



Universidad
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2019/20

DOCTORANDO: **REVERTE ASUERO, CARLOS**
D.N.I./PASAPORTE: ****6742V

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D420-CIENCIAS DE LA SALUD**
DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: **BIOLOGÍA DE SISTEMAS**
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 04/02/20, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **SANTIAGO MORENO GUILLEN // MARÍA JESUS PEREZ ELIAS**.

Sobre el siguiente tema: *EVALUACIÓN DE UN CUESTIONARIO DE EXPOSICIÓN DE RIESGO Y CONDICIONES CLÍNICAS PARA AYUDAR A SELECCIONAR A LOS PACIENTES QUE DEBEN SER CRIBADOS DE INFECCIÓN POR VIH: RESULTADOS DE LA PRÁCTICA CLÍNICA Y COMPARACIÓN CON OTRAS HERRAMIENTAS*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL¹ de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): SOBRESALIENTE

Alcalá de Henares, 4 de Febrero de 2020

EL PRESIDENTE

Fdo.: JOSE LUIS ZAMORANO

EL SECRETARIO

Fdo.: JUAN EMILIO LOSA GARCIA

EL VOCAL

Fdo.: VICENTE ESTRADA PEREZ

Con fecha 24 de FEBRERO de 2020 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"
 No conceder la Mención de "Cum Laude"

FIRMA DEL ALUMNO,

Fdo.: REVERTE ASUERO, CARLOS

La Secretaria de la Comisión Delegada

¹ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 24 de febrero, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por **REVERTE ASUERO, CARLOS**, el día 4 de febrero de 2020, titulada, *EVALUACIÓN DE UN CUESTIONARIO DE EXPOSICIÓN DE RIESGO Y CONDICIONES CLÍNICAS PARA AYUDAR A SELECCIONAR A LOS PACIENTES QUE DEBEN SER CRIBADOS DE INFECCIÓN POR VIH: RESULTADOS DE LA PRÁCTICA CLÍNICA Y COMPARACIÓN CON OTRAS HERRAMIENTAS* para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"


EL VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA
F. Javier de la Mata de la Mata
Documento fechado y firmado digitalmente

Copia por e-mail a:

Doctorando: REVERTE ASUERO, CARLOS

Secretario del Tribunal: JUAN EMILIO LOSA GARCIA

Directores de Tesis: SANTIAGO MORENO GUILLEN // MARÍA JESUS PEREZ ELIAS

Código Seguro De Verificación:	2nMSuFhQ6+N3KvNHT1bX5Q==	Estado	Fecha y hora	
Firmado Por	Francisco Javier De La Mata De La Mata - Vicerrector de Investigación Y Transferencia	Firmado	26/02/2020 12:10:24	
Observaciones		Página	13/17	
Uri De Verificación	https://vfirma.uah.es/vfirma/code/2nMSuFhQ6+N3KvNHT1bX5Q==			

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D^a _____
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, se
procede, con fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis en el Servicio de Estudios Oficiales de
Posgrado, con número de páginas: _____.

Alcalá de Henares a ____ de _____ de 20____



Pilar de la Vega Gallego

Fdo. El Funcionario



Universidad
de Alcalá

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**EVALUACIÓN DE UN CUESTIONARIO DE
EXPOSICIÓN DE RIESGO Y CONDICIONES
CLÍNICAS PARA AYUDAR A
SELECCIONAR A LOS PACIENTES QUE DEBEN
SER CRIBADOS DE INFECCIÓN POR VIH:
RESULTADOS DE LA PRÁCTICA CLÍNICA Y
COMPARACIÓN CON OTRAS HERRAMIENTAS.**

**Tesis Doctoral presentada por
CARLOS REVERTE ASUERO**

**Director: SANTIAGO MORENO GUILLÉN
Codirectora: MARÍA JESÚS PÉREZ ELÍAS**

Alcalá de Henares, 2019

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

y

La Dra. María Jesús Pérez Elías, Jefe de Sección de la Unidad de VIH-SIDA. Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Ramón y Cajal de Madrid, e Investigadora del Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria,

CERTIFICAN:

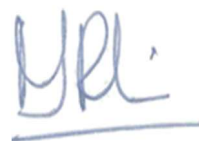
Que el presente trabajo de investigación titulado: “Evaluación de un Cuestionario de Exposición de Riesgo y Condiciones Clínicas para Ayudar a Seleccionar los Pacientes que Deben Ser Cribados de Infección por HIV: Resultados de la Práctica Clínica y Comparación con otras Herramientas” ha sido realizado bajo nuestra dirección por D. Carlos Reverte Asuero, especialista en en Medicina Familiar y Comunitaria en Madrid para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Alcalá de Henares de Madrid. En nuestra opinión, este trabajo reúne los requisitos científicos, metodológicos y formales para ser presentado y defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

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

Madrid, a 25 de Abril de 2019.



Prof. Dr. Santiago Moreno Guillén



Dra. María Jesús Pérez Elías

Dr. D. Pedro de la Villa Polo, Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

INFORMA que la Tesis Doctoral titulada **EVALUACIÓN DE UN CUESTIONARIO DE EXPOSICIÓN DE RIESGO Y CONDICIONES CLÍNICAS PARA AYUDAR A SELECCIONAR A LOS PACIENTES QUE DEBEN SER CRIBADOS DE INFECCIÓN POR VIH: RESULTADOS DE LA PRÁCTICA CLÍNICA Y COMPARACIÓN CON OTRAS HERRAMIENTAS**, presentada por D. **CARLOS REVERTE ASUERO**, bajo la dirección del Dr. D. Santiago Moreno Guillén y de la Dra. Dña. María Jesús Pérez Elías, reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal. Esta Comisión ha tenido también en cuenta la evaluación positiva anual del doctorando, habiendo obtenido las correspondientes competencias establecidas en el Programa.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 16 de julio de 2019.



Fdo.: Pedro de la Villa Polo



AGRADECIMIENTOS

Por fin ha llegado el momento final, tras multitud de vicisitudes en la programación del trabajo. Agradezco de todo corazón a mis directores de Tesis, la Dra. María Jesús Pérez Elías y el Dr. Santiago Moreno Guillén, su inestimable ayuda, dedicación, consejos y apoyo a lo largo de este tiempo.

A la Dra. María Jesús Pérez Elías su gran generosidad, facilidades y paciencia, que ha mostrado conmigo a lo largo de la redacción de este trabajo. Por sus críticas y correcciones. Sin su ayuda y orientación no habría logrado finalizar el estudio.

Al Dr. Santiago Moreno Guillén, catedrático de Enfermedades Infecciosas, por su valiosísima ayuda, dedicación, por compartir conmigo su gran experiencia, por permitirme formar parte de este grupo de trabajo y por sus consejos y asesoría.

Al equipo de investigadores del estudio DRIVE: Dra. María Jesús Pérez Elías, Dra. Cristina Gómez Ayerbe y Dra. María Martínez-Colubi, que permitieron mi incorporación al grupo de trabajo. Así como a todos los colaboradores del trabajo de campo y manejo de datos: Rafael Barea, Lidia Polo, Gema Robledillo.

También mi agradecimiento especial a D. Alfonso Muriel, del Departamento de Estadística del hospital Ramón y Cajal, por sus indicaciones en las sucesivas correcciones estadísticas en las programaciones preliminares al desarrollo de este trabajo.

Este trabajo ha sido el fruto de la colaboración de todo un equipo de magníficos profesionales y a ellos siempre les deberé un enorme agradecimiento.

ÍNDICE

Escala de Riesgo de infección por VIH de Denver	61
Lista de Condiciones Indicadoras de infección por VIH del Listado HIDES.....	64
JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	67
OBJETIVOS.....	70
MATERIAL Y MÉTODOS.....	72
Objetivo 1.....	73
Objetivo 2.....	82
Perspectiva y análisis de coste.....	84
Comparación coste eficacia de las tres herramientas.....	85
Estudio estadístico.....	85
Medios y recursos disponibles.....	85
RESULTADOS.....	87
Estudio DRIVE 02	88
Comparación de los tres métodos de selección de personas para realizar el cribado de infección por VIH	91
Análisis de costes	93
DISCUSIÓN.....	95
CONCLUSIONES.....	103
ANEXO	106
• Consentimiento informado	
• Autocuestionario RE&IC	
• Listado de enfermedades HIDES	
• Escala DENVER	
BIBLIOGRAFÍA	121

ABREVIATURAS

ARV	Antiretrovirales
CAM	Comunidad Autónoma de Madrid
CCA	Comunidades Autónomas
CD4	Linfocito TCD4
CI	Intervalo de Confianza
CS	Centro de Salud
DENVER	Escala de Riesgo de DENVER (DENVER HIV Risk Score)
DRIVE	Diagnóstico Rápido de la Infección por VIH en España
ECR	Estrategia de Cribado Rutinario
EIA	Enzimoimmunoanálisis
ELISA	Ensayo por inmovinabsorción ligado a enzimas, del inglés “Enzyme-Linked Immunosorbent Assay”.
Esp	Especificidad
Fig	Figura
HIDES	HIV Indicator Disease across Europe Study
HSH	Hombres que tienen sexo con hombres
IC	Indicadores Clínicos del listado HIDES
ITS	Infección de Transmisión Sexual
IUSTI	International Union Against Sexually Transmitted Infection
MIVIH	Número de pacientes dejados de diagnosticar. Diagnósticos de VIH perdidos.
NDVIH	Nuevos Diagnósticos de Infección por VIH
NPN	Número de pruebas necesarias para diagnosticar un caso de infección por VIH.
OMS	Organización Mundial de la Salud
PR	Prueba Rápida
PR-VIH	Prueba Rápida para diagnóstico de infección por VIH
P	Población
PT	Población Total
RE&IC	Cuestionario específico de Riesgo de Exposición y de Indicadores Clínicos.

RICE	Ratio Incremental de Coste Efectividad
SIDA	Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida
Sen	Sensibilidad
TARGA	Tratamiento Antiretroviral de Gran Actividad
TBC	Tuberculosis
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo
Western Blot.	Prueba confirmatoria de infección por VIH, por inmunoelectro-transferencia.

RESUMEN

RESUMEN

Antecedentes

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se describió por primera vez a mediados de 1981. Desde entonces, la epidemia se ha extendido por todo el mundo, alcanzando a 36,7 millones de personas con VIH en 2015¹. En España, el Informe Epidemiológico oficial del VIH y SIDA (30 de junio del 2016) muestra un total de 85.720 casos de SIDA (de 1981 a 30/06/2016 en 19 Comunidades Autónomas -CAA-). La tasa de mortalidad global por VIH/SIDA, analizada en 2014, fue de 1,5 por 100.000 habitantes^{2, 3}. La tasa estimada de nuevos diagnósticos de VIH en 2017 fue de 8,82 por 100.000 habitantes, superior a la media europea. La Comunidad de Madrid es la comunidad autónoma que aporta un mayor número de nuevos diagnósticos de infección por VIH al conjunto de España con más de 1.000 nuevas infecciones cada año, con una incidencia anual de nuevos diagnósticos de 17,4 por 100.000 habitantes para el periodo 2007-2016. De los nuevos diagnósticos, el 75,2% correspondieron a hombres que tuvieron sexo con hombres. En un 12,9% la transmisión fue heterosexual y en un 2,0% debido al uso de drogas inyectadas. El diagnóstico tardío (CD4<350 cels/μL) alcanzó el 42,8%^{1, 3, 4, 5, 6, 7}.

Es fundamental la aplicación de herramientas que faciliten su diagnóstico precoz en la consulta clínica, especialmente a nivel de Atención Primaria en el Centro de Salud (CS).

La realización de un Cuestionario específico de Riesgo de Exposición y de Condiciones Clínicas o Indicadores Clínicos (RE&IC) de VIH, en el estudio DRIVE 01⁸ (Diagnóstico Rápido de la Infección por VIH en España) para identificar a un grupo de personas con un mayor riesgo de infección por VIH, mostró una sensibilidad (Sen) y un valor predictivo negativo (VPN) del 100%.

Otras herramientas validadas para identificar el subgrupo de personas con mayor riesgo de infección por VIH son la escala DENVER⁹ (Denver HIV Risk Score) y la lista de indicadores clínicos del HIDES¹⁰ (HIV Indicator Diseases across Europe Study).

Dado que aún no está resuelto qué herramienta de cribado es la idónea para ayudar al diagnóstico precoz de la infección por VIH en la población general española, nuestro trabajo propone la evaluación del cuestionario RE&IC en la práctica clínica y su comparación con las dos herramientas de precibado mencionadas.

Objetivos

Objetivo principal: Evaluar en Atención Primaria una estrategia de cribado dirigido, mediante la realización del “Cuestionario de RE&IC de VIH y la realización posterior de una prueba rápida de VIH a las personas con cuestionario RE&IC positivo”.

Objetivo secundario: Comparar la Sen y el VPN del cuestionario RE&IC de VIH, frente a los de las escalas de riesgo ya validadas, DENVER y HIDES, así como estudiar la repercusión económica del uso de dichas escalas, frente a la utilización de un diagnóstico universal.

Métodos

Utilizando los resultados del estudio DRIVE 01, N=5.329 sujetos y la validación del cuestionario RE&IC, se diseñó el estudio, piloto, prospectivo, de una sola rama, DRIVE 02, en el que se incluyeron personas de 18 a 65 años, que acudieran al CS durante dos meses, sin diagnóstico previo de VIH, que firmaron un consentimiento informado y que no habían sido incluidos en el estudio DRIVE 01. A todos se les realizó el cuestionario RE&IC y solo a aquellos con cuestionario positivo se realizó la prueba rápida de diagnóstico de VIH. También se hizo la prueba en participantes con cuestionario negativo que lo desearon, indicando las razones para ello.

Las variables consideradas fueron: datos sociodemográficos, resultados del cuestionario de RE&IC aplicado, los antecedentes de salud

del grupo de población estudiado (realización de la prueba del VIH y visitas a algún centro sanitario), la descripción de las tasas de cobertura de cribado de diagnóstico de infección por VIH, nuevos diagnósticos de infección por VIH (NDVIH) en la población estudiada, los costes directos de la realización del cribado (coste de la realización del cuestionario y la prueba rápida).

El segundo objetivo se realizó usando la base de datos generada en el estudio DRIVE 01. Se comparó el valor predictivo y el coste incremental de cada NDVIH, que resultaría de aplicar el cuestionario RE&IC, frente a las otras dos herramientas, escala de VIH de Denver y la lista de indicadores clínicos (IC) HIDES.

Para el análisis estadístico se utilizaron los paquetes estadísticos SPSS 17 y Stata 11.1 y los programas SPSS 18.0; SPSS Inc, Chicago, IL, EE.UU y Stata software 14.0 (Stata Corp-LP, TX, EE.UU).

Resultados

Entre el 17 de noviembre de 2013 y el 17 de enero de 2014, se estimó que la población total (PT) atendida en el CS fue de 1.866 personas y, de ellos, se incluyeron en el estudio DRIVE 02, 501, una cobertura de cribado del 27%. El Cuestionario RE&IC resultó positivo en un 55% de los participantes y a todos se les realizó la Prueba Rápida de diagnóstico de VIH (PR-VIH). De los 225 participantes con cuestionario RE&IC negativo, el 16% demandaron la PR a pesar de haberles informado de su bajo riesgo infección, prácticamente nulo. La principal razón referida para realizarse la prueba en este subgrupo de pacientes de muy bajo riesgo fue asegurarse de no estar infectados por VIH. Dentro de los pacientes con cuestionario RE&IC, se encontró 1 solo paciente con prueba positiva, lo que supone una tasa de NDVIH del 1,99‰ (CI 95%, 0,4‰-11,2‰), considerando toda la población evaluada, 501, y del 2,8‰ (CI 0,5‰-15,8‰), si solo consideramos los 355 participantes a los que se les realizó la prueba. En ninguno de los 80 participantes con cuestionario negativo que solicitaron realizarse la PR, ésta fue positiva para VIH, confirmándose los resultados previos del estudio DRIVE 01. El ahorro global del programa

fue de 4.808 € (14.965€, para un cribado del 100% y 8.157€ con cribado 55% con RE&IC positivo). El coste por nuevo caso diagnosticado de VIH con cribado dirigido (55%) fue de 2.423€, frente 4.047€ si se hace al 100%. El ahorro fue de 1.624€, si se consideran las pruebas de laboratorio evitadas y éste podría ser mayor si se aplicaran criterios estrictos.

Se comparó la capacidad predictiva de las tres herramientas para predecir la infección por VIH en una población de baja prevalencia (N=5.329). La proporción de población que tuvo un cuestionario RE&IC positivo fue de 51,2%, la de la escala DENVER, con Score >30, de 39,7% y el 26,7% los que tuvieron al menos uno de los 15 indicadores clínicos de infección por VIH de la escala HIDES que se habían contemplado en el cuestionario RE&IC de VIH. La sensibilidad fue de 100% para el cuestionario, 72,7% para la escala de DENVER y 91% para el listado de IC del HIDES. La especificidad de las tres herramientas fue de 49%, 60,41% y 74,4% respectivamente. El VPP fue de 0,8%, 0,76% y 1,4% y VPN de 100%, 99,8% y 99,9% respectivamente. El número de pruebas evitadas con cada herramienta fue de: 2.601, 3.212 y 3.948 respectivamente. El coste por nuevo caso diagnosticado de VIH fue de: 552€ para la escala HIDES, 992€ para RE&IC y 1.058€ para la escala de DENVER. La ratio incremental coste efectividad (RICE) con respecto a la estrategia más económica, la lista de condiciones indicadoras HIDES, resultó 440€ para RE&IC y 506€ para la escala de DENVER.

Conclusiones

- Hemos detectado una baja cobertura de cribado de realización de la prueba de VIH en la práctica clínica habitual.
- La utilización de un autocuestionario específico y validado, junto con la realización de pruebas rápidas de detección de VIH en un CS resultó ser una estrategia de cribado dirigido de VIH muy útil, en una población de muy baja tasa de cribado previa.
- La aplicación de este método de cribado nos ha permitido detectar una prevalencia de infección oculta por VIH de 2 casos por mil personas.

