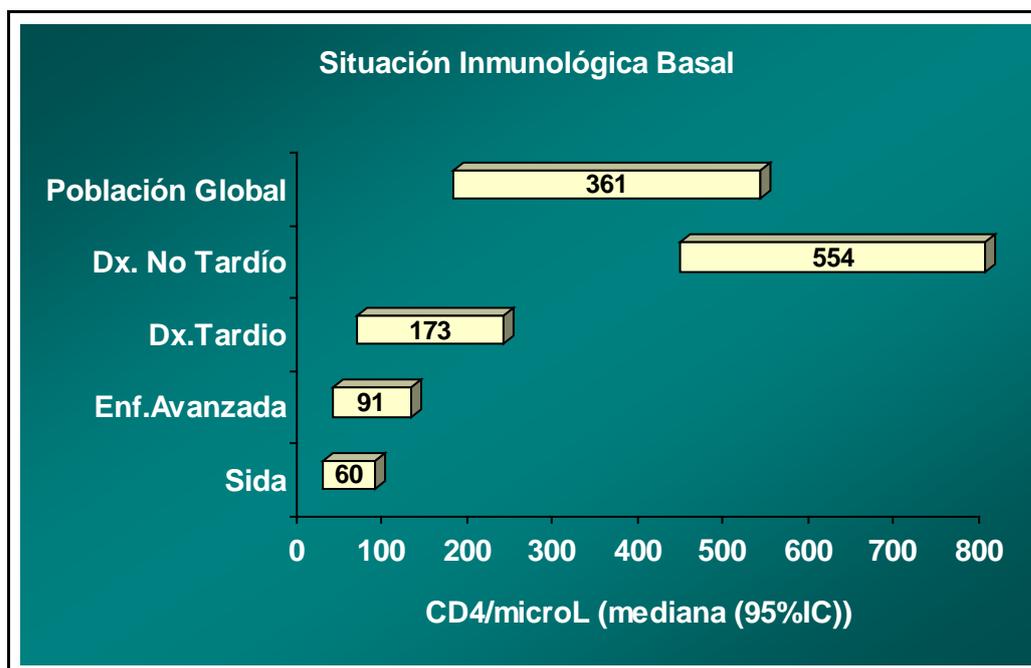
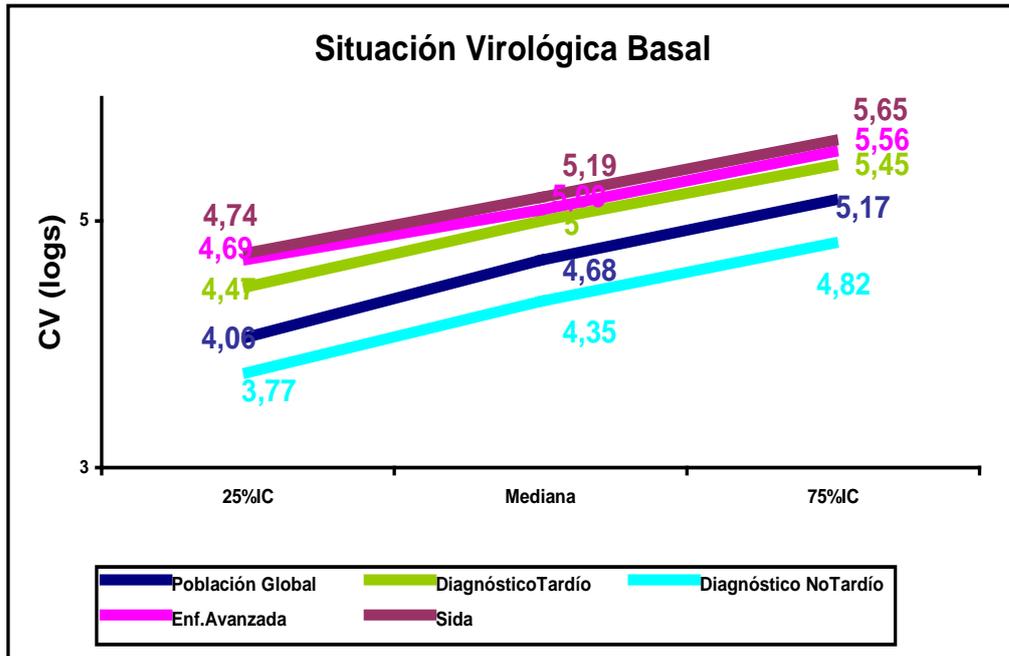


Figura 23. Situación Viroológica Basal





## 2.5. MANEJO TERAPÉUTICO DE INICIO.

En cuanto al tratamiento 3565 pacientes (67,1%) recibieron tratamiento a lo largo del seguimiento siendo 1745 pacientes (32,9%) los que continuaron siendo naïves al final del estudio.

Los pacientes recibieron como pauta de inicio una pauta basada en NNRTI en un 56,2% de los casos (1866 pacientes); un 35,9% (1279 pacientes) de ellos recibieron una pauta basada en IPs; un 1,6% (60 pacientes) iniciaron con una pauta basada en 3 análogos de nucleosidos y un 6,4% iniciaron con otras pautas (1,4% con tenofovir/emtricitabina/raltegravir y un 0,3% con tenofovir/emtricitabina/maraviroc).

Al comparar el número de pacientes tratados así como la pauta inicial de tratamiento entre los pacientes diagnosticados tardíamente y lo que no, observamos diferencias estadísticamente significativas, siendo prácticamente el doble el porcentaje de pacientes tratados en el grupo de diagnóstico tardío, y la elección como pauta de inicio los IPs con más frecuencia que en el grupo de diagnóstico no tardío.

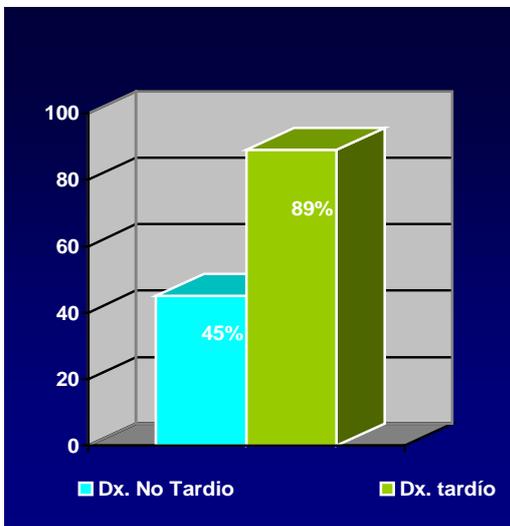
Así, el 89,4% (2364 pacientes) de pacientes con diagnóstico tardío recibieron tratamiento antirretroviral durante el seguimiento frente a un 45% (1201 pacientes) de aquéllos con diagnóstico no tardío ( $p=0.000$ ).

La pauta de inicio en los pacientes con diagnóstico tardío se basó en no análogos en un 53,5% (1268 pacientes) y en IPs en un 38,6% (904) frente al 61,4% (738 pacientes) y al 29,7% (358 pacientes) respectivamente en los pacientes con diagnóstico no tardío ( $p=0.000$ ).

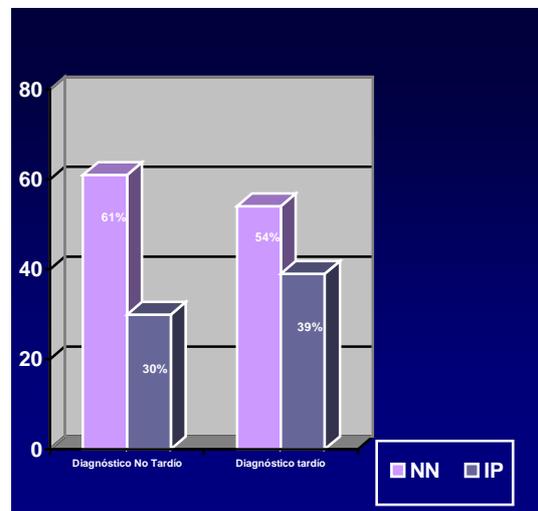
Los pacientes con diagnóstico tardío iniciaron tratamiento de una manera mucho más precoz que aquéllos con diagnóstico no tardío (57 días (95% IC: 27-130)) vs. 484 días (95% IC: 211-887.5);  $p<0.000$ )).

En el análisis por subgrupos observamos que el porcentaje de pacientes dentro de los diagnosticados tardíamente con enfermedad avanzada que iniciaban tratamiento con una pauta basada en IPs era mayor (42,6% (678 pacientes) vs. 238 pacientes sin enfermedad avanzada (30,6%)  $p = 0.000$ ) al igual que ocurría en los pacientes con sida (el 43,9% (344 pacientes) recibieron una pauta de inicio basada en IPs en el grupo de diagnóstico tardío con sida vs. el 36% (553 pacientes) en el grupo de diagnóstico tardío sin sida ( $p= 0.012$ ).

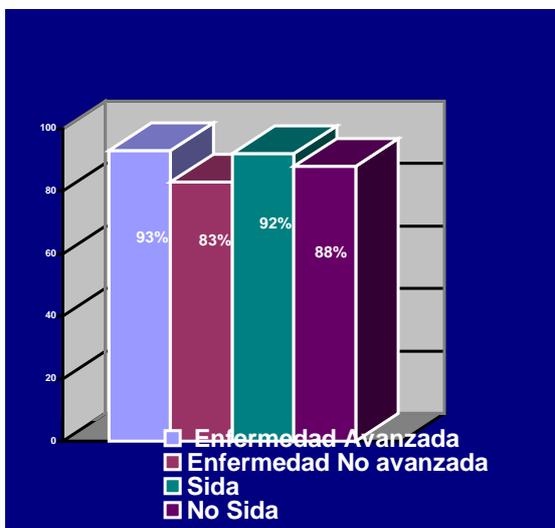
**Figura 24. Tasa de pacientes en Tratamiento Antiretroviral.**



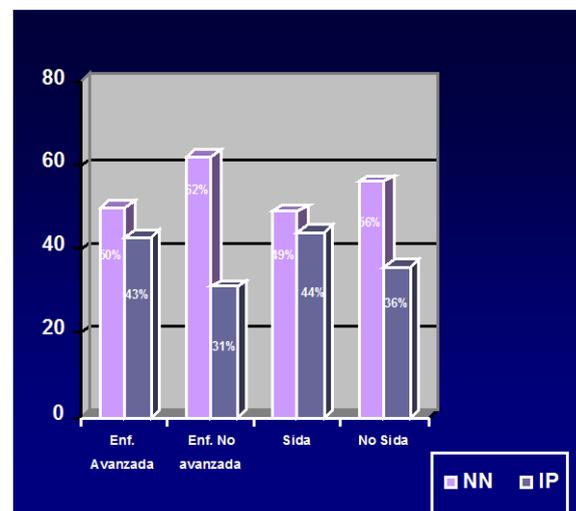
**Figura 25. Primera Pauta de Tratamiento Antiretroviral.**



**Figura 26. Pacientes en TARV en los diferentes subgrupos**



**Figura 27. Primera Pauta de TARV en el análisis por subgrupos**



### **3. CONSECUENCIAS MÉDICAS DEL DIAGNÓSTICO TARDÍO.**

#### **3.1. RESPUESTA AL TRATAMIENTO.**

De los 5310 pacientes analizados comienzan tratamiento 3565 (67.14%), si bien no todos pudieron ser evaluados para la respuesta al tratamiento, debido a la falta de datos necesarios en las distintas variables a estudio.

**3.1.1. RESPUESTA VIROLÓGICA** analizada a los seis y a los doce meses del inicio del tratamiento.

**a. A los seis meses del inicio del tratamiento** ( $\pm 2$  meses).

Se pudieron analizar 2346 pacientes (65.8%) de los 3565 que iniciaron tratamiento; 1632 pacientes (70%) pertenecían a diagnóstico tardío y 714 de ellos al grupo de diagnóstico no tardío (30%).

El 75.3% (1767 pacientes) de todos los pacientes analizados respondieron al tratamiento antirretroviral a los 6 meses del inicio de éste.

Los pacientes con diagnóstico tardío tuvieron una tasa de respuesta del 72.9% frente al 81% de aquéllos con diagnóstico no tardío.

Los pacientes mayores (> 30 años), aquéllos cuya vía de transmisión era la homosexual, los de nacionalidad española y aquéllos con un mayor nivel de estudios (universitarios /secundaria) presentaron una mejor RV.

Por el contrario, los pacientes con cargas virales más altas y los más inmunodeprimidos tuvieron una RV peor (67.3% de los pacientes con  $cv > 5$ logs tuvieron RV frente al 85.2% de aquéllos con  $cv < 4$ logs y el 68.9% de los pacientes con  $CD4 < 200 /\mu L$  presentaron RV frente a un 81% de aquéllos por encima de  $200 CD4/\mu L$ ).

Todos estos datos se exponen de forma detallada en la tabla 11.

Se realizaron análisis univariante y multivariante para determinar si en la respuesta virológica influía el diagnóstico tardío de forma independiente.

En el análisis univariado los pacientes con diagnóstico tardío tuvieron un 37% (95% IC 22%- 49%) menor de probabilidad de RV al tratamiento de respecto a aquéllos pacientes con presentación no tardía a los seis meses ( $p=0.000$ ). Al corregir por otros factores, el diagnóstico tardío (análisis multivariante) no se confirmó como variable asociada de forma independiente a una menor probabilidad de RV a los 6 meses

Los siguientes factores redujeron la probabilidad de respuesta virológica de forma independiente y estadísticamente significativa: ser UDVP, no haber cursado estudios o haber llegado hasta primaria y la mayor cv al inicio del tratamiento. Igualmente a menor recuento de CD4 mayor riesgo de fracaso virológico (Tabla 11).

**Tabla 11. Factores relacionados con la RV a los 6 meses del inicio del tratamiento antirretroviral.**

		RESPUESTA VIROLÓGICA A LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO		ANÁLISIS MULTIVARIADO	
		SI	NO	OR (95%IC)	P
PRESENTACION TARDIA	Si	1189 (72.9%)	443 (27.1%)	0.96 (0.79-1.17)	0.696
	No	578 (81.0%)	136 (19.0%)		
SEXO	Hombre	1391 (75.3%)	457 (24.7%)	1.10 (0.79-1.53)	0.564
	Mujer	376 (75.5%)	122 (24.5%)		
EDAD	Hasta 30	439 (74.3%)	152 (25.7%)	1	
	31-40	670 (75.9%)	213 (24.1%)	1.26 (0.98-1.61)	0.068
	Más de 40	658 (75.5%)	214 (24.5%)	1.48(1.21-1.81)	0.000
CATEGORIA DE TRANSMISIÓN	<b>UDVP</b>	124 (66.3%)	63 (33.7%)	<b>0.63 (0.41-0.98)</b>	<b>0.043</b>
	Hombre con prácticas homo/bisexuales	854 (79.1%)	225 (20.9%)	1	
	Exposiciones heterosexuales de riesgo	723 (73.2%)	265 (26.8%)	0.78 (0.58- 1.05)	0.104
	Otros (transfusiones, tatuajes, etc)	27 (73.0%)	10 (27.0%)	0.90 (0.37- 2.21)	0.818
	No sabe / No consta	39 (70,9%)	16(29.1%)	0.68 (0.39- 1.18)	0.174
PAIS DE ORIGEN	España	1241 (76.1%)	389 (23.9%)		
	Resto	519 (73.3%)	189 (26.7%)		NS*
NIVEL DE ESTUDIOS	Sin estudios	87 (70.2%)	37 (29.8%)		
	Primaria o EGB completa	532 (71.7%)	210 (28.3%)	0.77 (0.57-1.05)	0.101
	<b>Secundaria completa (BUP/COU/FP)</b>	55 (77.2%)	155 (21.8%)	<b>0.57 (0.40-0.81)</b>	<b>0.002</b>
	Universitarios completos	316 (83.2%)	64 (16.8%)	1	
	<b>No consta</b>	275 (70.9%)	113 (29.1%)	<b>0.56 (0.35-0.89)</b>	<b>0.014</b>
NIVEL CD4 ANTES INICIAR TRATAMIENTO	Menos de 200	744 (68.9%)	336 (31.1%)	1	
	200-350	682 (81.2%)	158 (18.8%)	1.56 ( 1.21-2.02)	0.001
	Más de 351	322 (81.1%)	75 (18.9%)	1.43 (0.96-2.13)	0.080
NIVEL CViral ANTES INICIAR TRATAMIENTO	Menos de 4	254 (85.2%)	44 (14.8%)	1	
	<b>4-5</b>	785 (81.3%)	181 (18.7%)	<b>0.71 (0.52-0.99)</b>	<b>0.041</b>
	<b>Más de 5</b>	728 (67.3%)	354 (32.7%)	<b>0.36 ( 0.28-0.48)</b>	<b>0.000</b>
Total		1767 (75.3%)	579 (24.7%)		

\*NS=No significativo en el análisis univariado.

**a. A los doce meses del inicio del tratamiento ( $\pm 2$  meses).**

De los 3.565 pacientes pudieron analizarse 1981 (55.56%). LA RV al año del tratamiento fue adecuada en un 81.3% de los casos de forma global (1611 pacientes) aumentando ésta respecto a la RV a los 6 meses (75.3%). Los pacientes con diagnóstico tardío tuvieron RV en un 80.6% de los casos frente al 83.3% de los pacientes con diagnóstico no tardío.

Los hombres, los pacientes menores de 40 años, la vía de transmisión homosexual, los españoles y los que cursaron estudios universitarios y de secundaria tuvieron una mejor RV. Por el contrario, los pacientes con las cargas virales basales más altas tuvieron una peor RV. (Tabla 12).

La presentación tardía no resultó una variable relacionada con la probabilidad de RV ( $p=0.305$ ) en el análisis de regresión logística univariada.

En el análisis multivariado los siguientes factores se relacionaron de forma independiente y estadísticamente significativa con una menor probabilidad de RV al año del tratamiento: la transmisión por vía UDVP, la transmisión heterosexual, el desconocimiento de la vía de transmisión, el nivel de estudios bajo (sin estudios/primaria) y los pacientes con cv basales altas. (Tabla 12).

**Tabla 12. Factores asociadas a la respuesta virológica a los 12 meses del tratamiento antirretroviral.**

		RESPUESTA VIROLÓGICA A LOS 12 MESES DE TRATAMIENTO		ANÁLISIS MULTIVARIADO	
		SI	NO	OR (95%IC)	P
PRESENTACION TARDIA	Si	1148 (80.6%)	277 (19.4%)	0.94(0.64-1.38)	0.768
	No	463 (83.3%)	93 (16.7%)		
SEXO	Hombre	1277 (82.1%)	278 (17.9%)	0.97(0.64-1.46)	0.878
	Mujer	334 (78.4%)	92 (21.6%)		
EDAD	Hasta 30	398 (82.4%)	85 (17.6%)	1	0.707
	31-40	612 (82.7%)	128 (17.3%)	1.05 (0.80-1.39)	
	Mas de 40	601 (79.3%)	157 (20.7%)	0.94 (0.66-1.35)	
CATEGORIA DE TRANSMISIÓN	<b>UDVP</b>	119 (75.3%)	39 (24.7%)	0.62 (0.41-0.93)	<b>0.020</b>
	Hombre con prácticas homo/bisexuales	770 (85.7%)	129 (14.3%)	1	
	<b>Exposiciones heterosexuales de riesgo</b>	656 (78.4%)	181 (21.6%)	0.71(0.50-0.99)	<b>0.047</b>
	Otros (transfusiones. tatuajes. etc)	27 (75.0%)	9 (25.0%)	0.63 (0.34- 1.19)	0.154
	<b>NS/NC</b>	39 (76.5%)	12 (23.5%)	0.60 (0.37-0.96)	<b>0.034</b>
PAIS DE ORIGEN	España	1159 (82.0%)	255 (18.0%)		NS*
	Resto	446 (79.5%)	115 (20.5%)		
NIVEL DE ESTUDIOS	Sin estudios	78 (73.6%)	28 (26.4%)	0.80 (0.60-1.07)	0.129
	Primaria o EGB completa	486 (77.3%)	143 (22.7%)		
	<b>Secundaria completa</b>	521 (83.8%)	101 (16.2%)	0.57 (0.43-0.77)	<b>0.000</b>
	Universitarios completos	282 (87.6%)	40 (12.4%)	1	
	NS/NC	244 (80.8%)	58 (19.2%)	0.74 (0.52-1.05)	0.092
NIVEL CD4 ANTES INICIAR TRATAMIENTO	Menos de 200	756 (78.8%)	204 (21.3%)	1	0.069
	200-350	602 (86.7%)	92 (13.3%)	1.38(0.98-1.96)	
	Más de 351	239 (78.9%)	64 (21.1%)	0.72 (0.51-1.02)	
NIVEL CViral ANTES INICIAR TRATAMIENTO	Menos de 4	198 (81.8%)	44 (18.2%)	1	0.277
	4-5	704 (85.9%)	116 (14.1%)	1.23 (0.85-1.79)	
	Más de 5	709 (77.1%)	210 (22.9%)	0.70 (0.48-1.01)	
Total		1611 (81.3%)	370 (18.7%)	NS/NC=No sabe/ o contesta	

### **3.1.2. RESPUESTA INMUNOLÓGICA** analizada a los seis y a los doce meses del inicio del tratamiento.

#### **a. A los seis meses del inicio del tratamiento ( $\pm 2$ meses).**

El 82.7% de los pacientes que pudieron ser estudiados (n=2462 pacientes) para la valoración de esta variable, tuvieron una respuesta inmunológica adecuada a los seis meses. Los pacientes con diagnóstico tardío tuvieron una peor RI (81.5%) respecto a aquéllos con un diagnóstico no tardío (85.2%).

Tuvieron un porcentaje discretamente mayor de respuesta inmunológica las mujeres, los pacientes más jóvenes y aquéllos con mayor nivel educativo. La categoría de transmisión con peor RI fue la adicción por vía parenteral. (Tabla 13).

En el análisis univariado, el diagnóstico tardío fue un marcador de peor RI a los seis meses reduciendo en un 25% aproximadamente la probabilidad de RI respecto a aquéllos con diagnóstico no tardío (OR de 0.77 (95% IC 0.65 – 0.91; p=0.002).

Al realizar el análisis multivariado y corregir por otras variables, el diagnóstico tardío se confirmó como marcador de peor probabilidad de RI a los seis meses de tratamiento antirretroviral. Ser diagnosticado tardíamente redujo la probabilidad de RI en aproximadamente el 50% (OR 0.49 (95% IC 0.38-0.63; p=0.000).

El resto de factores relacionados con la RI se exponen en la siguiente tabla (Tabla 13).

Tabla 13. Factores relacionados con la RI a los seis meses.

		RESPUESTA DE CD4 A LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO		ANÁLISIS MULTIVARIADO	
		SI	NO	OR (95%IC)	P
PRESENTACION TARDIA	Si	1385 (81.5%)	314(18,5%)	<b>0.50 ( 0.38-0.63)</b>	<b>0.000</b>
	No	650 (85.2%)	113(14.8%)		
SEXO	Hombre	1603(82.2%)	346(17.8%)	<b>1.51 (1.16-1.94)</b>	<b>0.002</b>
	Mujer	432(84.2%)	81(15.8%)		
EDAD	Hasta 30	526 (85.9%)	86 (14.1%)	1	
	31-40	787(84.4%)	145 (15.6%)	0.87 (0.64-1.17)	0.353
	Más de 40	722 (84.4%)	196 (21.4%)	<b>0.60 (0.45-0.82)</b>	<b>0.001</b>
CATEGORIA DE TRANSMISIÓN	UDVP	146 (71.2%)	59 (28.8%)	<b>0.48 (0.31-0.73)</b>	<b>001</b>
	Hombre con prácticas homo/bisexuales	981(85.8%)	163(14.2%)	1	
	Exposiciones heterosexuales de riesgo	829(81.3%)	191(18.7%)	<b>0.74 (0.56-0.96)</b>	<b>0.024</b>
	Otros (transfusiones, tatuajes, etc)	30(85.7%)	5 (14.3%)	1.31 (0.44-3.90)	0.631
	No sabe / No consta	49(84.5%)	9 (15.5%)	1.04 (0.52-2.08)	0.914
PAIS DE ORIGEN	España	1416 (82.8%)	295 (17.2%)		
	Resto	612 (82.4%)	131 (17.6%)		NS*
NIVEL DE ESTUDIOS	Sin estudios	107 (82.3%)	23(17.7%)	0.87 (0.61-1.24)	0.446
	Primaria o EGB completa	614(80.4%)	150(19.6%)		
	Secundaria completa	636(84.4%)	118(15.6%)	0.75 (0.56-1.01)	0.056
	Universitarios completos	355(87.0%)	53 (13.0%)	1	
	No consta	323(79.6%)	83(20.4%)	0.73( 0.49-1.09)	0.121
NIVEL CD4 ANTES INICIAR TRATAMIENTO	Menos de 200	923 (81.8%)	206 (18.2%)	1	
	200-350	791 (87.3%)	115 (12.7%)	1.23 (0.91-1.67)	0.175
	Más de 351	321 (75.2%)	106 (24.8%)	<b>0.37 (0.25-0.55)</b>	<b>0.000</b>
NIVEL CViral ANTES INICIAR TRATAMIENTO	Menos de 4	243 (73.9%)	86 (26,1%)	1	
	4-5	808 (83.0%)	165 (17,0%)	<b>1.73 (1.20-2.49)</b>	<b>0.003</b>
	Más de 5	916 (85.1%)	160 (14,9%)	<b>2.23 (1.68-2.96)</b>	<b>0.000</b>
Total		2035 (82.7%)	427 (17,3%)	<b>*NS=No significativo en el análisis univariado.</b>	

**b. Al año del inicio del tratamiento ( $\pm 2$  meses).**

Los pacientes que pudieron estudiarse para este análisis fueron 2091 pacientes. De éstos alcanzaron RI al año del tratamiento un 76% (1591 casos).

Los pacientes con diagnóstico tardío tuvieron una adecuada RI al año del 75.5% siendo un 2% menor que la RI de los pacientes con diagnóstico no tardío (77.5%). Los hombres, los pacientes más jóvenes y los universitarios tuvieron mejor RI. Los UDVP y los pacientes que sin estudios fueron los que peor RI tuvieron.

En el análisis univariante realizado para determinar los factores asociados con la RI al año de tratamiento no mostró que el diagnóstico tardío se relacionara de forma estadísticamente significativa con la probabilidad de RI al año ( $p=0.317$ ). Sin embargo al realizarse el análisis multivariado, la presentación tardía estuvo en el límite de la significación estadística ( $p=0.055$ ) para considerarse factor de riesgo de menor probabilidad de RI suponiendo aproximadamente una disminución de un 30% de probabilidad de RI respecto a ser diagnóstico no tardío con una OR de 0.72 (95% IC 0.51-1.00).