- Las personas con infección oculta por VIH que acuden al CS tienen una amplia frecuentación, en general, más de una vez al año.
- Las pruebas del VIH tienen una amplia aceptación en la población. Un tercio de los participantes sin riesgo de VIH según el cuestionario RE&IC, solicitaron realizarse las pruebas.
- El cuestionario RE&IC obtuvo un valor predictivo negativo del 100%, confirmando los resultados de estudios previos, en los pacientes con cuestionario negativo que se realizaron la prueba.
- El coste económico de realizar un cribado guiado por cuestionario RE&IC de riesgo de infección por VIH es inferior al que se hubiera originado con una estrategia de cribado rutinaria.
- Las tres herramientas de cribado analizadas evitan la realización de pruebas de VIH, pero sólo el cuestionario RE&IC captura todos los sujetos infectados que se detectan por la estrategia rutinaria.
- El coste estimado del programa global y el calculado por nuevo diagnóstico fue menor para el listado de indicadores clínicos de HIVES, ligeramente superior para el cuestionario RE&IC y mayor para la escala de riesgo de VIH de DENVER. Sin embargo, las diferencias económicas entre los dos primeros no justifican la pérdida de nuevos diagnósticos de infección por VIH.
- En este momento, se propone como herramienta más útil, la aplicación del cuestionario RE&IC como mejor estrategia de cribado dirigido en la detección de la infección por VIH a nivel de Atención Primaria en un Centro de Salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Nov 2016.

2. Área de vigilancia de VIH y conductas de riesgo. Mortalidad por VIH y Sida en España, año 2014. Evolución 1981-2014. Centro Nacional de Epidemiología/ Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología - Plan Nacional sobre el Sida. Madrid; 2016.
3. Área de Vigilancia de VIH y Comportamiento de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y SIDA en España 2017: Sistema de información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y SIDA. Registro Nacional de casos de SIDA. D.G. de Salud Pública, Calidad e Innovación/Centro Nacional de Epidemiología –ISCIII. Madrid; Nov 2018.
4. Dirección General de Salud Pública. Subdirección de Epidemiología. Vigilancia de la infección por VIH/SIDA en la Comunidad de Madrid. Situación a 31 diciembre de 2015. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Volumen 22. Nº 8. Marzo 2017.
5. Morán Arribas M. Revista Multidisciplinar del SIDA. El diagnóstico precoz del VIH en la Comunidad de Madrid de aquí al 2020; vol 5, nº 12. Diciembre 2017.
6. Grupo de trabajo ONUSIDA. Informe sobre la epidemia mundial de SIDA, 2014.
7. World Health Organization: Annual rate of newly diagnosed HIV infections in Europe more than doubled, December 2009. Available at: <http://www.euro.who.int/en/what-we-publish/information-for-the-media/sections/press-releases/2009/12/annual-rate-of-newly-diagnosed-hiv-infections-in-europemore-than-doubled>. Accessed July 2012.
8. Pérez Elías MJ, Gómez Ayerbe C, Muriel A, et al, DRIVE study group. Prevalence of Hidden HIV Infection and Prior Sanitary Contact in the DRIVE Study of Voluntary Routine HIV Diagnosis. 14th European AIDS

Conference. Brussels. October 16-19. 2013. A-589-0021-00382. Session PS8. Abstract: PS8/3. Category: Epidemiology.

9. Hsieh Y-H, Haukoos JS, Rothman RE. Validation of an Abbreviated Version of the Denver HIV Risk Score for Prediction of HIV Infection in an Urban Emergency Department. *Am J Emerg Med.* 2014;32: 775-779.

10. Sullivan AK, Raben D, Reekie J, et al. Feasibility and Effectiveness of Indicator Condition-Guided Testing for HIV: Results from HIDES I (HIV Indicator Diseases across Europe Study). *PLoS ONE* 2013;8(1): e52845. doi:10.1371/journal.pone.0052845.

ABSTRACT

ABSTRACT

Background

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) was first described in 1981. The epidemic has since extended throughout the world and in 2015 (1) there more than 36.7 million people with human immune virus (HIV). In 2016 the Spanish Epidemiologic HIV&AIDS report for 19 autonomous regions reported a total of 85,720 AIDS cases from 1981. The global mortality rate of HIV&AIDS analyzed in 2014 was 1.5 for 100,000 inhabitants (2, 3). In Spain the estimated rate of new HIV cases in 2017 was 8,82 for 100,000 inhabitants, which is higher than the average European rate (1, 2). The Autonomous Community of Madrid has the highest number of new HIV cases in Spain with more than 1,000 new infections every year. The annual incidence in Madrid of new diagnosis was 17.4 per 100,000 inhabitants for 2007-2016. Men who have sex with men composed 75.2% of the diagnoses. Transmission was heterosexual in 12.9% and 2.0% in drug abusers who inject. Late diagnosis (CD4<350 cells/ μ L) reached 42.8% (1, 3, 4, 5, 6, 7).

The use of tools to help in early clinical diagnosis is fundamental, particularly in Primary Health Care Centers. A specific questionnaire for Exposure Risk and Clinical Indicators (RE&IC, in Spanish) of HIV in the DRIVE01 (8) study (Rapid Diagnosis of HIV Infection in Spain) to identify a group of people with a higher risk of HIV infection demonstrated a sensitivity (sen) and a negative predictive value (NPV) of 100%.

Other useful tools for identifying the subgroup of people with a higher risk of HIV infection are the DENVER scale (9) (Denver HIV Risk Score) and the list of clinical indicators HIDES (HIV Indicators Diseases across Europe study).

The ideal screening tool for early diagnosis of HIV infection in the general Spanish population has still not been determined. Our work proposes the utility of a RE&IC questionnaire in clinical practice and its comparison with the two previously mentioned screening tools.

Objectives

Main objective: To assess a direct screening strategy in Primary Care using the RE&CI HIV questionnaire followed by a rapid HIV test in individuals with a positive RE&IC response.

Secondary objective: To compare the sen and NPV in the ER&IC HIV questionnaire with those of the already validated DENVER and HIDES risk scales, and to study the economic repercussion in the use of these scales in comparison with the use of a universal diagnosis.

Methods

By using the DRIVE01 results, of 5,329 subjects, and the validation of the RE&IC questionnaire, a prospective pilot study of one sole branch, DRIVE02, was designed. The study included individuals of 18-65 years of age who had been to the Health Centre within the previous 2 months. They had no prior HIV diagnosis, had signed their fully informed consent and who had not been included in the DRIVE01 study. All subjects completed the RE&IC questionnaire and only those with a positive questionnaire underwent the rapid HIV diagnosis test. Participants with a negative questionnaire were also able to undergo the test but they had to indicate their reasons for so doing.

The variables considered were: Socio demographic data; results of the RE&IC questionnaire; the past medical history records of the studied population (HIV testing and visits to any Health Centre); description of the coverage rates of screening for HIV infection diagnosis; new diagnosis of HIV infection (NDHIV) in the population studied and the direct costs of the screening process (cost of questionnaire and rapid test).

The second objective was undertaken by using the general data base of the DRIVE01 study. The predictive power and incremental cost of each NDHIV from applying the RE&IC questionnaire were compared with the other two tools, HIV DENVER scale and the list of clinical indicators HIDES.

Statistical analysis was undertaken using Statistical SP SS17 and Stata 11.1.

Results

It was estimated that between 17th November 2013 and 17th January 2014 the total population (TP) attended in the Health Centre was 1,866 patients and of these 27% (501) were screened in the DRIVE02 study. The RE&IC questionnaire was positive in a 55% of the participants and they all underwent the rapid test (RTHIV). Of the 225 participants with RE&IC negative questionnaire, 16% demanded the rapid test even though they had been informed about their virtually zero risk of infection. Their main reasons for this was to assure themselves that they were not HIV infected. Only one patient of the 501 who completed the RE&IC questionnaire had a positive test, which is a NDHIV rate of 1.99% (CI 95%, 0.4 ‰, 11.2‰) and of 2.8% (CI 0,5‰-15,8‰) if we only considered the 355 participants who underwent the test. None of the 80 participants with a negative questionnaire who asked for the rapid test were HIV positive. This confirms the previous results of the DRIVE01 study. The global saving of the program was 4,808€ (14,965€ screening 100%, 8,157€ screening 55% in positive RE&IC).

The cost for each new HIV diagnosis with programmed screening (55%) was 2,423 € in comparison with 4,047 € if undertaken in 100%. The saving was 1,624€, if the laboratory tests avoided were considered and this could have been higher if stricter criteria had been applied.

The predictive capacity of the 3 tools for forecasting HIV infection in a low prevalence population (N:5,329) was compared. The population proportion with a positive RE&IC questionnaire was at of 51.2%, at the DENVER scale with a score>30 of 39.7% and in the HIDES 26.7% had at least one of the 15 clinical indicators for HIV infection. Sensitivity was 100% for the questionnaire, 72.7% for the DENVER scale and 91% for the IC HIDES list. The specificity of the 3 tools was 49%, 60.41% and 74.4% respectively. VPP was 0.8%, 0.76% and 1.4%. VPN was 100%, 99.8%

and 99.9% respectively. The number of tests avoided with each tool was 2,601, 3,212 and 3,948 respectively. The cost for each new HIV diagnosis was 552€ with HIDES, 992€ for RE&IC and 1,058€ for DENVER. The effective incremental ratio cost with respect to the most economical strategy, the clinical indicator conditions of HIDES, was 440€ for RE&IC and 506€ for DENVER scale.

Conclusions

- A low screening rate of HIV testing was observed in clinical practice.
- The use of a specific validated self questionnaire together with fast HIV detection tests is useful screening strategy for a population with a low rate of prior screening.
- The use of this screening method has identified a prevalence of undetected HIV infection in two cases per thousand individuals.
- Annual Health Centre visits of people with undetected HIV were found to be more frequent than other populations.
- The RE&IC test had a 100% negative predictive value confirming the results of previous studies.
- HIV testing is widely accepted among the population. One third of the participants without HIV risk, according to the RE&IC questionnaire, asked to undertake the test.
- The cost of this type of HIV screening is lower than that of routine HIV screening.
- The estimated cost of the overall program and that of the newly diagnosed cases, was lower with HIDES, followed by the RE&IC, which was slightly higher. The DENVER scale had the highest costs. However, the lower cost differences between the two first

tools does not justify the potential loss of new diagnosis of HIV infection.

- The three screening tools analyzed avoided undertaking HIV testing, but only the RE&IC questionnaire detected all the infected subjects detected by routine strategy.
- At the present time the most useful tool proposed is the RE&IC questionnaire which is the best screening strategy for HIV detection in a Primary Care Health Centre.

APÉNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

APÉNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLA 1. Nuevos diagnósticos de infección por el VIH: número de casos y tasa 100.000 habitantes. España. Años 2003-2017. Datos no corregidos por retraso en la notificación. Ministerio de Sanidad y Consumo.

TABLA 2. Nuevos diagnósticos de VIH. Año 2017. Número de casos, porcentaje y tasas por sexo, edad y modo de transmisión. España. Datos no corregidos por retraso en la notificación. Ministerio de Sanidad y Consumo.

TABLA 3. Sensibilidad de cinco pruebas rápidas de VIH en 200 pacientes infectados, usando fluido oral (OF) o bien sangre del dedo (FSB) (Pavie J. y cols, 2010).

TABLA 4. Resultados del estudio HIDES-I (HIV Indicator Diseases across Europe Study).

TABLA 5. Diferencias en la sensibilidad entre cinco pruebas rápidas de VIH en 200 pacientes infectados, combinando los resultados de sangre completa (punción digital), y si ésta fue negativa, en suero. (Pavie J. y cols, 2010).

TABLA 6. Costes estimados del estudio DRIVE 01 frente a los costes estimados del Sistema Sanitario (SS). Período 2012-2013.

TABLA 7. Escala de puntuación de DENVER para Riesgo de Infección por VIH.

TABLA 8. Características demográficas de la población estudiada, nivel de educación, resultados del Cuestionario RE&IC positivo y de la Prueba Rápida de VIH, según la población considerada.

TABLA 9. Resultados principales del Cribado DRIVE 02 en el CS.

TABLA 10: Resultados de la realización del Cuestionario RE&IC.

TABLA 11: Razones para solicitar la realización de una Prueba Rápida de VIH con cuestionario RE&IC negativo.

TABLA 12. Variables demográficas y resultados del Cuestionario RE&IC de VIH, de la incluida en el estudio DRIVE 01 global y según la localización.

TABLA 13. Precisión y eficiencia comparativas del cuestionario VIH RE&IC, la escala DENVER y los 14 indicadores clínicos de la escala HIDES.

Fig 1. Tasas de nuevos diagnósticos de VIH anuales por modo de transmisión según sexo. España, 2017. Datos corregidos por retraso de notificación.

Fig 2. Tasa de nuevos diagnósticos de VIH anuales según modo de transmisión. España, 2017. Datos corregidos por retraso en la notificación.

Fig 3. Tasas de nuevos diagnósticos de VIH. Distribución por edad y sexo. España, año 2017. Datos no corregidos por retraso de notificación.

Fig 4. Nuevos diagnósticos de VIH. Modo de transmisión y sexo. España año 2017. Datos no coregidos por retraso de notificación.

Fig 5. Nuevos diagnósticos de VIH Diagnóstico tardío según sexo. España, 2017. Datos no corregidos por retraso de notificación.

Fig 6. Nuevos diagnósticos de VIH Diagnóstico tardío según zona geográfica de origen. España, 2017. Datos no corregidos por retraso de notificación.

Fig 7. Nuevos diagnósticos de VIH. Diagnóstico tardío. España, 2017. Datos no corregidos por retraso de notificación.

Fig. 8. Haukoos SJ. Ann Emerg Med. 2013;61:353. Comparison of Enhanced Targeted Rapid HIV Screening Using the Denver HIV Risk Score to Nontargeted Rapid HIV Screening in the Emergency Department.

Fig 9. Imagen obtenida de la ficha técnica del producto (<http://kabla.mx/hiv/prueba-vih-insti.html>).

Fig 10. Material necesario para la extracción de sangre.

Fig.11. A: Comparación del coste por diagnóstico de VIH en las tres herramientas de cribado utilizadas. **B:** Coste incremental de la escala DENVER y cuestionario RE&IC, respecto HIDES y **C:** Presupuesto Global de los tres Programas.

INTRODUCCIÓN
JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO
OBJETIVOS
MATERIAL Y MÉTODOS
RESULTADOS
DISCUSIÓN
CONCLUSIONES
BIBLIOGRAFÍA
ANEXO

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1.- Importancia de la Enfermedad.

A.- Situación en el mundo:

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se describió por primera vez a mediados de 1981, y en 1983 se consiguió aislar el virus de la inmunodeficiencia tipo I (VIH-1). En 1985 la US Food and Drug Administration (FDA) aprobó el primer test para la detección de anticuerpos de VIH, con el propósito de discriminar los donantes de sangre y prevenir la transmisión de la enfermedad con la transfusión sanguínea. En la década de 1990 se estimó que el porcentaje de adultos americanos que se habían hecho la prueba del VIH, excluidos los donantes de sangre, variaban del 31% al 40%. Entre 2000 y 2006 el porcentaje ha subido hasta alrededor del 40%. Por otro lado, aunque la mayoría de los casos inicialmente se detectaron en hombres, el porcentaje en mujeres ha subido sustancialmente (48%) en 2008, frente al de hombres (41%), según la National Health Interview Survey (NHIS)¹¹. Desde su descubrimiento, la epidemia se ha ido extendiendo por todo el mundo. Según estimaciones de la OMS y ONUSIDA, a finales de 2011 vivían en el mundo 33 millones de personas con el VIH y en 2014 unos 36,9 millones. De éstos, 2 millones (1,9-2,2 millones) de personas contrajeron el HIV en ese año y 1,2 millones (980.000-1,6 millones) de personas fallecieron a causa del VIH en todo el mundo¹². Aproximadamente 150 millones de niños y adultos de 129 países, de ingresos bajos y medios se beneficiaron de la realización de pruebas de detección del VIH¹³. Se calcula que solo el 54% de las personas con VIH conocían su estado serológico. En 2015 la cifra de personas infectadas oscila entre 34 y 39,8 millones.

El CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ha estimado que cada año, aproximadamente 50.000 americanos se infectan con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y que alrededor de 18.000 personas mueren con SIDA¹⁴. Se estima que el número de personas que

viven con VIH en Estados Unidos (USA) es de casi 1,2 millones, con crecimiento anual variable, dependiendo de las áreas y objetivos estudiados (condicionantes sociales, económicos, raciales, culturales, entre otros). El porcentaje de diagnósticos de infección VIH, en adultos y adolescentes expuestos a través de contacto sexual hombre-hombre aumentó de 55% en 2007 a 61% en 2010. En esta particular situación la prevalencia puede variar según los cuidados y campañas implantadas¹⁵.

En el Reino Unido (UK), en 2011 se estimó que alrededor de 96.000 personas estaban infectadas por el VIH, de las cuales el 24% no estaban diagnosticadas, y el 47% de los individuos se diagnosticaron tarde (según la definición de consenso Europeo, $CD4 < 350$ cels/mm³).

En abril del 2013 el US Preventive Services Task Force (USPSTF) recomendó la realización de las pruebas de detección de VIH de rutina a todos los adolescentes y adultos de 25 a 65 años, así como la implicación de todo el personal sanitario para disminuir las barreras en su aplicación: realización de la prueba, concienciación del médico, actitud de éste y del paciente e implementar la prueba mas efectiva y económica para el Sistema Nacional de Salud¹⁶. De hecho, la estrategia del programa FOCUS desarrolla modelos que maximizan el uso de sistemas de información, integrados en la práctica clínica para mejorar la detección del VIH. El primer nivel donde se implantó el programa fue en las comunidades con mayor incidencia de VIH (“dónde”), el segundo nivel consistió en implementar el programa dentro de los departamentos sanitarios implicados en el cuidado de la salud (“quien”) y el tercero (“que”) que programas, estrategias, seguimiento de los cuidados y detección del VIH se alcanzaron, para aprender de los resultados¹⁷.

Entre 2000 y 2015 los nuevos casos de infección por el VIH disminuyeron en un 35%, y las muertes relacionadas con el SIDA en un 24%, lo cual significa 7,8 millones de vidas humanas salvadas gracias a los esfuerzos internacionales que llevaron a la consecución mundial de las metas de los Objetivos de Desarrollo del Milenio relacionadas con el VIH. Sin embargo, debido al retraso en el diagnóstico de la infección, se

calcula que todavía unos 17,1 millones de personas no saben que están infectados por el virus.

En 2016, Kelen et al¹⁸, publicaron los resultados del Departamento de Emergencia del Johns Hopkins Hospital, con un total de 18.144 personas, incluidos en siete estudios de seroprevalencia entre 1987 y 2013, donde muestra las características demográficas de la población, por estudio y año, su comparación y la evolución en años con la cascada de cuidados y dejan patente el importante papel estratégico de la detección temprana del VIH, para intentar disminuir la incidencia de infección en la comunidad y comenzar lo antes posible el tratamiento con fármacos antiretrovirales.

La estrategia de ONUSIDA para 2016-2021 es una de las primeras en el sistema de las Naciones Unidas que, junto con los Objetivos de Desarrollo Sostenible, incluyen, en el marco para la política de desarrollo mundial en los próximos 15 años, poner fin a la epidemia de SIDA para el 2030 ¹.

B.- Situación en España:

Según el registro Nacional de SIDA, en el año 2013, en 17 Comunidades Autónomas (CAA), se registraron 3.278 nuevos casos, con una tasa de población infectada por VIH fue de 7,04 por 100.000 habitantes, sin ajustar por retraso en la notificación, y de 10,3 por 100.000 tras su ajuste (85% en hombres).

En 2014, en 19 CAA se notificaron 3.366 nuevos diagnósticos de VIH, lo que representa una tasa de 7,25-9,34 por 100.000 habitantes. De ellos, el 84,7% corresponden a hombres, y las tasas correspondientes a hombres y mujeres fueron de 12,5 y 2,2/100.000 respectivamente. La tasa de mortalidad global por VIH/SIDA en este año fue de 1,5 por 100.000 habitantes^{19, 2}.

El Informe Ejecutivo de julio del 2017 (EST VIH. Estrategias de Diagnóstico precoz de VIH en Atención Primaria. Comunidad de Madrid) muestra que el total de nuevos diagnósticos de infección por VIH en 2015 fue de 9,44 por 100.000 habitantes. La Comunidad de Madrid es la

comunidad autónoma que aporta un mayor número de nuevos diagnósticos de infección por VIH, con más de 1.000 nuevas infecciones anuales, lo que supone una incidencia anual de nuevos diagnósticos de 18,5 por 100.000 habitantes para el periodo 2007-2015 ⁵. El mayor número de diagnósticos se registró entre la población con rango de edad entre 30-34 años (18%) y un 14,8% en aquellos \geq 50 años. (Tablas 1 (datos no corregidos) y 2. Fig. 1). El porcentaje de casos con diagnóstico tardío sigue siendo elevado y aumenta con la edad, llegando a alcanzar el 42,8 % en el 2017 en la Comunidad de Madrid, con el mayor porcentaje en mayores de 49 años^{2, 3}.

Según el Registro Nacional de SIDA, de 1981 a finales de junio de 2016 se estiman unos 85.720 pacientes con dicha enfermedad, de los que 66.803 son hombres y 17.417 mujeres (datos sin corregir por retraso de notificación).

Con los años se ha producido un cambio en la forma de propagación de la epidemia del VIH y del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (sida). Así, los casos de infección por VIH atribuibles a usuarios de drogas por vía parenteral han disminuido, mientras que los producidos por transmisión sexual del virus se han incrementado²⁰. Posiblemente, en estos cambios epidemiológicos han influido la progresiva implementación de campañas y acciones preventivas contra la infección en algunos colectivos con conductas de riesgo y la introducción desde 1996 del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), que ha permitido un aumento de la supervivencia y de la calidad de vida de las personas afectadas, modificado radicalmente el pronóstico de dicha infección hasta considerarla como una enfermedad crónica (Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid nº 10. Volumen 23. Octubre 2017).

Como se sabe, en España, la prueba de detección por VIH se realiza de forma gratuita y confidencial en todo el Sistema Nacional de Salud, tanto en hospitales y centros de Atención Primaria públicos como en centros de cribado alternativos gestionados por ONG relacionadas con el SIDA.

Sin embargo, el 46,5% de las personas diagnosticadas de infección por primera vez en 2015 presentaba diagnóstico tardío. Con todos estos datos, en el momento actual, se estima que en España que existen unas 150.000 (130.000-160.000) personas con infección por VIH, lo que supone una prevalencia global de infección en la población adulta del 0,35-0,4 por cada 1.000 habitantes, según los datos publicados por el Ministerio de Sanidad y Consumo. Dentro de los infectados se estima que alrededor del 18% no están diagnosticados. Es decir, esas personas desconocen que están infectadas ^{5, 19, 21, 22, 23, 24}.

La incidencia anual de diagnósticos de infección por VIH por 100.000 habitantes, en la Comunidad de Madrid, en municipios de mas de 40.000 habitantes, situa a dicha Comunidad en una media de 18,5, tal como se muestra a continuación. (Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Nº 10. Volumen 23. Octubre 2017. Dirección General de Salud Pública. SERVICIO DE EPIDEMIOLOGÍA).

	2007-2015
Madrid	24,5
Torrejón de Ardoz	15,1
Parla	13,5
Alcorcón	13,0
Leganés	11,5
Fuenlabrada	10,7
San Sebastián de los Reyes	10,3
Alcobendas	10,3
Alcalá de Henares	10,2
Pinto	9,5
Getafe	9,1
Majadahonda	8,9
Valdemoro	8,8
Coslada	8,7
Móstoles	8,4
Arganda del Rey	8,3
Collado Villalba	7,9
Aranjuez	7,7
San Fernando de Henares	7,0
Colmenar Viejo	7,0
Rozas de Madrid (Las)	6,8
Tres Cantos	5,8
Boadilla del Monte	5,6
Rivas-Vaciamadrid	5,3
Pozuelo de Alarcón	5,1
Comunidad de Madrid	18,5

La terapia antirretroviral actual puede mantener el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) bajo control y prevenir el SIDA en la gran mayoría de los pacientes tratados, pero los pacientes tienen que permanecer con tratamiento y seguimiento de por vida^{25, 26}.

El problema del VIH latente, que puede ocultarse en las células durante largo tiempo, supone una barrera crítica para obtener la cura de la infección por VIH. Todavía no se dispone de tratamiento para actuar sobre esos reservorios y destruir el virus (una estrategia llamada "choque y muerte")²⁷ y la única manera de tratar de atajar la epidemia, con esa ventana silente que conduce a un diagnóstico tardío, es hacer profilaxis de la diseminación, hacer un cribado, en todos los individuos que acuden a un centro sanitario, en los que se sospeche prácticas de riesgo de infección por VIH, mediante la aplicación de distintas herramientas, pruebas de laboratorio y cuestionarios específicos.

TABLA 1. Nuevos diagnósticos de infección por el VIH: número de casos y tasa 100.000 habitantes. España. Años 2003-2017. Datos no corregidos por retraso en la notificación. Ministerio de Sanidad y Consumo.

CCAA de notificación	Año de diagnóstico															Total
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
BALEARES	138	139	148	186	146	207	186	185	154	177	171	138	151	160	163	2.449
CANARIAS	189	222	246	294	313	357	269	270	247	218	305	373	272	314	300	4.189
CATALUÑA	753	795	739	779	798	809	763	871	855	847	842	695	685	625	578	11.434
CEUTA	1	5	6	3	1	2	0	1	1	1	3	9	5	1	1	40
EXTREMADURA	56	49	34	53	47	59	56	53	66	68	68	44	49	43	42	787
NAVARRA	35	38	32	33	35	28	38	40	32	32	48	49	46	35	40	561
PAIS VASCO	183	148	157	154	178	200	207	197	176	162	142	155	151	157	133	2.500
LA RIOJA	41	29	33	29	28	20	23	29	19	14	26	13	20	17	10	351
ASTURIAS	96	113	87	80	84	122	101	108	87	78	59	73	68	66	82	1.304
GALICIA		211	211	212	215	213	220	173	188	225	189	185	160	131	104	2.637
MADRID					1.102	1.408	1.371	1.408	1.296	1.178	1.065	1.178	1.048	962	445	12.461
ARAGÓN						101	108	119	97	105	103	102	101	118	112	1.066
MELILLA						3	2	1	4	5	6	0	4	3	2	30
CASTILLA LA MANCHA						102	99	112	89	82	90	81	95	72	70	892
CASTILLA Y LEON							164	141	170	137	130	116	90	92	91	1.131
CANTABRIA							53	58	46	39	47	35	65	41	40	424
MURCIA							114	126	118	98	87	92	109	91	114	949
C. VALENCIANA										433	350	350	348	472	480	2.433
ANDALUCÍA											611	714	724	648	574	3.271
TOTAL	1.492	1.749	1.693	1.823	2.947	3.631	3.774	3.892	3.645	3.899	4.342	4.402	4.191	4.048	3.381	48.909
Población CCAA participantes	14.469.101	17.417.278	17.668.855	17.906.093	24.302.431	28.026.013	32.732.970	32.843.416	32.853.439	37.863.951	46.591.857	46.452.801	46.407.166	46.468.116	46.549.073	
Tasa por 100.000 habitantes	10,31	10,04	9,58	10,18	12,13	12,96	11,53	11,85	11,09	10,30	9,32	9,48	9,03	8,71	7,26	

TABLA 2. Nuevos diagnósticos de VIH. Año 2017. Número de casos, porcentaje y tasas por sexo, edad y modo de transmisión. España. Datos no corregidos por retraso en la notificación. Ministerio de Sanidad y Consumo.

Variable	N	Porcentaje (%)	Tasa/100.000 habitantes	
Sexo	Hombre	2.861	84,6	12,5 *
	Mujer	520	15,4	2,2 †
Grupo de edad	<15 años	7	0,2	0,1
	15-19 años	65	1,9	2,9
	20-24 años	337	10,0	14,9
	25-29 años	581	17,2	23,2
	30-34 años	608	18,0	20,9
	35-39 años	536	15,9	14,7
	40-44 años	406	12,0	10,2
	45-49 años	339	10,0	9,0
	50 o más años	501	14,8	2,7
	N.C.	1	0,0	0,0
Modo de transmisión	HSH	1.836	54,3	8,0 *
	Heterosexual	953	28,2	2,0
	- Hombre	511	15,1	2,2 *
	- Mujer	442	13,1	1,9 *
	PID	106	3,1	0,2 ‡
	Materno-Infantil	6	0,2	0,01
	Transfusión**	6	0,2	0,01
	Otros	15	0,4	0,03
N.C.	459	13,6	1,0	
Total	3.381	100	7,26	

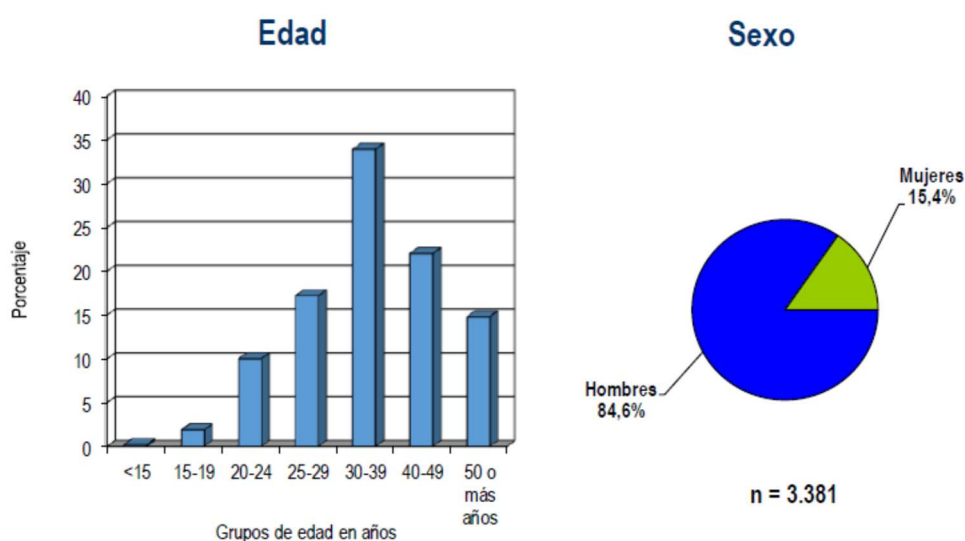
HSH=Hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres; PID=Personas que se inyectan drogas; Otros=Otro mecanismo de transmisión; N.C.=No consta información.

** Cuatro de estos casos habían nacido en otros países.

*** Todos los casos con este modo de transmisión fueron transfundidos fuera de España

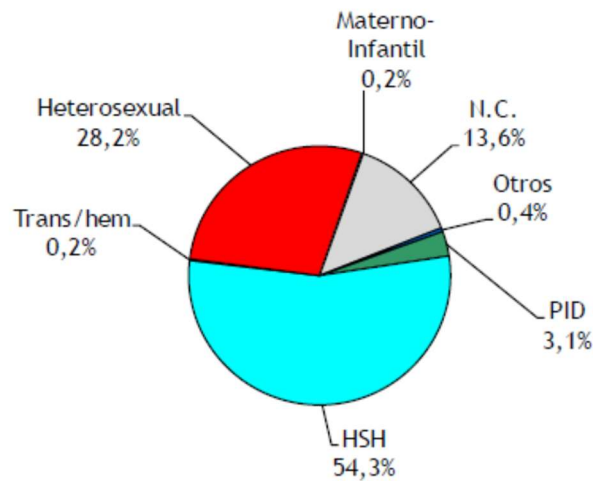
* Tasa por 100.000 hombres. † Tasa por 100.000 mujeres. ‡ Tasa por 100.000 habitantes

Fig 1. Distribución de nuevos diagnósticos de VIH por edad y sexo. España 2017. Datos no corregidos por retraso de notificación.



Datos procedentes de las Comunidades Autónomas: Aragón, Asturias, Baleares, Canarias, Cantabria, Castilla La Mancha, Castilla-León, Cataluña, Extremadura, Galicia, La Rioja, Madrid, Murcia, Navarra, País Vasco, Ceuta y Melilla.

Fig 2. Nuevos diagnósticos de VIH anuales según modo de transmisión. España*, 2017. Datos no corregidos por retraso en la notificación.



n = 3.381

N.C.=No consta información. PID=Personas que se inyectan drogas.
Todos los casos notificados tras transfusión sanguínea (Trans/hem) fueron transfundidos fuera de España.

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

1.1. Epidemiología:

Como ya se conoce, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ataca el sistema inmune y debilita el sistema de defensa del organismo frente a las infecciones. Al destruir o impedir la función de las células inmunes las personas infectadas se vuelven inmunodeficientes y susceptibles tanto a las infecciones como a algunos tumores. Esta inmunodeficiencia se mide mediante el conteo del número de linfocitos CD4.

El VIH se transmite por el contacto con los fluidos corporales de las personas infectadas, fundamentalmente por tres vías: la sexual, la parenteral (UDVP, transfusiones, pinchazos accidentales) y la vertical (de madre a hijo), siendo la vía sexual la forma de transmisión predominante en todo el mundo.

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), están promoviendo la realización de la prueba del VIH de forma general, como un cribado universal, salvo que el paciente se niegue de forma explícita a ello.^{28, 29, 30, 31}

Las políticas sanitarias francesas también hacen hincapié en la extensión del test a los sistemas de Atención Primaria ³².

Desde el 2014, en nuestro país, existe una Guía de recomendaciones sobre el diagnóstico del VIH para el diagnóstico precoz del VIH en el ámbito sanitario, cuyo objetivo general es promover el diagnóstico precoz del VIH para disminuir el número de personas con infección no diagnosticadas y objetivos específicos sobre: - Fomentar la realización de la prueba del VIH en la población general, aportando recomendaciones específicas para la indicación de la prueba del VIH y - Ofrecer a los profesionales sanitarios la información y formación necesarias, potenciando la autonomía del paciente en la realización de la prueba.

En España, la incidencia de nuevos casos de infección por VIH es superior a 90 casos por millón de habitantes, lo que supone el diagnóstico de entre 3.500 – 4.000 nuevos casos de infección por VIH al año. Además, se ha determinado que alrededor del 47% de los nuevos diagnósticos se realiza de modo tardío, cuando se conoce que el tratamiento antirretroviral ha perdido parte de su eficacia en restaurar la salud completa de los afectados (pacientes con diagnóstico de SIDA o con recuentos de linfocitos T CD4+ inferiores a 350 células/mm³)^{33, 34}.

Las razones para el retraso en el diagnóstico parecen estar más relacionadas con la falta de percepción de riesgo por parte de las personas posiblemente infectadas, por conocer su tratamiento y pronóstico, con fácil accesibilidad a la prueba. La confianza de que la infección tiene tratamiento antirretroviral o el miedo a la estigmatización es un factor que puede relajar la aplicación de medidas preventivas. Esa cronicidad, con aumento de la supervivencia, hace que el porcentaje de pacientes mayores tratados por VIH esté aumentando, aumente la demanda de atención médica y presenten algunos síntomas asociados con la infección, que la hagan pasar desapercibida o bien mostrar otras comorbilidades (alteración de la función motora o de la memoria episódica³⁵). En un reciente estudio de Mayer et al.³⁶, se constata que ese aumento de la supervivencia en pacientes infectados de VIH se acompaña de un aumento de comorbilidades, como diabetes, deterioro de función renal, hipertensión, otros cánceres, linfomas, dislipemias y enfermedad cardiovascular, que conllevan un aumento del número de visitas al Centro de Salud.

Para reducir el número de casos no diagnosticados, en UK y en Europa, se han introducido múltiples estrategias para ampliar las pruebas de detección VIH, recomendando su realización de rutina en Medicina General y Atención Primaria, en áreas donde la prevalencia local de HIV es mayor de 2/1.000 habitantes. Las guías Británicas y Europeas³⁷ recomiendan realizar dichas pruebas en aquellos pacientes que presentan algún indicador clínico de enfermedad³⁸, incluso si el episodio se ha presentado dos años antes, con el fin de no perder la oportunidad de

tratamiento precoz^{39, 40}. Las tasas de incidencia de infección han oscilado entre 150 y 200 casos por millón de habitantes en el periodo entre 2007 y 2012 .

La comercialización en los últimos años de diferentes pruebas de detección rápida del VIH, con lectura visual, facilita la detección de la infección en pocos minutos, aunque, en caso de resultado positivo, se debe realizar una prueba confirmatoria (la más utilizada es la de inmunoelectro-transferencia o Western Blot). Sanders GD et al⁴¹, muestran el coste efectividad de esas pruebas en distintos grupos de edad y riesgo y en mayores de 55 años.