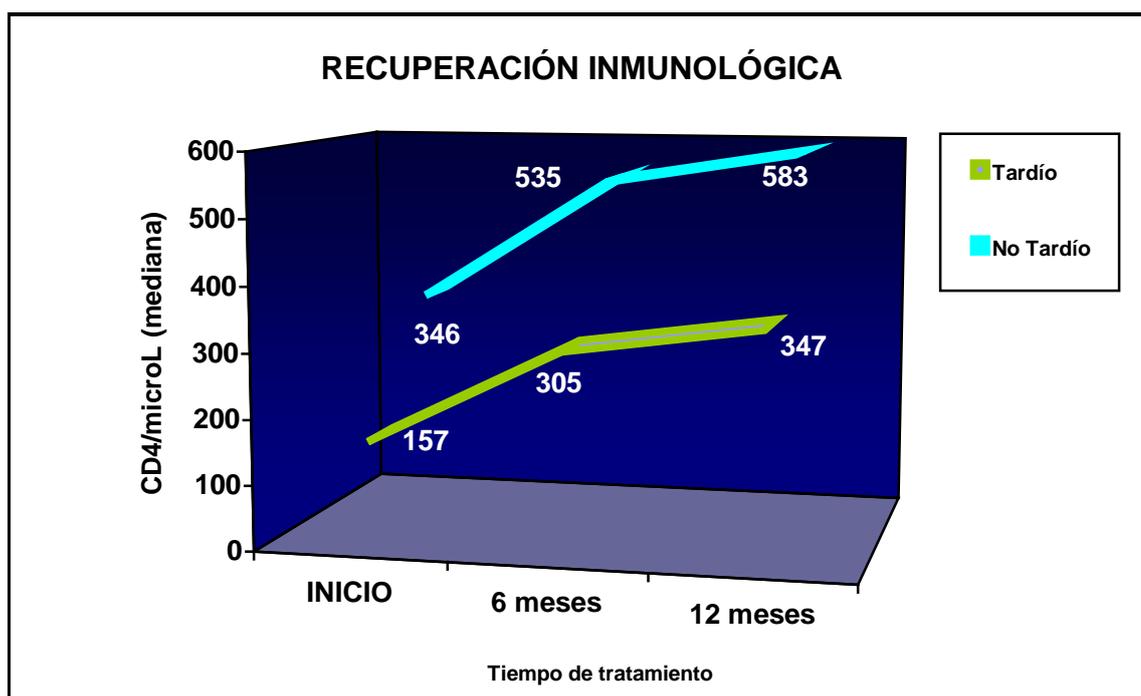
El resto de factores relacionados con la RI se exponen en la siguiente tabla (Tabla 14).

**Tabla 14. Factores asociados a la respuesta inmunológica al año del tratamiento antirretroviral.**

		RESPUESTA CD4 A LOS 12 MESES DE TRATAMIENTO		ANÁLISIS MULTIVARIADO	
		SI	NO	OR (95%IC)	P
<b>PRESENTACION TARDIA</b>	<b>Si</b>	1129 (75.5%)	366 (24.5%)	<b>0.72 (0.51- 1.00)</b>	<b>0.055</b>
	<b>No</b>	462 (77.5%)	134 (22.5%)		
SEXO	Hombre	1258 (76.5%)	387 (23.5%)	1.17 (0.90-1.52)	0.253
	Mujer	333 (74.7%)	113 (25.3%)		
EDAD	Hasta 30	404 (80.6%)	97 (19.4%)	1	<b>0.043</b>
	<b>31-40</b>	605 (77.4%)	177 (22.6%)	<b>0.78(0.62-0.99)</b>	
	<b>Mas de 40</b>	582 (72.0%)	226 (28.0%)	<b>0.62 (0.49-0.80)</b>	
CATEGORIA DE TRANSMISIÓN	<b>UDVP</b>	103 (60.9%)	66 (39.1%)	<b>0.44 (0.26-0.75)</b>	<b>0.002</b>
	Hombre con prácticas homo/bisexuales	770 (81.2%)	178 (18.8%)	1	0.063
	Exposiciones heterosexuales de riesgo	655 (73.9%)	231 (26.1%)	0.76 ( 0.57-1.01)	
	Otros (transfusiones. tatuajes. etc)	26 (74.3%)	92 (5.7%)	0.87(0.61-1.25)	
	<b>No sabe / No consta</b>	3769.8%	16 (30.2%)	<b>0.61 (0.39-0.97)</b>	<b>0.035</b>
PAIS DE ORIGEN	España	1127 (76.2%)	352 (23.8%)		NS*
	Resto	459 (75.7%)	147 (24.3%)		
NIVEL DE ESTUDIOS	Sin estudios	72 (64.9%)	39 (35.1%)	0.74(0.52-1.05)	0.098
	Primaria o EGB completa	470 (72.6%)	177 (27.4%)		
	<b>Secundaria completa (BUP/COU/FP)</b>	515 (78.1%)	144 (21.9%)	<b>0.57 (0.42-0.77)</b>	<b>0.000</b>
	Universitarios completos	290 (84.3%)	54 (15.7%)	1	<b>0.044</b>
	<b>No consta</b>	244 (73.9%)	86 (26.1%)	<b>0.67 (0.45-0.99)</b>	
NIVEL CD4 ANTES INICIAR TRATAMIENTO	Menos de 200	751 (74.5%)	257(25.5%)	1	0.032
	200-350	616 (81.8%)	137 (18.2%)	1.42 (1.03-1.95)	
	<b>Más de 351</b>	224 (67.9%)	106 (32.1%)	<b>0.53 (0.35-0.80)</b>	
NIVEL CViral ANTES INICIAR TRATAMIENTO	Menos de 4	180 (65.7%)	94 (34.3%)	1	0.040
	4-5	623 (75.2%)	205 (24.8%)	1.56 (1.02-2.38)	
	Más de 5	738 (80.3%)	181 (19.7%)	2.33 (1.69-3.20)	
Total		1591 (76.1%)	500 (23.9%)	<b>*NS=No significativo</b>	

En la figura 28 se representa la recuperación inmunológica alcanzada en ambos grupos tras seis y doce meses de tratamiento antirretroviral donde se pone de manifiesto que el nivel de CD4 al que llegan los pacientes con diagnóstico tardío es menor que el alcanzado por los pacientes con diagnóstico no tardío.

Figura 28. Recuperación Inmunológica durante el año de TARV.



Por tanto, podemos concluir que el diagnóstico tardío es un factor de riesgo para presentar una peor respuesta inmunológica en los primeros seis meses de tratamiento y en el primer año del tratamiento aunque por el contrario no parece relacionarse con una peor respuesta virológica ni a corto ni a largo plazo.

### 3.1.3. ANÁLISIS de SUBGRUPOS:

#### a. Respuesta Viroológica:

El análisis de la RV a los seis meses se pudo realizar sobre 1632 pacientes y al año sobre 1425 pacientes.

Tanto en el análisis a los seis meses como en el análisis al año del tratamiento la respuesta virológica fue menor en los pacientes con diagnóstico tardío y enfermedad avanzada y en los pacientes con diagnóstico tardío y sida.

En el análisis univariante para determinar los factores asociados a la RV se observó que los pacientes con enfermedad avanzada tenían reducida a la mitad la probabilidad de RV a los seis meses (0.54 (95% IC 0.42-0.69;  $p=0.000$ ) y a más de la mitad al año del inicio del tratamiento (0.40 (95% IC 0.60-0.90;  $p=0.014$ ). Sin embargo, al realizar el análisis multivariable corrigiendo por las mismas variables potencialmente confusoras que en el análisis principal (edad, sexo, nivel educativo, categoría de transmisión etc.) la enfermedad avanzada no se confirmó como variable independiente de peor RV ni a corto plazo (seis meses del inicio de tratamiento, (Tabla 15)) ni a más largo plazo (doce meses desde el inicio del tratamiento) (Tabla 16)

Por otro lado, la presentación con sida dentro de los pacientes con diagnóstico tardío fue un factor de peor RV disminuyendo ésta a más de la mitad a los seis meses (OR: 0.58 ((95% IC 0.49-0.68);  $p=0.000$ ) y al año (OR 0.52 (95% IC 0.41-0.65);  $p=0.000$ ) en el análisis univariante.

En el análisis multivariante la presentación con sida se confirmó como variable independiente relacionada con una menor probabilidad de RV suponiendo una disminución de la probabilidad de respuesta de aproximadamente un 28% (95% IC: 17%-38%;  $p=0.000$ ) respecto a los pacientes con diagnóstico tardío sin sida a los seis meses del inicio del tratamiento (Tabla 15) y de hasta un 40 % al año de éste ((95% IC 25-51%);  $p=0.000$ ) (Tabla 16).

**Tabla 15. RESPUESTA VIROLOGICA A LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO.**

		RESPUESTA VIROLOGICA A LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO		ANÁLISIS MULTIVARIADO	
		SI	NO	OR (95%IC)	P
ENFERMEDAD AVANZADA	SI	768 (69.2%)	342 (30.8%)	0.77 (0.57- 1.04)	0.094
	NO	421 (80.7%)	101 (19.3%)		
SIDA	SI	368 (65.5%)	194 (34.5%)	<b>0.72 (0.62-0.83)</b>	<b>0.000</b>
	NO	821 (76.7%)	249 (23.3%)		

**Tabla 16. RESPUESTA VIROLOGICA A LOS 12 MESES DE TRATAMIENTO.**

		RESPUESTA VIROLOGICA A LOS 12 MESES DE TRATAMIENTO		ANÁLISIS MULTIVARIADO	
		SI	NO	OR (95%IC)	P
ENFERMEDAD AVANZADA	SI	773 (78.2%)	215 (21.8%)	0.71 (0.39- 1.29)	0.265
	NO	375 (85.8%)	62 (14.2%)		
SIDA	SI	381 (73.7%)	136 (26.3%)	<b>0.60 (0.49-0.75)</b>	<b>0.000</b>
	NO	767 (84.5%)	141 (15.5%)		

### b. Respuesta inmunológica:

En el análisis realizado a los seis meses se pudieron estudiar 1699 pacientes y reduciéndose a 1495 pacientes. en el análisis al año del inicio de tratamiento.

De nuevo la RI fue menor tanto a los seis como a los doce meses en el grupo de diagnóstico tardío con enfermedad avanzada frente a los pacientes sin presentación con enfermedad avanzada y el los pacientes con diagnóstico tardío y sida respecto a aquéllos sin sida.

En el análisis univariado para estudiar si la enfermedad avanzada era un factor de peor RI no se observó una relación estadísticamente significativa entre la presentación con enfermedad avanzada y la probabilidad de RI a los seis meses del tratamiento ( $p=0.082$ ). Sin embargo en el análisis multivariado sin llegar a alcanzar la significación estadística pero en el

límite de ésta ( $p=0.053$ ), la enfermedad avanzada supuso una disminución de la probabilidad de RI de un 30% aproximadamente (OR 0.69 (95% 0.47-1.00) respecto a la ausencia de enfermedad avanzada al diagnóstico (Tabla 17).

En el análisis univariado al año de tratamiento antirretroviral se objetivó una reducción de aproximadamente un 35% de probabilidad de RI en aquéllos pacientes con una presentación con enfermedad avanzada (OR 0.66 (95% IC 0.54-0.81;  $p=0.000$ ). Al ajustarse por las posibles variables confusoras se confirmó que la enfermedad avanzada era una variable asociada de manera independiente con una menor probabilidad de RI al año del tratamiento, suponiendo una disminución de la probabilidad de RI en aproximadamente un 40 % (OR 0.61 (0.50 – 0.76;  $p=0.000$ ) respecto a presentarse con diagnóstico tardío sin enfermedad avanzada (Tabla18).

En el análisis univariado la presentación con sida no se relacionó de forma estadísticamente significativa con la RI a los seis meses pero sí al año, disminuyendo ésta en aproximadamente un 25% respecto a aquéllos sin diagnóstico de sida (OR 0.77 (95% IC 0.61-0.97;  $p=0.026$ ). Sin embargo en el análisis multivariado la presentación con sida dentro del diagnóstico tardío no se estableció como una variable relacionada con la probabilidad de respuesta inmunológica ni a los seis meses ni al año del inicio del tratamiento (Tabla 17 y 18).

Por tanto se puede concluir que la presentación con enfermedad avanzada dentro del diagnóstico tardío es un factor de peor respuesta inmunológica a largo plazo y tiene tendencia a serlo a corto plazo pero no así la presentación con sida.

**Tabla 17. RESPUESTA INMUNOLÓGICA A LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO.**

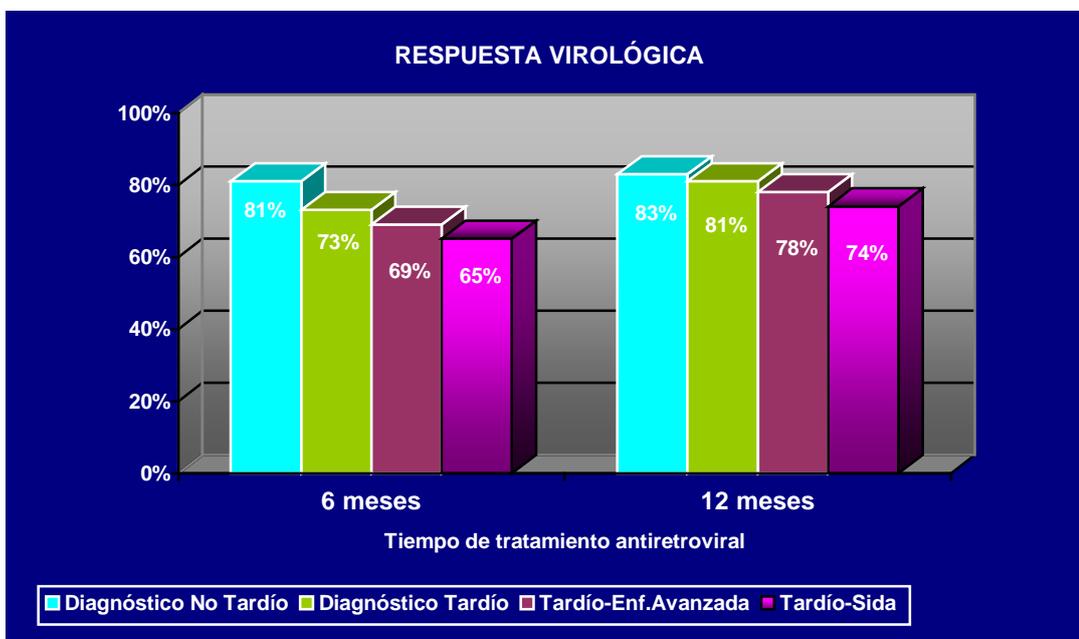
		RESPUESTA INMUNOLÓGICA A LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO		ANÁLISIS MULTIVARIADO	
		SI	NO	OR (95%IC)	P
ENFERMEDAD AVANZADA	SI	919 (80.2%)	227 (19.8%)	<b>0.68 (0.47- 1.00)</b>	<b>0.053</b>
	NO	466 (84.3%)	87 (15.7%)		
SIDA	SI	465 (79.2%)	122 (20.8%)	0.85(0.62-1.17)	0.333
	NO	920 (82.7%)	141 (17.3%)		

**Tabla 18. RESPUESTA INMUNOLÓGICA A LOS 12 MESES DE TRATAMIENTO.**

		RESPUESTA INMUNOLÓGICA A LOS 12 MESES DE TRATAMIENTO		ANÁLISIS MULTIVARIADO	
		SI	NO	OR (95%IC)	P
ENFERMEDAD AVANZADA	SI	753 (73.2%)	275 (26.8%)	<b>0.61 (0.50- 0.76)</b>	<b>0.000</b>
	NO	376 (80.5%)	92 (19.2%)		
SIDA	SI	389 (72.3%)	149 (27.7%)	0.79 (0.62-1.02)	0.070
	NO	740 (77.3%)	217 (22.7%)		

A continuación se exponen 3 gráficos comparativos de respuesta virológica (figura 29) y respuesta inmunológica (figuras 30 y 31) de los distintos grupos estudiados.

**Figura 29. Respuesta Virológica en función del momento del diagnóstico.**



**Figura 30. Respuesta Inmunológica en función del momento del diagnóstico.**

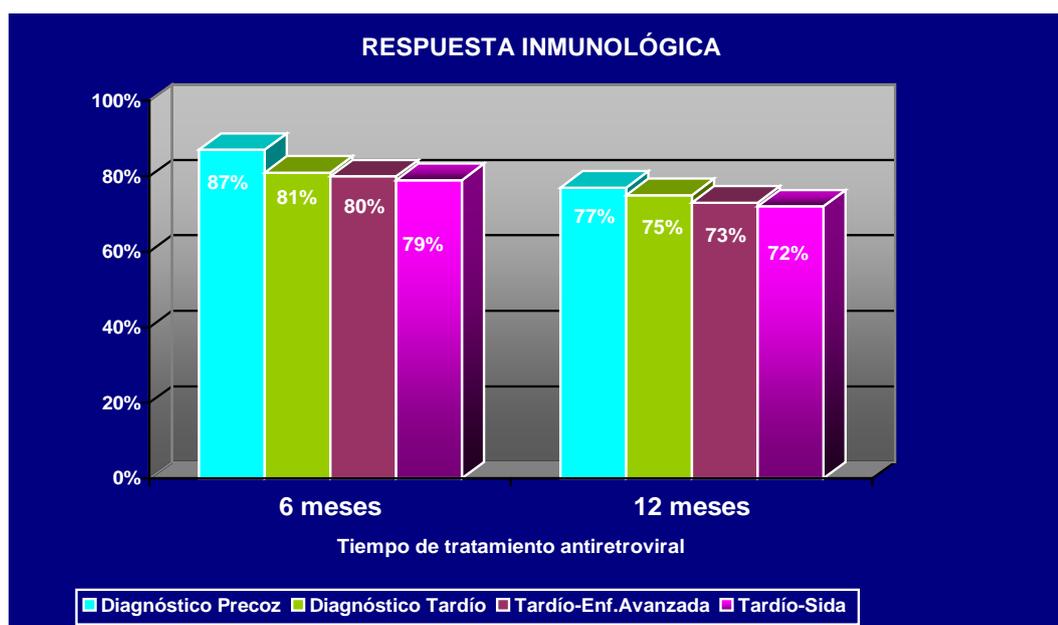
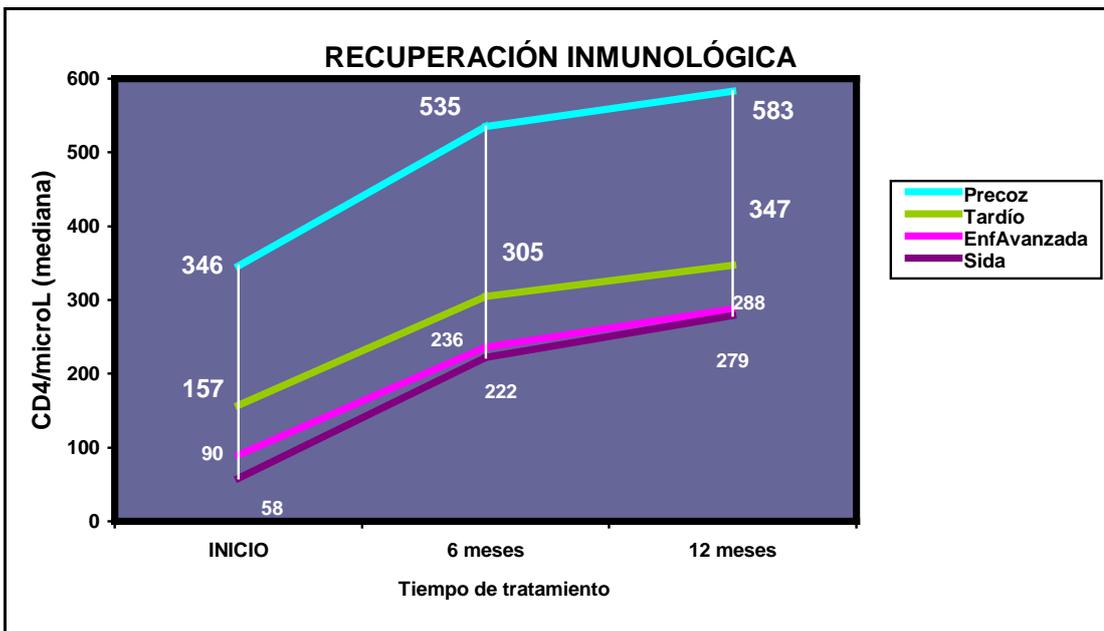


Figura 31. Recuperación Inmunológica en función del momento del diagnóstico.



### **3.2. IMPACTO EN LA MORTALIDAD y EVOLUCIÓN A SIDA.**

De los 5310 pacientes analizados, sólo se incluyen para este análisis a los 5111 que tienen seguimiento después de la fecha de inclusión.

#### **3.2.1. MORTALIDAD.**

Durante el tiempo de seguimiento 179 (3.5%) sujetos fallecieron, de los cuales un 89.4% (160 pacientes) pertenecían al grupo de diagnóstico tardío y un 10.6% (19 pacientes) de ellos pertenecían al grupo de diagnóstico no tardío.

La probabilidad de fallecer de los pacientes con diagnóstico tardío en el análisis univariante fue 7.6 veces mayor (95% IC 4.23-13.69)( $p=0.000$ ) que la de los pacientes con diagnóstico no tardío.

Tras realizar el modelo de regresión de Cox multivariado, ajustado por las posibles variables de confusión, el Hazard Ratio del efecto del retraso del diagnóstico en la mortalidad fue de 5.14 (95% IC 2.73-9.68) ( $p=0.000$ ). Para determinar si este efecto del aumento en la mortalidad se debía exclusivamente al exceso de mortalidad del grupo de pacientes más inmunodeprimidos se realizó un análisis en función de los tres estados inmunológicos de la CDC. Y en este análisis se vió que seguía existiendo un aumento de riesgo de mortalidad del paciente con diagnóstico de VIH con un recuento de CD4 entre 200 y 350 céls/ $\mu$ L frente al paciente diagnosticado con  $> 350$  CD4/ $\mu$ L, teniendo un HR de 2.39 (1.16-4.86) ( $p=0.008$ ).

Las otras variables que supusieron un aumento en la probabilidad de muerte fueron ser hombre, tener más de 40 años respecto a ser menor de 30 años, la drogadicción parenteral y la vía de transmisión desconocida respecto a la transmisión homosexual y no tener estudios o haber estudiado hasta primaria respecto a ser universitario. (Tabla 19).

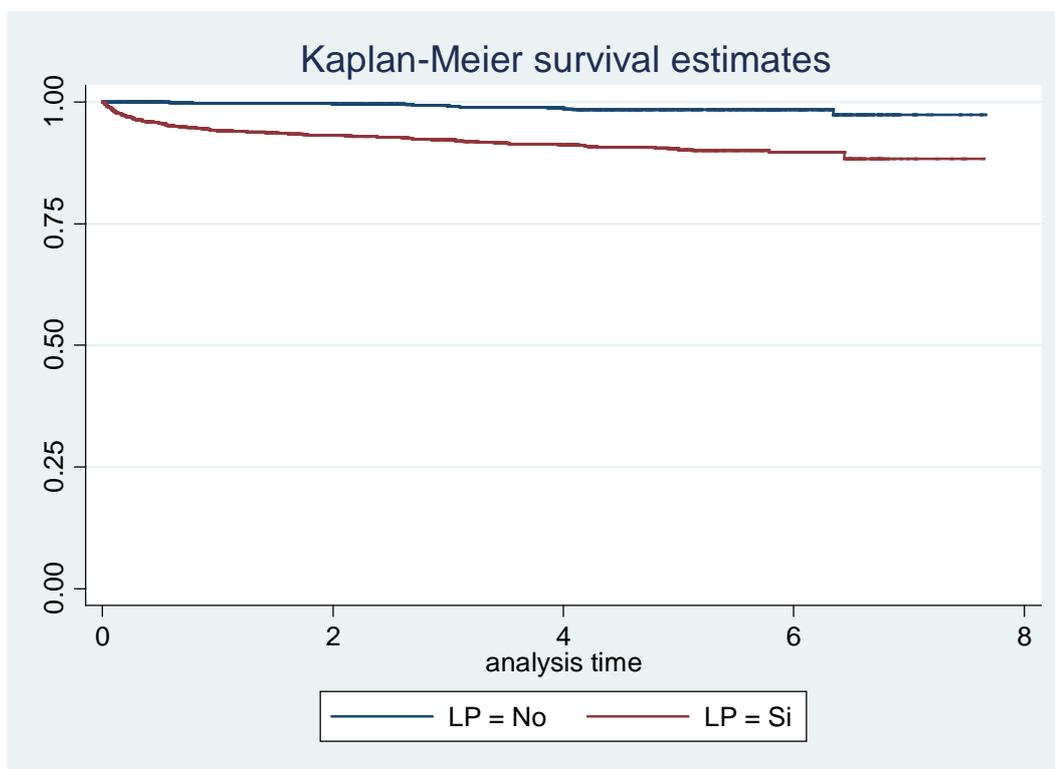
**Tabla 19. Factores asociados a Mortalidad.**

	<b>Hazard Ratio</b>	<b>95% Intervalo de Confianza</b>	<b>P</b>
<b>Diagnóstico tardío</b>	<b>5.13</b>	<b>2.72 – 9.68</b>	<b>0.000</b>
<b>Ser hombre</b>	<b>1.82</b>	<b>1.13-2.93</b>	<b>0.013</b>
Tener entre 31-40 años	1.19	0.80 – 1.77	0.382
<b>Ser &gt; 40 años</b>	<b>2.07</b>	<b>1.37 – 3.12</b>	<b>0.001</b>
<b>IDU</b>	<b>2.58</b>	<b>1.70 – 3.93</b>	<b>0.000</b>
Heterosexuales	1.45	0.88 – 2.38	0.146
Otras categorías de transmisión	0.69	0.11 – 4.54	0.704
<b>Vía de transmisión desconocida</b>	<b>3.47</b>	<b>1.90 – 6.34</b>	<b>0.000</b>
Estudios de Secundaria	1.37	0.68-2.76	0.372
<b>Sin estudios/estudios de primaria</b>	<b>2.30</b>	<b>1.01- 5.25</b>	<b>0.046</b>

Igualmente al realizar el análisis en función del estadio inmunológico el riesgo de mortalidad de un paciente con diagnóstico de VIH con CD4 entre 200 y 350 céls/  $\mu$ L fue de 2.39 (1.16-4.86) respecto a aquellos diagnosticados con  $> 350$  CD4/  $\mu$ L.

En la curva de Kaplan-Meier que se muestra a continuación (figura 32) se observa cómo los pacientes que presentan un diagnóstico tardío se mueren progresivamente más que los pacientes que no se diagnostican tardíamente a lo largo de los primeros años de diagnóstico y posteriormente la tendencia es estabilizarse.

**Figura 32. CURVA DE KAPLAN –MEIR DE MORTALIDAD EN FUNCIÓN DEL DIAGNÓSTICO TARDÍO.**



\* LP=PRESENTACION TARDIA=DIAGNÓSTICO TARDÍO (SI VS NO)

### **3.2.2. MORTALIDAD y/o SIDA.**

Dentro de los 5310 pacientes se analizaron aquéllos que no presentaban sida a la entrada en la cohorte y con un seguimiento posterior (4425 pacientes).

Del total de pacientes analizados 309 desarrollaron sida y noventa y nueve pacientes fallecieron, 45 de ellos fallecieron por causa de una enfermedad definitoria de sida y los otros 54 pacientes fallecieron por una causa no relacionada directamente con el sida.