Los varones constituyen el grueso de los nuevos diagnósticos, destacando particularmente entre ellos los jóvenes que tienen sexo con hombres (HSH)¹ y los que realizan prácticas de riesgo frente al VIH 90, lo que dificulta el control de la epidemia. Los médicos de Atención Primaria tienen un papel importantísimo en la prevención y detección de la infección y promoción de la salud⁴², aceptando la búsqueda oportunista de la infección^{25, 26}.

El número de pacientes nuevos diagnosticados de infección por VIH en la **Comunidad Autónoma de Madrid** (CAM) ha aumentado en los últimos años, superando la incidencia de la media nacional. En 2017, de los 3.381 nuevos casos de infección por VIH diagnosticados en España, 445 (prevalencia 0,4 por mil habitantes) corresponden a la CAM (datos no corregidos por retraso de notificación) (Tabla 1), y en un porcentaje de pacientes muy importante permanece oculta hasta presentar síntomas floridos de la enfermedad (42,8%). (Figs. 2, 3, 4, 5).

Es decir, a pesar de todos los esfuerzos y Guías de Prevención aplicados a lo largo de los años, la infección por VIH sigue aumentando.

La ampliación del tratamiento antirretroviral a todas las personas con VIH y el aumento de las opciones preventivas podrían ayudar a evitar 21 millones de muertes relacionadas con el SIDA y 28 millones de nuevas infecciones para 2030⁴³.

Fig 3. Tasas de nuevos diagnósticos de VIH. Distribución por edad y sexo. España, año 2017. Datos no corregidos por retraso de notificación.

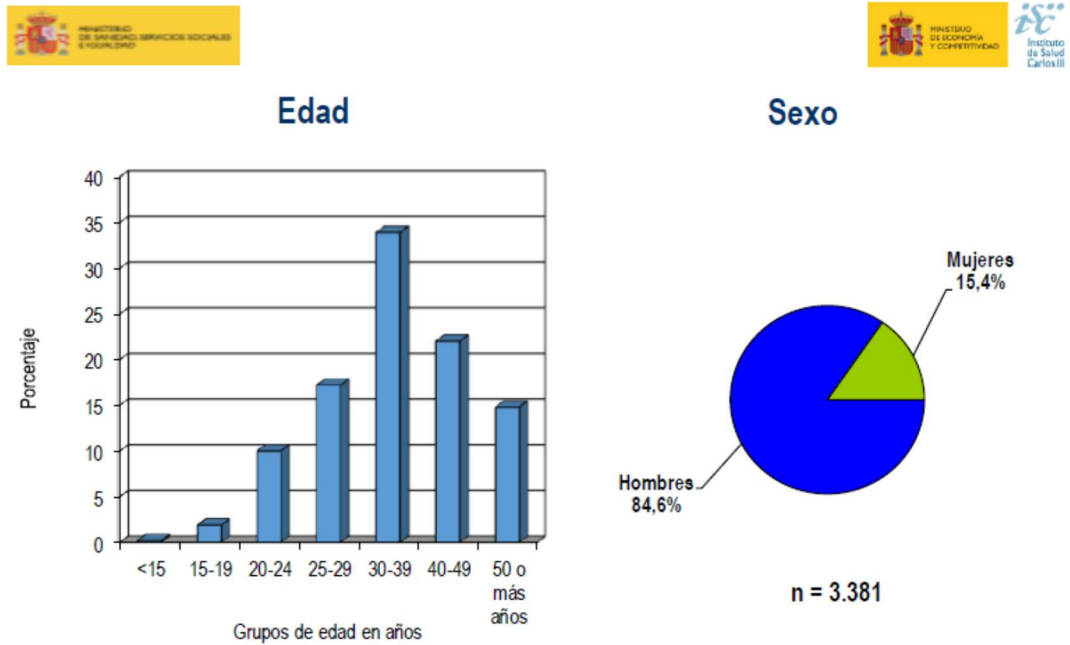
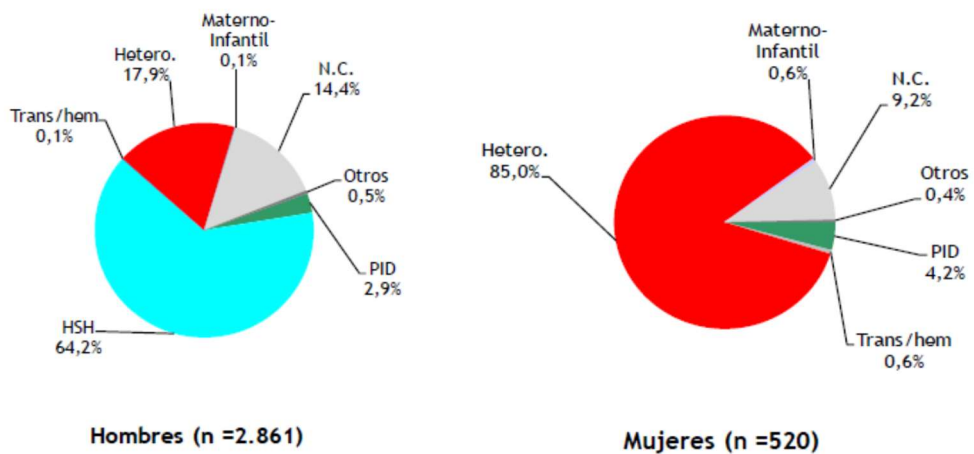


Fig 4. Nuevos diagnósticos de VIH. Modo de transmisión y sexo. España año 2017. Datos no corregidos por retraso de notificación.



PID: Personas que se inyectan drogas.
 HSH: Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres.
 NC: No consta información

1.2- Estrategias de lucha contra la epidemia:

Las personas pueden reducir el riesgo de infección por VIH limitando su exposición a los factores de riesgo, lo que incluye la aplicación de estrategias de cribado de la infección, mediante la realización de la prueba de VIH, que determina el particular conocimiento de su situación inmunológica, y la realización de campañas educativas y de prevención, para aumentar el conocimiento de los riesgos de infección en la población.

El tipo de cribado de la infección por el VIH se puede hacer a través de una oferta rutinaria de la prueba, con consentimiento verbal con exclusión voluntaria, de una oferta dirigida con consentimiento verbal por inclusión voluntaria o bien por inclusión obligatoria o sistemática, en la que no es necesario el consentimiento.

En Relación con la oferta rutinaria, las recomendaciones de los CDC⁴⁴ son que se debe realizar en: - Atención Primaria, - En personas entre 14 y 65 años que consultan por cualquier otro motivo y aceptan la prueba y - En aquellas con consentimiento, por exclusión voluntaria oral.

Las recomendaciones de la OMS para las ofertas de realización de prueba, tanto rutinaria como dirigida es: - Realizarla de forma rutinaria a todas las personas (adultos, adolescentes y niños, que viven en áreas de epidemia generalizada o con prevalencia elevada, - Hacer oferta dirigida a las personas con indicadores clínicos de infección por VIH/SIDA, incluida la TBC (Tuberculosis), que viven en áreas de epidemia concentrada o de baja prevalencia y - Oferta rutinaria en embarazadas, grupos vulnerables, en clínicas de ITS (Infección de Transmisión Sexual), hepatitis víricas y TBC, independientemente del tipo de epidemia o prevalencia⁴⁵.

Las recomendaciones europeas IUSTI (International Union Againsts Sexually Transmitted Infection)⁴⁶ en la oferta dirigida son para las personas que tengan: - Cualquier ITS actual o pasada, - Indicadores clínicos de infección por VIH/SIDA, - Uso de drogas por vía intravenosa, - Parejas de personas con infección por el VIH, - Contactos sexuales en países de prevalencia, - Víctimas de agresión sexual, - Deseo voluntario de realizarse la prueba, - Mujeres gestantes con o sin riesgo de VIH.

Las recomendaciones españolas⁴⁷ indican que se debe realizar la prueba a todas las personas con criterios clínicos compatibles con infección por VIH/SIDA y a determinadas personas sin sospecha clínica de infección por VIH, pero que estén dentro de la oferta obligatoria, rutinaria o dirigida. Prioriza el cribado con oferta dirigida en los grupos vulnerables (opt-in) y recomienda la oferta rutinaria (opt-out) en la población general de áreas geográficas con alta incidencia de infección por VIH en Atención Primaria.

La oferta de cribado obligatoria incluye a las personas: Donantes de sangre, que van a recibir un transplante o entran dentro del grupo de donantes, que van a hacer uso de técnicas de reproducción asistida y para la recepción de semen.

La oferta dirigida, según esas mismas recomendaciones, abarca a:

- Personas que soliciten la prueba por sospechar una exposición de riesgo,
- Parejas sexuales de personas con infección por el VIH,
- Usuarios de drogas y sus parejas,
- Parejas homosexuales,
- Personas que ejercen la prostitución,
- Heterosexuales con mas de una pareja o prácticas de riesgo en el último año,
- Personas que quieren dejar de utilizar el preservativo, con pareja estable,
- Personas que han sufrido agresión sexual,
- Personas que tienen una exposición de riesgo y a
- Personas procedentes de países con alta prevalencia de VIH ($\geq 1\%$) y a sus parejas.

Esas mismas guías también insisten en que se debe de repetir la prueba de forma dirigida, al menos una vez al año, a usuarios de drogas por vía intravenosa a los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, a las personas que ejercen prostitución, a parejas de personas infectadas por VIH y a aquellas en las que se detecte un riesgo continuado.

Además de todas las indicaciones descritas sobre a quién se debe realizar la prueba de VIH, la clave de la prevención a nivel de la población general está en que entiendan el riesgo y adopten una serie de medidas en conjunto como:

- La utilización de preservativo (que tiene un efecto protector contra la infección del 85%).

- La realización de la prueba de VIH, para conocer su estado de salud, a la pareja.
- En personas que se inyectan drogas, no utilizar agujas ni jeringas ya usadas por otras personas y realizarse la prueba de VIH.
- Eliminación de transmisión vertical madre-hijo, mediante la toma de antiretrovirales (ARV) durante el embarazo, que evita la transmisión de la infección a los niños. La Guía de la OMS de 2014 define las recomendaciones respecto a la pre-exposición y a la protección sexual durante embarazo, parto y lactancia, que incluye tratamiento con ARV a la madre y niños, durante el embarazo, el parto y el periodo postnatal, ofreciendo los cuidados necesarios a las mujeres embarazadas, su seguimiento y la determinación del número de linfocitos CD4.
- El uso de antiretrovirales como prevención, profilaxis **PRE-EXPOSICIÓN (PREP)**, en personas sanas no infectadas y con prácticas sexuales de riesgo, puede bloquear la adquisición de esta por VIH. En septiembre del 2015 la OMS publicó la “Guía sobre cuándo comenzar el tratamiento ARV y sobre la profilaxis en la pre-exposición al VIH” para personas con riesgo importante como parte de todas las medidas profilácticas, en España también se ha publicado un documento sobre la utilización de PREP^{47, 48}.
- Una vez ocurrido el contacto, realizar la profilaxis (**POST-EXPOSICIÓN**), mediante el uso de ARV dentro de las 72 horas siguientes a la exposición, continuándolo durante 28 días, la realización de la prueba de VIH y el seguimiento posterior^{47, 48}.
- También deben conocer, que un resultado negativo de la prueba de VIH no excluye padecer la infección. Deben repetírsela a los tres meses desde la última exposición de riesgo y evitar esas exposiciones durante ese período ventana.

Como iniciativa novedosa, con el objetivo de ayudar a detectar nuevos casos de infección por VIH y ampliar la oferta de su prueba a la población, se ha realizado recientemente un estudio en España en farmacias de tres regiones con diferentes perfiles sociológicos y

distinta epidemiología de VIH, mediante un programa informatizado, realizado por los propios farmacéuticos como parte de su trabajo rutinario diario. Los resultados se compararon con los datos oficiales de la región (las pruebas se realizaron en 24.151 personas, entre 2009 y 2013, en 74 farmacias). El resultado mostró que el programa fue capaz de descubrir 1 de cada 10 nuevos diagnósticos registrados oficialmente en cada región⁴⁹.

La OMS trabaja en todos los países para implementar las estrategias globales de salud sobre VIH/SIDA, desde 2011 a 2015 identificando 6 objetivos: 1. Uso de ARV en el tratamiento de la prevención, 2. Eliminación del VIH en niños mediante adecuado tratamiento de las mujeres durante el embarazo, 3. Mejorar la salud de la población, 4. Realización de campañas informativas, 5. Innovación en la prevención de VIH, diagnóstico, tratamiento y cuidados, 6. Establecimiento de vínculos más fuertes entre el VIH y las consecuencias sobre la salud.

2.- Diagnóstico Tardío:

El diagnóstico tardío es uno de los problemas más importantes que se identifica en relación con la infección por VIH ^{50, 51}. Supone una amenaza para la salud individual de las personas (mortalidad por SIDA en el debut de la enfermedad, menor eficacia del tratamiento antirretroviral, mayor toxicidad de la medicación), y una amenaza para la salud pública al favorecer la expansión de la epidemia por contagio^{52, 53}. Es decir, el retraso en el diagnóstico de la infección por VIH y su no tratamiento implica, mayor riesgo de transmisión de ésta, de forma inadvertida, con una repercusión importante en el estado de salud de la población y en los costes sanitarios^{54, 55}

La existencia de un reservorio celular latente infectado por VIH es el mayor obstáculo conocido hasta ahora para conseguir la curación o erradicación viral en el organismo. Las principales células que sirven de reservorio son linfocitos T CD4+ de memoria, donde el virus puede quedar latente hasta 44 meses, de media, por lo que la replicación del virus continúa hasta la muerte celular, a pesar del tratamiento con ARV. Además, hay reservorios anatómicos, como el sistema nervioso central,

donde los fármacos tienen mala penetración. El tratamiento precoz de la infección con ARV se ha aprobado como mecanismo de prevención, para tratar de disminuir los reservorios y la replicación del virus. Para eliminar el reservorio latente es necesario utilizar fármacos que inhiban el mecanismo que permite al virus permanecer en ese estado de latencia⁵⁶.

Los síntomas en las personas infectadas varían dependiendo del estado de la infección. La infección por VIH puede pasar desapercibida hasta que el paciente se encuentra en estadios evolucionados. Tras la infección inicial, la persona puede no tener ningún síntoma o presentar síntomas poco específicos, similares a un proceso gripal. Según progresa la enfermedad se deteriora la función del sistema inmune, que conduce a un deterioro general, pérdida de peso, fiebre, diarrea, aumento de los ganglios linfáticos, tos, etc., que, sin tratamiento, conducen indefectiblemente a la enfermedad de SIDA, con enfermedades graves (neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, Leucoencefalopatía multifocal progresiva, Linfomas, sarcoma de Kaposi, etc.) y muerte.

El problema para efectuar un diagnóstico precoz de VIH está relacionado con la infección oculta, no diagnosticada. Ya se ha mencionado que en España alrededor del 18% de las personas infectadas por el VIH desconocen su situación^{57, 58, 59} porque la infección está “oculta”, pasa desapercibida y perpetúa la transmisión, lo que les hace responsables de la aparición de los casi 4.000 casos de nuevos contagios que se registran cada año. De ahí la importancia de su temprana detección.

Los factores que predicen el diagnóstico tardío en nuestro medio incluyen: el sexo femenino, la edad adulta mayor, los nacidos no nativos y la adquisición del VIH durante sexo heterosexual o por inyección de drogas⁶⁰. La estrategia de pruebas de cribado rutinario ha demostrado ser coste-efectiva si la prevalencia de la enfermedad en la población es menor de 0,1%. Sin embargo, un estudio francés determinó que, aunque la prueba rutinaria era factible, no parecía rentable ni desde el punto de vista de realización de nuevas pruebas, ni de adelantar el diagnóstico de éstas^{61, 62, 63}.

Globalmente, en la CAM, más de la mitad de los pacientes se diagnostican tardíamente y en algunas áreas sanitarias las cifras de ese diagnóstico tardío asciende hasta un 62% ⁶⁴. En 2012 y 2013, varios autores^{65, 66, 67}, publicaron que la prevalencia de infección oculta en una muestra representativa (3.695 pacientes) de la población de la CAM era de un 0.35% (95% CI (intervalo de confianza), 0.13-0.57), siendo mayor en hombres (0.51%; 95% CI, 0.12-0.89) que en mujeres (0.20%; 95% CI, 0.00-0.44), en personas de otros países (0.61%; 95% CI, 0.03-1.18), en relación con los nacidos en España (0.30%; 95% CI, 0.06-0.53) y en aquellos con edades entre los 21 y los 30 años (0.65%; 95% CI, 0.01-1.29) o entre los 31 y los 40 años (0.71%; 95%CI, 0.02-1.41). Los resultados del estudio muestran que Madrid es una de las ciudades con mayor prevalencia de nuevos casos de VIH y SIDA en Europa. Es importante remarcar que, en este estudio, once de los doce pacientes diagnosticados, habían acudido a su centro de salud el mes anterior al diagnóstico, aparentemente por causas no relacionadas con la infección por el VIH, siendo este dato similar a los resultados publicados en estudios estadounidenses. Según datos de EE.UU, la tasa de transmisión de la infección en pacientes que desconocen su estado de VIH positivos es tres veces y medio superior al de la que tienen los que conocen su situación de infección^{68, 69}.

El Informe Epidemiológico del Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad VIH/SIDA del 2017 remarca, que, en España, a pesar de que la prueba del VIH es gratuita y confidencial para todos, casi el 50% de las personas diagnosticadas de infección por primera vez en 2017 presentaba diagnóstico tardío. Es esencial que la población y los profesionales sanitarios sean conscientes de que cualquier persona que realice prácticas de riesgo es vulnerable al VIH, y de que es importante diagnosticar la infección lo antes posible. Es más, durante el periodo 2009-2017 el diagnóstico tardío no ha disminuido en ningún modo de transmisión. Concretamente, en 2017, se registraron 2.829 casos de diagnóstico tardío (2.390 hombres y 439 mujeres). (Figs. 5, 6, 7)

Fig 5. Nuevos diagnósticos de VIH. Diagnóstico tardío según sexo. España, 2017. Datos no corregidos por retraso de notificación.