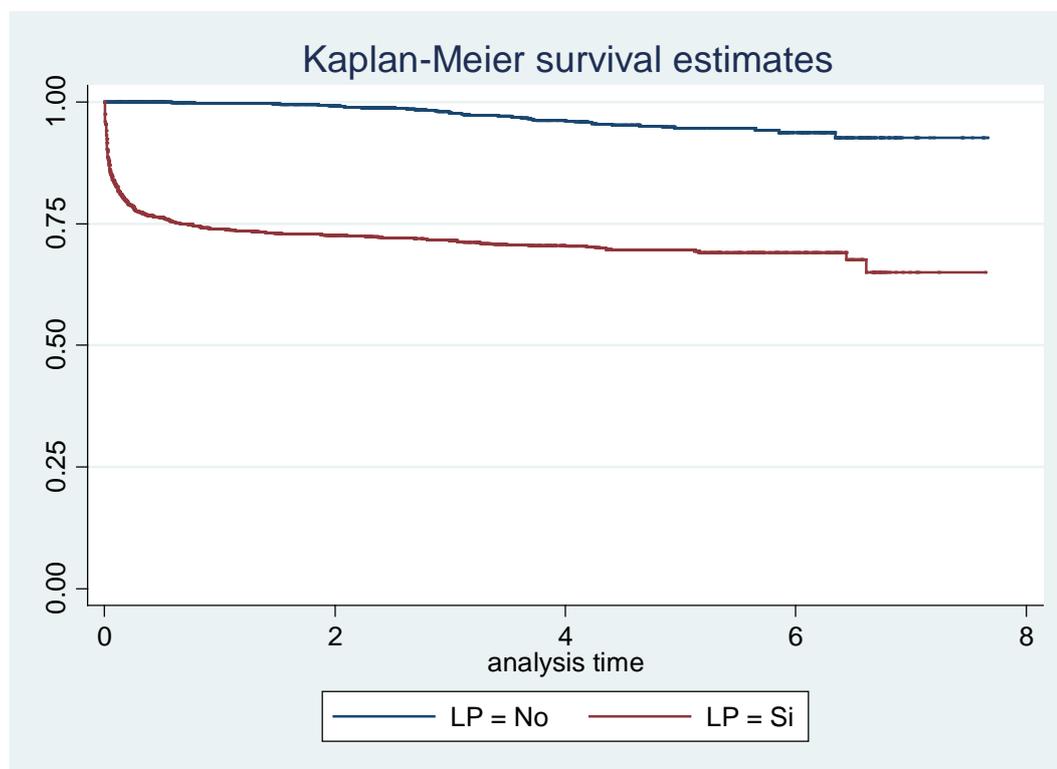
El 84,3% de los 363 eventos que tuvimos (mortalidad y/o sida) ocurrieron en el grupo de pacientes con diagnóstico tardío.

En el análisis univariado el hazard ratio del retraso del diagnóstico en la variable combinada mortalidad y/o sida desde el diagnóstico de VIH, fue de 6,96 (95% IC 4.80 – 10.08) ( $p=0.000$ ).

Al realizar el análisis mediante modelos de regresión Cox multivariados, el efecto del retraso del diagnóstico sobre esta variable combinada fue de una HR de 5.71 (95% IC 3.92 – 8.32) ( $p=0.000$ ), es decir incrementó en casi seis veces la probabilidad de morir o tener sida respecto a ser diagnosticado de forma no tardía.

En la curva de Kaplan-Meier de la variable combinada de mortalidad y sida se observa cómo comparándola con la de mortalidad la diferencia entre ambos grupos es mucho mayor y dicha diferencia ocurre de forma muy marcada los primeros años desde el diagnóstico (Figura 33).

**Figura 33. CURVAS DE KAPLAN –MEIR DE MORTALIDAD y/o SIDA DESDE EL DIAGNÓSTICO.**



\* LP=PRESENTACION TARDIA=DIAGNÓSTICO TARDÍO (SI VS NO)

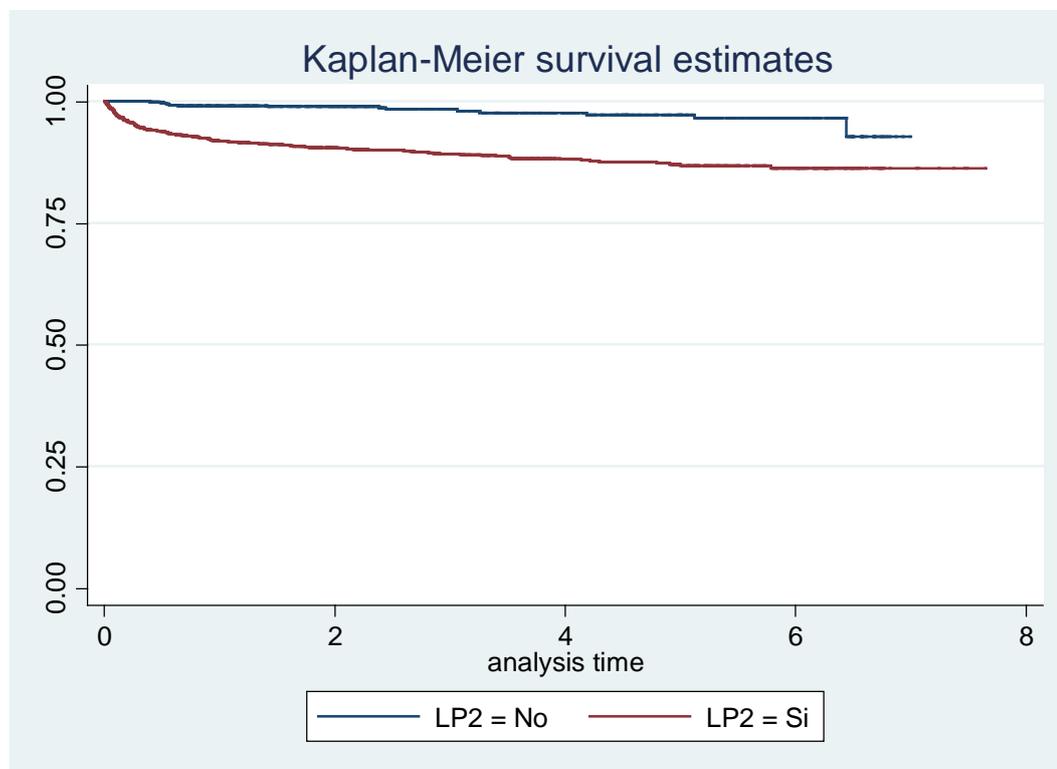
### 3.2.3. ANÁLISIS DE SUBGRUPOS:

#### a. ENFERMEDAD AVANZADA:

##### Mortalidad.

De los 160 sujetos que fallecieron dentro del grupo de diagnóstico tardío, 144 (90%) habían sido diagnosticados con enfermedad avanzada. La presentación con enfermedad avanzada dentro del grupo del diagnóstico tardío también se asoció con el incremento de la probabilidad de morir de manera independiente. En el análisis de regresión de Cox univariado el HR de enfermedad avanzada fue de 4.56 (95% IC 2.65-7.85) ( $p=0.000$ ). Tras el análisis multivariado se observó que la presentación con enfermedad avanzada al diagnóstico casi cuatricula la probabilidad de fallecer (HR 3.87 (95% IC 2.19-6.84)  $p=0.000$ ).

**Figura 34. CURVA DE KAPLAN –MEIR DE MORTALIDAD EN FUNCIÓN DE LA PRESENTACIÓN CON ENFERMEDAD AVANZADA ENTRE LOS QUE SON TARDÍOS (LP2) (SI VS NO)**

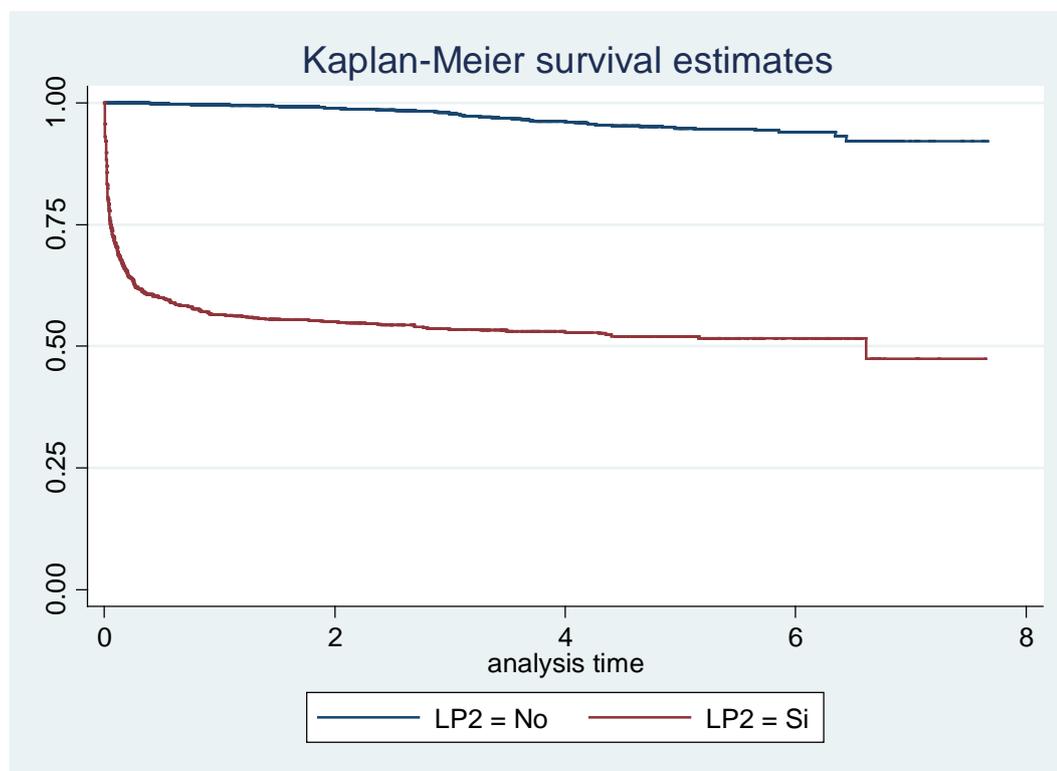


LP2= Enfermedad Avanzada.

### **Mortalidad y/o sida:**

El 91,83% de los 306 eventos que tuvieron lugar en los pacientes con diagnóstico tardío ocurrieron en pacientes con enfermedad avanzada. El efecto de la presentación con enfermedad avanzada en los diagnósticos tardíos sobre la variable combinada mortalidad y/o sida desde el diagnóstico de VIH, fue de una HR de 11.24 (95% IC 7.74 – 16.34) en el análisis univariante ( $p=0.000$ ). Al corregir por posibles variables confusoras en el análisis multivariado, el HR disminuyó levemente siendo de 10.47 (95% IC 7.10-15.43) el riesgo de morir y/o desarrollar sida en los pacientes que habían sido diagnosticados con enfermedad avanzada.

**Figura 35. CURVAS DE KAPLAN –MEIR DE MORTALIDAD y SIDA EN FUNCION DE PRESENTACION CON ENFERMEDAD AVANZADA ENTRE LOS QUE SON TARDÍOS (LP2) (SI VS NO)**



LP2= Enfermedad Avanzada.

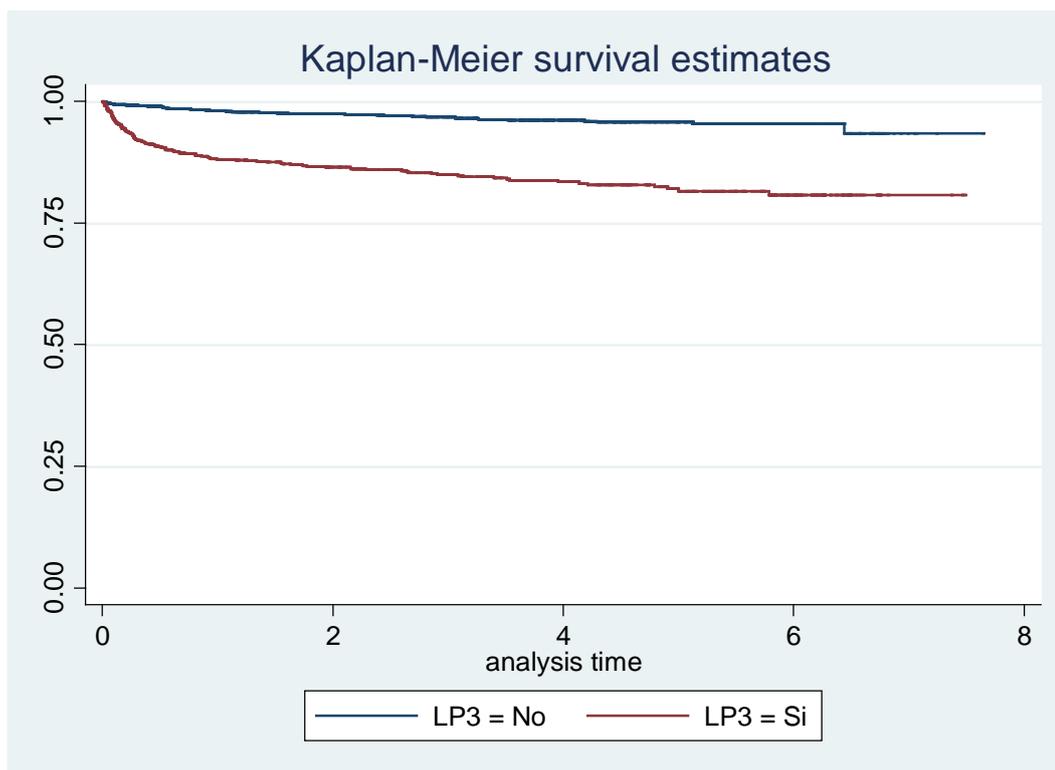
#### **b. ENFERMEDAD DEFINITORIA DE SIDA AL DIAGNÓSTICO:**

De los 160 sujetos que fallecieron dentro del grupo de diagnóstico tardío, 115 (72%) habían sido diagnosticados coincidiendo con la presencia de una enfermedad definitoria de sida.

La presentación con sida dentro del grupo del diagnóstico tardío se asoció con un incremento de la probabilidad de morir de manera independiente. En el análisis de regresión de Cox univariado el HR de presentación con sida fue de 4.54 (95% IC 3.32 – 6.22) ( $p=0.000$ ).

En el análisis multivariado la presentación con sida supuso un incremento de la probabilidad de fallecer en un 3.95 (95% IC 2.86 – 5.44) respecto a presentarse sin sida al diagnóstico ( $p=0.000$ ).

**Figura 36. CURVA DE KAPLAN –MEIR DE MORTALIDAD EN FUNCIÓN DE LA PRESENTACIÓN CON SIDA ENTRE LOS QUE SON TARDÍOS (LP3) (SI VS NO)**



LP3= Sida

#### **4. IMPACTO ECONÓMICO DEL DIAGNÓSTICO TARDÍO.**

Para realizar el estudio económico, como hemos dicho anteriormente, se analizaron los 426 pacientes pertenecientes al hospital Ramón y Cajal de Madrid incluidos en la cohorte CoRis recogiendo las siguientes variables: los recursos médicos (número de consultas externas, número de días de ingreso hospitalario en planta y en la UCI) y los recursos farmacológicos empleados en la terapia antirretroviral. Ciento sesenta pacientes pertenecían al grupo del diagnóstico no tardío y 266 al grupo de diagnósticos tardíos (62%). Un 62% de todos los pacientes tardíos (165) formaron parte del grupo de diagnóstico tardío y enfermedad avanzada y un 30% (79 pacientes) de todos los pacientes con diagnóstico tardío tenían sida.

Las tablas que se exponen a continuación muestran el empleo de recursos médicos (Tabla 20) y terapéuticos (Tabla 21) totales de cada grupo de pacientes durante todo el periodo de seguimiento del estudio así como el ajustado de cada paciente por año de seguimiento.

**Tabla 20. Recursos Médicos.**

Recurso	Diagnóstico Tardío	Diagnóstico No Tardío	
<b>Recursos Totales durante los cinco años de seguimiento</b>			
Nº de Consultas Externas	12.81 ± 1.01	9.39 ± 1.04	p=0.000
Días de ingreso en planta de hospitalización*	13.03 ± 3.05	2.78 ± 2.01	p=0.000
Días de ingreso en la UCI†	24,57 ± 42,9	0	p=0.005
<b>Recursos empleados por cada paciente/año de seguimiento</b>			
Nº de Consultas Externas	4.3 ± 0.31	3.82 ± 0.48.	p=0.089
Días de ingreso en planta de hospitalización	12.60 ± 8.70	0.73 ± 0.52	p=0.007
Días de ingreso en la UCI	1.89 ± 3.30	0	p=0.005

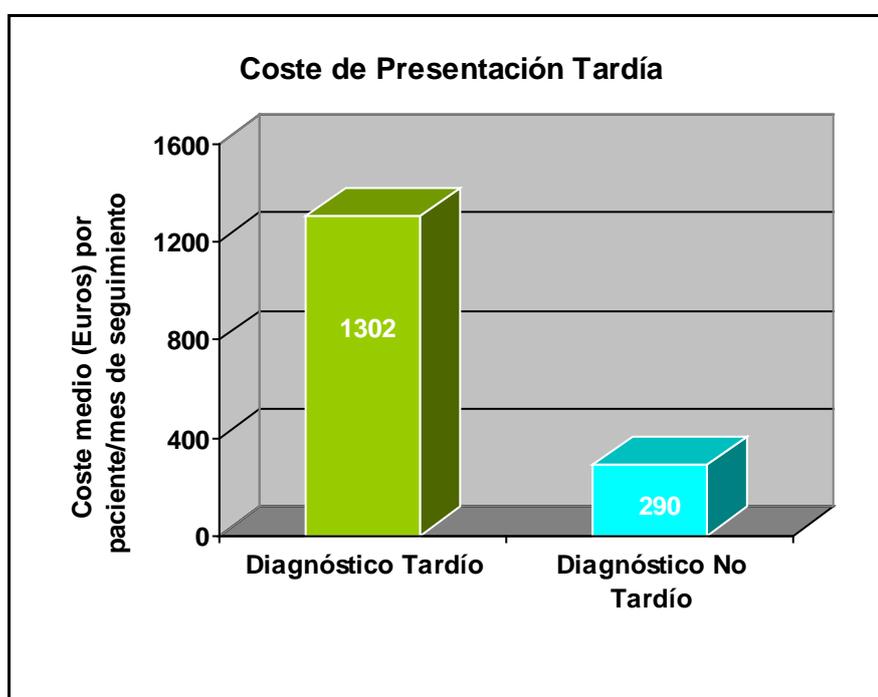
\* Un 42% de los diagnósticos tardíos tuvieron algún ingreso hospitalario (111 pacientes) frente al 11% (17 pacientes) de los diagnósticos no tardíos. † Trece pacientes (5%) ingresaron en la UCI durante el seguimiento, todos ellos pertenecían al grupo de diagnóstico tardío

**Tabla 21. Recursos Terapéuticos.**

Recurso	Diagnóstico Tardío	Diagnóstico No Tardío	
Nº de pacientes tratados	88 % (235 pacientes)	36 % (58 pacientes)	p=0.000
Tiempo desde el ingreso en la cohorte hasta el inicio del tratamiento (meses) /paciente tratado	2.94 ± 0.92	12.10 ± 3.28	p=0.000
Tiempo de tratamiento (meses)/paciente tratado	23.16 ± 2.53	25.8 ± 4.43	P=0.31

El coste total de forma bruta por cada paciente del grupo de diagnóstico tardío fue de 27.680,45 (16.322,80-38.649,54) € frente a 1.862,55 (867,48-16.505,65) € por cada paciente del grupo de diagnóstico no tardío. Ajustado al tiempo de seguimiento el paciente con diagnóstico tardío supuso un gasto de 753,67 (522,27-1.007,76)€ por paciente/mes de seguimiento frente a los 62,58 (35,95-512,88) € por mes de seguimiento de cada paciente con diagnóstico no tardío (Figura 37). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p=0.000$ ).

**Figura 37. Coste de Presentación Tardía.**



Al subdividirlo en las distintas categorías estudiadas el coste de todas ellas por cada paciente con diagnóstico tardío por mes de seguimiento fue mayor de forma significativa frente al coste de cada paciente con diagnóstico no tardío con excepción de las consultas externas donde no existieron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 22 y figura 38).

Por otro lado, teniendo en cuenta exclusivamente el número de pacientes tratados en cada grupo, el coste de un mes de tratamiento antirretroviral de un paciente con diagnóstico tardío siguió siendo 100 euros mayor que el de un paciente con diagnóstico no tardío (Figura 39).

**Tabla 22. Costes en función de las categorías estudiadas.**

<b>Coste Global de cada grupo de pacientes durante los 5 años de seguimiento (€)</b>			
	<b>Diagnóstico Tardío</b>	<b>Diagnóstico No Tardío</b>	
Consultas Externas	1.786,00 (1020,57-2857,61)	1.173,66 (714,90-2.245,26)	p=0.000
Ingreso en planta de hospitalización	0 (0-6.146,93)	0*	p=0.000
Ingreso en la UCI	0**	0	p=0.005
Tratamiento Antiretroviral	21.610,75 (12.723,58-29.898,05)	0 (0-14.430,21)	p=0.000
<b>Coste ajustado por cada paciente/mes de seguimiento (€)</b>			
	<b>Diagnóstico Tardío</b>	<b>Diagnóstico No Tardío</b>	
Consultas Externas	53,65 (41,16-70,48)	45,67 (31,31-62,28)	p=0.185
Ingreso en planta de hospitalización	0 (0-143,71)***	0***	p=0.007
Ingreso en la UCI	0****	0****	p=0.005
Tratamiento Antiretroviral	586,46 (358,23-791,25)	0 (0-406,17)	p=0.000

La gran dispersión de costes entre los distintos pacientes hace que al realizar la mediana de algunas de las variables categóricas, las medianas sean cero.

\* La media del coste total de los ingresos hospitalarios en pacientes con diagnóstico no tardío es de 1.154,17 ± 833,60 € (coste máximo de 45.077,45€) vs una media de 5.358 ± 12.253,60 € (coste máximo de 64.337,82€).

\*\* La media del coste total de los ingresos en UCI imputado de manera completa a los pacientes con diagnóstico tardío es de 784,32 ± 501,37 € (coste máximo de 33.358 €).

\*\*\* Los costes medios de los ingresos hospitalarios por paciente con diagnóstico tardío/ mes de seguimiento son de 431,92 ± 292,29€ (coste máximo de 33.369,02€) vs 25,26 ± 17,97 € (coste máximo 964,22€) en el paciente con diagnóstico no tardío.

\*\*\*\* El coste medio de los ingresos en UCI por paciente con diagnóstico tardío por mes de seguimiento es de 202,77 ± 179,98 € (coste máximo 47.654,29 €) vs 0 euros en el grupo de pacientes con diagnóstico no tardío.

Figura 38. Costes medios estimados por mes de seguimiento.

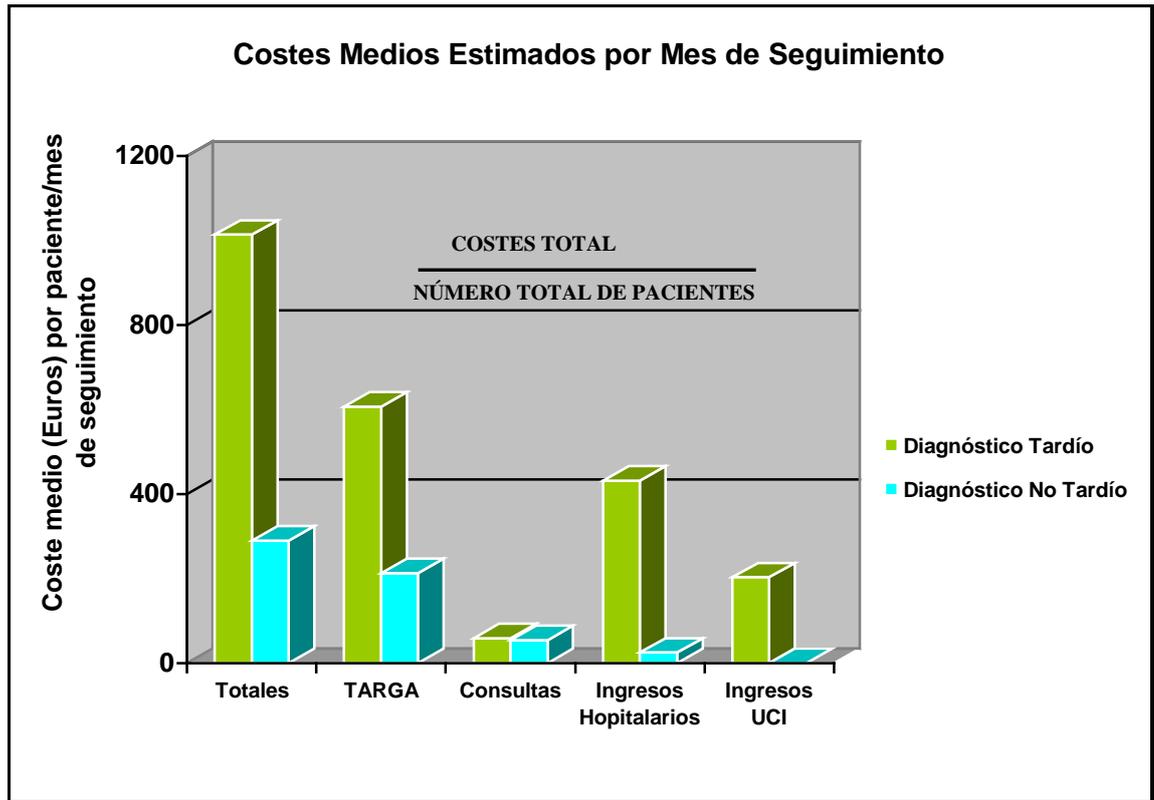
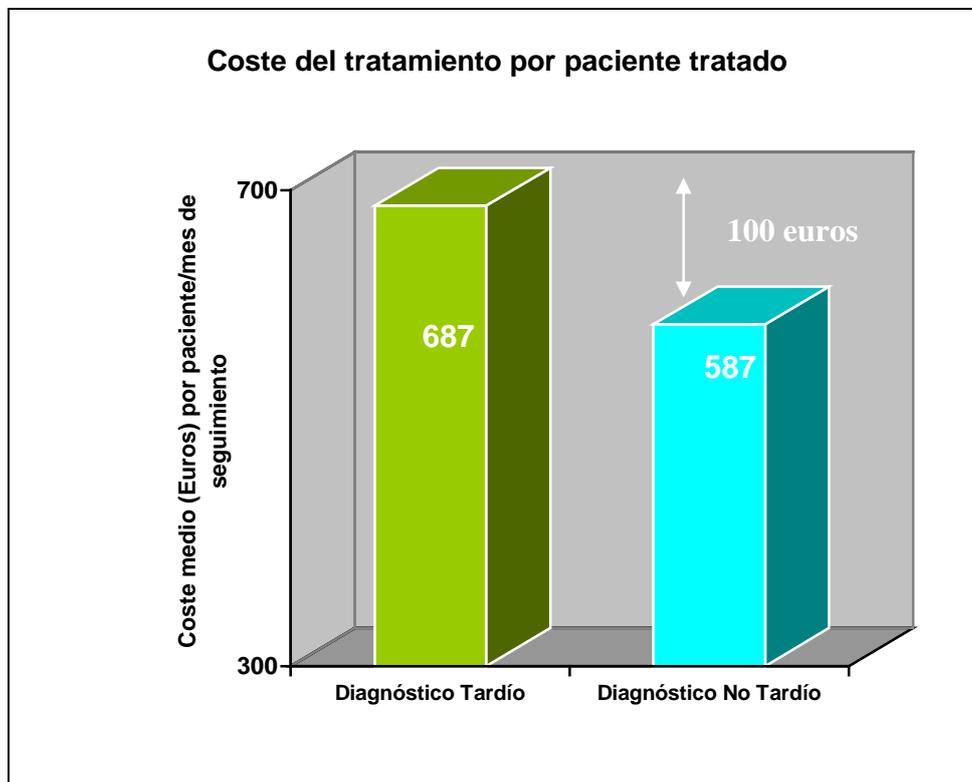


Figura 39. Coste del tratamiento por paciente tratado.



Se realizaron los análisis univariante y multivariante para estudiar si realmente el presentar un diagnóstico tardío se relacionaba de forma independiente con la variable principal en nuestro análisis: coste total. En el análisis univariante se concluyó que existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al coste total, tanto en los costes de recursos médicos así como en los costes del tratamiento antirretroviral.

El coste total de un mes de seguimiento de un paciente diagnóstico tardío supuso 1.012,06 € (95% IC 321,62-1.702,51) más que el diagnóstico no tardío. Las diferencias mayores fueron en cuanto al coste de farmacia hospitalaria y al coste de ingresos hospitalarios en la planta de hospitalización y en la UCI fundamentalmente.

En el análisis multivariante la única variable confusora de todas las que fueron consideradas como tales (sexo, edad, edad al contacto con el sistema sanitario, factor de riesgo, origen y estudios) fue la edad.

Ajustado por edad el diagnóstico tardío supuso un gasto de 904,91 (95% IC 186,61-1.623,33) € más por cada mes de seguimiento frente al gasto del diagnóstico no tardío, manteniendo la significación estadística ( $p=0.004$ ).

Por tanto podemos concluir que el coste de un paciente con diagnóstico tardío es casi cinco veces mayor que el de un paciente con diagnóstico no tardío por cada mes de seguimiento.

## **COSTES EN FUNCIÓN DEL ESTADO INMUNOLÓGICO**

Podríamos pensar que las diferencias existentes entre el grupo de diagnóstico tardío y diagnóstico no tardío precoz se deben exclusivamente al peso de las diferencias existentes entre aquéllos con CD4 basales de  $< 200$  céls/  $\mu$ L y aquéllos con  $> 350$  céls/  $\mu$ L. Para ello realizamos un análisis comparativo de los costes en función de la situación inmunológica basal de los pacientes a su entrada en la cohorte

dividiéndolos en los tres grupos de la clasificación inmunológica de los CDC.

En los modelos de regresión lineal multivariados, ajustados por posibles variables confusoras (sexo, edad al diagnóstico, el país de origen, el nivel de estudios y la vía de transmisión) observamos que las diferencias entre ambos grupos existían aunque éstas eran mayores entre el estadio inmunológico 1 ( $> 350$  CD4/  $\mu$ L) y el estadio 3 (CD4  $< 200$ /  $\mu$ L). (Gráfico 22).

Así, el coste por paciente con CD4 entre 200 y 350 céls /  $\mu$ L respecto a aquél con  $>350$  CD4/  $\mu$ L al diagnóstico supone de media 367,34 € más por cada mes de seguimiento. Sin embargo estos resultados no llegaron a ser estadísticamente significativos ( $p = 0.407$ ).

En el caso del paciente con CD4 de  $< 200$ /  $\mu$ L al diagnóstico supone 1.409,11 € más respecto a aquél con  $> 350$  CD4/  $\mu$ L por cada mes de seguimiento, con significación estadística ( $p=0.000$ ).

Para el análisis de costes de UCI y costes de ingresos, no se pudo asumir normalidad, por lo que se realizó el test no paramétrico de K –Wallis aplicando la corrección de Bonferroni.

Al comparar a **los pacientes con  $> 350$  y aquéllos con cifras de CD4 entre 200 y 350 CD4/  $\mu$ L** existieron diferencias significativas en el gasto del tratamiento antirretroviral siendo 326,47 € (95% IC 181,50 – 471,44) más caro el gasto que supuso el tratamiento por cada paciente con CD4 entre 200 y 350 frente al gasto de un paciente con cifras de  $>350$  CD4/  $\mu$ L basales por cada mes de seguimiento ( $p=0.000$ ).

Los costes diferenciales de los ingresos en UCI no existieron ya que en ninguno de los dos grupos hubo pacientes que ingresaran en la UCI.

La media de los costes de los ingresos hospitalarios en el grupo de pacientes con  $> 350$  CD4 /  $\mu$ L fue de 25,25 €  $\pm$ 115,25 frente a 61,10 €  $\pm$

338,70 de aquéllos con CD4 entre 200 y 350 CD4/ $\mu$ L, existiendo entre ambos grupos diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.043$ ).

Los costes en las consultas externas de ambos grupos fueron similares (no existiendo diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.057$ )).

En el consumo total de recursos entre ambos grupos no se alcanzó la significación estadística.

En la comparación **entre los pacientes con > 350 CD4/  $\mu$ L y aquéllos con menos de 200 CD4/ $\mu$ L**, existieron diferencias significativas en todos los costes:

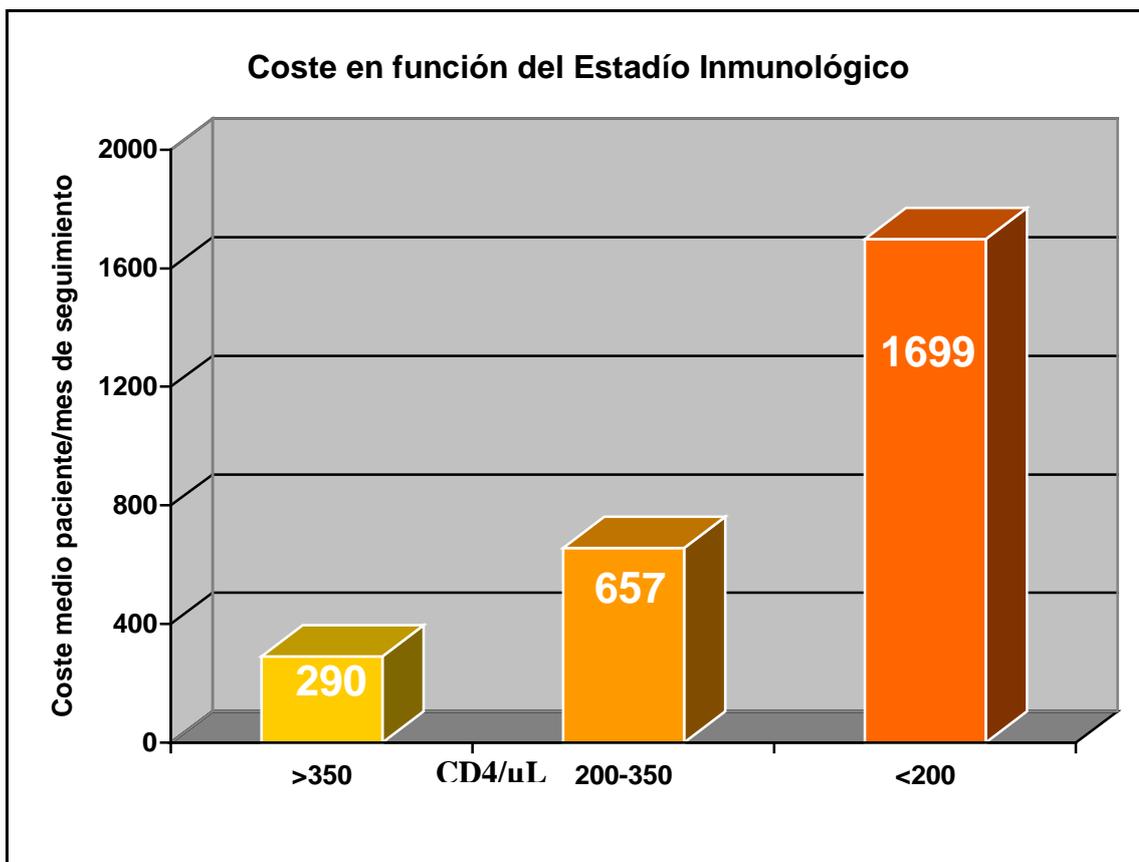
Los costes en recursos médicos supusieron 969,37 € (95% IC 43,40-1.895,33) veces más por mes de seguimiento por cada paciente con < 200 CD4 / $\mu$ L respecto a aquél con > 350 CD4/ $\mu$ L .

El coste en los ingresos hospitalario supusieron de media ( $\pm$  DE) 660,34  $\pm$ 3.055,63 € por paciente con < 200 CD4/ $\mu$ L con respecto a 25,26  $\pm$  115,25 € por paciente con > 350 CD4/ $\mu$ L por mes de seguimiento (La diferencia en las medianas es de 56 € entre ambos grupos; pacientes con < 200 CD4/ $\mu$ L tenían una mediana de 56 € con un Rango intercuartílico de 0 a 289,74 frente a una mediana de cero € en el caso de los que tenían >350 CD4 / $\mu$ L ) ( $p=0.000$ )).

El coste en los ingresos en UCI de cada paciente con < 200 CD4/ $\mu$ L por cada mes de seguimiento fue de media ( $\pm$  DE) 327,64 $\pm$  3.723,0 € respecto a ningún gasto de aquellos pacientes con > 350 CD4/ $\mu$ L ( $p=0.000$ ).

El coste en el gasto del tratamiento por cada paciente con < 200 CD4/ $\mu$ L supuso de media 435,75 € más (95% IC 309,18-562,31) por mes de seguimiento respecto al gasto del paciente con > 350 CD4/ $\mu$ L ( $p=0.000$ )

Figura 40. Coste en función del Estado Inmunología.



#### **4.1. ANÁLISIS de SUBGRUPOS.**

##### **a. Presentación con Enfermedad Avanzada:**

El coste total de cada paciente con diagnóstico tardío con enfermedad avanzada por mes de seguimiento fue de 826,86 (612,05-1.153,40)€ y el del diagnóstico tardío sin enfermedad avanzada fue de 631,44 (211,98-858,63)€ (Figura 41). El desglose de los costes según las diferentes categorías se muestra en el figura 42 y en la tabla 23.

En el análisis univariado, las diferencias de medias en el coste total de los pacientes con diagnóstico tardío y enfermedad avanzada frente a aquéllos con diagnóstico tardío sin enfermedad avanzada fue de 1.041,77 Euros (95% IC -49,77-2.133,31) € por mes de seguimiento. ( $p=0.061$ ).

En el análisis de regresión lineal multivariado al ajustar por las siguientes variables: sexo, edad al diagnóstico, nivel de estudios, país de origen y vía de transmisión, no se encontraron variables confusoras. Por tanto, nos quedamos con el modelo univariante, concluyendo que en los casos de diagnóstico tardío, el coste en los enfermos con enfermedad avanzada por mes de seguimiento supone 1.041 € más respecto a los que no la tienen, pero esta diferencia no llega a alcanzar la significación estadística ( $p=0.061$ ).

##### **b. Presentación con Sida.**

El coste total de cada paciente diagnóstico tardío con sida por mes de seguimiento fue de 897,28 (548,50 – 1.414,06) € siendo la mediana del coste por cada paciente diagnóstico tardío sin SIDA de 707,88 (500,56-887,55)€ (Figura 43). El desglose de los costes según las diferentes categorías se muestra en la figura 44 y en la tabla 24.

En el análisis univariado, la diferencia de medias en el coste total de los pacientes con diagnóstico tardío y sida frente a aquéllos con diagnóstico tardío sin sida fue de 1.512,36 (95% IC 355,87-2.668,86) € por mes de seguimiento ( $p=0.011$ ).

Al realizar el análisis de regresión lineal multivariado, ajustado por posibles variables confusoras (sexo, edad al diagnóstico, nivel de estudios, país de origen y vía de transmisión), no hubo modificaciones en los resultados pudiendo quedarnos con el modelo simple y concluyendo por tanto que el coste por paciente/mes de seguimiento en los enfermos con diagnóstico tardío y sida es 1.512 € mayor que en los diagnóstico tardío que no tienen sida. Esta diferencia es estadísticamente significativa ( $p=0.011$ ).

Figura 41. Coste de la enfermedad avanzada.

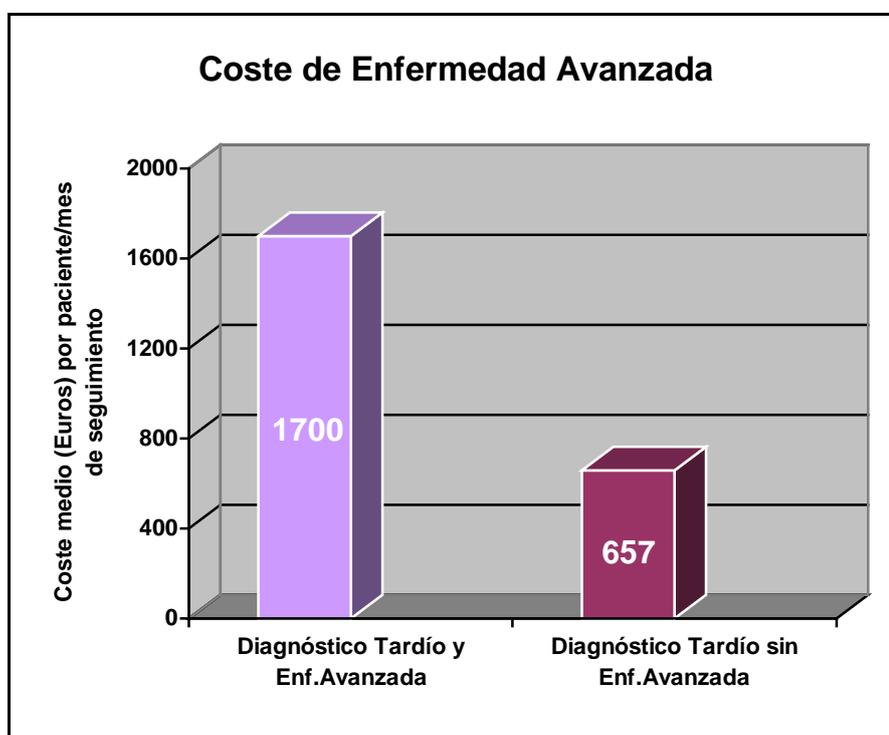


Figura 42. Costes medios por categorías de la enfermedad avanzada.

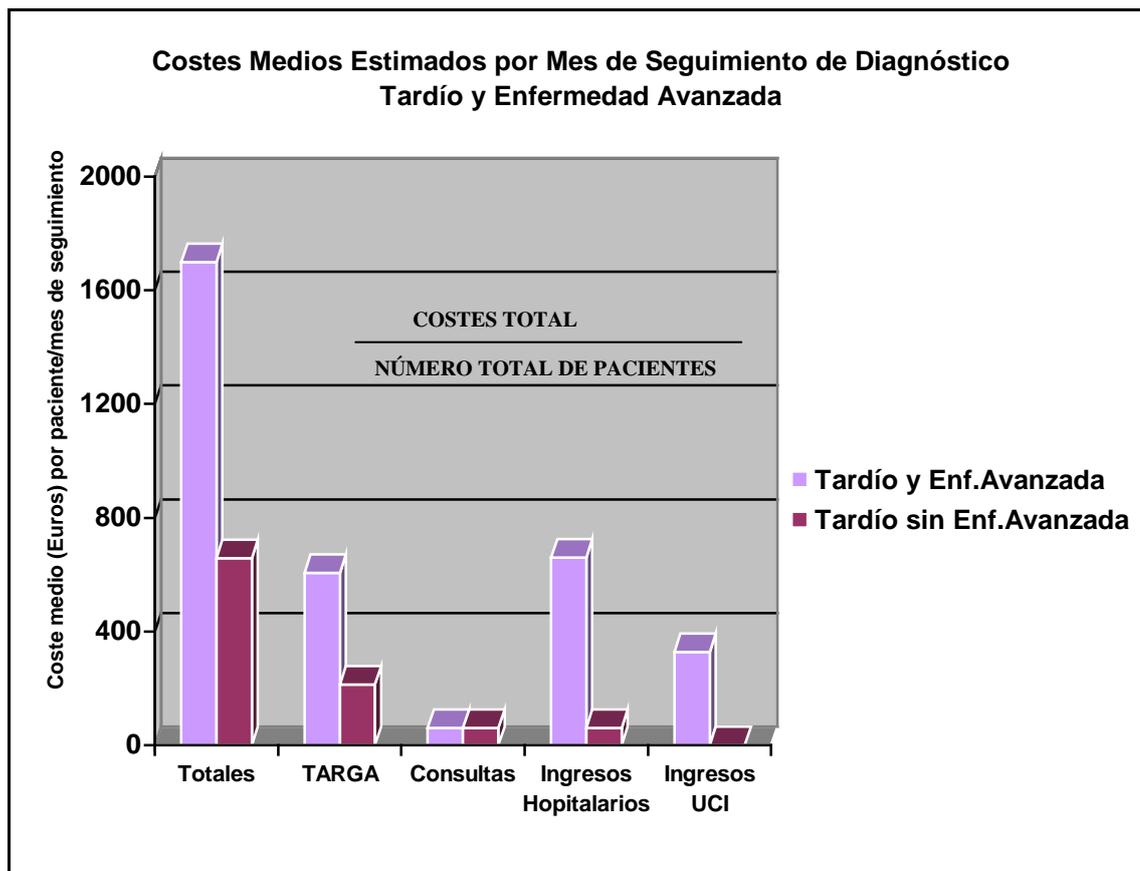


Tabla 23. Coste ajustado por cada paciente/mes de seguimiento (€)

	Enfermedad Avanzada	Sin enfermedad avanzada	
Consultas Externas	54,96 (42,04-71,50)	52,33 (36,92-858,63)	p=0.50
Ingreso en planta de hospitalización	56,11 (0-289,73)	0*	p=0.000
Ingreso en la UCI	0**	0	p=0.000
Tratamiento Antiretroviral	603,59 (399,59-798,57)	558,36 (164,05-788,27)	p=0.093

\* La gran dispersión de costes hace que la mediana sea cero, teniendo un coste medio de 61,00 ± 338,70 € (coste máximo de 34.422,7 €).

\*\* Igualmente ocurre con el coste de UCI imputado exclusivamente a los pacientes con enfermedad avanzada con una media de 327,64 ± 3.723,08 € (coste máximo de 47.654,29 €).

Figura 43. Coste de diagnóstico tardío y sida.

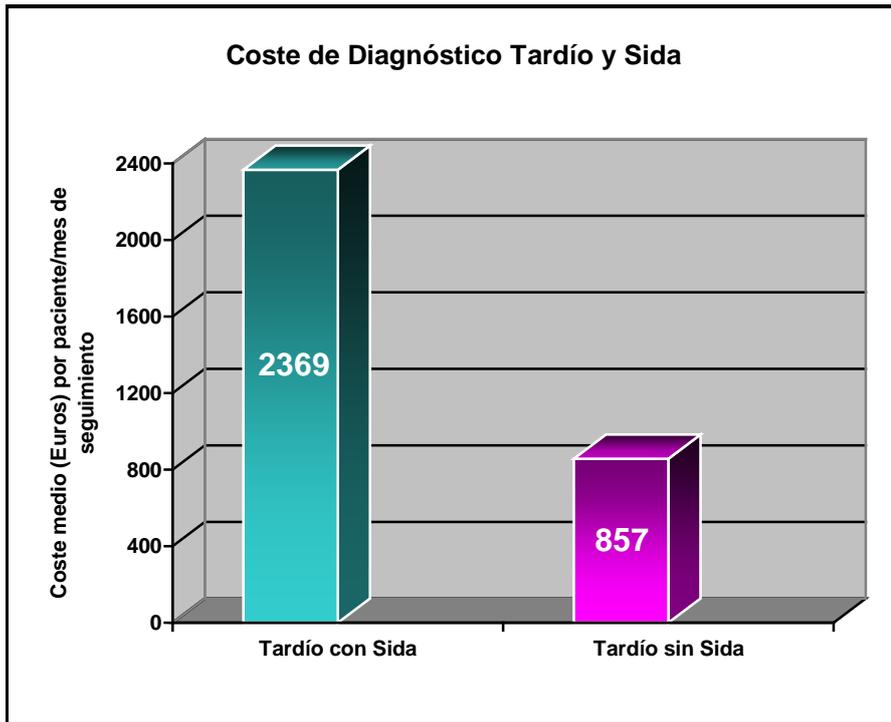
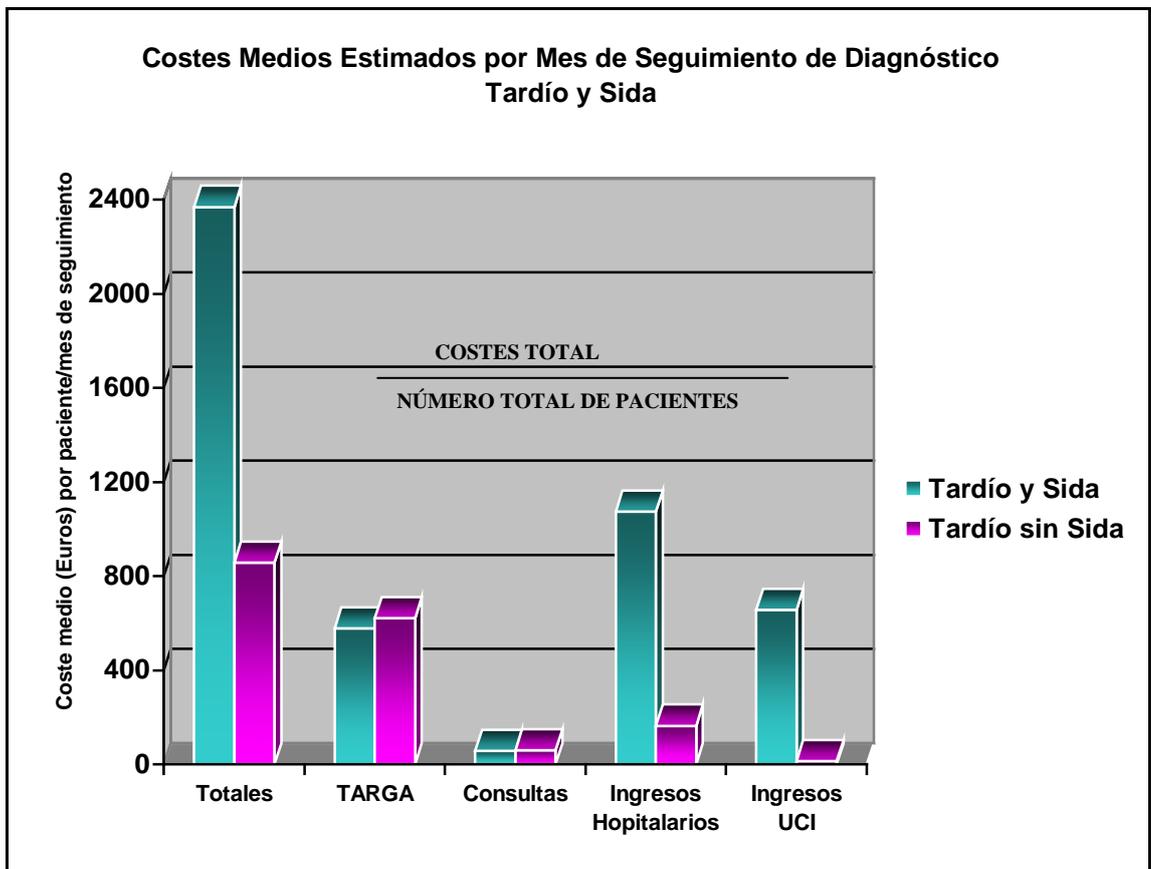


Figura 44. Costes en función de las categorías.



**Tabla 24. Coste ajustado por cada paciente/mes de seguimiento (€)**

	<b>Presentación con Sida</b>	<b>Presentación sin Sida</b>	
Consultas Externas	50,87 (34,97-73,07)	54,73 (42,17-70,37)	p=0.50
Ingreso en planta de hospitalización	154,33 (0-422,72)	0 (0-35,69)	p=0.000
Ingreso en la UCI	0*	0*	p=0.045
Tratamiento Antiretroviral	562,94 (289,59-759,31)	594,54 (378,92-796,13)	p=0.556

\* La gran dispersión de costes hace que la mediana sea cero. El gasto medio de UCI es de 657,36 ± 5.395,39 € (coste máximo de 47.654,29 €) en los pacientes con sida vs 13.15 ± 97.84 € (coste máximo de 1.132,06 €) en los pacientes sin sida.

Por tanto, el paciente con diagnóstico tardío y enfermedad avanzada cuesta aproximadamente dos veces y media más que aquél con diagnóstico tardío sin enfermedad avanzada y el paciente que se presenta con sida en el diagnóstico tardío casi triplica el coste de aquél con diagnóstico tardío sin ninguna enfermedad definitoria de sida.

## 4.2. PROGRESIÓN CLÍNICA EN RELACIÓN CON LOS COSTES.

Por último, se analizó la progresión clínica y se relacionó posteriormente con los costes.

Para ello se creó la variable principal **éxito en la evolución clínica** del paciente como una variable clínica combinada definida como la ausencia de progresión clínica, es decir, no haber presentado cambio de estadio clínico ni ninguna infección oportunista nueva desde la entrada en la cohorte y no haber fallecido durante el tiempo del estudio. Mientras que se consideraba **fracaso en la evolución clínica** del paciente cuando existía progresión clínica es decir, cuando el paciente durante el seguimiento hubiera cambiado de estadio clínico o hubiera presentado cualquier infección oportunista nueva y/o hubiera fallecido.

Con estas definiciones, el éxito en la evolución clínica de los pacientes con diagnóstico tardío fue menor que en los pacientes con diagnóstico no tardío (66% frente 93%). (Figura 45).

En el subanálisis de los pacientes con diagnóstico tardío:

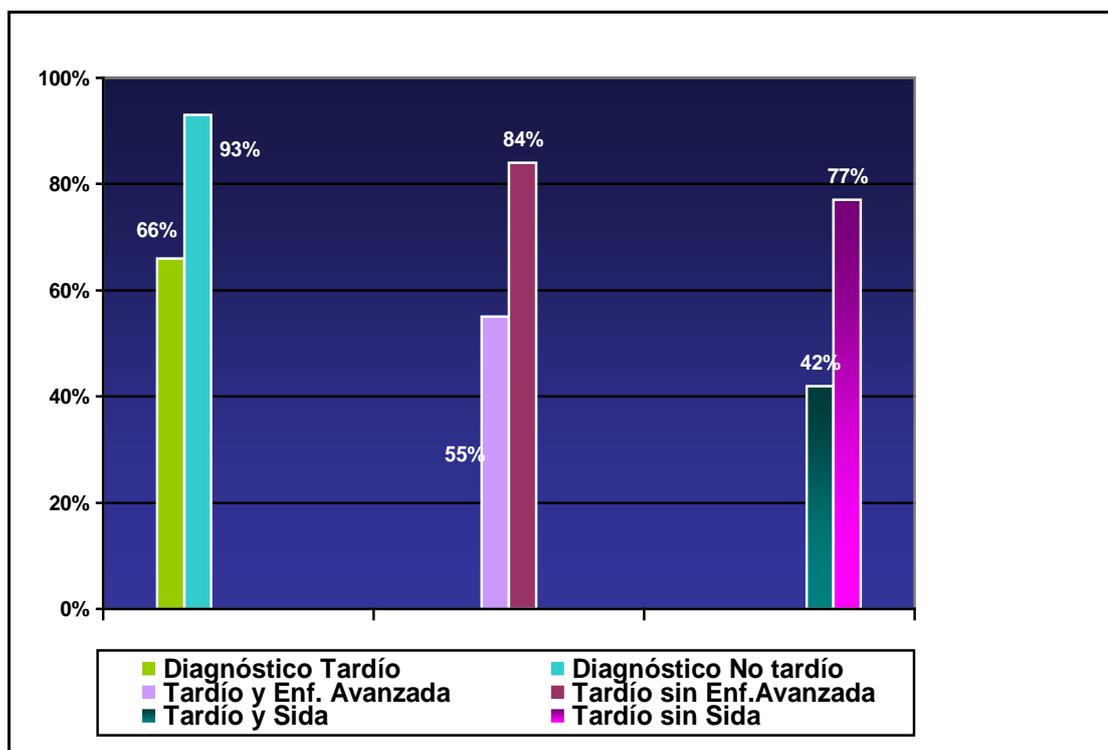
1. Los pacientes con enfermedad avanzada tuvieron un 55% de éxito en la evolución clínica frente al 84% de aquéllos sin enfermedad avanzada en su presentación.
2. Los pacientes con sida tuvieron un 42% de éxito en la evolución clínica frente al 76% de aquéllos sin sida en su presentación.