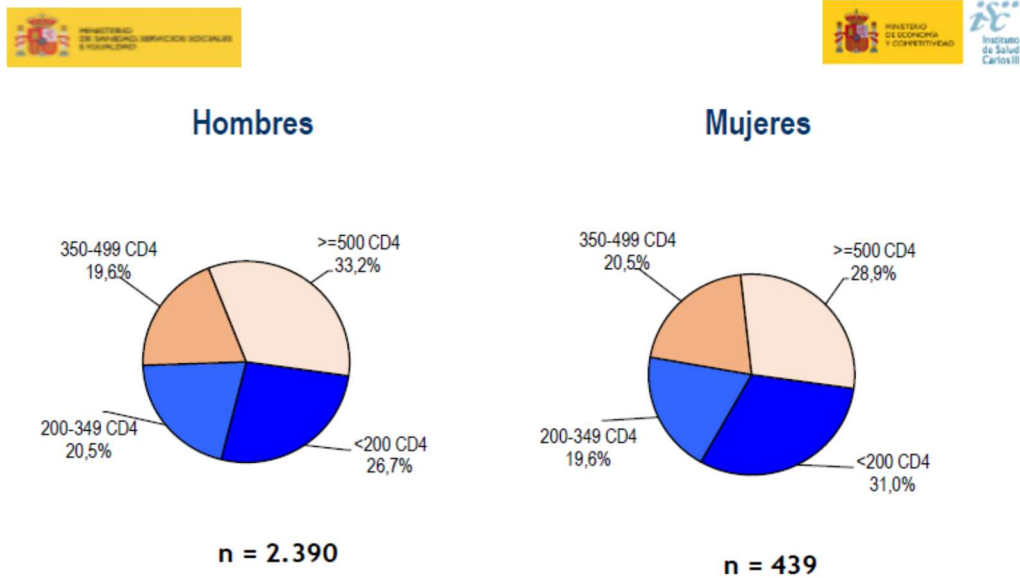


Fig 6. Nuevos diagnósticos de VIH. Diagnóstico tardío según zona geográfica de origen. España, 2017. Datos no corregidos por retraso de notificación.

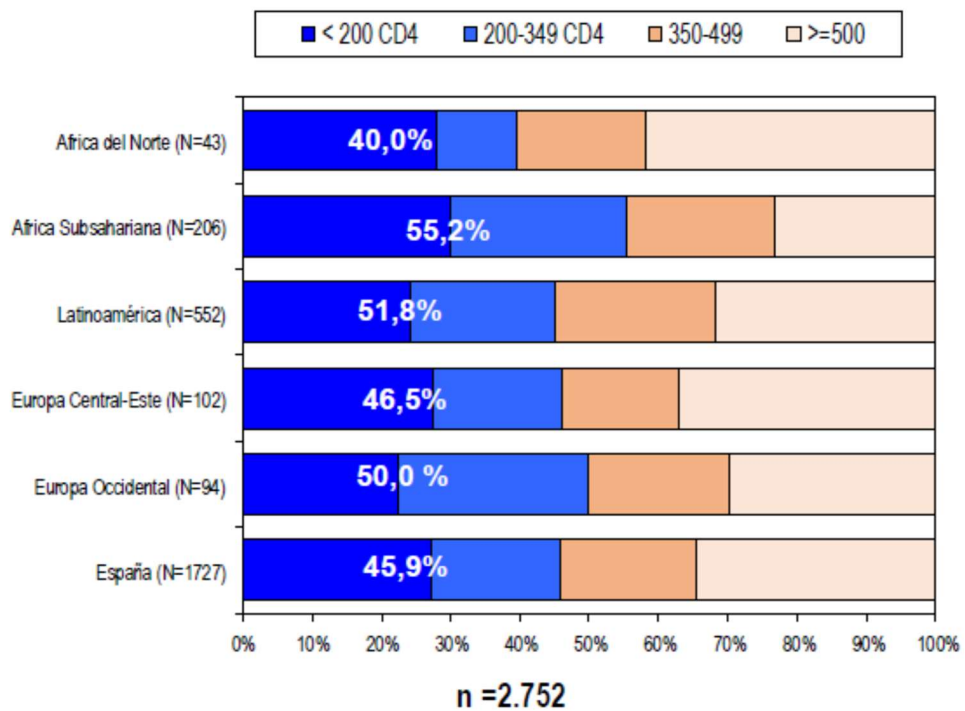
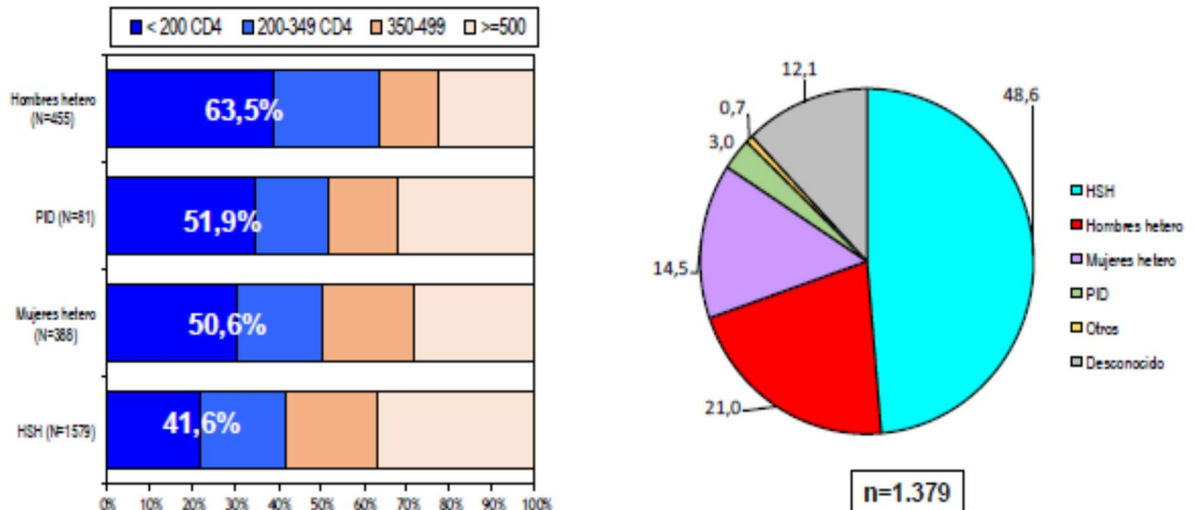


Fig 7. Nuevos diagnósticos de VIH. Diagnóstico tardío según modo de transmisión. España, 2017. Datos no corregidos por retraso de notificación.



PID: Personas que se inyectan drogas.

HSH: Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres. NC:

No consta información

Un estudio estadounidense concluyó, tras un seguimiento de tres años después del comienzo con el TARGA (Tratamiento Antiretroviral de Gran Actividad), que los pacientes con un recuento basal de células CD4 > 350 cels/ μ L se acercaron a los de las personas de referencia no infectados, mientras que aquellos pacientes con CD4 < 350 cels/ μ L, en general, no recuperaron la inmunidad normal, siendo mayor la diferencia si éstos estaban por debajo de 200 cels / μ L ^{53, 67}. Otros autores también tienen resultados similares en este sentido, mal pronóstico y mortalidad ^{70, 71, 72, 73, 74, 75, 76}.

Por tanto, **el diagnóstico tardío, retrasa el tratamiento, éste pierde parte de su efectividad, aumenta la morbilidad, aumenta la posibilidad de propagación de la epidemia, y aumenta el coste económico** (aproximadamente 1.000 € más por cada mes de seguimiento

respecto al diagnosticado precozmente y que esta diferencia de costes es independiente del sexo, del nivel cultural, del país de origen y de la vía de transmisión del VIH^{64, 77}).

Estos datos son concordantes con el publicado por HB Krentz et al⁷⁸, en su estudio realizado en Canadá, en el que analiza los costes directos del diagnóstico de VIH y el tratamiento en 241 pacientes durante un año y comparan los generados en pacientes con diagnóstico precoz y tardío (el 39% tenían un conteo de CD4 < 200 cels/ μ L: diagnóstico tardío). Los costes fueron 200 % más altos en los pacientes con diagnóstico tardío.

Mahendran P, et al⁷⁹ demuestran el aumento significativo en la proporción de nuevos diagnósticos de VIH aplicando pruebas diagnósticas en Atención Primaria y en su entorno comunitario. El estudio observacional se llevó a cabo entre 2000 y 2012, en el Reino Unido, donde, en 2011, se estimaba que, de las 96.000 personas infectadas por VIH, el 24% no estaban diagnosticados y un 47% habían tenido un diagnóstico tardío, de acuerdo con el consenso establecido⁸⁰.

La mayoría de los países en Europa recomiendan el cribado dirigido para detectar la infección por VIH, basado en detección de conductas de riesgo e indicadores clínicos (condiciones clínicas o enfermedades que se conoce están asociadas con la infección por VIH)^{70, 81}, pero es preciso que, sea cual sea la herramienta de cribado que se utilice, tenga la suficiente potencia para detectar todos los casos de infección por VIH, sea fácil de implantar y se pueda realizar en Atención Primaria, en el hospital o en cualquier Centro Sanitario.

Este panorama general implica una necesidad imperiosa de tratar de controlar la epidemia, disminuyendo cuanto antes el retraso en el diagnóstico, ya que parece que no se está haciendo un diagnóstico precoz adecuado^{82, 83}.

El Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, Plan Nacional sobre SIDA, ha establecido una Guía de recomendaciones para el diagnóstico precoz de VIH en el ámbito sanitario, 2015, por la que promueve y amplía la oferta rutinaria de la prueba, tanto en los distintos

niveles asistenciales, con especial énfasis en Atención Primaria, como nuevo escenario que contribuirá a normalizar la prueba en la sociedad.

2.1.- Barreras en la implantación generalizada de las pruebas de detección de la Infección por VIH.

A pesar de los intentos de divulgación, existen barreras para la implantación generalizada de las pruebas, unas derivadas de la propia percepción de los **médicos** que atienden a los pacientes (bien derivadas de propia concienciación en relación con la difusión de la enfermedad, por minusvalorar síntomas poco específicos, por falta de tiempo en la valoración del paciente o por falta de espacio físico para mantener la confidencialidad con el enfermo), de los propios **pacientes** (miedo a la estigmatización en su entorno social laboral, si se confirma su enfermedad, miedo al mal entendimiento del problema en su entorno familiar, problemas económicos), barreras **culturales** del paciente (no entienden la importancia de la detección precoz) y problemas del Centro Sanitario derivados de la **insuficiente asignación de medios por parte del Sistema de Salud** para llevar a cabo la detección universal de VIH, económicos y de recursos humanos, para el seguimiento del tratamiento y de los cuidados secundarios derivados.

En relación con la detección oculta de la infección por HIV existen enfermedades relacionadas con la misma, que deben alertar al facultativo cuando el paciente acude al médico por alguna causa, en teoría no achacable a la infección. Es decir, hay enfermedades que pueden asociarse a una prevalencia de infección por VIH no diagnosticada $>0,1\%$, otras que se asocian a una prevalencia de infección no diagnosticada $\geq 1\%$ y otras definitorias de SIDA. Las recomendaciones **HIDES** (HIV Indicator across Europe Study) (HIV in Europe. HIV indicator conditions. Guidance for implementing HIV testing in adults in health care settings, 2011) (ANEXO), detalla la relación de Indicadores Clínicos (IC) en los que no recomendar la prueba de VIH a las personas que las tengan se consideraría una mala práctica clínica. En ANEXO se especifican los 14

IC asociados a una prevalencia de VIH no diagnosticada $>0,1\%$, en los que se recomienda encarecidamente la realización de la prueba en esos pacientes, así como el listado de otras enfermedades que posiblemente tengan relación con el VIH, con una prevalencia no diagnosticada $>0,1\%$, lo que justifica el ofrecimiento de la prueba a esas personas. Además, también se debe realizar en aquellos pacientes en los que, aunque **no se identifique la presencia de infección por VIH, el manejo de su enfermedad puede tener implicaciones clínicas adversas, a pesar de que la prevalencia estimada de VIH sea mas baja de 0,1%.**

3.- Importancia del diagnóstico precoz. Papel de Atención Primaria.

Como modo de revertir la situación preocupante de la infección por VIH (aumento del número de nuevos diagnósticos, persistencia del diagnóstico tardío) se han propuesto estrategias destinadas a realizar un diagnóstico más precoz. La mejor estrategia no está clara y se han realizado varias propuestas. Se debate si la realización de un despistaje universal de la infección en las personas atendidas en los servicios sanitarios de un país aportaría ventajas a una selección de los pacientes a los que realizar la prueba, basándose en enfermedades indicadoras de infección por VIH.

Los programas de cribado aplicados en el Ámbito Sanitario, tanto en Atención Primaria (CS), hospitales y Centros de Especialidades, como a nivel Comunitario, dispositivos móviles, ONGs y farmacias, han puesto en marcha distintos modelos según el objetivo de los mismos (Epidemiológico, Económicos, Equidad y Disponibilidad)⁸⁴.

Un programa de cribado debe identificar a tantos individuos infectados como sea posible, en una situación inmunológica precoz y debe vincularlos a los servicios de prevención (aún con prueba negativa), cuidados y tratamiento. Cada país debe marcarse los objetivos y evaluar la cobertura realizada en las poblaciones vulnerables.

El Ministerio de Sanidad, Asuntos Sociales e Igualdad ha elaborado unas directrices que propondrían un uso ampliado de las pruebas del VIH

especialmente en áreas con una prevalencia de infección/infección oculta por VIH alta, pero la utilización de Escalas de Riesgo para estratificar el riesgo de infección en la población general podría facilitar la tarea y aportar ventajas económicas.

Los profesionales sanitarios de Atención Primaria juegan un papel importante en relación con la infección por VIH. Su labor no se limita solo a la importancia en el seguimiento a largo plazo de los pacientes VIH, ya que conocen el medio social, familiar y personal del paciente, además de la cercanía al domicilio, lo que proporciona su fácil accesibilidad. También pueden jugar un papel decisivo en el diagnóstico precoz de la infección y en limitar la extensión de la epidemia y sus consecuencias. En los estudios llevados a cabo en todos los países, incluido España, una gran proporción de los pacientes con diagnóstico tardío habían acudido a su CS por problemas de salud, en teoría no relacionados con la infección por el VIH.

Se ha demostrado que la estrategia de cribado dirigido, realizado en un Centro de Salud, en una población con baja tasa de riesgo de infección de VIH ahorra costes de forma significativa, respecto a una estrategia de cribado universal (estudio DRIVE 01) ^{85, 86}.

Cuanto mas fácil y rápida sea la herramienta a implantar, más fácil será su cumplimentación e implantación a nivel universal en los CS sin necesidad de interrumpir o retrasar la dinámica de las agendas de citas.

4.- Estrategia para la implantación generalizada de herramientas para la detección de la Infección por VIH.

Para tratar de disminuir las barreras en la detección precoz del VIH y la repercusión económica de la realización universal de pruebas de laboratorio a todos los pacientes, en las últimas décadas, se han utilizado otras herramientas de fácil aplicación, con capacidad para discriminar el VIH en la población y en grupos de riesgo, como son Cuestionarios específicos o Escalas de Riesgo. Éstas incluyen, de forma empírica, una serie de indicadores relacionados con la enfermedad VIH, a los que se les

aplica un valor. Según el valor alcanzado en la escala se estratifican los pacientes en mayor o menor probabilidad de tener la infección por VIH.

4.1. Cuestionario dirigido. Cuestionario RE&IC (Riesgo de Exposición e Indicadores Clínicos). (ver ANEXO)

Antecedentes. El estudio DRIVE 01 inicial, en el que se aplicó el Cuestionario específico dirigido a la detección de la infección por HIV, se llevó a cabo en el Servicio de Urgencias del Hospital Ramón y Cajal y en un CS de la antigua Área 4 (Madrid), por los doctores C. Gómez Ayerbe, M.J. Pérez Elías et al, en 2012-2013, en 5.329 pacientes, entre 18 y 60 años. Se mostró la utilidad de la aplicación de un cuestionario simple, auto cumplimentado, de forma anónima, con el fin de identificar población sin riesgo de infección por el VIH. El cuestionario consiste en 6 preguntas sobre hábitos sexuales habituales y uso de drogas ilícitas y 15 preguntas sobre enfermedades relacionadas con la infección por VIH, con respuesta Si/No, además de si ha acudido a algún centro sanitario en los dos últimos años y cuántas veces y si se ha realizado la prueba de VIH.

A todas las personas incluidas en el estudio, que rellenaron el Cuestionario se les realizó una prueba rápida de detección de infección por VIH. El cuestionario mostró una Sensibilidad (Sen) del 100% y un Valor Predictivo Negativo (VPN) del 100% de padecer infección por VIH. Es decir, que ninguno de los pacientes con cuestionario negativo tuvo una prueba de VIH positiva. El cuestionario se consideró positivo con una sola pregunta afirmativa de todas las propuestas. Además, se realizó una valoración de su fiabilidad, concordancia, repitiendo el cuestionario completo a 100 personas y evaluando el grado de acuerdo entre los dos mediante el índice de kappa. Considerando el cuestionario completo el grado de acuerdo fue casi perfecto 0,82⁸⁷.

En las personas con un cuestionario positivo, se detectó la infección por VIH, mostrando una **prevalencia de infección oculta de 2,2/1.000 habitantes**⁵². La aplicación del cuestionario, por tanto, permitiría optimizar el uso de las pruebas diagnósticas de laboratorio. Por otro lado, en 207 pacientes, de la población estudiada, se evaluó la viabilidad de su

realización y se vio que el tiempo medio para su realización era de 3 min rango (1-4). Lo realizaron los propios pacientes en un 91% de los casos. Menos del 20% precisaron algún tipo de aclaración.

4.1.1. Resumen de las características de las Pruebas Rápidas.

Las pruebas rápidas como las de EIA (enzimoinmunoanálisis) detectan anticuerpos específicos frente al VIH. En caso de resultado positivo se tiene que realizar una prueba confirmatoria (la más utilizada es la inmunoelectrotransferencia o WB). Los criterios ideales establecidos (100) para una PR son:

- Tener una alta sensibilidad y especificidad (>99%)
- Ser fácil de realizar e interpretar
- Ser reproducible
- No ser invasiva
- Ser precisa
- De fácil almacenamiento
- No requerir almacenamiento adicional

La mayoría de las PR se comercializan con un equipo o kit que incluye todo el material necesario para su realización, y en general disponen de un control de procedimiento incorporado. Las diferencias entre las pruebas rápidas y el diagnóstico convencional de VIH mediante EIA se muestran a continuación⁸⁸:

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

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

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

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

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

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

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

Los principales principios de acción utilizados para determinar la capacidad diagnóstica de las PR son los siguientes: la aglutinación, la immunoconcentración (flow through), la immunocromatografía (lateral flow) y la fase sólida (solid phase)⁸⁹. Aunque el método de producción y de combinación específica de los antígenos varía entre las diferentes PR, la mayoría incluyen uno o más antígenos del VIH-1 (entre los que estarían

gp41, gp120 o gp160) y VIH-2 (gp36), aunque también hay otros que incorporan el antígeno core (p24).

La sensibilidad se calculó dividiendo la suma de las pruebas con resultado positivo y débil positivo entre el número total de pruebas válidas (Tabla 3). Las pruebas sin línea control visible se consideraron no válidas.

TABLA 3. Sensibilidad de cinco pruebas rápidas de VIH en 200 pacientes infectados, usando fluido oral (OF) o bien sangre del dedo (FSB) (Pavie J. y cols, 2010²⁰).

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

* Sólo se veía una débil banda, pero la prueba se consideró positiva
Las diferencias en la sensibilidad entre la muestra completa de sangre y la de suero se analizaron con el test de Mc Nemar para muestras pareadas.

La tabla donde se muestra la sensibilidad de las 5 pruebas rápidas, combinando los resultados en sangre total, y cuando estos eran negativos en suero, se especifican en el apartado Material y Métodos.

4.2.- Escalas de Riesgo.

Las Escalas de Riesgo se han utilizado como medio de cribado en pacientes de riesgo de estar infectados por VIH, tanto en las salas de emergencia de los hospitales, como a nivel de Atención Primaria. Estas escalas de riesgo agrupan de forma empírica indicadores demográficos, de prácticas sexuales y de enfermedad, relacionados con la infección VIH, que pueden sugerir a los médicos que el paciente puede tener la infección

y actuar lo mas rápido posible en su confirmación y tratamiento. Dependiendo de la potencia de las escalas de riesgo escogidas, en función de los indicadores incluidos en cada una, y de su facilidad de aplicación, bien en la población general o bien dirigidos a grupos de riesgo, se puede suponer una mejora en la detección precoz y un ahorro económico variable, si evitan la realización sistemática de pruebas de laboratorio.

Escala DENVER (en inglés DHRS) ⁹⁰

Se llevó a cabo en la Denver Health Clinic, en Denver, Colorado, que atiende a 10.000 pacientes anuales, con una prevalencia de casos no diagnosticados de VIH de aproximadamente 0,5% (pacientes >13 años). Los casos se recogieron de forma consecutiva entre enero de 1996 a diciembre del 2008. La muestra incluyó 92.635 pacientes, de los que 504 (0,54%) se diagnosticaron de infección de VIH. Los indicadores seleccionados, a los que se les asignó distinta puntuación, fueron: Características demográficas, síntomas clínicos específicos, historia de infecciones sexuales, historia de práctica sexual en los cuatro meses previos, práctica sexual específica, género del contacto sexual, historia de prueba de VIH previa, y otros factores relacionados con la transmisión del VIH. La confirmación final de la infección se utilizó como variable dependiente (ver ANEXO).

La validación de la escala se hizo en el departamento de emergencia de la University of Cincinnati Medical Center in Cincinnati, Ohio, de enero de 1998 a 30 de junio del 2010 (el centro de 665 camas, cuidados terciarios, atiende aproximadamente a 90.000 adultos al año) y se realizó en una muestra de 22.983 pacientes, de los que el 0,73% fueron diagnosticados de infección por VIH. La escala de riesgo DENVER, tiene un rango de puntuación de -14 a + 81 y establece un umbral ≥ 30 puntos para definir que la persona tiene un “riesgo alto” de padecer la infección por VIH.

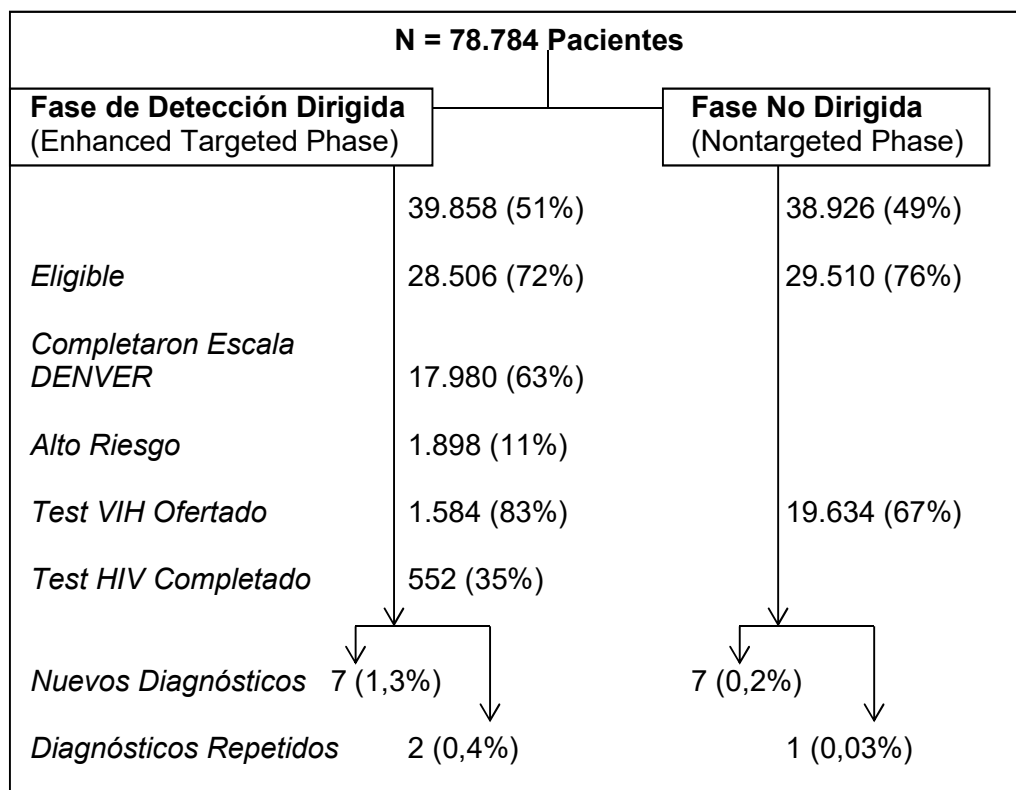
Los resultados de la aplicación de la escala fueron:

Para Valor de Escala	Prevalencia de VIH	Intervalo de confianza (CI)
< 20	de 0.31%	95% CI: 0.20, 0.45 n = 27 / 8.782
de 20–29	0.41%	95% CI: 0.29, 0.57 n = 36 / 8.677
de 30–39	0.99%	95% CI: 0.63, 1.47 n = 24 / 2.431
de 40–49	1.59%	95% CI: 1.02, 2.36 n = 36 / 8.677
≥ 50	3.59%	95% CI: 2.73, 4.63 n = 57 / 1.588

Estos resultados demuestran que la escala fue capaz de categorizar a los pacientes en grupos de probabilidad para tener la infección.

Posteriormente, se han comparado los resultados de la aplicación de esta escala, en pacientes de grupos de riesgo (28.506 pacientes. 1.718 se identificaron de alto riesgo y 551 se hicieron la prueba de HIV y se obtuvieron 7 nuevos diagnósticos (1,3%, CI:0,5-2,6%). En el grupo de pacientes no dirigidos, 29.510 pacientes, 3.549 se realizaron la prueba de VIH y también se obtuvieron 7 nuevos diagnósticos (0,2%, CI:0,1-0,4%). La aplicación de la escala DENVER de forma dirigida mostró una fuerte asociación con nuevos diagnósticos (Riesgo Relativo (RR): 10,4. CI:3,4-32,0%) y, de forma significativa, se necesitaron pocas pruebas de laboratorio, durante la fase dirigida a pacientes de riesgo, para alcanzar el mismo resultado (Fig. 8) ^{91, 92}.

**Fig. 8. Haukoos SJ. Ann Emerg Med. 2013; 61: 353.
Comparison of Enhanced Targeted Rapid HIV Screening Using the Denver HIV Risk Score to Nontargeted Rapid HIV Screening in the Emergency Department.**



Entre noviembre del 2005 y diciembre de 2009, Hsieh et al⁹, aplicaron una versión abreviada de la escala DENVER en dos departamentos de emergencia, con una alta prevalencia conocida de VIH no diagnosticada, obteniendo un comportamiento similar a lo publicado previamente con la escala inicial.

Escala HIDES-I (HIV Indicator Diseases across Europe Study)^{9, 93}.

Esta escala de riesgo define la metodología de un amplio estudio europeo. El objetivo de HIDES-I es identificar aquellos indicadores de enfermedad o condiciones en una población con una prevalencia de VIH de 0,1% y verificar si hay variación de esta prevalencia a través de Europa.

La metodología del estudio HIDES-I se define, determinando 8 indicadores de enfermedad seleccionados y describe las características de aquellos pacientes VIH positivos, con el fin de no perder oportunidades de diagnóstico y tratamiento precoz. Contempla ocho condiciones de enfermedad o indicadores clínicos (IC): infección transmitida por vía sexual, linfoma, cáncer o displasia cervical o anal, herpes zoster, hepatitis B/C, mononucleosis, leucopenia o trombocitopenia no explicada, dermatitis seborreica o exantema e identifica aquellos con una prevalencia >0,1%, para determinar el coste efectividad. Se realizó de octubre del 2009 a febrero del 2011, en 3.588 pacientes que no se sabía si tenían la infección, en 17 centros de 4 regiones europeas. Si tenían algún punto de IC positivo se ofrecía realizarles la prueba serológica. 66 resultaron VIH positivos, lo que supone una prevalencia de 1.8% [95% CI: 1.42–2.34]; los puntos de IC excedían de una prevalencia de 0,1% (tabla a continuación. Resultados del estudio HIDES-I). De los pacientes con prueba VIH positiva, 83% fueron hombres, 58% tenían sexo con hombres (MSM) y 9% se inyectaban drogas. El 20% tenían síntomas potenciales previos en relación con VIH y el 52% eran VIH negativos, al menos un año y medio antes del estudio.

Los indicadores seleccionados demostraron ser una estrategia fácil y efectiva en la detección de la infección por VIH, reduciendo el nivel de casos de VIH no diagnosticados y facilitando su potencial diagnóstico precoz (Tabla 4)⁹⁴.

TABLA 4. Resultados del estudio HIDES-I (HIV Indicator Diseases across Europe Study).		
AK Sullivan. PLOS ONE. Enero 2013. Vol 8. Issue 1, e52845		
Indicador de enfermedad	Nº de pacientes con prueba de VIH, versus Nº de pacientes con prueba (+)	Prevalencia CI 95%
Enfermedad de transmisión sexual	764 / 31	4,06 (2,78 - 5,71)
Linfoma maligno	344 / 1	0,29 (0,006 – 1,61)
Displasia o cáncer oral o anal	542 / 2	0,37 (0,04 – 1,32)
Herpes Zoster	207 / 6	2,89 (1,07 – 6,21)
Hepatitis B o C	1.099 / 4	0,36 (0,10 – 0,93)
Mononucleosis o similar	441 / 17	3,85 (2,26 – 6,10)
Leuco-Trombopenia inexplicada	94 / 3	3,19 (0,66 – 9,04)
Dermatitis seborreica-exantema	97 / 2	2,06 (0,25 – 7,24)
TOTAL	3.588 / 66	1,84 (1,42 – 2,34)

Posteriormente, se ha verificado esa capacidad predictiva de infección por VIH en Europa mediante el estudio HIDES 2⁹⁵ (Auditing HIV Testing Rates across Europe: Results from the HIDES 2 Study. The 14th European AIDS Conference, 18 Oct 2013. Dr. Viktor Mitsura. On behalf of the HIDES 2 audit study group), con 11 indicadores de enfermedad. En el congreso HepHIV 2014, Barcelona, Dr. Galyna Kutsyna, presentó qué condiciones son indicadoras de infección por VIH (Which Conditions are Indicators for HIV testing across Europe?: Results from the HIDES II Study. On behalf of the HIDES Study Group HIDES (HIV Indicator Diseases Across Europe Study)). Este proyecto se puso en marcha bajo la iniciativa de HIV en Europa, y en él se contemplan, además de los indicadores previos: la neumonía con ingreso en el hospital, al menos durante 24 horas, la linfadenopatía inexplicada, la neuropatía periférica de causa desconocida, el cáncer de pulmón primario y la psoriasis severa recalcitrante. Concluyen, al igual que D. Raben et al⁹⁵, en 2015, que la prueba de HIV se debe ofertar de rutina a los pacientes que presenten los indicadores mencionados.

De cualquier manera, la Guía publicada por HIDES (www.hiveurope.eu), actualizada en junio de 2016, estratifica esos indicadores y sus recomendaciones en tres niveles (ver ANEXO):

- Indicadores que definen la enfermedad de SIDA.
- Indicadores asociados con la infección de HIV no diagnosticada en zonas de prevalencia >0,1%.
- Indicadores que no identifican la presencia de infección de HIV, pero que pueden tener implicaciones adversas en el manejo clínico de un paciente.

JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

Después de treinta años de tener comercializadas las pruebas de laboratorio para la detección de la infección por VIH, se han producido unos 39 millones de muertes por enfermedades relacionadas con el VIH y unos 35 millones de personas infectadas en todo el mundo⁹⁶. Es decir, la epidemia no se ha controlado y, aunque continúa la tendencia descendente de los nuevos casos de SIDA, iniciada tras la introducción de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad a mediados de la década de 1990, los casos por infección oculta, con diagnóstico tardío, no han disminuido en ningún modo de transmisión y se observan en todas las regiones del mundo.

Los profesionales sanitarios de Atención Primaria juegan un papel fundamental en relación con la infección por VIH. Su labor no se limita solo a la importancia en el seguimiento a largo plazo de los pacientes con infección por VIH. Son importantes porque conocen el entorno, el medio social, familiar y personal del paciente, lo que le proporciona confianza ante su situación y la cercanía del Centro a su domicilio proporciona una fácil accesibilidad⁹⁷. La colaboración de estos profesionales puede ser decisiva en el diagnóstico precoz de la infección y en limitar la extensión de la epidemia y sus consecuencias, poniendo en marcha las indicaciones establecidas por las Guías y tratando de eliminar las barreras para su contención.

Como modo de revertir la situación preocupante de la infección por VIH (aumento del número de nuevos diagnósticos, persistencia del diagnóstico tardío) se han propuesto estrategias y herramientas de fácil aplicación, como cuestionarios o escalas de riesgo, destinadas a realizar un diagnóstico precoz de la misma. La mejor estrategia no está clara. Se debate si la realización de un despistaje universal de la infección, en las personas atendidas en los servicios sanitarios de un país, aportaría ventajas sobre una selección de los pacientes basándose en enfermedades indicadoras de infección por VIH⁹⁸.

El estudio DRIVE 01^{8, 99} (N=5.329 sujetos) demostró que la estrategia de cribado dirigida, mediante un autocuestionario de riesgo de exposición e indicadores clínicos (RE&IC) de infección por VIH, con realización de prueba rápida del VIH-ELISA 3ª generación, a los que tenía resultado positivo, conseguía diagnosticar el mismo número de nuevos diagnósticos de infección por VIH (casos No Diagnosticados) que una estrategia rutinaria. Con la estrategia rutinaria de DRIVE 01 se detectaron un 0,41% de Nuevos Diagnósticos de Infección de VIH (infección oculta) (NDIVIH). Esta política de actuación redundaría en la disminución de la propagación de la epidemia y, por otro lado, ahorraría pruebas de laboratorio de forma universal, con el consiguiente ahorro económico.

Dado que aún no está resuelto qué herramienta de cribado es la idónea para ayudar a dirigir el cribado de VIH en la población general, bien mediante la aplicación de un Cuestionario o de una Escala de Riesgo, nuestras **hipótesis de trabajo** son:

1. La realización de un cuestionario de RE&IC como elemento de ayuda para la selección de pacientes a los que es necesario cribar, es factible en la dinámica de un Centro de Salud.
2. La realización de un Cuestionario RE&IC en el ámbito sanitario capturará un mayor número de NDIVIH que las otras dos escalas de riesgo DENVER y HIDES I.

OBJETIVOS

OBJETIVOS:

- Objetivo principal:
 - Evaluar en Atención Primaria una estrategia de cribado, el “Cuestionario RE&IC (RE&IC: Riesgo de Exposición e Indicadores Clínicos), seguido de prueba rápida de VIH a los pacientes con Cuestionario RE&IC positivo”.

- Objetivos secundarios:
 - Comparar el poder predictivo del Cuestionario RE&IC, con otras escalas de riesgo, DENVER y HIDES, validadas previamente.
 - Estudiar la repercusión económica de la aplicación de dichas escalas a través de las pruebas de laboratorio evitadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

OBJETIVO PRINCIPAL

En los pacientes que acudían a consulta en un CS y daban su consentimiento, se planificó la realización de un cuestionario específico de exposición de riesgo de infección por VIH, incluyendo también unos indicadores clínicos de VIH, además de ofrecerles la realización de una prueba rápida de detección de la infección por VIH a los que tenían cuestionario positivo. Se contempló como un elemento de ayuda para seleccionar a los pacientes con posible riesgo de infección por VIH, con el fin de instaurar el tratamiento correspondiente lo más precozmente posible en aquellos que resultaron positivos, tratando así de disminuir los efectos dañinos secundarios que acompañan al diagnóstico tardío sin tratamiento.

Utilizando los resultados del mencionado estudio DRIVE 01⁸, se diseñó el estudio DRIVE 02, que se planificó como un estudio prospectivo, de una sola rama.