Todas estas diferencias entre los distintos grupos en cuanto a la progresión clínica fueron estadísticamente significativas ( $p= 0.000$ ).

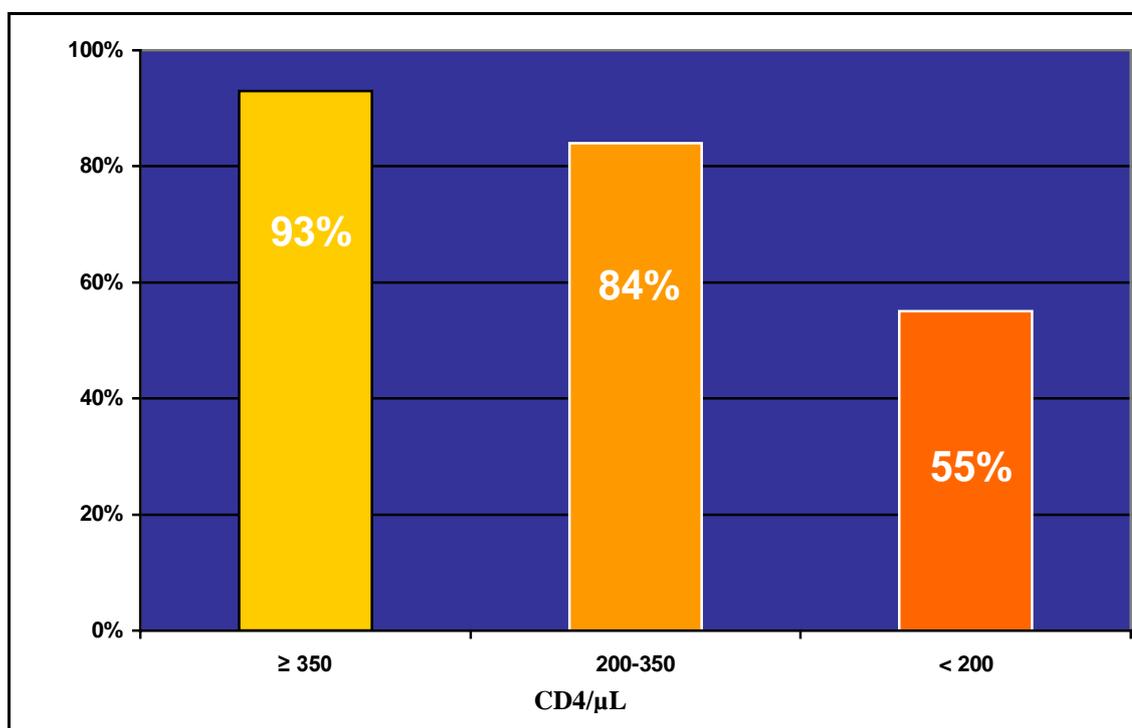
De igual manera al dividir a los pacientes en los distintos estadios inmunológicos, en relación a los CD4 a su ingreso a la cohorte se observó como era esperable, que el éxito en la evolución clínica era menor según iba disminuyendo el número de CD4 basales. Así aquéllos con  $CD4 \geq 350 / \mu L$  tuvieron un éxito de un 93%; aquéllos con CD4 entre 200 y 350/  $\mu L$  un 84% y por último aquéllos con  $CD4 < 200 / \mu L$  : 55%

Estas diferencias son de nuevo estadísticamente significativas ( $p= 0.000$ ). (Figura 45).

**Figura 45. ÉXITO EN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA EN FUNCIÓN DEL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO**



**Figura 46. ÉXITO EN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA EN FUNCIÓN DEL NÚMERO DE CD4 BASALES.**



Sin pretender realizar un análisis de coste efectividad, al relacionar los costes con la variable combinada de éxito en la evolución clínica se observa cómo las diferencias de costes para lograr el éxito en la evolución clínica del paciente aumentan entre los pacientes con diagnóstico tardío y con diagnóstico no tardío (Tablas 25 y 26).

**Tabla 25. Costes en relación con la evolución clínica en función del grupo de diagnóstico.**

GRUPO	Coste paciente (€)/mes de seguimiento	Éxito en la evolución clínica	Coste (€)/éxito en la evolución clínica
<b>Diagnóstico Tardío</b>	<b>1.302</b>	<b>66%</b>	<b>1.972,73</b>
<b>Diagnóstico No tardío</b>	<b>290</b>	<b>93%</b>	<b>311,83</b>
Presentación con Enfermedad Avanzada	1.700	55%	<b>3.090,90</b>
Presentación sin Enfermedad Avanzada	657	84%	<b>782,14</b>
Presentación con Sida	2.369	42%	<b>5.640,48</b>
Presentación sin Sida	857	77%	<b>1.112,99</b>

**Tabla 26. Costes en relación con evolución clínica en función con el estadio inmunológico.**

GRUPO	Coste paciente (€) /mes de seguimiento	Éxito en la evolución clínica	Coste (€)/éxito en la evolución clínica
≥350 CD4/μL	290	93%	<b>311,83</b>
200-350 CD4/μL	657	84%	<b>782,14</b>
<200 CD4/ μL	1.699	55%	<b>3.089,09</b>

## V. DISCUSIÓN

1. Prevalencia del diagnóstico tardío.
2. Descripción de la muestra:
  - Características epidemiológicas y factores de riesgo asociado al diagnóstico tardío.
  - Presentación clínica.
  - Características inmunoviroológicas.
  - Tratamiento antirretroviral.
3. Consecuencias médicas del diagnóstico tardío:
  - Respuesta al tratamiento.
  - Impacto del diagnóstico tardío en la mortalidad y en el desarrollo de enfermedades diagnósticas de sida .
4. Impacto económico del diagnóstico tardío.
5. Importancia del diagnóstico precoz.
6. Limitaciones del estudio.
  - Diseño del estudio y representatividad de la muestra.
  - Variables seleccionadas.



## 1. PREVALENCIA DEL DIAGNÓSTICO TARDÍO.

Desde los años noventa, el sistema público de salud ha focalizado sus esfuerzos en identificar la infección del VIH en sus estadíos precoces, con el fin de lograr un aumento en el número de pacientes que se beneficiarían del seguimiento y del tratamiento del mismo. En la era de la terapia antirretroviral, en la que nuestras guías (Guías de GESIDA 2011)[153-156] y las de la mayoría de otros países[98] recomiendan el inicio del tratamiento con cifras de CD4 menores de 350 céls/ $\mu$ L o entre 350-500 céls/ $\mu$ L, con tratamiento gratuito y accesible a toda la población, todavía nos encontramos con una prevalencia de diagnóstico tardío de casi un 50% en nuestro estudio, prevalencia que creemos inaceptable.

Este porcentaje es mayor que el de algunos estudios españoles. En un estudio publicado recientemente, realizado entre los años 2003 y 2007 con datos de ocho comunidades autónomas (4798 pacientes), se encontró una prevalencia del 37.3% de diagnóstico tardío[101] y sin embargo, el grupo de Castilla y col. publicó una prevalencia significativamente menor de diagnóstico tardío (28%) en el año 2002[111].

Al comparar nuestra prevalencia con la de otros países nos situamos en la parte alta de los porcentajes publicados (24-64%). Los países con menores cifras de diagnóstico tardío son Australia (22.6%)[157] y Finlandia (23%)[107, 158], seguidos de EEUU[114], Suiza[99, 104, 159] e Inglaterra[102, 108] con alrededor a un 30% de diagnóstico tardío, seguidos por Francia (30-36%)[105, 109], Italia[12] y Canadá (39%)[110], siendo los países asiáticos como Vietnam[160, 161] los que presentan una mayor prevalencia de diagnóstico tardío (58%).

Sin embargo, es poco realista pretender realizar un análisis comparativo de estas prevalencias ya que la definición de diagnóstico tardío no estaba consensuada por la comunidad científica. Así, en algunos de los estudios anteriormente comentados, los porcentajes de los que hablamos son

reflejo en realidad de la prevalencia de lo que hoy en día se acepta como enfermedad avanzada y no propiamente dicho diagnóstico tardío. De hecho, si nosotros hubiéramos establecido como diagnóstico tardío la definición de lo que hoy denominamos enfermedad avanzada nuestra prevalencia global se encontraría en un 31.9% (1697 pacientes de los 5310 estudiados) siendo similar a la de la mayoría de los países de la UE.

Antes de que se estableciera por consenso la definición de diagnóstico tardío[98] para evitar el problema al que hacíamos referencia, el estudio publicado por Paz Sobrino y col. comparó 3 posibles definiciones de diagnóstico tardío, quedando patentes los cambios en la prevalencia en función de éstas. La prevalencia fue mayor utilizando la definición actualmente aceptada ( 48.6% (46.3%-50.8%)); siendo de un 35.6% cuando el diagnóstico tardío se definía como aquellos pacientes con CD4 por debajo de 200 células/ $\mu$ L o con presentación SIDA desde el diagnóstico hasta un año tras éste (definición que actualmente corresponde a diagnóstico con enfermedad avanzada) y de un 37.3% (35.0-39.6%) variando en la definición previa el tiempo de aparición de menos de 200 CD4/ $\mu$ L o SIDA desde el diagnóstico a seis meses[162].

Teniendo en cuenta este aumento en los porcentajes de diagnóstico tardío al realizar el cambio en la definición, nuestros resultados de prevalencia de diagnóstico tardío probablemente sean en realidad similares a los del resto de países. Así en estudios más recientes en los que se emplea la definición recientemente consensuada, los porcentajes de diagnóstico tardío llegan al 63% en Alabama (USA)[111].

A continuación se exponen de manera más detallada algunos de los estudios que se diferencian no sólo en la definición de diagnóstico tardío sino en los años de su recogida de datos y en el número de pacientes incluidos. El estudio australiano[104] se realizó entre los años 1994 al 2006, incluyéndose 2779 casos y definiéndose diagnóstico tardío como aquéllos pacientes con CD4 menores de 200 cels/ $\mu$ L y/o sida a los 3 meses del diagnóstico. En el Reino Unido se realizó un estudio con 977

pacientes con diagnóstico reciente de VIH, durante el año 2003 y el diagnóstico tardío se basó en la presentación al diagnóstico con un número de CD4 menor de 200 céls/ml[105, 109].

En Italia se incluyeron 968 pacientes de la cohorte italiana de pacientes naives a tratamiento antirretroviral (ICoNA) entre los años 1997 y 2000 y la definición de diagnóstico tardío fue tener una enfermedad definitoria de sida o una cifra menor de 200 CD4/ml al diagnóstico o al año de éste[108]. La cohorte francesa publicó datos de 18.721 pacientes, reclutados entre los años 1997 y 2002 definiendo diagnóstico tardío como pacientes con CD4 de menos de 200 céls/ $\mu$ L y/o sida en el momento de la inclusión en la base[101].

En nuestro estudio se observa que el 64% (1697) de los pacientes con diagnóstico tardío presentaban enfermedad avanzada al diagnóstico, es decir cifras de CD4 menores a 200 céls/ $\mu$ L o alguna enfermedad definitoria de sida al diagnóstico o al año de éste. Son pocos los estudios de relevancia clínica publicados que hablen de la prevalencia de enfermedad avanzada dentro de los pacientes con diagnóstico tardío con la definición actual. Utilizando los datos publicados por Castilla et al, podemos realizar el cálculo de prevalencias y hablar de un 74% de enfermedad avanzada en los pacientes con diagnóstico tardío como cifra aproximada siendo mayor respecto a nuestros resultados[101].

Sin embargo, el porcentaje de pacientes con diagnóstico tardío que se diagnostican con alguna enfermedad diagnóstica de sida se reduce al 34.2% (904 pacientes), lo que implica que en nuestro grupo aproximadamente la mitad de los pacientes con enfermedad avanzada se debe al recuento inmunológico y la otra mitad a la presentación clínica. Este hecho es muy valioso al ser reflejo de la dificultad en el diagnóstico clínico de la infección por el VIH ya que ésta puede ser silente hasta estadios avanzados haciendo que en un 17% de toda nuestra población el diagnóstico de VIH se realice en el estadio C de la clasificación clínica de los CDC.

Un dato que debe alertarnos es el aumento progresivo que está teniendo el diagnóstico tardío en los últimos años en nuestro país. La prevalencia del diagnóstico tardío en nuestra población de hasta el 50% implica un aumento de un 20% respecto a datos de prevalencia publicados en el año 2002 (28%)[163]. Sorprendentemente, por el contrario el diagnóstico tardío según un estudio publicado de Oliva y col. del instituto de salud Carlos III habría disminuido desde el 2003 al 2007[157].

En Finlandia[164] la tendencia también es a aumentar el número de diagnóstico tardío del 1985 al 2001 al igual que ocurre en Australia en el periodo de 1992 al 2001[165], coincidiendo con nuestros resultados. Por el contrario en norteamérica (EEUU y en Canadá), según datos de NA-ACCORD (North American Cohort Collaboration in Research and Design)[166], parece que esta tendencia es opuesta, habiendo disminuido el porcentaje de pacientes con diagnóstico tardío del 62% en 1997 al 54% en el año 2007, aunque es importante señalar que en este estudio se excluyeron los pacientes con enfermedad definitiva de SIDA en el momento del diagnóstico o a los 3 meses de éste.

En los datos de la cohorte italiana la proporción de los pacientes con diagnóstico tardío permanece constante de forma global en un 39% con tendencia a aumentar tras el inicio del tratamiento antirretroviral[109] y posteriormente a disminuir en el último periodo estudiado (del 2002 al 2006 (34.5%) con respecto al de 1992-1996(39.9%))[167].

En Reino Unido las tasas de diagnóstico tardío continuaron siendo demasiado altas en un estudio publicado en el año 2010[168].

Por tanto, podemos concluir que los datos de nuestro estudio revelan que la prevalencia de diagnóstico tardío es similar a la de otros países desarrollados pero la consideramos inaceptable para la era actual. El hecho de que la mayoría de estos diagnósticos tardíos se presenten con enfermedad avanzada agrava el problema. La tendencia al aumento del diagnóstico tardío es un reflejo de la necesidad de desarrollar intervenciones que faciliten el diagnóstico y la entrada al sistema sanitario de los pacientes más precozmente.

## **2. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.**

### **2.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DIAGNÓSTICO TARDÍO.**

La identificación de los factores asociados a un incremento en el riesgo de diagnóstico tardío es útil no sólo como conocimiento de ellos en sí mismo sino como herramienta para establecer nuevos programas de diagnóstico que puedan focalizarse en los grupos de mayor riesgo.

En nuestro estudio ser hombre duplica el riesgo de presentarse con un diagnóstico tardío respecto a ser mujer. Este hecho probablemente sea atribuible a la realización sistemática del test del VIH a toda mujer embarazada dentro de nuestro sistema sanitario[102, 108]. El porcentaje mayor de diagnóstico tardío en los hombres frente a las mujeres se observa igualmente en la mayoría de los países tanto desarrollados (Francia[105, 109], Italia[99, 104, 159], Reino Unido[12], Canadá[169] etc) como en vías de desarrollo (Haití[170], Uganda[103] etc.). Datos de un estudio realizado en Croacia[171], en el que estudiaron las diferencias de diagnóstico tardío entre los distintos sexos subdividiendo a los hombres en función de su condición sexual (n=277), mostraron que los hombres heterosexuales tenían menor probabilidad de diagnóstico tardío que las mujeres sin alcanzar la significación estadística.

Otro factor de riesgo que aparece en nuestro estudio es la edad. Ser mayor de 30 años se relaciona con una mayor probabilidad de ser diagnosticado tardíamente aumentando éste conforme aumenta la edad aunque no linealmente [los pacientes que tenían edades entre 30-39 años tenían un OR de 1.6 (IC95%:1.4-1.8) respecto a los menores de 30 años y los mayores de 40 años presentaban un aumento del OR de hasta 2.6 (IC95%:2.2-3.1) respecto a los menores de 30 años]. Otros estudios llevados a cabo en Estados Unidos[172, 173], Canadá[165], Venezuela[174], Europa[111, 164] y Australia[99, 104, 159] han mostrado

asociaciones similares de la edad con la presentación tardía. Una explicación para estas diferencias es la menor percepción de encontrarse en riesgo de presentar VIH de la gente más mayor respecto a los jóvenes. Otra posible explicación de esta asociación, fundamentalmente en países en vías de desarrollo, es que la ausencia de opciones terapéuticas en los primeros años del VIH hace que las personas de mayor edad infectadas en aquéllos años, no acudieran a los centros sanitarios de manera precoz.

El nivel de estudios es otro factor que se relaciona con el diagnóstico tardío de manera independiente. En nuestro trabajo se demuestra que el ser universitario está en relación directa con una menor probabilidad de diagnóstico tardío, siendo mayor en los pacientes que carecen de estudios o que cursan la EGB básica (OR 1.5 (95% IC 1.2-1.8)). Estos datos son similares a los de los estudios realizados en Reino Unido[102, 108] y en Francia[172]. El hecho de cursar estudios universitarios suele relacionarse con un mayor nivel cultural y por tanto probablemente, con un mayor conocimiento de esta enfermedad y sus medidas de prevención. De esta manera, en situaciones de riesgo de transmisión del VIH, ruptura de preservativo o ausencia del empleo de métodos barrera, puede hacer que estos pacientes tengan mayor consciencia de la necesidad de la realización de la prueba del VIH. Las diferencias en la probabilidad de diagnóstico tardío entre pacientes que estudian secundaria y los universitarios no fueron estadísticamente significativas, aunque sí parecía tener una asociación en positivo (OR 1.42 (1.1-1.8);  $p=0.289$ ). Estos hallazgos ponen de manifiesto la necesidad de incorporar parámetros de equidad en las políticas españolas relativas a la infección por el VIH. Esta misma asociación se muestra en estudios de Venezuela[171], de EEUU[170] y de Uganda[96]. Por el contrario en un estudio publicado en la literatura de Mayben y col[170]. la relación entre un nivel educativo bajo y el diagnóstico tardío no existió. Nuestros resultados mostraron igualmente un incremento de diagnóstico tardío en aquellos pacientes en los que no se tenía registrado el dato del nivel educativo OR 1.4 (95% IC 1.1-1.8) pudiendo explicarse simplemente por el azar en la mala recogida de esta variable o por un motivo relacionado con esta pérdida de datos

que desconocemos. Podría ser que este grupo se asociara en mayor medida a un grupo de los descritos porque se asuma el nivel educativo y no se pregunte dentro de la anamnesis o por un pudor mal entendido al realizar la pregunta por parte de ciertos profesionales médicos. En cualquier caso esto son hipótesis que no podemos confirmar.

Otros factores sociodemográficos que han sido relacionados con el diagnóstico tardío como son el estado laboral y el estado civil (aumentando en pacientes en paro[98] y en pacientes solteros[175]) no han sido estudiados en nuestro trabajo.

Un dato que podría parecer discrepante de nuestro estudio con respecto a los datos que existen publicados de nuestro país del 2004-2006 de la propia CoRIS[101, 163, 176] y de otras cohortes españolas[99, 104, 105, 177], es que ser inmigrante sí es un factor de riesgo independiente de diagnóstico tardío (OR 1.4;( 95% IC 1.2-1.7)) pero si nos fijamos en dichos estudios se emplearon la definición de diagnóstico tardío que hoy se acepta para enfermedad avanzada y que son coherentes con nuestros datos, no siendo la inmigración un factor de riesgo de enfermedad avanzada.

En otros países ser inmigrante se ha relacionado de forma constante con el diagnóstico tardío[178].

En cualquier caso es un dato al que tenemos que prestar atención porque podría indicar que estamos siendo testigos de un cambio en nuestro tipo de inmigración. Actualmente la inmigración es una realidad cada vez más patente en nuestro sistema sanitario y aunque la mayoría de nuestros inmigrantes infectados por VIH continúan siendo homosexuales de Latinoamérica, en estos últimos años los pacientes de África subsahariana y los del Norte de África han aumentado, pudiendo acercarnos al tipo de inmigración de otros países del Norte y Centro de Europa como Francia e Italia donde sí se ha demostrado que ser inmigrante conlleva un mayor riesgo de diagnóstico tardío. Algunos de los pacientes inmigrantes, sobre todo en el caso de los pacientes ilegales,

desconocen que el diagnóstico de ésta al igual que el de otras patologías, es confidencial y que no puede influir en la posibilidad de establecerse en el país ni en la posibilidad de lograr trabajo. Este miedo a ser deportado o al desconocimiento de las consecuencias de la enfermedad pudiera explicar la tardanza en el diagnóstico, apoyando el hecho de que habría otros factores que influirían en la relación con la nacionalidad.

En Francia de hecho, la asociación entre el país de nacimiento y el diagnóstico tardío no se mantuvo al corregirse por factores socioeconómicos, sugiriendo que el origen geográfico no es determinante por sí mismo de un mayor diagnóstico tardío[98, 99, 101, 104, 105].

En cualquier caso, creemos que debemos ser cautelosos con este resultado y verlo confirmado en estudios futuros donde se estudie en mayor profundidad.

Tener una vía de transmisión diferente a la de prácticas homosexuales es otro de los factores de riesgo de nuestro estudio que es similar a lo anteriormente publicado[98]. Los hombres que tienen sexo con otros hombres o que son bisexuales tienen menor riesgo de diagnóstico tardío. Los pacientes con contactos heterosexuales de riesgo y aquellos cuya vía de transmisión más probable era el uso compartido de jeringuillas, tienen una mayor probabilidad de presentarse con un diagnóstico tardío respecto a aquéllos HSH (OR 2.2 (IC 95% 1.6-2.9) y OR 2.6 (IC95%:1.9-3.3), respectivamente). En cualquier caso, el mayor riesgo de diagnóstico tardío en nuestro estudio lo tienen aquellos pacientes cuya vía de transmisión del VIH es infrecuente: tatuajes o transfusiones (O 3.3 (95% IC 1.7-6.2) o desconocida (OR 2.9 (95% IC 1.8-4.7)). Por tanto, la vía de transmisión homosexual, al igual que en datos publicados en la literatura, es un factor que se relacionan con un menor riesgo de diagnóstico tardío. Esto probablemente pueda explicarse porque los homosexuales son una población con percepción de estar en riesgo de enfermedad, realizándose la prueba del VIH cada seis o doce meses en los centros de ITS dentro de su rutina de salud habitual. Por el contrario, el aumento de riesgo de

presentar un diagnóstico tardío de los pacientes que desconocen la vía de transmisión del VIH, de aquéllos que tienen una vía de transmisión menos frecuente (tatuajes y transfusiones) o de aquéllos cuya vía de transmisión es la heterosexual podría ser explicado por la no percepción de riesgo de enfermedad de estas personas. La vía de transmisión del UDVP en nuestro estudio sí que aumenta el riesgo de diagnóstico tardío respecto a los homosexuales al igual que en el estudio español de Paz Sobrino[101] y a diferencia del publicado por Castilla y col[98, 176]. La situación social que suele llevar asociada la adicción a las drogas puede estar jugando un papel en nuestros resultados a pesar de que la realización de la prueba del VIH en los centros de rehabilitación de forma rutinaria a todos los usuarios debería ayudar a la disminución de este problema en esta población.

En nuestra población observamos una interacción significativa entre el sexo y nuestra variable principal (diagnóstico tardío) existiendo diferencias en los factores de riesgo asociados al grupo de las mujeres. En ellas, el nivel cultural no influyó en el diagnóstico tardío así como tampoco lo hizo la vía de transmisión heterosexual o la vía de transmisión por tatuajes o transfusiones. Por el contrario, y a diferencia de la serie del grupo español publicada en 2009, el aumento de edad en las mujeres sí se relaciona con un aumento en la probabilidad de diagnóstico tardío en nuestro estudio, siendo 1.9 (95% IC 1.3-2.6) veces mayor la probabilidad de diagnóstico tardío en aquéllas mujeres de entre 31 y 40 años y 2.1 (95% IC 1.6-2.7,  $p=0.000$ ) veces la de aquéllas mayores de 40 años. El tener una vía de transmisión desconocida y el ser inmigrante siguieron siendo factores de riesgo de diagnóstico tardío en las mujeres [OR 3.2 (95% IC 1.2-8.7) y OR 1.5 (1.2-1.9) respectivamente].

Estas diferencias entre ambos sexos, no publicadas en la literatura podrían tener alguna explicación y ser datos epidemiológicos importantes en nuestra serie.

La ausencia de la asociación con UDVP podría ser debido a que las mujeres UDVP acuden más a los centros de deshabitación y/o acuden al hospital durante la gestación, implicando una realización de la prueba del VIH de forma más precoz que en el mismo grupo en los varones. En el caso de la ausencia de relación con el nivel de estudios podría ser debido a la influencia que tiene en las mujeres la prueba rutinaria del VIH durante el embarazo.

Por lo tanto podemos concluir que en nuestra población tanto en hombres como en mujeres la mayor edad, el desconocimiento de la vía de transmisión de la enfermedad y el ser extranjero son factores de riesgo independientes para la presentación con diagnóstico tardío; siendo la transmisión a través de tatuajes, a través de prácticas heterosexuales de riesgo y el carecer de estudios o sólo haber estudiado hasta primaria, factores de riesgo de diagnóstico tardío en el hombre, sin serlo en la mujer. Estos hallazgos son de gran relevancia y apoyan la necesidad de normalizar y generalizar la prueba del VIH en todos los ámbitos para evitar perder un porcentaje importante de posibles diagnósticos de VIH que no pertenecen a grupos que teóricamente tienen un mayor riesgo de esta enfermedad así como asegurarnos del diagnóstico de VIH en aquellas personas que tengan un mayor riesgo de infección.

En el análisis de los subgrupos establecidos dentro del diagnóstico tardío de los factores de riesgo de tener una presentación con enfermedad avanzada y de tener una presentación con sida y ver posibles diferencias con los factores de riesgo del diagnóstico tardío, nuestros resultados muestran que entre los diagnósticos tardíos la transmisión por tatuajes o por transfusiones, la vía de transmisión desconocida, la transmisión heterosexual y el ser mayor de 40 años son los factores de riesgo que suponen un mayor incremento en la probabilidad de presentarse con una enfermedad avanzada así como en la probabilidad de presentarse con sida (OR 3.0 (95% IC 1.5-6.0); OR 2.3 (95% IC 1.7-3.1)); OR 1.9 (95% IC 1.5-2.4) y OR 2.1 (95% IC 1.7-2.6) de enfermedad avanzada y OR 2.0 (95% IC 1.1-3.6); OR 2.0 (95% IC 1.3-3.2); OR 1.6 (95% IC 1.3-2.1) OR

1.8 (95% IC 1.4-2.2) de sida respectivamente) siendo el sexo masculino, tener entre 30 y 40 años y un menor nivel cultural factores de riesgo de menos peso en ambas presentaciones.

Los datos diferenciales de estos factores de riesgo son fundamentalmente dos.

Por un lado, ser inmigrante dentro del grupo de diagnóstico tardío no influye a la hora de presentarse con enfermedad avanzada o con sida, como hemos dicho anteriormente. Parece por tanto que los inmigrantes llegan más tarde que los españoles al diagnóstico del VIH pero no en estadios de inmunosupresión severa y/o sida reflejando que son pacientes que llegan tarde pero no tan tarde a contactar con el sistema sanitario. A pesar de estar cambiando el perfil de inmigrantes que llegan a nuestro país, nuestra inmigración sigue siendo mayoritariamente latinoamericana teniendo mayor facilidad de acceso al sistema de salud público por la ausencia de barreras idiomáticas y otras barreras existentes en otras culturas. Estos datos coincidirían con otros estudios españoles en los que la inmigración no era un factor de riesgo de presentarse con un diagnóstico tardío, ya que en realidad estaban utilizando la definición antigua y por tanto estaban hablando de enfermedad avanzada[179, 180].

Por otro lado, el ser UDVP no alcanza la significación estadística para considerarse factor de riesgo de enfermedad avanzada al contrario de lo que ocurre con la presentación con sida. Es evidente que los pacientes adictos llevan asociada una importante problemática social (encontrarse en situación de calle, consumir importantes cantidades de alcohol, problemas psiquiátricos etc) haciendo que estén en riesgo de llegar al hospital sólo cuando se encuentren gravemente enfermos, presentándose con enfermedades definitorias de sida como son la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, leucoencefalopatía multifocal progresiva, linfoma cerebral primario etc.

Como conclusión podemos decir que los mismos factores de riesgo que se asocian con el diagnóstico tardío, son factores que aumentan el riesgo de presentación con enfermedad avanzada y con sida dentro del grupo de diagnóstico tardío. Estos datos no hacen más que apoyar la necesidad de la realización de la prueba de forma precoz y de incidir en este grupo de pacientes de mayor riesgo con el fin de aumentar la probabilidad de un diagnóstico precoz, disminuyendo la tasa de diagnóstico tardío y dentro de éstos disminuyendo la probabilidad de presentación con enfermedad diagnóstica de sida o con enfermedad avanzada.

## **2.2. Presentación clínica.**

Los pacientes con una inmunosupresión severa son los que están en mayor riesgo de desarrollar eventos definitivos de sida así como un aumento de otras enfermedades no directamente relacionadas con el sida[102].

En nuestro estudio se observó como era esperable que la incidencia de infecciones oportunistas era mayor de forma significativa ( $p=0.000$ ) en los pacientes con diagnóstico tardío frente a aquéllos con diagnóstico no tardío. La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar fueron las infecciones oportunistas que con más frecuencia se desarrollaron en ambos grupos a diferencia de lo que publicaron Delpierre y col.[123] donde eran más frecuentes ambas patologías en los diagnósticos tardíos. Por el contrario, nuestros resultados coinciden con los suyos respecto a que el linfoma de Hodgkin era más frecuente en los pacientes con diagnóstico no tardío[123]. Igualmente el sarcoma de Kaposi en nuestra serie era porcentualmente más frecuente en este último al contrario de lo previamente publicado por Mbulaiteye y col[181].

### **2.3. Características Inmunoviológicas.**

Coincidiendo con los datos publicados en un estudio en Reino Unido e Irlanda[104], los pacientes con diagnóstico tardío tuvieron cargas virales más altas que los pacientes con diagnóstico no tardío. Por otro lado los pacientes diagnosticados tardíamente con un evento definitorio de sida fueron los que mayores carga viales basales tuvieron.

### **2.4. Tratamiento antirretroviral de inicio.**

Al realizar el estudio de la primera pauta antirretroviral en ambos grupos se observó que aunque la pauta más frecuente fue la basada en no análogos, el inicio con inhibidores de la proteasa fue más frecuente en los pacientes con diagnóstico tardío de manera significativa. Probablemente esto sea un reflejo del pensamiento de una mayor potencia de los IPs así como sus menores interacciones con otros fármacos necesarios para el tratamiento de infecciones oportunistas concomitantes que pudieran presentar o la necesidad de metadona (probablemente más frecuente ya que los UDVP tienen mayor riesgo de ser diagnosticados tardíamente).



### **3. CONSECUENCIAS MÉDICAS DEL DIAGNÓSTICO TARDÍO.**

#### **3.1. RESPUESTA A TRATAMIENTO**

En los datos obtenidos en nuestra población encontramos que la respuesta del tratamiento tanto virológica como inmunológica es mayor en los pacientes con diagnóstico no tardío que en los pacientes con diagnóstico tardío y dentro de éstos es mejor en los que no se presentan con enfermedad avanzada ni con ninguna enfermedad definitoria de sida, tanto a los seis como a los doce meses de seguimiento.

Si nos fijamos en el diagnóstico tardío, el 73% presentan respuesta virológica frente al 81% de los no tardíos a los seis meses y esta respuesta aumenta a un 81% y a un 83% respectivamente al año del tratamiento antirretroviral, disminuyendo las diferencias de éxito virológico entre ambos grupos con el tiempo. Estos datos reflejan la elevada eficacia del tratamiento antirretroviral y sugiere que la respuesta virológica, aunque es más rápida en los pacientes con diagnóstico no tardío, se llega a igualar con el tiempo.

En cuanto a la respuesta inmunológica en el grupo de diagnóstico tardío nos encontramos igualmente que ésta es menor (en el diagnóstico tardío a los seis meses presentan una respuesta inmunológica de 81.5% frente al 85% de los no tardíos y un 75.5% respecto a un 77.5% a los doce meses).

Al comparar los pacientes con diagnóstico tardío y enfermedad avanzada la proporción de pacientes con éxito virológico es de 69% y 78% a los seis y a los doce meses de tratamiento frente al 81 % y el 86 % de los pacientes con diagnóstico tardío sin enfermedad avanzada. En el caso de la RI ésta es de un 80% y un 73.2% a los seis y a los doce meses en los pacientes con diagnóstico tardío y enfermedad avanzada y de un 84% y el 80% en los diagnóstico tardío sin enfermedad avanzada.

Por último nuestros datos respecto a la respuesta virológica en los pacientes con diagnóstico tardío y sida son de un 65% a 74% a los seis y doce meses frente a un 77% y 84% de RV en los pacientes con diagnóstico tardío sin sida. El éxito inmunológico supuso un 79% y un 72% en los diagnósticos tardíos con sida a los seis y doce meses siendo del 83% y 77% en los pacientes diagnóstico tardío sin sida.

Sin embargo, al realizar el análisis para responder si el diagnóstico tardío, la presentación con enfermedad avanzada y la presentación con sida se asociaba con la respuesta al tratamiento de manera independiente nos encontramos con resultados en algunos casos sorprendentes.

Según nuestros datos el diagnóstico tardío no parece estar relacionado de manera independiente con una peor respuesta virológica a corto (6 meses) ni a largo plazo (12 meses). Sin embargo, el diagnóstico tardío si parece ser un factor de peor respuesta inmunológica al tratamiento de manera estadísticamente significativa a corto plazo disminuyendo ésta en un 50% (OR 0.50 (95% IC 0.38-0.63);  $p=0.000$ ) y con tendencia a serlo sin llegar a la significación estadística a largo plazo, disminuyendo la probabilidad de respuesta inmunológica en un 30% al año de tratamiento (OR 0.72 (95% IC 0.51-1.01);  $p=0.055$ )

La presentación con enfermedad avanzada dentro de los pacientes con diagnóstico tardío fue un factor con tendencia a tener una menor probabilidad de respuesta virológica pero no de manera estadísticamente significativa. Sin embargo sí que fue un factor de menor probabilidad de respuesta inmunológica al tratamiento en el límite de la significación estadística a corto plazo (OR 0.68 (95% IC 0.47-1.00);  $p=0.053$ ) y de manera estadísticamente significativa a largo plazo suponiendo una disminución de la probabilidad de respuesta de cerca de un 40% (OR 0.61 (95% IC 0.50-0.76);  $p=0.000$ ).

Por último, la presentación con sida dentro de los pacientes con diagnóstico tardío sí que fue un factor predictor de peor respuesta

virológica al tratamiento a corto y a largo plazo, suponiendo una reducción de la probabilidad de éxito virológico de un 30% a los seis meses (OR 0.72 (95% 0.62-0.83);  $p=0.000$ ) y de hasta un 40% al año de tratamiento (OR 0.60 (95% 0.49-0.75);  $p=0.000$ ). En este caso la presentación con sida no parece relacionarse de manera independiente con una peor respuesta inmunológica aunque parezca tener una tendencia a ello.

Estos resultados están siendo reflejo en primer lugar de la potencia del tratamiento antirretroviral del que disponemos en la actualidad cumpliéndose el objetivo de éxito virológico en un porcentaje muy alto, tanto en los pacientes con diagnóstico no tardío como en los pacientes con diagnóstico tardío, sin que éste implique una menor probabilidad de respuesta al tratamiento (virológica o inmunológica). En segundo lugar, con la definición empleada por nuestro estudio para la respuesta inmunológica las diferencias existentes entre ambos grupos en los primeros seis meses de tratamiento no se mantienen al año de éste, sugiriendo que aunque más lenta el incremento del número de CD4 que presentan ambos grupos es similar[125, 182-184]. Sin embargo, también observamos que la situación inmunológica alcanzada (cifras totales de CD4/ $\mu$ L) tras tratamiento de un paciente con diagnóstico no tardío es muy superior que la alcanzada por el paciente con diagnóstico tardío tanto a los seis como a los doce meses del inicio del mismo.

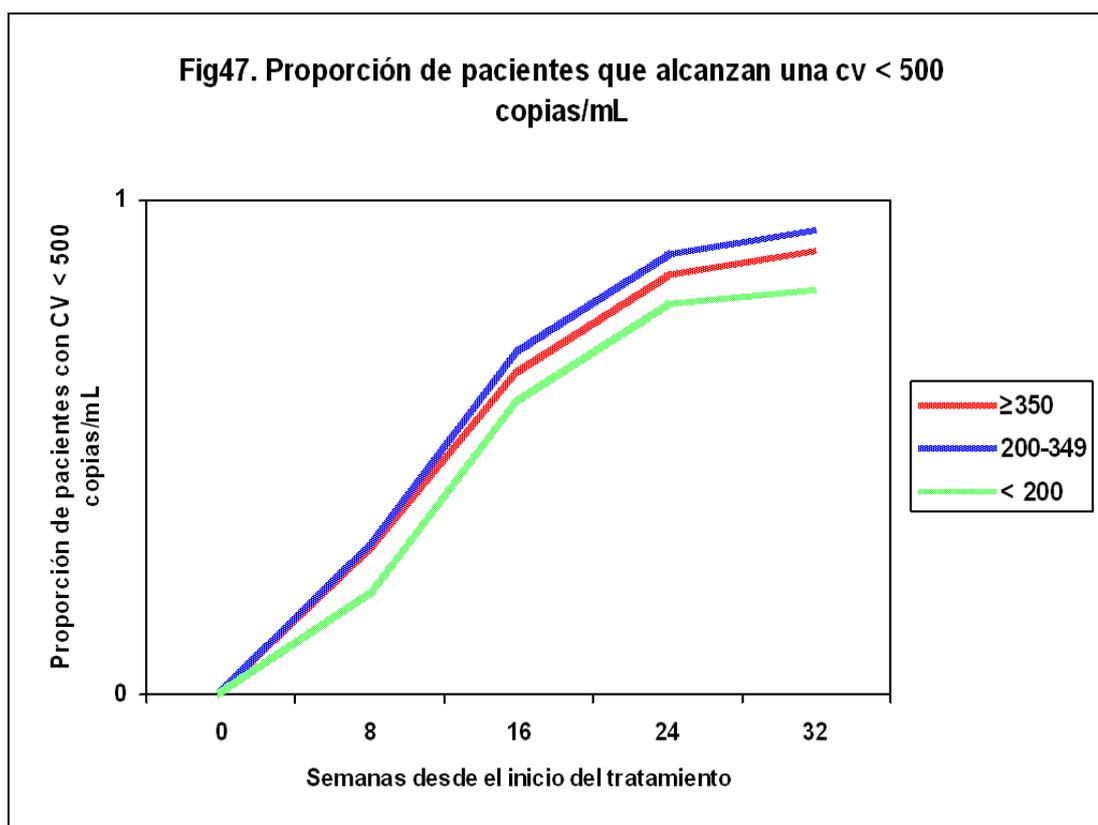
Por último, la presentación con sida dentro del diagnóstico tardío sí que se relaciona con una peor respuesta virológica tanto a los seis como a los doce meses, aunque sorprendentemente no lo haga con una peor respuesta inmunológica. No tenemos una explicación plausible para este hallazgo.

Nuestros datos son en cierto modo contradictorios con otros estudios donde se han identificado que las cifras bajas de CD4 y la presencia de una enfermedad definitorio de sida son factores claros de peor respuesta al tratamiento antirretroviral[126-128, 140, 185]. Sin embargo otros estudios han sugerido que el porcentaje y la recuperación inmunológica

no es peor en los pacientes con un recuento menor de CD4 al diagnóstico, simplemente tarda más en alcanzarse[98]. Puede que en estos resultados esté influyendo el hecho de que la definición de respuesta virológica e inmunológica difiera entre los estudios utilizándose la disminución de la cv en más de 1 log y no la indetectabilidad para la definición de la respuesta virológica o incrementos distintos a los nuestros para la respuesta inmunológica.

En cualquier caso, datos similares publicados en 2009 de la base CoRIs fueron explicados por el hecho de que los datos se estudiaban a corto plazo[186, 187]. Sin embargo en nuestro caso, a pesar de haber aumentado el tiempo de seguimiento así como el número de pacientes seguimos teniendo resultados similares, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la respuesta virológica a los seis meses ni al año del inicio de éste entre ambos grupos, aunque sí en la peor respuesta inmunológica a los seis meses en el grupo del diagnóstico tardío y con menos consistencia estadística en una peor respuesta inmunológica a los doce meses.

En el año 2001 según los análisis de datos de la cohorte suiza, la cohorte de la clínica de Frankfurt y del grupo de estudios de Eurosida no se encontraron evidencias que sugirieran una menor supresión de la cv por debajo de 500 copias/mL en aquellos con cifras de CD4 entre 200 y 349 céls/ $\mu$ L comparados con aquellos con cifras de CD4 mayores a 350 céls/ $\mu$ L tanto en el análisis a corto y a largo plazo(Figura 47)[128]. Otro estudio con resultados similares fue el publicado por Cozzi Lepri y col. basado en la cohorte italiana[188].



En conclusión podemos decir que el diagnóstico tardío no es un factor de peor respuesta virológica pero sí implica un peor nivel de CD4 alcanzado a lo largo del tratamiento aunque el aumento de las cifras de CD4 sea proporcional en ambos grupos.

Otros factores que se relacionaron con la respuesta inmunológica a corto y largo plazo fueron tener como vía de transmisión la adicción a drogas por vía parenteral, el incremento de la edad y tener cargas virales altas coincidiendo con lo publicado en la literatura en la cohorte de EuroSIDA[189] y en una cohorte española[190]. Estos mismos factores se relacionaron con la respuesta virológica a corto plazo. Sin embargo, en nuestro estudio parece que la edad no se relacionó con la respuesta virológica a largo plazo.

### **3.2. IMPACTO DEL DIAGNÓSTICO TARDÍO EN LA MORTALIDAD y EN EL DESARROLLO DE ENFERMEDADES DIAGNÓSTICAS DE SIDA.**

La mortalidad que encontramos en los pacientes con diagnóstico tardío fue mucho mayor que la encontrada en los pacientes con diagnóstico no tardío. Nuestros datos muestran que el retraso en el diagnóstico implica quintuplicar el riesgo de muerte de los pacientes. Este riesgo aumenta aún más cuando hablamos de presentación con enfermedad avanzada y con sida triplicándose el riesgo de muerte de los pacientes tardíos con dicha presentación. Por otro lado, el diagnóstico tardío supuso un aumento en la incidencia de muerte y /o sida de seis veces respecto al diagnóstico no tardío.

Esta fuerte asociación entre el diagnóstico tardío y la mayor mortalidad ha sido demostrada en estudios publicados de diferentes países[191, 192]. Aunque la mortalidad ha disminuido entre los pacientes infectados por VIH desde el inicio de la pandemia[186], la mortalidad actual se relaciona con diversos factores incluyendo el diagnóstico tardío, el retraso en el inicio del tratamiento antirretroviral y una terapia previa subóptima[193]. En el Reino Unido, se estima que la mortalidad a corto plazo de los HSH con diagnóstico tardío representaba el 14% frente al 1% de los HSH que fueron diagnosticados precozmente (OR 10.8 (95% IC 7.7-15.9)[119]. Otro estudio del Reino Unido demostró igualmente que la mortalidad (3.2%) de los pacientes con transmisión heterosexual fue debida en un 87% de los casos a pacientes con diagnóstico tardío[97].

Un estudio más reciente de revisión de la mortalidad de pacientes VIH del 2008 mostró que el diagnóstico tardío representaba el 24,0% de las muertes totales (387) y el 35,2% de las relacionadas con el VIH (218) como se puede observar en la figura 16[118].



En la cohorte francesa la mortalidad fue claramente mayor en los presentadores tardíos que en los precoces, particularmente a corto plazo con un hazard ratio de 13 en los primeros seis meses disminuyendo a 2,6 a los dos años de seguimiento[108]. Otro estudio francés que incluyó a 6805 pacientes recién diagnosticados de infección por VIH donde hubo 181 muertes en total, el 65% de éstas (118 muertes) ocurrieron entre los presentadores tardíos[102].

Junto con éstos, otros estudios han mostrado la asociación de la mortalidad con el recuento de CD4. La cohorte multicéntrica “The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration” publicó que cifras de CD4 bajas especialmente al inicio de la terapia antirretroviral se asoció con una menor esperanza de vida así como con un aumento de la mortalidad[184]. Datos de la cohorte de los Países Bajos muestran cómo la mortalidad es radicalmente diferente en los pacientes que inician el tratamiento con

recuentos de CD4 <50 células / $\mu$ L (un 11% en los primeros 3 años) frente al grupo que habían iniciado el tratamiento con el recuento de CD4 > 350 células /  $\mu$ L[194]. Es evidente que la falta de terapia antirretroviral así como la falta de profilaxis secundarias en los pacientes diagnosticados tardíamente está relacionándose con este impacto en la mortalidad.

Por tanto, podemos decir que al igual que otros estudios en la literatura han demostrado, nuestros datos apoyan el impacto tan llamativo del diagnóstico tardío en la mortalidad poniendo de manifiesto nuevamente la importancia del diagnóstico precoz.

Por otro lado, el diagnóstico tardío supuso un aumento en la incidencia de muerte y /o sida de seis veces respecto al diagnóstico no tardío en nuestra población. Todos los datos publicados en la literatura coinciden en que los pacientes que se presentan con menores cifras de CD4 tienen un peor estado de salud, con un mayor número de eventos sida y eventos no sida[180, 195-197].

En un subestudio del ensayo clínico SMART (strategies for management of antiretroviral therapy = estrategias para el manejo de la terapia antirretroviral) se comparó la evolución de los pacientes que iniciaron tratamiento antirretroviral con cifras de CD4 < 350/  $\mu$ L frente a aquellos pacientes con  $\geq$  350 CD4/  $\mu$ L[179]. La incidencia de enfermedades oportunistas y eventos no relacionados con el sida (definidos como enfermedad cardiovascular, renal y hepática y cánceres no definatorios de sida) fue significativamente mayor ( $p = 0.002$ ) en el grupo que empezó la terapia antirretroviral con cifras más bajas de CD4. También ha sido establecida la relación entre una menor cifra de CD4 y una mayor incidencia de tumores malignos no relacionados con sida (incluyendo el linfoma de Hodgkin, leucemia, hepatocarcinoma, cáncer de pulmón, cáncer anal, cáncer de colon y riñón ( $p=0.000$ )). Igualmente en otro estudio se ha demostrado que en pacientes con SIDA, cuanto menor sea el nivel de CD4, mayor es el riesgo relativo de desarrollar tumores malignos definatorios de SIDA, sarcoma de Kaposi o linfoma no Hodgkin.

Por tanto, el diagnóstico tardío se relaciona claramente con una mayor mortalidad y un mayor número de eventos sida. Aunque los resultados en la respuesta virológica al tratamiento y los datos de mortalidad en los pacientes tardíos podrían parecer discordantes, resultados similares se han publicado en un ensayo clínico de inicio precoz de tratamiento antirretroviral en pacientes con una infección oportunista aguda. En este estudio se vio que los pacientes con enfermedad avanzada que empezaban de forma precoz el tratamiento antirretroviral tras el inicio del tratamiento de la infección oportunista tenían una similar respuesta virológica e inmunológica a las 28 semanas y sin embargo tenían una menor mortalidad que aquellos con un tratamiento diferido.



#### **4. IMPACTO ECONÓMICO DEL DIAGNÓSTICO TARDÍO.**

El uso de los recursos hospitalarios de los pacientes con VIH ha disminuido drásticamente en paralelo con una disminución de la morbilidad asociada con el uso del TARGA durante la última década[139, 140]. Sin embargo los pacientes con diagnóstico tardío siguen siendo responsables de un importante gasto sanitario, como se demuestra en nuestro trabajo.

En un momento de crisis como el actual, la importancia de saber manejar los recursos de los que disponemos de una manera responsable cobra un mayor papel si cabe. Las propuestas de nuevas estrategias sanitarias dentro de nuestro sistema nacional de salud son en muchos casos ocasiones inviables desde el punto de vista económico siendo necesario proponer estrategias sanitarias útiles y que puedan lograr una reducción de gasto.

Nosotros nos planteamos el estudio de la parte económica del diagnóstico tardío como un punto más que podría reforzar la necesidad de nuevas políticas sociales para lograr el diagnóstico precoz del VIH, si demostráramos que los costes de los pacientes con diagnóstico tardío son mayores que aquéllos con diagnóstico no tardío.

Esta parte de nuestro trabajo llega a conclusiones muy interesantes y novedosas. Se trata del primer estudio español que realiza un análisis comparativo de costes del manejo de la población VIH en función del momento del diagnóstico de la enfermedad en la práctica clínica diaria y contamos con un número de pacientes mayor al de otros estudios internacionales publicados como el realizado en Canadá (426 pacientes frente a 241 en este último estudio)[139, 140].

Los resultados de nuestro trabajo permiten decir que:

1. El coste sanitario de los pacientes con diagnóstico tardío es mucho mayor que el coste que supone un paciente con un diagnóstico no tardío.
2. Las diferencias de costes entre ambos grupos no recae exclusivamente en las existentes entre los pacientes con un recuento de CD4 de  $< 200$  CD4/ $\mu$ L y aquéllos con un recuento de CD4  $> 350$  / $\mu$ L , sino que también ocurre entre estos últimos y aquéllos con un recuento de CD4 entre 200 y 350 cels/ $\mu$ L
3. El coste sanitario dentro de los pacientes con diagnóstico tardío es mayor en los pacientes que se presentan con enfermedad avanzada o con sida al diagnóstico.

Según nuestros datos la media de gasto mensual por cada paciente diagnosticado tardíamente es 4,5 veces superior a la media de gasto mensual del paciente con diagnóstico 3. Las diferencias de costes entre ambos grupos no recae exclusivamente en las existentes entre los pacientes con un recuento de CD4 de  $< 200$  CD4/ $\mu$ L y aquéllos con un recuento de CD4  $> 350$  / $\mu$ L , sino que también ocurre entre estos últimos y aquéllos con un recuento de CD4 entre 200 y 350 cels/ $\mu$ L (es decir,  $1.302 \pm 530$  euros vs  $289 \pm 58$ : el exceso de coste de diagnóstico tardío es  $1.012$  euros  $\pm 472$  por cada paciente/mes). Esto significa que en un año nos ahorraríamos aproximadamente 11.000 euros por cada paciente que no hubiera sido diagnosticado tardíamente.

Esta diferencia en los costes refleja las diferencias en los costes atribuibles a la presentación tardía y las diferencias en los costes atribuibles a las características del paciente. Al corregir por posibles variables confusoras relacionadas con las características de los pacientes, tan sólo la edad al diagnóstico del paciente modificó sutilmente (modificación algo menor al 10%) estos resultados, siendo el exceso de coste final muy similar: 905 euros con un intervalo de confianza del 95% que abarca desde 186,61 a 1.623 euros por paciente por mes de

seguimiento. Dicho de otro modo, tras el ajuste multivariable el diagnóstico tardío sigue siendo un marcador independiente del sexo, de la vía de transmisión del VIH, del país de origen y del nivel educativo de mayor coste para el sistema sanitario.

En el estudio canadiense, el coste medio anual de la atención sanitaria en el año posterior al diagnóstico del VIH se estimó en 18.488 \$ canadienses para los presentadores tardíos en comparación con 8.455\$ de los no tardíos (un incremento por un factor de aproximadamente 2,2). Después de ajustar por las características del paciente, el exceso del coste anual estimado atribuible a un diagnóstico tardío fue de 9,723 \$[139].

Los costes de los pacientes tardíos fueron más dispersos que los costes de los pacientes con diagnóstico no tardío, coincidiendo con datos ya publicados en el estudio canadiense, implicando que el gasto se distribuya de una manera asimétrica con importante variabilidad entre unos pacientes y otros[139, 140].

Cuando se realizó el desglose de las diferentes categorías estudiadas, las diferencias de costes entre ambos grupos fueron en gran medida debidas al gasto hospitalario (ingresos en planta de hospitalización e ingresos en la UCI) y al gasto en terapia antirretroviral, resultados similares a los que se presentan en el estudio canadiense al que previamente nos hemos referido[139].

Nuestros resultados confirman los datos publicados por Sabin y col.[99] y por Krentz y col[139]. La estancia media en la planta de hospitalización por cada mes de seguimiento en el paciente diagnóstico tardío es significativamente mayor que la del paciente con diagnóstico no tardío (13 días frente a 3 días) y los ingresos en la UCI ocurrieron exclusivamente en los pacientes que pertenecieron al diagnóstico tardío.

Respecto al coste medio de los ingresos hospitalarios en la planta de hospitalización fue 17 veces mayor en los diagnósticos tardíos, siendo

una diferencia algo mayor que la que presentaban los canadienses donde el coste hospitalario fue 15 veces mayor en los pacientes tardíos[139]. Por otro lado el coste hospitalario de los ingresos en UCI sólo existió en los pacientes con diagnóstico tardío como hemos dicho con anterioridad. Este hecho es de gran relevancia, no sólo desde un punto de vista económico sino también desde un punto de vista clínico. Todos sabemos lo que supone un ingreso hospitalario en cuanto a encamamiento, a riesgo de infecciones nosocomiales, a sensación de soledad etc. más marcadas en el caso de los ingresos en la UCI, todos ellos factores para una mayor morbilidad y un empeoramiento en la calidad de vida del paciente.