Periodo de inclusión de participantes: 17 de diciembre 2013 al 17 de enero de 2014

Localización: CS García Noblejas

Criterios de Inclusión:

- Pacientes VIH negativos
- Entre 18-45 años de edad
- Que acudían al CS García Noblejas
- Entender y firmar el consentimiento informado

Criterios de Exclusión:

- Haber participado en el estudio DRIVE 01

Intervención:

- *Antecedentes.* El estudio DRIVE 01 (N=5.329 sujetos), realizado en nuestra área sanitaria (Servicio de Urgencias del H. Ramón y Cajal y un CS), demostró que la estrategia de cribado dirigida (ECD), mediante un autocuestionario de riesgo de exposición de infección de VIH e indicadores clínicos (RE&IC), seguida de la realización de prueba rápida de diagnóstico en aquellos pacientes que tenían resultado positivo, conseguía diagnosticar el mismo número de nuevos diagnósticos de infección por VIH (NDVIH) que una estrategia de cribado rutinaria (ECR), ofertar y realizar la prueba a todos los individuos. El cuestionario RE&IC mostró un VPN del 100%.

La realización del cuestionario RE&IC resultó fácil de cumplimentar a los pacientes, ya que el 98,8% realizaron solos el cuestionario en un tiempo entre 2 y 4 minutos, y solamente el 17,8% precisó alguna aclaración por parte de enfermería asignada al estudio (estudio DRIVE 01)⁸.

- *Procedimientos del Estudio/Intervención:* Durante dos meses, se ofreció a los participantes la prueba rápida para VIH (PR-VIH. Insti® Byolitical lab Inc based in Richmond, BC, Canada. Laboratorios GEBRAX® Therapeutics & Diagnostic²²) y se supervisó la realización del cuestionario RE&IC. Si éste era positivo (+) se realizaba la PR-VIH. En el caso de que el participante presentara un cuestionario negativo (-) se explicaba el riesgo bajo o nulo de padecer la infección por VIH y sólo se realizaba la PR-VIH si lo solicitaban expresamente, indicando las razones por las que quería la prueba a pesar del bajo riesgo. Los diferentes comentarios realizados por los pacientes (resultados cualitativos), se agruparon en 7 categorías: - Tener mas seguridad de no estar infectado por VIH, - No tener riesgo personal, pero dudar de su pareja sexual, - Colaborar con el Sistema de Salud, - Haber podido tener una posible exposición ocupacional, - Posible riesgo por exposición sexual, - Haber estado cerca de algún paciente infectado por VIH y – Experimentar cómo es la PR-VIH.

Todas las preguntas del cuestionario eran dicotómicas SI/NO, y se consideró Cuestionario (+) con sólo una respuesta SI. En el ANEXO se detalla el Cuestionario RE&IC, que consta de 6 preguntas sobre posibles exposiciones de riesgo y 15 sobre condiciones clínicas (indicadores clínicos), derivados de los estudios HIDES⁹⁵.

Otras variables consideradas fueron:

- *Datos sociodemográficos:*

- Población atendida,
- Población cribada con cuestionario RE&IC,
- Población cribada con PR-VIH,
- Género (hombre, mujer),
- Edad (<30, 30-50 y >50 años),
- País de origen (España, vs otros),
- Nivel de educación (Universitario, otros),

- *Datos referentes al Cuestionario RE&IC aplicado y la realización de la prueba:*

- Resultado del cuestionario RE&IC con 15 preguntas (positivo: con una sola respuesta positiva, o negativo: con ninguna respuesta positiva),
- Principal razón para realizarse la PR-VIH si el cuestionario era negativo (variable cualitativa),
- Nuevos diagnósticos de infección por HIV (NDHIV), definidos como aquellos casos en los que la PR-VIH resultó positiva y cuyo resultado se confirmó mediante prueba de WB positiva. Además, se descartaron los pacientes con PR-VIH positiva previa,
- La tasa de cuestionarios RE&IC de VIH positivos (cuestionarios positivos/cuestionarios realizados)
- La evaluación de su aplicación en Atención Primaria, como estrategia de cribado de la infección por VIH seguido de la PR-VIH a los pacientes con cuestionario positivo.

- Comparar el poder predictivo del Cuestionario RE&IC, con el obtenido utilizando las escalas de riesgo de DENVER y una selección adaptada de 14 IC de la lista del HIDES I, validadas previamente.

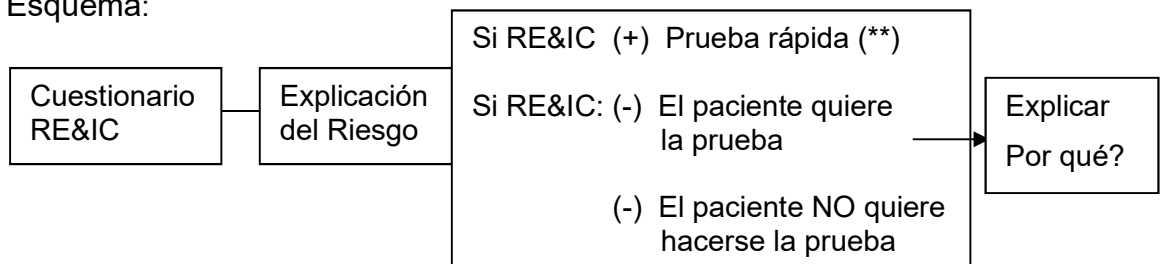
- La repercusión económica que tendría utilizar dichas escalas a nivel poblacional, a través de las pruebas de laboratorio evitadas, considerando los costes globales de los programas y el coste incremental en relación con la efectividad, ICER (en inglés Incremental Costs/Effectiveness Ratio).

- *Esquema de actuación. Condiciones del estudio:*

- Durante dos meses el estudio DRIVE financió una enfermera y test rápidos de VIH en el CS García Noblejas. La enfermera se encargaba de explicar el protocolo a las personas que acudían a recibir atención al Centro de Salud (CS), de forma paralela a la asistencia sanitaria, y de realizar las pruebas necesarias en relación con la detección de la infección por VIH.
- Criterios de Inclusión/Exclusión
- Pacientes entre 18-65 años. Firma del Consentimiento Informado (*).
- No haber participado previamente en el estudio DRIVE 01.

- Se les entregaba un autocuestionario de RE&IC (6 preguntas RE y 15 sobre IC).
- Y según el resultado se ofertaba la prueba de infección por VIH.

Esquema:



(*) Se entregó un consentimiento informado por escrito, diseñado para el estudio, que debía ser firmado por todos los participantes en el estudio o en caso necesario su representante legal (ver Anexo).

(**) Se utilizó la prueba rápida para VIH, INSTI®. Se trata de una prueba de ELISA de 3ª generación de fácil realización e interpretación, se realiza en sangre, suero y plasma, los resultados están en menos de 1

minuto y tiene una Sensibilidad 99,6% (98,9-99,9%) y una Especificidad del 99,3% (98,9-99,5%²⁰).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ensayos e Investigación Clínica del Hospital Ramón y Cajal y por el Comité Central de Evaluación de Atención Primaria de Madrid.

La tabla 5 muestra las diferencias en la sensibilidad entre las cinco pruebas rápidas habitualmente utilizadas:

TABLA 5. Diferencias en la sensibilidad entre cinco pruebas rápidas de VIH en 200 pacientes infectados, combinando los resultados de sangre completa (punción digital), y si ésta fue negativa, en suero. (Pavie J. y cols, 2010²⁰).					
	ORAQUICK FSB	VIKIA FSB	DETERMINE FSB	INSTI FSB	DETERMINE 4G FSB
Test (+) en suero	6/11	3/3	10/10	1/2	7/7
Sensibilidad global en suero % (IC 95%)	97,5% (94,2-98,9)	100% (98,1-100)	100% (98,1-100)	99,6% (98,9-99,9)	100% (98-100)
P valor	0,04	0,25	0,004	1	0,02

La realización e interpretación de los resultados de la prueba rápida VIH-1/VIH-2 INSTI se muestra a continuación (con permiso de la Dra. Gómez Ayerbe):

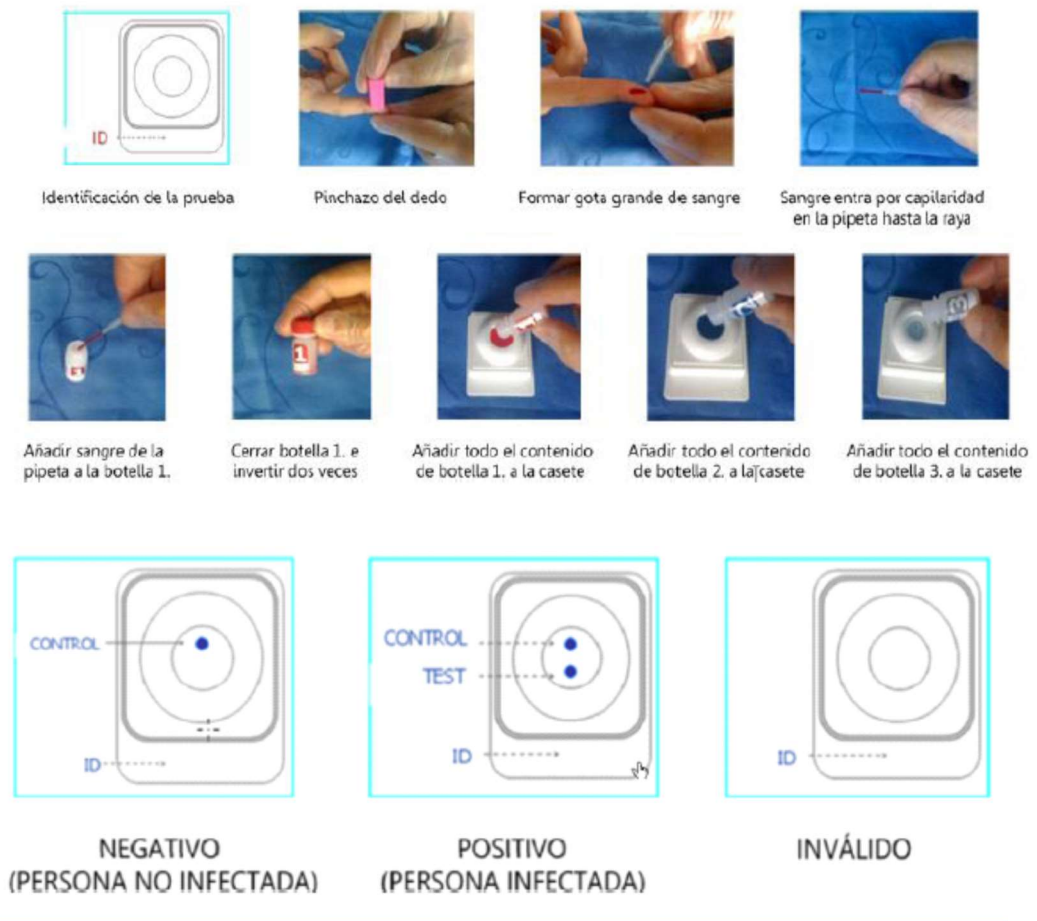


Fig 9. Imagen obtenida de la ficha técnica del producto (<http://kabla.mx/hiv/prueba-vih-insti.html>)

El Ministerio de Sanidad y Política Social tiene publicada una guía sobre la indicación y realización de la prueba rápida de VIH (PR-VIH)¹⁰⁰.

En el caso de que la prueba resultara positiva o dudosa, o el paciente presentara datos de primoinfección por VIH, la enfermera informaba al paciente y lo remitía a la consulta de Enfermedades Infecciosas (Unidad del Hospital Universitario Ramón y Cajal, informándole que sería valorado en las siguientes 24-48 horas por personal médico y de enfermería y se confirmaría el diagnóstico mediante el protocolo habitual, una prueba de EIA ® convencional y el Western Blott (WB). Además, se realizaba educación y consejo sobre las medidas higiénicas y preventivas, junto con el comienzo de su cascada de cuidados y seguimiento.

- *Coste económico estimado de la realización del cuestionario y la prueba rápida*

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

1. El coste unitario de la prueba de VIH que se calcularía como la suma del coste de la PR VIH 3ª generación INSTI® utilizada en nuestro estudio o el coste de la prueba de ELISA 4ª generación (Architect® HIV Ag/Ab de Abbott, en el Hospital Ramón y Cajal) que se utiliza en el diagnóstico habitual en el sistema sanitario, y el coste unitario de los recursos sanitarios para realizar la prueba de VIH (enfermería) para: la realización de la PR-VIH, interpretación del resultado, extracción de muestra de sangre para la prueba de ELISA clásica, además del técnico de laboratorio para realizar el ELISA y el material para la extracción de sangre, que se muestra a continuación (Fig 10).

Fig 10. Material necesario para la extracción de sangre.



2. El coste unitario de los recursos sanitarios para la realización del Cuestionario: Papel y tiempo de enfermería para explicar las preguntas a los pacientes e interpretar el resultado.
3. En los casos que resultaran positivos se incluiría coste del 2º ELISA y el de la realización del Western Blott.

TABLA 6. Costes estimados del estudio DRIVE 01 frente a los costes estimados del Sistema Sanitario (SS). Período 2012-2013.

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

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

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

*** Sueldo medio de personal sanitario (no facultativo) en el laboratorio de Microbiología del Hospital Ramón y Cajal: 20,38€/hora (2012). Se realizan 80 ELISA en 8 horas (10 pruebas/hora).

Resultado de $20,38/10 = 2,038$ € por cada prueba ELISA, contando el gasto del personal.

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

***** Paquete 500 folios = 3,5€.

Los costes unitarios fueron los siguientes:

- Prueba de VIH: 8,35€ en el estudio DRIVE y 7,55-8,05€ en el SS
- Realizar el cuestionario RE&IC: 0,35€ en el estudio DRIVE y 0,45€ en el SS. (PR&IC: Prueba Rápida e Indicadores Clínicos).
- Coste de confirmación (SS): 6,60€ + 33€ (WB VIH-1) = 39,60€

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

Se calculó el coste global o presupuesto completo de toda la población a la que se realiza la prueba (suma de los costes de todos los pacientes que participaron en el estudio) y el coste para obtener un NDHIV (ratio coste total/número de pacientes positivos). Además, se estimó el número de pacientes que permanecerían con infección oculta en cada uno de los escenarios de análisis. Para este análisis asumimos que en los pacientes a los que no se realiza cribado, la tasa de nuevos diagnósticos sería la misma que la del estudio DRIVE 01 y la tasa de nuevos diagnósticos de infección por VIH en los pacientes con cuestionario negativo también¹⁰¹.

- Los antecedentes de salud del grupo de población estudiado, reflejada por el número de visitas al Centro:

- Las visitas previas a un centro sanitario en los dos últimos años. (Sí/No) ¿Cuál? (CS, urgencias, médico del trabajo, especialista) y haberse realizado la prueba de VIH en los últimos dos años (Sí/No).

- *La descripción de las tasas de cobertura, resultados del cuestionario y de la prueba de VIH en la población estudiada:*

- Cobertura de cribado (nº de pacientes cribados por cuestionario dividido por nº de pacientes atendidos).
- Número de cuestionarios positivos.
- La tasa de pacientes con nuevo diagnóstico de VIH respecto a la población a la que se realiza el precibado con cuestionario RE&IC y respecto a la que se realiza la PR-VIH en %.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Aplicación de tres herramientas validadas para seleccionar la población de riesgo de infección de VIH que es necesario cribar, comparando su poder predictivo y la repercusión económica del proceso.

Se han revisado en las bases de datos MEDLine y PubMed las publicaciones sobre las herramientas utilizadas para dirigir el cribado de VIH. Hemos seleccionado aquellas en las que se ha realizado una validación y han sido aplicadas en los últimos años: La escala de riesgo DENVER y una lista de indicadores clínicos, seleccionada del estudio HIDES.

Para realizar la comparación se aplicaron las tres herramientas a la base de datos generada en el estudio DRIVE 01. En el estudio DRIVE 01 se realizó una estrategia de cribado rutinaria en 2 unidades asistenciales, el Servicio de Urgencias y el CS García Noblejas, ambas dependientes del Hospital Ramón y Cajal. Se incluyeron en el análisis final una muestra de 5.329 pacientes a los que se les había realizado un cuestionario de riesgo de infección por VIH de RE&IC, e independientemente del resultado, se ofreció la realización de una prueba rápida para VIH, estrategia de cribado rutinario o universal.

De la base de datos generada en el estudio DRIVE 01, se estimó la población a la que habría que realizar una prueba de cribado de VIH según utilizáramos cada una de las tres herramientas descritas previamente. Se

consideró población de riesgo y que habría que realizar la PR-VIH, si el cuestionario de RE&IC era positivo, si la puntuación de la escala de DENVER era mayor de 30 y si al menos había un criterio de la lista de indicadores clínicos del HIDES-I que se habían recogido en el cuestionario.

Los valores asignados a las variables de la escala de Denver se pueden ver a continuación (Tabla 7).

TABLA 7. Escala de puntuación de DENVER para Riesgo de Infección por VIH

Características	Puntos
- Edad: Distintos tramos de edad (años)	
• De 26 a 32 ó de 47 a 54:	+ 10
• De 33 a 46:	+ 12
• De 22 a 25 ó de 55 a 60:	+ 4
• Menor de 22 ó mayor de 60:	0
- Género:	
• Mujer:	0
• Hombre:	+ 21
- Raza	
• Hispanos:	+3
• Negros	+9
• Resto de razas	0
- Práctica sexual:	
• Con hombres:	+ 22
• Sexo vaginal	- 10
• Reconocer sexo anal	+ 8
- Inyección drogas ilícitas	+ 9
- Tener una prueba de VIH en el pasado	- 4

También se comparó la precisión de cada herramienta para predecir la infección por VIH mediante el cálculo de la Sen, Esp, el VPP y el VPN de cada una de ellas, con respecto a la realización de Cribado Universal en el estudio DRIVE¹⁰².

Perspectiva y análisis de coste

- **Estudio DRIVE 02**

Al estar ampliamente definido el coste efectividad del cribado rutinario en el ámbito sanitario²⁹, decidimos realizar un análisis de costes comparando sólo las diferentes estrategias y no el coste por año de vida ganado. El estudio se realizó dentro del sistema público de salud, usando el coste directo medido en Euros, año 2012, dado que el principal objetivo era comparar distintas estrategias de cribado. En un sistema de salud donde las determinaciones de VIH se encuentran completamente cubiertas.

Para calcular la relación coste – eficacia de un **cribado universal** dentro del estudio DRIVE, se incluyeron en el numerador los costes de la prueba rápida de VIH de todos los pacientes, previamente admitidos en el estudio DRIVE, así como los costes de los tests de confirmación de los nuevos casos de VIH detectados, y en el denominador, se incluyeron todos los casos de NDVIH detectados en el estudio DRIVE.