En cuanto al tratamiento, el gasto medio en un mes de seguimiento de un paciente con diagnóstico tardío casi llegó a triplicar el gasto de un paciente con diagnóstico no tardío, algo más que en el estudio canadiense donde los diagnósticos tardíos duplicaban el gasto en tratamiento antirretroviral.

Pero no sólo existieron diferencias de costes en el global del gasto, que evidentemente podría ser exclusivamente debido a que el número de pacientes tardío se tratan más, sino que cuando se ajusta el gasto de tratamiento antirretroviral a los pacientes tratados en cada grupo sigue existiendo una diferencia de costes de aproximadamente 100 euros de media por cada mes de tratamiento. Para ver posibles explicaciones observamos que existían diferencias aunque éstas no llegaban a ser significativas en cuanto a la primera pauta del tratamiento antirretroviral siendo más frecuente el inicio con IP en el grupo de los diagnósticos tardíos (42% en los diagnósticos tardíos frente a un 32% en los diagnósticos precoces). El resto de tratamientos pautados a partir de esta primera pauta no fueron estudiados, si bien es cierto que es fácil asumir que los pacientes tardíos serán los que más necesiten del empleo de nuevas familias de fármacos, que son a su vez los que conllevan un mayor coste.

Como se ha podido observar, las diferencias de costes son algo mayores en nuestro estudio que en el estudio canadiense. Esto probablemente se deba a que entre ambos trabajos hay diferencias fundamentales: la definición de diagnóstico tardío y el diseño del estudio. Los canadienses publicaron sus datos en relación con la definición actualmente aceptada como enfermedad avanzada ( $CD4 < 200$  céls/ $\mu L$ )[139, 140] y el diseño del estudio se basaba en hacer el análisis del primer año tras el diagnóstico de VIH[139]. Mientras que nuestro estudio ha utilizado la definición actual y la realización del estudio se hizo con un seguimiento medio de 3 años, no pretendiéndose conocer la diferencia de costes del primer año tras el diagnóstico, sino las diferencias de costes en el coste global por mes de seguimiento.

En el subanálisis de nuestros datos estudiando los costes según el estadio inmunológico de los pacientes, confirmamos que las diferencias de costes seguían existiendo y siendo significativas, siendo como no era de extrañar, mayores las diferencias entre los más inmunodeprimidos ( $< 200 CD4/\mu L$ ) y los pacientes con  $> 350 CD4 / \mu L$  al diagnóstico pero existiendo igualmente entre los pacientes con  $CD4$  entre  $200-350 CD4/\mu L$  y aquéllos por encima de  $350 CD4/\mu L$ ). Con esto hallazgos podemos decir que no sólo aquéllos pacientes en estadio C3 que llegan al hospital son los principales con mucho responsables de los costes sino que podemos decir que el grupo de pacientes con un estado inmunológico de 2 según los CDC tienen un importante peso en este gasto y por tanto, son un grupo sobre el que hay que trabajar.

Lo que sí que marca una clara diferencia entre grupos es el gasto hospitalario en la unidad de cuidados intensivos ya que éste es debido exclusivamente a trece pacientes, todos ellos del grupo de pacientes con  $CD4$  por debajo de  $200$  céls/ $\mu L$  al diagnóstico del VIH. Sin embargo en cuanto al ingreso en la planta de hospitalización convencional, la diferencia de costes entre grupos es significativa entre los tres estadios clínicos.

Con la premisa de que nuestro estudio no pretendía medir coste-efectividad, quisimos realizar una valoración de la evolución clínica de los pacientes que nos permitiera dar una información útil al clínico de la relación coste-evolución clínica. De forma arbitraria decidimos utilizar variables exclusivamente clínicas para dicha evolución (cambio del estadio clínico de los CDCs o desarrollo de infecciones oportunistas), no teniendo en cuenta las variables de calidad de vida o años ganados con el diagnóstico precoz.

En este análisis observamos como era esperable, una mejor evolución clínica en el grupo de diagnóstico no tardío respecto a aquéllos con diagnóstico tardío, empeorando la evolución clínica en aquellos pacientes con enfermedad avanzada o sida al diagnóstico.

Por tanto, podemos decir que lograr un diagnóstico precoz con un seguimiento médico desde el principio de la enfermedad y un inicio del tratamiento en cuanto sea necesario, probablemente sea una herramienta coste/mejor evolución clínica.

Con todo lo explicado, nuestro estudio muestra que los pacientes con diagnóstico tardío incurren en una peor evolución clínica, una mayor mortalidad y un empleo significativamente mayor de recursos médicos y terapéuticos y por tanto, en un mayor coste sanitario. Estas diferencias de costes son mayores entre los pacientes con cifras de CD4 de menos de 200 céls/  $\mu$ L así como en pacientes con presentación con sida pero siguen existiendo entre aquéllos con CD4 por encima de 350 céls/ $\mu$ L y aquéllos con CD4 entre 200 y 350 céls/ $\mu$ L .

Sabemos que estos resultados no son claramente extrapolables al resto de las comunidades autónomas de España ya que al estar las competencias transferidas los costes de las variables a estudio no son iguales; sin embargo es plausible considerar que si bien los datos exactos no coincidan, se mantendrá el hecho de que el coste de un paciente diagnosticado tardíamente es mayor que el de un paciente con un

diagnóstico no tardío y dentro de los diagnosticados tardíamente aquellos con enfermedad avanzada y/o con presentación con sida al diagnósticos son los que incurren en mayor gasto sanitario así como un mismo sentido en cuanto a la evolución clínica.

Los hallazgos del presente estudio resultan relevantes porque los sistemas sanitarios tienen como misión maximizar los resultados de salud en la población con los recursos disponibles, que son inherentemente limitados. En este contexto, garantizar la sostenibilidad del sistema de salud pública del que disfrutamos hoy en día, requiere una utilización eficiente de los recursos.

Reconocer que el diagnóstico tardío es un predictor independiente del aumento del gasto sanitario en los pacientes VIH puede ayudar a los profesionales sanitarios, gerentes, y políticos a mejorar su proceso a la hora de la toma de decisiones en el manejo de la infección por VIH y concretamente en las políticas sociales de diagnóstico precoz de esta enfermedad. Sin duda, resultan necesarios estudios de evaluación económica (coste efectividad y coste eficacia) propiamente dicha que no es el objeto del presente trabajo.



## 5. IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ.

A continuación se exponen de manera concisa algunos de los motivos por los cuales es importante el diagnóstico precoz del VIH, basándonos tanto en la literatura como en nuestros resultados:

1. Hay una prevalencia alta e inaceptable de diagnóstico tardío del VIH en nuestra población con tendencia al aumento progresivo de ésta, encontrándonos ante un problema de salud pública.
2. Hay un porcentaje no desdeñable de personas que desconocen encontrarse en riesgo de padecer VIH.
3. Hay una tendencia a presentar una peor respuesta inmunoviológica en los pacientes con diagnóstico tardío fundamentalmente en aquéllos con enfermedad avanzada y con sida al diagnóstico.
4. Hay un mayor coste en los pacientes con diagnóstico tardío.

El realizar un diagnóstico precoz permitiría una disminución de la prevalencia de diagnóstico tardío, lo que implicaría la posibilidad de un adecuado seguimiento y tratamiento del paciente desde el inicio de su enfermedad beneficiándose de éste, con una mejor RV y RI y un menor número de IO, lo que a su vez llevaría a un menor número de recursos y por tanto un menor coste.

Así mismo, el hecho de realizar un diagnóstico precoz implica un menor número de contagios debido a cambios en los comportamientos sexuales de los pacientes[135, 198] así como una disminución de lo que se ha venido a llamar cv comunitaria al encontrarse los pacientes con tratamiento[199] y por tanto con cv indetectable en semen[27].

En el año 2005 se publicó un estudio que demostraba que era coste-efectivo la realización de forma rutinaria de la prueba de VIH incluso en áreas de baja prevalencia de infección por VIH[141]. Sin embargo recientemente en París se ha realizado un estudio que concluye que la

realización de la prueba de VIH debe realizarse de manera dirigida y no como un cribado de la población general[200]. Aunque es indiscutible la necesidad de llegar al diagnóstico precoz del VIH, probablemente hoy en día no se tenga respuesta a cuál es la mejor estrategia para llevarlo a cabo.

## **6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.**

### **6.1. Diseño del estudio y representatividad de la muestra**

El diseño prospectivo de nuestro estudio permite establecer relaciones de factores de riesgo del diagnóstico tardío así como la respuesta inmunoviológica.

La forma de entrada en nuestra base de datos podría ser una de las primeras limitaciones del estudio. Por definición, todos los pacientes incluidos son aquellos en su primer contacto con un hospital de la red pública. Si un paciente ha sido seguido en otro centro, independientemente de si ha sido tratado o no, no se incluye en CoRIS. Sin embargo, aunque en un porcentaje menor a un 10% de todos los casos, podríamos estar incluyendo a pacientes con retraso en el acceso al sistema sanitario como diagnósticos tardíos, ya que podrían tratarse de pacientes con diagnóstico anterior a su inclusión (en la cárcel, por ejemplo) pero que nunca accedieron al sistema sanitario. En cualquier caso globalmente más del 90% de los pacientes incluidos en CoRIS tienen un diagnóstico reciente o coincidente con la inclusión.

La representatividad de la muestra y por tanto la posibilidad de asegurar la validez de aplicar los datos obtenidos a otras poblaciones es adecuada ya que nuestro estudio incluye a un elevado número de pacientes VIH de nuestro país, si bien es cierto que los datos no se recogen de todas las comunidades autónomas de España. Sin embargo, es cierto que en los países en los que las características demográficas y la distribución de los factores de riesgo, sean muy diferentes, nuestros datos podrían no ser completamente extrapolables.

El nivel de pérdida de datos de un 20% aproximadamente es similar al de otros estudios, estando aceptado por la comunidad científica para la generalización de los resultados obtenidos. La pérdida del dato del nivel de estudios es la más significativa en cuanto a los factores de riesgo y

aunque no se ha estudiado si ésta es al azar o no, podríamos creer que este dato no se recoja más frecuentemente en el caso de pacientes con niveles culturales bajos por un problemas de pudor mal entendido de algunos de los profesionales sanitarios o que simplemente se deba a una ausencia de tiempo o de atención a la hora de cumplimentar este dato.

En cuanto a la pérdida de datos de cv y/o de CD4 a los seis meses y al año del inicio de tratamiento es de un 30-35% y de un 40-45% respectivamente, y podría ser reflejo de la pérdida de seguimiento de estos pacientes condicionando en cierto modo los resultados. Del total de pacientes con tratamiento sólo el 70 % de ellos tienen datos a los seis meses y un 60% al año en cuanto a la respuesta inmunológica y un 66% a los seis meses y un 55.5% al año en cuanto a lo respuesta virológica. En ambos casos el 85% de los pacientes que tuvieron datos de CD4 y de cv para el análisis a los seis meses de tratamiento, los continuaron teniendo al año del seguimiento.

En el caso del subestudio realizado para los costes, podríamos plantearnos más dudas a la hora de poder decir que nuestros resultados son reproducibles. Si bien es cierto que los costes de los medicamentos, desde que están transferidas las competencias a las diferentes comunidades autónomas, son distintos, creemos que las conclusiones podrían ser aplicadas a todas las comunidades de España exclusivamente, no pudiendo reproducirse a otros países. Sin embargo, el resultado obtenido acerca de la existencia de un incremento claro del coste al SNS de un paciente con diagnóstico tardío respecto a aquél con diagnóstico precoz y dentro de los tardíos, el incremento de costes de aquéllos con enfermedad avanzada o SIDA, probablemente sí podría aplicarse a otros países. En cualquier caso es necesaria más información para poder confirmar estos datos.

## **6. 2. Variables seleccionadas**

En cuanto a las variables seleccionadas, nuestra variable principal está consensuada recientemente. Probablemente esta limitación sea menor, ya que no influiría en nuestros resultados sino tan sólo en la comparativa de éstos con respecto a otros estudios por el empleo de distintas definiciones de diagnóstico tardío que en la actualidad no están aceptadas.

Por otro lado los datos sociodemográficos que se utilizan en el análisis dependen de la información recogida de manera sistemática en las visitas médicas y como resultado carecemos de algunas variables potencialmente importantes. No tenemos recogida la percepción del riesgo de VIH antes del diagnóstico, ni la percepción del estigma que puede suponer tener esta enfermedad, siendo esta última variable probablemente de mayor importancia en los pacientes inmigrantes del África Subsahariana a la hora de acercarse al sistema sanitario. Tampoco tenemos recogido de manera sistemática el estado civil de los pacientes, el tipo de trabajo realizado, ni las convicciones religiosas que podrían influir de igual modo en el diagnóstico tardío. Por último, la pérdida de seguimiento y la adherencia al tratamiento en los pacientes que inician el mismo, no están recogidas de manera sistemática. En cualquier caso, sí se recogen las variables más relevantes analizadas en los estudios clínicos más importantes realizados en las distintas cohortes.

Respecto al estudio de costes son muchas las limitaciones, la mayoría de éstas en contra de nuestra hipótesis (el gasto de un paciente con diagnóstico tardío es mayor que el de un paciente con diagnóstico precoz). La primera de ella es que sólo cuantificamos costes directos, no teniendo en cuenta los denominados costes indirectos: pérdidas laborales por la toma de la medicación, coste de desplazamiento para recoger medicación, efectos secundarios de los fármacos etc ni los costes no cuantificables económicamente como son el dolor, los problemas psicosociales a los que se enfrentan los pacientes etc...

Dentro de los costes directos, las variables seleccionadas para poder llevar a cabo el estudio fueron limitadas en cuanto a la utilización de recursos médicos no recogiendo y por tanto no cuantificándose tests analíticos tanto básicos (analíticas de rutina) como más específicos: test de resistencias, test del coReceptor, estudios microbiológicos de protocolo (serologías de VHB/VHC/Sífilis/Toxoplasma etc) o específicas en función de las diversas patologías del paciente (hemocultivos, urocultivos, cultivo de esputo, estudio de mycobacterias, PCR que en algunos casos se derivan al Centro Nacional de Mahadahonda incrementando el coste etc)); no cuantificándose pruebas de imagen (radiografías, TAC, RNM, Ecografía abdominal, RNM, Fibroscan); pruebas de alergia; pruebas neumológicas (espirometría, estudio del sueño); estudios cardiológicos (EKG, ecocardiograma, ergometrías, cateterismo), estudios endoscópicos (gastroscopias, colonoscopia, CPRE etc...) .

Otros costes no recogidos son la realización de biopsias transbronquiales, hepáticas, dermatológicas etc. Tampoco se recogen los costes de otros tratamientos diferentes al tratamiento antirretroviral, ni el habitual del propio paciente ni el empleado durante los ingresos hospitalarios/UCI. No se recogen los costes de intervenciones quirúrgicas (digestivas, ORL, trasplantes.)

Respecto a las visitas hospitalarias, no se recogieron las visitas al servicio de urgencias.

En cuanto al coste de personal sanitario no se ha tenido en cuenta la intervención de los diversos especialistas ni el coste del seguimiento en los centros de salud de primaria.

Por tanto, es evidente que esta limitación es importante y supondría un incremento en los costes en ambos grupos, pero sería mayor en los pacientes con diagnóstico tardío y dentro de éstos en los pacientes con enfermedad avanzada y SIDA, ya que son los pacientes que ingresan

más tanto en la planta como en la UCI requiriendo una mayor número de pruebas complementarios y de tratamientos más caros.

Otra limitación en cuanto a los costes ha sido que utilizamos la media del coste de cada variable a lo largo de los años de seguimiento sin tener en cuenta las variaciones de los costes. Igualmente en el caso de distintas presentaciones de un mismo fármaco (cápsulas vs comprimidos) se utilizó la pauta más habitual.

Es cierto que sería importante poder realizar un estudio de cohortes de coste/ efectividad prospectivo con pacientes seguidos durante un largo período de tiempo teniendo en cuenta las variables utilizadas y todas las variables que anteriormente hemos descrito aunque la dificultad en su diseño hace difícil que pueda ser realizado.



## **VI. CONCLUSIONES**



1. La mitad de los pacientes atendidos en 23 hospitales de toda España contactan tarde con el sistema sanitario, y en ellos la infección por VIH se diagnostica tarde. En un tercio de estos pacientes el diagnóstico de VIH se realiza cuando el paciente se presenta con una enfermedad definitoria de sida.
2. Ser hombre, de edad más avanzada y haberse infectado por relaciones heterosexuales sin protección son factores de riesgo de presentar un diagnóstico tardío. Por otro lado, no saberse en riesgo de enfermedad, como ocurre con los pacientes que desconocen su categoría de transmisión, un menor nivel cultural y no ser español son factores que incrementan de una forma más significativa la probabilidad de ser diagnosticado tardíamente.
3. En más de un 25% de los casos los diagnósticos tardíos presentaron dos infecciones oportunistas siendo la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y la tuberculosis los procesos más frecuentes.
4. El número de pacientes con diagnóstico tardío que se tratan a lo largo del seguimiento es prácticamente universal. La principal pauta de inicio de tratamiento antirretroviral en estos pacientes se basa en inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos, aunque las pautas basadas en inhibidores de la proteasa se usan con mayor frecuencia que en los pacientes que se diagnostican antes.
5. La gran eficacia del tratamiento antirretroviral del que disponemos en la actualidad hace que la mayoría de nuestros pacientes alcancen el éxito virológico tanto a corto como a largo plazo, independientemente de si han sido diagnosticados tardíamente o no. La presentación con sida es un factor claro de peor respuesta virológica en nuestros pacientes.

6. La recuperación del sistema inmunitario alcanzado por los pacientes con diagnóstico tardío no es comparable a la alcanzada por los pacientes que no se diagnostican tardíamente, ni a corto ni a largo plazo, lo que implica un mayor riesgo de sufrir una infección oportunista y otros eventos no sida.
7. Los pacientes con diagnóstico tardío tienen mayor probabilidad de morir por el hecho de ser diagnosticados tardíamente, independientemente de otros factores conocidos que implican una mayor mortalidad en los pacientes infectados por VIH.
8. El gasto sanitario que supone un paciente con diagnóstico tardío es mucho mayor que el de un paciente que se diagnostica antes, no siendo esta diferencia de costes imputada exclusivamente a los pacientes más inmunodeprimidos.
9. Aunque los ingresos hospitalarios tanto en la unidad de cuidados intensivos como en la planta de hospitalización son los causantes de la mayor diferencia de costes entre un grupo y otro, el gasto del tratamiento antirretroviral de un paciente con diagnóstico tardío es igualmente mayor que el de un paciente con diagnóstico no tardío.
10. En base a estos hallazgos, evitar el diagnóstico tardío de la infección por VIH es una estrategia útil para mejorar el pronóstico de nuestros pacientes y reducir de manera significativa los costes directos que éstos suponen a nuestro sistema sanitario. Establecer un grupo multidisciplinar que englobe a los profesionales necesarios para poder alcanzar este objetivo es imprescindible para dar una mejor atención médica y disminuir la transmisión de la enfermedad.

## **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):305-8.
- [2] Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1981 Jun 5;30(21):250-2.
- [3] 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.
- [4] Berthier A, Chamaret S, Fauchet R, Fonlupt J, Genetet N, Gueguen M, 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.
- [5] Ammann AJ, Cowan MJ, Wara DW, Weintrub P, Dritz S, Goldman H, et al. Acquired immunodeficiency in an infant: possible transmission by means of blood products. *Lancet.* 1983 Apr 30;1(8331):956-8.
- [6] Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, Robert-Guroff M, Richardson E, Kalyanaraman VS, et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science.* 1983 May 20;220(4599):865-7.
- [7] Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, 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):868-71.
- [8] Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, Hooper E, Sharp PM, Ho DD. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. *Nature.* 1998 Feb 5;391(6667):594-7.
- [9] The global HIV and AIDS epidemic, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001 Jun 1;50(21):434-9.
- [10] Roehr B. HIV programmes reduce deaths and new infections, UNAIDS report shows. *BMJ (Clinical research ed.)* 2008;337:a1099.
- [11] Zarocostas J. Antiretrovirals reach more people in poor countries but many still lack access, UNAIDS says. *BMJ (Clinical research ed.)* 2008 Jun 7;336(7656):1270.
- [12] Hall HI, Geduld J, Boulos D, Rhodes P, An Q, Mastro TD, et al. Epidemiology of HIV in the United States and Canada: current status and ongoing challenges. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999).* 2009 May 1;51 Suppl 1:S13-20.
- [13] Gayle HD, Hill GL. Global impact of human immunodeficiency virus and AIDS. *Clin Microbiol Rev.* 2001 Apr;14(2):327-35.
- [14] Diagnosis and reporting of HIV and AIDS in states with HIV/AIDS surveillance--United States, 1994-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002 Jul 12;51(27):595-8.
- [15] Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *The New England journal of medicine.* 1998 Mar 26;338(13):853-60.
- [16] Michaels SH, Clark R, Kissinger P. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *The New England journal of medicine.* 1998 Aug 6;339(6):405-6.
- [17] Chapagain ML, Sumibcay L, Gurjav U, Kaufusi PH, Kast RE, Nerurkar VR. Serotonin receptor 2A blocker (risperidone) has no effect on human

polyomavirus JC infection of primary human fetal glial cells. *J Neurovirol.* 2008 Oct;14(5):448-54.

[18] UNAIDS. UNAIDS report on the global aids epidemic. 2010. 2010.

[19] Braunstein SL, van de Wiggert JH, Nash D. HIV incidence in sub-Saharan Africa: a review of available data with implications for surveillance and prevention planning. *AIDS Rev.* 2009 Jul-Sep;11(3):140-56.

[20] Larmarange J. [HIV prevalence in sub-Saharan Africa: background of an estimation]. *Med Sci (Paris).* 2009 Jan;25(1):87-92.

[21] Hall HI, Song R, Rhodes P, Prejean J, An Q, Lee LM, et al. Estimation of HIV incidence in the United States. *JAMA.* 2008 Aug 6;300(5):520-9.

[22] Subpopulation estimates from the HIV incidence surveillance system--United States, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008 Sep 12;57(36):985-9.

[23] Wang L. Overview of the HIV/AIDS epidemic, scientific research and government responses in China. *AIDS (London, England).* 2007 Dec;21 Suppl 8:S3-7.

[24] Lu F, Wang N, Wu Z, Sun X, Rehnstrom J, Poundstone K, et al. Estimating the number of people at risk for and living with HIV in China in 2005: methods and results. *Sex Transm Infect.* 2006 Jun;82 Suppl 3:iii87-91.

[25] Flynn M, Kort R. XVII International AIDS Conference: From Evidence to Action - Epidemiology. *J Int AIDS Soc.* 2009;12 Suppl 1:S2.

[26] Baral S, Sifakis F, Cleghorn F, Beyrer C. Elevated risk for HIV infection among men who have sex with men in low- and middle-income countries 2000-2006: a systematic review. *PLoS Med.* 2007 Dec;4(12):e339.

[27] Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *The New England journal of medicine.* 2000 Mar 30;342(13):921-9.

[28] Corsi KF, Booth RE. HIV sex risk behaviors among heterosexual methamphetamine users: literature review from 2000 to present. *Curr Drug Abuse Rev.* 2008 Nov;1(3):292-6.

[29] Des Jarlais DC. Structural interventions to reduce HIV transmission among injecting drug users. *AIDS (London, England).* 2000 Jun;14 Suppl 1:S41-6.

[30] Jurgens R, Ball A, Verster A. Interventions to reduce HIV transmission related to injecting drug use in prison. *Lancet Infect Dis.* 2009 Jan;9(1):57-66.

[31] Platt L, Bobrova N, Rhodes T, Uuskula A, Parry JV, Ruutel K, et al. High HIV prevalence among injecting drug users in Estonia: implications for understanding the risk environment. *AIDS (London, England).* 2006 Oct 24;20(16):2120-3.

[32] Des Jarlais DC, Kling R, Hammett TM, Ngu D, Liu W, Chen Y, et al. Reducing HIV infection among new injecting drug users in the China-Vietnam Cross Border Project. *AIDS (London, England).* 2007 Dec;21 Suppl 8:S109-14.

[33] Rhodes T, Lowndes C, Judd A, Mikhailova LA, Sarang A, Rylkov A, et al. Explosive spread and high prevalence of HIV infection among injecting drug users in Togliatti City, Russia. *AIDS (London, England).* 2002 Sep 6;16(13):F25-31.

[34] Schoenbaum EE, Hartel D, Selwyn PA, Klein RS, Davenny K, Rogers M, et al. Risk factors for human immunodeficiency virus infection in intravenous drug users. *The New England journal of medicine.* 1989 Sep 28;321(13):874-9.

[35] Pindyck J. Transfusion-associated HIV infection: epidemiology, prevention and public policy. *AIDS (London, England).* 1988 Aug;2(4):239-48.

- [36] Lackritz EM. Prevention of HIV transmission by blood transfusion in the developing world: achievements and continuing challenges. *AIDS* (London, England). 1998;12 Suppl A:S81-6.
- [37] Jager H, Jersild C, Emmanuel JC. Safe blood transfusions in Africa. *AIDS* (London, England). 1991;5 Suppl 1:S163-8.
- [38] Mastro TD, Yip R. The legacy of unhygienic plasma collection in China. *AIDS* (London, England). 2006 Jun 26;20(10):1451-2.
- [39] Qian HZ, Vermund SH, Kaslow RA, Coffey CS, Chamot E, Yang Z, et al. Co-infection with HIV and hepatitis C virus in former plasma/blood donors: challenge for patient care in rural China. *AIDS* (London, England). 2006 Jun 26;20(10):1429-35.
- [40] Jackson DJ, Goga AE, Doherty T, Chopra M. An update on HIV and infant feeding issues in developed and developing countries. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2009 Mar-Apr;38(2):219-29.
- [41] Coovadia HM, Rollins NC, Bland RM, Little K, Coutsooudis A, Bennish ML, et al. Mother-to-child transmission of HIV-1 infection during exclusive breastfeeding in the first 6 months of life: an intervention cohort study. *Lancet*. 2007 Mar 31;369(9567):1107-16.
- [42] Peckham C, Gibb D. Mother-to-child transmission of the human immunodeficiency virus. *The New England journal of medicine*. 1995 Aug 3;333(5):298-302.
- [43] Read JS, Newell MK. Efficacy and safety of cesarean delivery for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *Cochrane database of systematic reviews* (Online). 2005(4):CD005479.
- [44] Casper C, Fenyo EM. Mother-to-child transmission of HIV-1: the role of HIV-1 variability and the placental barrier. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2001;48(3-4):545-73.
- [45] Tremolada S, Delbue S, Ferrante P. [Viral infections of the fetus and newborn infant]. *Pediatr Med Chir*. 2008 Jul-Aug;30(4):177-91.
- [46] Wiysonge CS, Shey MS, Sterne JA, Brocklehurst P. Vitamin A supplementation for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane database of systematic reviews* (Online). 2005(4):CD003648.
- [47] Des Jarlais DC, Friedman SR. HIV and intravenous drug use. *AIDS* (London, England). 1988;2 Suppl 1:S65-9.
- [48] Mathers BM, Degenhardt L, Phillips B, Wiessing L, Hickman M, Strathdee SA, et al. Global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs: a systematic review. *Lancet*. 2008 Nov 15;372(9651):1733-45.
- [49] Área de Vigilancia de VIH y Conductas de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH/sida en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida/Centro Nacional de Epidemiología. Madrid; Madrid Nov 2011. 2011.
- [50] Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)--United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1982 Sep 24;31(37):507-8, 13-4.
- [51] Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma among Haitians in the United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1982 Jul 9;31(26):353-4, 60-1.
- [52] Update: acquired immunodeficiency syndrome--United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1985 May 10;34(18):245-8.

- [53] Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting--United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1985 Jun 28;34(25):373-5.
- [54] Diagnosing symptomatic HIV infection and AIDS in adults. *AIDS Action.* 1993 Mar-May(20):6-8.
- [55] Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, Weissman D. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. *Annals of internal medicine.* 1996 Apr 1;124(7):654-63.
- [56] Rutherford GW, Lifson AR, Hessol NA, Darrow WW, O'Malley PM, Buchbinder SP, et al. Course of HIV-I infection in a cohort of homosexual and bisexual men: an 11 year follow up study. *BMJ (Clinical research ed.)* 1990 Nov 24;301(6762):1183-8.
- [57] Mocroft A, Johnson MA, Phillips AN. Factors affecting survival in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *AIDS (London, England).* 1996 Sep;10(10):1057-65.
- [58] Rothenberg R, Woelfel M, Stoneburner R, Milberg J, Parker R, Truman B. Survival with the acquired immunodeficiency syndrome. Experience with 5833 cases in New York City. *The New England journal of medicine.* 1987 Nov 19;317(21):1297-302.
- [59] Mellors JW, Rinaldo CR, Jr., Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science.* 1996 May 24;272(5265):1167-70.
- [60] Polk BF, Fox R, Brookmeyer R, Kanchanaraksa S, Kaslow R, Visscher B, et al. Predictors of the acquired immunodeficiency syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men. *The New England journal of medicine.* 1987 Jan 8;316(2):61-6.
- [61] Belec L, Ripoll L, Matta F, Mbopi Keou FX, Cotigny S, Longuet MF, et al. [Estimated biological markers of progression in human immunodeficiency virus infection]. *Ann Biol Clin (Paris).* 1992;50(9):621-37.
- [62] Pinching AJ. Factors affecting the natural history of human immunodeficiency virus infection. *Immunodeficiency Rev.* 1988;1(1):23-38.
- [63] Stratthdee SA, O'Shaughnessy MV, Montaner JS, Schechter MT. A decade of research on the natural history of HIV infection: Part 1. Markers. *Clin Invest Med.* 1996 Apr;19(2):111-20.
- [64] Operskalski EA, Stram DO, Lee H, Zhou Y, Donegan E, Busch MP, et al. Human immunodeficiency virus type 1 infection: relationship of risk group and age to rate of progression to AIDS. *Transfusion Safety Study Group. The Journal of infectious diseases.* 1995 Sep;172(3):648-55.
- [65] Michael NL, Louie LG, Rohrbaugh AL, Schultz KA, Dayhoff DE, Wang CE, et al. The role of CCR5 and CCR2 polymorphisms in HIV-1 transmission and disease progression. *Nat Med.* 1997 Oct;3(10):1160-2.
- [66] Brites C, Sampalo J, Oliveira A. HIV/human T-cell lymphotropic virus coinfection revisited: impact on AIDS progression. *AIDS Rev.* 2009 Jan-Mar;11(1):8-16.
- [67] Cooper DA, Gold J, Maclean P, Donovan B, Finlayson R, Barnes TG, et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet.* 1985 Mar 9;1(8428):537-40.
- [68] Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T, Corey L. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Annals of internal medicine.* 1996 Aug 15;125(4):257-64.

- [69] Niu MT, Stein DS, Schnittman SM. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: review of pathogenesis and early treatment intervention in humans and animal retrovirus infections. *The Journal of infectious diseases*. 1993 Dec;168(6):1490-501.
- [70] Clark SJ, Kelen GD, Henrard DR, Daar ES, Craig S, Shaw GM, et al. Unsuspected primary human immunodeficiency virus type 1 infection in seronegative emergency department patients. *The Journal of infectious diseases*. 1994 Jul;170(1):194-7.
- [71] Henrard DR, Daar E, Farzadegan H, Clark SJ, Phillips J, Shaw GM, et al. Virologic and immunologic characterization of symptomatic and asymptomatic primary HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1995 Jul 1;9(3):305-10.
- [72] Henrard DR, Phillips J, Windsor I, Fortenberry D, Korte L, Fang C, et al. Detection of human immunodeficiency virus type 1 p24 antigen and plasma RNA: relevance to indeterminate serologic tests. *Transfusion*. 1994 May;34(5):376-80.
- [73] Daar ES, Little S, Pitt J, Santangelo J, Ho P, Harawa N, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. *Annals of internal medicine*. 2001 Jan 2;134(1):25-9.
- [74] Hecht FM, Busch MP, Rawal B, Webb M, Rosenberg E, Swanson M, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS (London, England)*. 2002 May 24;16(8):1119-29.
- [75] Smith DE, Walker BD, Cooper DA, Rosenberg ES, Kaldor JM. Is antiretroviral treatment of primary HIV infection clinically justified on the basis of current evidence? *AIDS (London, England)*. 2004 Mar 26;18(5):709-18.
- [76] Daar ES. Treatment of primary HIV infection. *MedGenMed*. 2002 Nov 15;4(4):15.
- [77] Guidelines for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1989 Jun 16;38 Suppl 5:1-9.
- [78] Chaisson RE, Keruly J, Richman DD, Moore RD. *Pneumocystis* prophylaxis and survival in patients with advanced human immunodeficiency virus infection treated with zidovudine. The Zidovudine Epidemiology Group. *Archives of internal medicine*. 1992 Oct;152(10):2009-13.
- [79] Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *The New England journal of medicine*. 1987 Jul 23;317(4):185-91.
- [80] Moore RD, Hidalgo J, Sugland BW, Chaisson RE. Zidovudine and the natural history of the acquired immunodeficiency syndrome. *The New England journal of medicine*. 1991 May 16;324(20):1412-6.
- [81] Update: trends in AIDS incidence -- United States, 1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1997 Sep 19;46(37):861-7.
- [82] Hogg RS, O'Shaughnessy MV, Gataric N, Yip B, Craib K, Schechter MT, et al. Decline in deaths from AIDS due to new antiretrovirals. *Lancet*. 1997 May 3;349(9061):1294.
- [83] Powderly WG, Landay A, Lederman MM. Recovery of the immune system with antiretroviral therapy: the end of opportunism? *JAMA*. 1998 Jul 1;280(1):72-7.

- [84] Brodt HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS (London, England)*. 1997 Nov 15;11(14):1731-8.
- [85] Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, Frederick T, Bertolli J, Lindegren ML, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2000 Apr;30 Suppl 1:S5-14.
- [86] Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet*. 1998 Nov 28;352(9142):1725-30.
- [87] Louie JK, Hsu LC, Osmond DH, Katz MH, Schwarcz SK. Trends in causes of death among persons with acquired immunodeficiency syndrome in the era of highly active antiretroviral therapy, San Francisco, 1994-1998. *The Journal of infectious diseases*. 2002 Oct 1;186(7):1023-7.
- [88] Valdez H, Chowdhry TK, Asaad R, Woolley IJ, Davis T, Davidson R, et al. Changing spectrum of mortality due to human immunodeficiency virus: analysis of 260 deaths during 1995--1999. *Clin Infect Dis*. 2001 May 15;32(10):1487-93.
- [89] Mori S, Levin P. A brief review of potential mechanisms of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV following antiretroviral therapy. *International journal of STD & AIDS*. 2009 Jul;20(7):447-52.
- [90] Kilborn T, Zampoli M. Immune reconstitution inflammatory syndrome after initiating highly active antiretroviral therapy in HIV-infected children. *Pediatr Radiol*. 2009 Jun;39(6):569-74.
- [91] Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2009 Apr 10;58(RR-4):1-207; quiz CE1-4.
- [92] European guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. *AIDS (London, England)*. 2003 Jun;17 Suppl 2:S3-26.
- [93] [2008 prevention of opportunistic infections in HIV-infected adolescents and adults guidelines. Recommendations of GESIDA/National AIDS Plan AIDS Study Group (GESIDA) and National AIDS Plan]. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2008 Aug-Sep;26(7):437-64.
- [94] [Recommendations from the GESIDA/Spanish AIDS Plan regarding antiretroviral treatment in adults with human immunodeficiency virus infection (update February 2009)]. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2009 Apr;27(4):222-35.
- [95] Recommendations from the Gesida/Spanish AIDS plan regarding antiretroviral treatment in adults with human immunodeficiency virus infection (update January 2011). *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2011;29 (3).
- [96] Mayben JK, Kramer JR, Kallen MA, Franzini L, Lairson DR, Giordano TP. Predictors of delayed HIV diagnosis in a recently diagnosed cohort. *AIDS patient care and STDs*. 2007 Mar;21(3):195-204.
- [97] Chadborn TR, Delpech VC, Sabin CA, Sinka K, Evans BG. The late diagnosis and consequent short-term mortality of HIV-infected heterosexuals (England and Wales, 2000-2004). *AIDS (London, England)*. 2006 Nov 28;20(18):2371-9.
- [98] Sobrino-Vegas P, Garcia-San Miguel L, Caro-Murillo AM, Miro JM, Viciano P, Tural C, 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.
- [99] Sabin CA, Smith CJ, Gumley H, Murphy G, Lampe FC, Phillips AN, 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):2145-51.
- [100] Wolbers M, Bucher HC, Furrer H, Rickenbach M, Cavassini M, Weber R, 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.
- [101] Castilla J, Sobrino P, De La Fuente L, Noguer I, Guerra L, Parras F. 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):1945-51.
- [102] Delpierre C, Lauwers-Cances V, Pugliese P, Poizot-Martin I, Billaud E, Duvivier C, 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.
- [103] 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.
- [104] 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.
- [105] Girardi E, Aloisi MS, Arici C, Pezzotti P, Serraino D, Balzano R, 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.
- [106] Late versus early testing of HIV--16 Sites, United States, 2000-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003 Jun 27;52(25):581-6.
- [107] Beckwith CG, Flanigan TP, del Rio C, Simmons E, Wing EJ, Carpenter CC, et al. It is time to implement routine, not risk-based, HIV testing. *Clin Infect Dis.* 2005 Apr 1;40(7):1037-40.
- [108] Lanoy E, Mary-Krause M, Tattevin P, Perbost I, Poizot-Martin I, Dupont C, et al. Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France. *Antivir Ther.* 2007;12(1):89-96.
- [109] Borghi V, Girardi E, Bellelli S, Angeletti C, Mussini C, Porter K, 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):282-6.
- [110] Nhac-Vu HT, Giard M, Phong ND, Vanhems P. Risk factors for delayed HIV diagnosis at the Hospital of Tropical Diseases in Ho Chi Minh City, Vietnam. *International journal of STD & AIDS*. Dec;21(12):802-5.
- [111] Hocking JS, Rodger AJ, Rhodes DG, Crofts N. Late presentation of HIV infection associated with prolonged survival following AIDS diagnosis--characteristics of individuals. *International journal of STD & AIDS*. 2000 Aug;11(8):503-8.
- [112] European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe: HIV/AIDS surveillance in Europe 2008. In: *Diseases I*, ed. 2008.

- [113] Delpierre C, Dray-Spira R, Cuzin L, Marchou B, Massip P, Lang T, et al. Correlates of late HIV diagnosis: implications for testing policy. *International journal of STD & AIDS*. 2007 May;18(5):312-7.
- [114] Battegay M, Fehr J, Fluckiger U, Elzi L. Antiretroviral therapy of late presenters with advanced HIV disease. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Jul;62(1):41-4.
- [115] Battegay M, Fluckiger U, Hirschel B, Furrer H. Late presentation of HIV-infected individuals. *Antivir Ther*. 2007;12(6):841-51.
- [116] Zolopa AR. The evolution of HIV treatment guidelines: Current state-of-the-art of ART. *Antiviral Res*. 2009 Oct 31.
- [117] Gayet-Ageron A, Baratin D, Marceillac E, Allard R, Peyramond D, Chidiac C, et al. The AIDS epidemic in Lyon: patient characteristics and defining illnesses between 1985 and 2000. *HIV medicine*. 2004 May;5(3):163-70.
- [118] Lucas SB, Curtis H, Johnson MA. National review of deaths among HIV-infected adults. *Clin Med*. 2008 Jun;8(3):250-2.
- [119] Chadborn TR, Baster K, Delpech VC, Sabin CA, Sinka K, Rice BD, et al. No time to wait: how many HIV-infected homosexual men are diagnosed late and consequently die? (England and Wales, 1993-2002). *AIDS (London, England)*. 2005 Mar 25;19(5):513-20.
- [120] Mocroft A LB, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, Knysz B, Dietrich M, Phillips AN, Lundgren JD; Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; EuroSIDA study group. Changes in AIDS, Death Rates, and Survival after AIDS in the EuroSIDA Study: 1994- 2002. Royal Free and Univ Coll Med Sch, London, UK.
- [121] Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, 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):119-29.
- [122] Jonathan Sterne MM, D Costagliola, M Egger, R Hogg, A D'Arminio Monforte, G Chene, M Gill, F De Wolf, S Cole, and ART Cohort Collaboration Estimating the Optimum CD4 Threshold for Starting HAART in ART-naïve HIV-infected Individuals. CROI 2009.
- [123] Mocroft A, Phillips AN, Gatell J, Ledergerber B, Fisher M, Clumeck N, 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.
- [124] Crum-Cianflone N, Eberly L, Zhang Y, Ganesan A, Weintrob A, Marconi V, 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):1285-92.
- [125] Robbins GK, Spritzler JG, Chan ES, Asmuth DM, Gandhi RT, Rodriguez BA, 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.
- [126] Grabar S, Le Moing V, Goujard C, Leport C, Kazatchkine MD, Costagliola D, 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.

- [127] 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.
- [128] Mussini C, Manzardo C, Johnson M, Monforte A, Uberti-Foppa C, Antinori A, et al. Patients presenting with AIDS in the HAART era: a collaborative cohort analysis. *AIDS (London, England)*. 2008 Nov 30;22(18):2461-9.
- [129] Guaraldi G, Murri R, Orlando G, Giovanardi C, Squillace N, Vandelli M, 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.
- [130] Smith CJ, Olsen CH, Mocroft A, Viard JP, Staszewski S, Panos G, 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.
- [131] 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):1182-92.
- [132] 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):301-8.
- [133] 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.
- [134] Brogly SB, Bruneau J, Lamothe F, Vincelette J, Franco EL. HIV-positive notification and behavior changes in Montreal injection drug users. *AIDS Educ Prev*. 2002 Feb;14(1):17-28.
- [135] 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. *AIDS (London, England)*. 2006 Jun 26;20(10):1447-50.
- [136] Fox J, White PJ, Macdonald N, Weber J, McClure M, Fidler S, et al. Reductions in HIV transmission risk behaviour following diagnosis of primary HIV infection: a cohort of high-risk men who have sex with men. *HIV medicine*. 2009 Aug;10(7):432-8.
- [137] [HIV seroprevalence among patients attending sexually transmitted clinics in Spain, 1998-2000]. *Medicina clinica*. 2002 Sep 7;119(7):249-51.
- [138] Diagnósticos de sífilis y gonococia en una red de centros de ITS: características clínico-epidemiológicas. Resultados Julio 2005-Diciembre 2008. In: ITS. Gdts, ed. Madrid 2010.
- [139] 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.
- [140] 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.
- [141] Sanders GD, Bayoumi AM, Sundaram V, Bilir SP, Neukermans CP, Rydzak CE, et al. Cost-effectiveness of screening for HIV in the era of highly active antiretroviral therapy. *The New England journal of medicine*. 2005 Feb 10;352(6):570-85.

- [142] Paltiel AD, Weinstein MC, Kimmel AD, Seage GR, 3rd, Losina E, Zhang H, 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.
- [143] von Wyl V, Yerly S, Boni J, Burgisser P, Klimkait T, Battegay M, et al. Emergence of HIV-1 drug resistance in previously untreated patients initiating combination antiretroviral treatment: a comparison of different regimen types. *Archives of internal medicine*. 2007 Sep 10;167(16):1782-90.
- [144] Azure Makadzange CN, K Takarinda, M Reid, M Kurangwa, V Chikwasha, and J Hakim Early vs Delayed ART in the Treatment of Cryptococcal Meningitis in Africa  
Seattle CROI 2009.
- [145] [Treatment of opportunistic infections in adolescent and adult patients infected with the human immunodeficiency virus during the era of highly active antiretroviral therapy. AIDS Study Group (GESIDA) and National AIDS Plan Expert Committee]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008 Jun-Jul;26(6):356-79.
- [146] Mounier-Jack S, Nielsen S, Coker RJ. HIV testing strategies across European countries. *HIV medicine*. 2008 Jul;9 Suppl 2:13-9.
- [147] Maman S, King E. Changes in HIV testing policies and the implications for women. *J Midwifery Womens Health*. 2008 May-Jun;53(3):195-201.
- [148] Palfreeman A, Fisher M, Ong E, Wardrope J, Stewart E, Castro-Sanchez E, et al. Testing for HIV: concise guidance. *Clin Med*. 2009 Oct;9(5):471-6.
- [149] 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):102-8.
- [150] Burke RC, Sepkowitz KA, Bernstein KT, Karpati AM, Myers JE, Tsoi BW, et al. Why don't physicians test for HIV? A review of the US literature. *AIDS (London, England)*. 2007 Jul 31;21(12):1617-24.
- [151] 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.
- [152] Caro-Murillo AM, Castilla J, Perez-Hoyos S, Miro JM, Podzamczer D, Rubio R, et al. [Spanish cohort of naive HIV-infected patients (CoRIS): rationale, organization and initial results]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007 Jan;25(1):23-31.
- [153] Gazzard BG, Anderson J, Babiker A, Boffito M, Brook G, Brough G, et al. British HIV Association Guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008. *HIV medicine*. 2008 Oct;9(8):563-608.
- [154] Hammer SM, Eron JJ, Jr., Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *Jama*. 2008 Aug 6;300(5):555-70.
- [155] 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.
- [156] Clumeck N, Pozniak A, Raffi F. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. *HIV medicine*. 2008 Feb;9(2):65-71.

- [157] Kivela PS, Krol A, Salminen MO, Ristola MA. Determinants of late HIV diagnosis among different transmission groups in Finland from 1985 to 2005. *HIV medicine*. Jul 1;11(6):360-7.
- [158] Klein D, Hurley LB, Merrill D, Quesenberry CP, Jr. Review of medical encounters in the 5 years before a diagnosis of HIV-1 infection: implications for early detection. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2003 Feb 1;32(2):143-52.
- [159] Manavi K, McMillan A, Ogilvie M, Scott G. Heterosexual men and women with HIV test positive at a later stage of infection than homo- or bisexual men. *International journal of STD & AIDS*. 2004 Dec;15(12):811-4.
- [160] Antinori A, Coenen T, Costagiola D, Dedes N, Ellefson M, Gatell J, et al. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV medicine*. Jan;12(1):61-4.
- [161] Sabin CA, Schwenk A, Johnson MA, Gazzard B, Fisher M, Walsh J, et al. Late diagnosis in the HAART era: proposed common definitions and associations with mortality. *AIDS (London, England)*. Mar 13;24(5):723-7.
- [162] Gay CL, Napravnik S, Eron JJ, Jr. Advanced immunosuppression at entry to HIV care in the southeastern United States and associated risk factors. *AIDS (London, England)*. 2006 Mar 21;20(5):775-8.
- [163] Oliva J, Galindo S, Vives N, Arrillaga A, Izquierdo A, Nicolau A, et al. [Delayed diagnosis of HIV infection in Spain]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. Nov;28(9):583-9.
- [164] McDonald AM, Li Y, Dore GJ, Ree H, Kaldor JM. Late HIV presentation among AIDS cases in Australia, 1992-2001. *Australian and New Zealand journal of public health*. 2003 Dec;27(6):608-13.
- [165] Althoff KN, Gebo KA, Gange SJ, Klein MB, Brooks JT, Hogg RS, et al. CD4 count at presentation for HIV care in the United States and Canada: are those over 50 years more likely to have a delayed presentation? *AIDS research and therapy*.7:45.
- [166] Girardi E, Sampaolesi A, Gentile M, Nurra G, Ippolito G. Increasing proportion of late diagnosis of HIV infection among patients with AIDS in Italy following introduction of combination antiretroviral therapy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2000 Sep 1;25(1):71-6.
- [167] Arribas I BE, Marcos B, Ortega A. , : DOYMA. Embarazo y puerperio. Protocolo de actuación. In: Protocolo GdtdlSdAalmFeAP, Barcelona, eds. 2000.
- [168] Kmietowicz Z. Rate of late diagnosis of HIV remains too high in UK, new data show. *BMJ (Clinical research ed)*.341:c6838.
- [169] DHS. M. Haiti 2005-2006 Survey on Mortality, Morbidity and Utilization of Services. <http://www.measuredhs.com>. 2007. [cited; Available from:
- [170] Ddamulira JB, Rutebemberwa E, Tumushabe E, Nuwaha F. Factors associated with delayed diagnosis of HIV infection in Mukono District, Uganda. *East African medical journal*. 2009 Sep;86(9):411-6.
- [171] Yang B, Chan SK, Mohammad N, Meyer JA, Risser J, Chronister KJ, et al. Late HIV diagnosis in Houston/Harris County, Texas, 2000-2007. *AIDS care*. Jun;22(6):766-74.
- [172] Bonjour MA, Montagne M, Zambrano M, Molina G, Lippuner C, Wadskier FG, et al. Determinants of late disease-stage presentation at diagnosis of HIV infection in Venezuela: a case-case comparison. *AIDS research and therapy*. 2008;5:6.

- [173] Mugavero MJ, Castellano C, Edelman D, Hicks C. Late diagnosis of HIV infection: the role of age and sex. *The American journal of medicine*. 2007 Apr;120(4):370-3.
- [174] Smith RD, Delpech VC, Brown AE, Rice BD. HIV transmission and high rates of late diagnoses among adults aged 50 years and over. *AIDS (London, England)*. Aug 24;24(13):2109-15.
- [175] Kigozi IM, Dobkin LM, Martin JN, Geng EH, Muyindike W, Emenyonu NI, et al. Late-disease stage at presentation to an HIV clinic in the era of free antiretroviral therapy in Sub-Saharan Africa. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2009 Oct 1;52(2):280-9.
- [176] Perez-Molina JA, Suarez-Lozano I, Del Arco A, Teira R, Bachiller P, Pedrol E, et al. Late initiation of HAART among HIV-infected patients in Spain is frequent and related to a higher rate of virological failure but not to immigrant status. *HIV clinical trials*. Jan-Feb;12(1):1-8.
- [177] Hamers FF, Phillips AN. Diagnosed and undiagnosed HIV-infected populations in Europe. *HIV medicine*. 2008 Jul;9 Suppl 2:6-12.
- [178] Couturier E, Schwoebel V, Michon C, Hubert JB, Delmas MC, Morlat P, et al. Determinants of delayed diagnosis of HIV infection in France, 1993-1995. *AIDS (London, England)*. 1998 May 7;12(7):795-800.
- [179] Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, Gatell JM, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *The Journal of infectious diseases*. 2008 Apr 15;197(8):1133-44.
- [180] Reekie J, Kosa C, Engsig F, Monforte A, Wiercinska-Drapalo A, Domingo P, et al. Relationship between current level of immunodeficiency and non-acquired immunodeficiency syndrome-defining malignancies. *Cancer*. Nov 15;116(22):5306-15.
- [181] Mbulaiteye SM, Biggar RJ, Goedert JJ, Engels EA. Immune deficiency and risk for malignancy among persons with AIDS. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2003 Apr 15;32(5):527-33.
- [182] Manzardo C, Zaccarelli M, Agüero F, Antinori A, Miro JM. Optimal timing and best antiretroviral regimen in treatment-naive HIV-infected individuals with advanced disease. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2007 Sep;46 Suppl 1:S9-18.
- [183] Soria A, Lazzarin A. Antiretroviral treatment strategies and immune reconstitution in treatment-naive HIV-infected patients with advanced disease. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2007 Sep;46 Suppl 1:S19-30.
- [184] May M, Sterne JA, Sabin C, Costagliola D, Justice AC, Thiebaut R, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS (London, England)*. 2007 May 31;21(9):1185-97.
- [185] Major EO, Amemiya K, Tornatore CS, Houff SA, Berger JR. Pathogenesis and molecular biology of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clin Microbiol Rev*. 1992 Jan;5(1):49-73.
- [186] Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet*. 2003 Jul 5;362(9377):22-9.

- [187] Mocroft A, Gatell J, Reiss P, Ledergerber B, Kirk O, Vella S, et al. Causes of death in HIV infection: the key determinant to define the clinical response to anti-HIV therapy. *AIDS (London, England)*. 2004 Nov 19;18(17):2333-7.
- [188] Cozzi-Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, Piersantelli N, Orani A, Petrosillo N, et al. Virologic and immunologic response to regimens containing nevirapine or efavirenz in combination with 2 nucleoside analogues in the Italian Cohort Naive Antiretrovirals (I.Co.N.A.) study. *The Journal of infectious diseases*. 2002 Apr 15;185(8):1062-9.
- [189] Florence E, Lundgren J, Dreezen C, Fisher M, Kirk O, Blaxhult A, et al. Factors associated with a reduced CD4 lymphocyte count response to HAART despite full viral suppression in the EuroSIDA study. *HIV medicine*. 2003 Jul;4(3):255-62.
- [190] . Mea. Predictors of viro-immunological discordant responses in a Spanish cohort. *Conf Antimicrob Agents Chemother*. Abstr Intersci;40:323 2000.
- [191] Palella FJ, Jr., Deloria-Knoll M, Chmiel JS, Moorman AC, Wood KC, Greenberg AE, et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Annals of internal medicine*. 2003 Apr 15;138(8):620-6.
- [192] Hogg RS, Yip B, Chan KJ, Wood E, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *Jama*. 2001 Nov 28;286(20):2568-77.
- [193] Sabin CA, Smith CJ, Youle M, Lampe FC, Bell DR, Puradiredja D, et al. Deaths in the era of HAART: contribution of late presentation, treatment exposure, resistance and abnormal laboratory markers. *AIDS (London, England)*. 2006 Jan 2;20(1):67-71.
- [194] Smit C, Hallett TB, Lange J, Garnett G, de Wolf F. Late entry to HIV care limits the impact of anti-retroviral therapy in The Netherlands. *PLoS one*. 2008;3(4):e1949.
- [195] Mocroft A RP, Gasiorowski J, et al, and the EuroSIDA Study Group. . Current CD4 count and incidence of AIDS and non-AIDS illnesses. 2009.
- [196] Marin. CASCADE: Nadir CD4 count predicts AIDS and non-AIDS events IAS 2007
- [197] Mascolini M. Multicohort D:A:D Study Pinpoints Non-HIV Death Risk Factors People Can Change *16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Montreal February 8-11, 2009.
- [198] Marks G, Crepaz N, Senterfitt JW, Janssen RS. Meta-analysis of high-risk sexual behavior in persons aware and unaware they are infected with HIV in the United States: implications for HIV prevention programs. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2005 Aug 1;39(4):446-53.
- [199] Wood E, Kerr T, Marshall BD, Li K, Zhang R, Hogg RS, et al. Longitudinal community plasma HIV-1 RNA concentrations and incidence of HIV-1 among injecting drug users: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;338:b1649.
- [200] d'Almeida KW, Kierzek G, de Truchis P, Le Vu S, Pateron D, Renaud B, et al. Modest Public Health Impact of Nontargeted Human Immunodeficiency Virus Screening in 29 Emergency Departments. *Archives of internal medicine*. Jan 9;172(1):12-20.