Para calcular la relación coste-eficacia dentro del estudio DRIVE de un **cribado dirigido** mediante el cuestionario de VIH **RE&IC**, se imputaron los costes de realizar el cuestionario de VIH RE&IC a todos los pacientes incluidos en el estudio DRIVE y la realización del test de VIH solamente a aquellos pacientes que tuvieron un cuestionario VIH ER&IC positivo, además de la prueba de confirmación de los NDVIH, y en el denominador, se incluyeron todos los NDVIH detectados en el estudio DRIVE02.

- **Comparación del Coste-eficacia de las tres herramientas**

Se compararon las tres herramientas descritas, cuestionario de riesgo de VIH RE&IC, escala de DENVER y el listado de indicadores clínicos de HIDES I, aplicando para estas dos últimas herramientas los mismos criterios de costes que los utilizados para el cuestionario de VIH RE&IC.

Estudio Estadístico.

Para la descripción de los datos se utilizó media y desviación típica o mediana y recorrido intercuartílico para las variables continuas. La frecuencia absoluta y relativa se utilizará para describir las variables categóricas. Los intervalos de confianza serán calculados al 95%. Se utilizarán los paquetes estadísticos SPSS 17 y Stata 11.1. %.

Para el cálculo del valor predictivo de las tres herramientas se calcularon la sensibilidad (Sen), la especificidad (Sp), el valor predictivo positivo (VPP), el valor predictivo negativo (VPN).

Para los análisis estadísticos de los datos, se requirió el apoyo de la Unidad de apoyo Clínico a la investigación de Estadística del Hospital Ramón y Cajal. Se utilizarán los paquetes estadísticos SPSS 17 y Stata 11.1 y los programas (SPSS 18.0; SPSS Inc, Chicago, IL, EE.UU.) y STATA software 14.0 (Stata Corp-LP, College Station, TX, EE.UU.).

Medios y recursos disponibles

Gran parte de la infraestructura generada y creada para la realización del estudio DRIVE 01, ha servido para la realización del estudio DRIVE 02, Cuestionario validado de RE&IC, pruebas rápidas para la realización dentro del estudio DRIVE y base de datos del estudio DRIVE 01 en la WEB, que se ha podido adaptar para realizar el estudio DRIVE 02.

Este estudio fue financiado mediante dos becas: por el “Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)” (Plan Estatal de I+D+i 2013-2016), beca: PI12-00995 y por el “Ministerio de Sanidad, Seguridad Social e Igualdad”,

código de proyecto: EC11-144. Ambos cofinanciados por el European Development Regional Fund “Away to achieve Europe” (ERDF), parcialmente financiado por el proyecto del RD12/0017/0017, como parte del Plan Nacional R+D+I y, por último, cofinanciado por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

Equipo de investigadores y colaboradores del Cribado:

Composición del estudio DRIVE. Comité organizador: María Jesús Pérez Elías, María Martínez-Colubi, y Cristina Gomez Ayerbe. Trabajo de campo y manejo de datos: Rafael Barea, Lidia Polo, Gema Robledillo, Carlos Reverte Asuero. Estadístico: Alfonso Muriel.

Inclusión de la población, Manejo de los pacientes VIH positivos:

Grupo de trabajo de Atención Primaria García Noblejas.

Grupo de trabajo del Hospital Ramón y Cajal.

Gestión Avanzada de Tecnologías, Grupo de trabajo: Fernando Cerezal, José David Allona, Fernando Allona. Diseño de software y Support.

RESULTADOS

RESULTADOS

Estudio DRIVE 02

Entre el 17 de diciembre de 2013 y el 17 de enero de 2014, los dos meses en que se realizó el estudio DRIVE 02, se estimó que la población total atendida en el CS fue de 1.866 pacientes y, de ellos, la población total incluida en el estudio, que firmaron el consentimiento informado y a los que se realizó cuestionario RE&IC, fue de 501 (26,8%) pacientes.

Las características demográficas de la población, el nivel de estudios, el resultado del cuestionario RE&IC de VIH y de las pruebas de VIH realizadas y su resultado, se describen en la Tabla 8. De la población total incluida en el estudio (n=501), el 38% fueron hombres, el 15% de origen hispano y el porcentaje de nivel de educación medio/alto fue del 71%.

TABLA 8. Características demográficas de la población estudiada, nivel de educación, resultados del Cuestionario RE&IC positivo y de la Prueba Rápida de VIH, según la población considerada.

Características de la población	Población total cribada N= 501 (100%)	Población con RE&IC positivo N= 275 (55%)	Población con PR-VIH N= 355 (71%)
Género: Mujer (%)	62%	55%	59%
Origen: España (%)	85%	81%	81%
Edad: Años (mediana RIQ)	44 (22-64)	42 (32-51)	42 (31-51)
Nivel de educación: Medio-alto (%)	71%	66.5%	67%
Cuestionario de RE&IC de VIH Positivo (%)	55%	100%	77%
NDVIH Positivos (nº)	1	1	1

PR-VIH: Prueba Rápida de VIH. RE&IC: **R**iesgo de **E**xposición e **I**ndicadores **C**línicos. NDVIH: Nuevos Diagnósticos de Infección por VIH.

La cobertura del cribado de riesgo de infección por VIH se calculó mediante la ratio de participantes a los que se les realizó el Cuestionario de RE&IC/número de atendidos y fue del 27%. De ellos, a 355 se les realizó PR-VIH y solo en uno dicha prueba fue positiva y se confirmó. La tasa de NDVIH fue del 1,99‰ (CI 95%, 0,4‰-11,2‰), considerando toda la población evaluada, 501, y del 2,8‰ (CI 0,5‰-15,8‰), si solo consideramos los 355 participantes a los que se les realizó la prueba.

TABLA 9. Resultados principales del Cribado DRIVE 02 en el CS

Población total cribada en el estudio DRIVE 02. N=501	
Duración del estudio (meses)	2
Población total atendida (P) en el CS	1.866
Cobertura de cribado	27%
Población con cuestionario positivo	275
Población con PR-VIH	355
Nº de NDVIH	1
Tasa de NDVIH / Población evaluada (‰)	2 ‰
Tasa de NDVIH/ Población cribada (‰)	3 ‰
Tasa de NDVIH/Población con cuestionario (+)	3,6 ‰

P: Población. NDVIH: Nuevos diagnósticos de VIH.

Los participantes que realizaron el Cuestionario RE&IC, con resultado (+), a los que se les realizó la PR-VIH fueron 275. De los 225 participantes con Cuestionario RE&IC (-), 80 quisieron realizarse la PR-VIH a pesar de haberles explicado que su riesgo era prácticamente nulo y 145 quedaron satisfechos con el resultado del cuestionario y no solicitaron realizarse la prueba.

TABLA 10: Resultados de la realización del Cuestionario RE&IC.

Resultado del Cuestionario RE&IC (N= 501)		
Resultado	N	% del Total
Positivo	275	55
Negativos que solicitaron PR-VIH	80	16
Negativos que no solicitaron PR-VIH	146	29

Las razones para solicitar la realización de una PR-VIH, a pesar de tener un cuestionario de RE&IC sin riesgo de infección se reflejan en la tabla 11.

TABLA 11: Razones para solicitar la realización de una Prueba Rápida de VIH con cuestionario RE&IC negativo.

	N=80
Tener mas seguridad de no estar infectados por VIH	(50%)
No tener riesgo personal, pero dudar de su pareja sexual	(20%)
Colaborar con el Sistema de Salud	(10%)
Haber podido tener una posible exposición ocupacional	(7,5%)
Posible riesgo por exposición sexual	(6%)
Haber estado cerca de algún paciente infectado por VIH	(4%)
Experimentar como es la PR-VIH	(2,5%)

Utilizando los costes calculados en el estudio DRIVE 01 estimamos que el coste global del programa sería: - 14.968€, si se criban el 100% de las personas incluidas en el estudio, - 10.640€ si se criba el 71% (participantes con cuestionario de RE&IC positivo y aquellos que solicitan hacerse la prueba con cuestionario RE&IC negativo) y de - 8.157€ si se criba el 55%, sólo a los pacientes con cuestionario RE&IC positivo.

El coste por nuevo diagnóstico aplicando una estrategia de cribado rutinario fue de 4.047€ (100%), bajó a 2.423€ aplicando el cribado dirigido

por el cuestionario RE&IC (ahorro de 1.624€ por NDIVIH (55%) y de 3.063€ en caso de NDIVIH con estrategia de cribado, con cuestionario RE&IC positivo mas el coste de los que tenían RE&IC negativo, pero que quisieron hacerse la prueba (71%). Lo que supondría un ahorro de 984€ por NDIVIH (71%).

Se preguntó sobre las consultas médicas o enfermedades que habían tenido los pacientes en los dos años anteriores al estudio. El 97,4% de los pacientes confirmó que tuvieron algún contacto previo con el sistema sanitario, la mayoría con el CS, el 94%, y sólo el 10% se habían hecho la prueba de VIH.

Comparación de los tres métodos de selección de pacientes para realizar el cribado de infección por VIH

Para comparar la precisión de los tres métodos en la selección de pacientes para realizar el cribado de infección por VIH, el cuestionario de RE&CI, la escala de DENVER de riesgo de VIH y la Lista de HIDES, hemos utilizado la base de datos del estudio DRIVE 01. En ella, a las 5.329 personas que acudieron al sistema sanitario en el período del estudio y aceptaron entrar en el estudio, se les realizaron de forma rutinaria los cuestionarios RE&IC de VIH sus correspondientes pruebas rápidas. A 3.694 (69,3%) personas se les incluyó en el CS. Las características básicas de la población atendida fueron: 49,6% mujeres, con una media de 39 años de edad (28-47 años) rango intercuartílico, 74,9% Hispanos, 20,1% latinoamericanos y 2,5% de Europa del Este. Características similares se observaron en la población de la urgencia del Hospital y el Centro de Salud, en relación con el sexo, edad y lugar de nacimiento. Tabla 12.

La proporción de población que tuvo un Cuestionario RE&IC (+) fue de 51,2%. En la escala DENVER, la proporción de pacientes con puntuación mayor de 30, fue de 39,7% y un 26,7% tuvieron al menos una de las 14 condiciones indicadoras de infección por VIH, de la escala HIDES-I.

TABLA 12. Variables demográficas y resultados del Cuestionario RE&IC de VIH, de la población incluida en el estudio DRIVE 01 global y según la localización.

Población	Total	Urgencias del Hospital	Atención Primaria (Centro de Salud)
Número	5.329	1.635 (30,7%)	3.694 (69,3%)
Sexo. Mujer, nº (%)	2.684 (50,36)	891 (54,5)	1.793 (48,5)
Media Edad de (RIQ)	37 (28-47)	37 (28-47)	38 (28-48)
Origen, nº (%):			
• Español	3.995 (74,92)	1.257 (76,7)	2.736 (74)
• Hispano	1.073 (20,12)	259 (15,8)	814 (22,1)
• Europa del Este	135 (2,53)	56 (3,4)	79 (2,1)
• Otros	129 (2,42)	67 (4,2)	62 (1,8)
VIH RE&IC: Resultados con Cuestionario positivo, n (%)	2.728 (51,2)	906 (55,41)	1.823 (49,35)
RIQ: Rango Intercuartílico RE&IC: Cuestionario de Riesgo de Exposición e Indicadores Clínicos			

La Sen fue del 100% para el Cuestionario RE&IC, del 72,7% para la escala de DENVER y del 91% para el listado adaptado de condiciones indicadoras del HIDES I, mientras que Esp fue del 49%, 60,41% y 74,4%, el VPP del 0,8%, 0,76% y 1,4% y VPN del 100%, 99,8% y 99,9% respectivamente.

El número de pruebas evitadas con cada herramienta fue de: 2.601, 3.212 y 3.948 respectivamente (RE&IC, DENVER y HIDES).

El número de pruebas necesarias (NPN) para obtener un resultado positivo fue de 242 con el diagnóstico rutinario o universal realizado en el DRIVE 01, de 124 si utilizamos el Cuestionario RE&IC para seleccionar a los pacientes que deben realizarse una prueba rápida, de 132 si se utiliza la escala de riesgo de VIH de DENVER y por último de 69 si se aplica la lista HIDES adaptada en el DRIVE 01.

En la tabla 13 se muestra el número estimado de pacientes con infección por VIH que cada estrategia hubiera dejado de diagnosticar (MIVIH) y el número de nuevos diagnósticos (NDIVIH), siendo la peor

situación para la escala de DENVER, 6 (27%) pacientes se dejarían de diagnosticar y la mejor para el Cuestionario RE&IC que diagnosticaría todos, no dejaría ninguno (0%). En una situación intermedia está la lista de condiciones indicadoras HIDES, que dejaría dos pacientes sin diagnosticar (9%). Es decir, las tres estrategias evitaban pruebas de VIH, pero sólo el cuestionario RE&IC capturaba todos los sujetos infectados por VIH, detectados por la estrategia rutinaria.

TABLA 13. Precisión y eficiencia comparativas del cuestionario VIH RE&IC, la escala DENVER y los 14 indicadores clínicos de la escala HIDES						
	Sen	Esp	VPP	VPN	NDVIH/ MIVIH	Nº de pruebas evitadas
No dirigido estratégicamente					22/0	0
Cuestionario VIH RE&IC	100% (84.6%-100%)	49% (47.7%-50.4%)	0,80% (0.50%-1.2%)	100% (99.9-100%)	22/0	2.601
Escla DENVER (Score >30)	72.7% (54.1%-91.3%)	60.41 (59.1%-61.7%)	0.76% (0.39%-1.1%)	99.8% (99.66%-99.96%)	16/6	3.212
14 Indicadores Clínicos de la escala HIDES	91% (70.8%-98.9%)	74.4% (73.2%-75.6%)	1.4% (0.88%-2.2%)	99.9% (99.8%-100%)	20/2	3.948

Sen: Sensibilidad, Esp: Especificidad.

VPP: Valor Predictivo Positivo, VPN: Valor Predictivo Negativo.

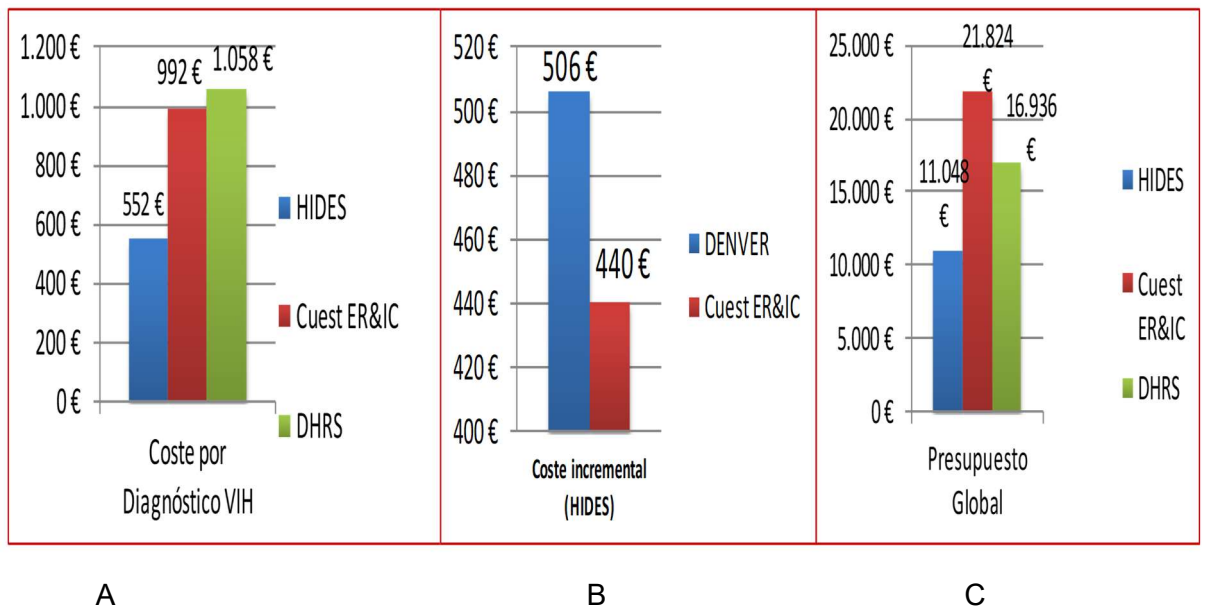
NDVIH: Nuevos Diagnósticos de VIH, MIVIH: Casos perdidos, no diagnosticados de VIH.

Análisis de costes

Con la estrategia rutinaria de DRIVE 01 se detectaron 22 casos (0,41%) de NDVIH. Utilizando los costes calculados en el estudio de VIH, los presupuestos globales del programa, fueron de: 21.824€, si se utilizara para seleccionar a los pacientes y realizar el cribado el Cuestionario RE&IC, de 16.936€ si se utilizara la escala de DENVER, y de 11.048€ si se utilizara el listado HIDES. El coste por nuevo diagnóstico de VIH fue de 552€ aplicando el listado HIDES, 992€ para el cuestionario RE&IC y de 1.058€ para la escala de DENVER (Fig 11). El coste incremental por NDVIH, con respecto a la estrategia mas económica, la lista de HIDES,

fue de 440 para el cuestionario RE&IC, y de 506€ para la escala de Denver. Para obtener 2 NDVIH más el programa DRIVE gastó 10.766€ más que la lista de HIDES, o lo que es lo mismo esos 2 NDVIH costarían 5.388€ cada uno.

Fig.11. A: Comparación del coste por diagnóstico de VIH en las tres herramientas de cribado utilizadas. B: Coste incremental de la escala DENVER y cuestionario RE&IC, respecto HIDES y C: Presupuesto Global de los tres Programas.



DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

La necesidad de colaborar con el control de la epidemia por VIH nos ha motivado a diseñar nuestro trabajo. Nuestro objetivo de aplicar y evaluar un cuestionario para detectar el riesgo de exposición a la infección del VIH, incluyendo indicadores clínicos, condicionantes clínicos, ha pretendido, en una población de baja incidencia de infección, seleccionar los pacientes que debían ser cribados para detectar la infección oculta por VIH en un CS planificando el estudio DRIVE 02.

Las características demográficas de la población y su nivel de estudios fueron similares a las mostradas en el estudio DRIVE 01, dado que la población objeto de estudio correspondía a la misma zona norte de la Comunidad de Madrid, donde se realizó el primer estudio, aunque con pacientes diferentes, siguiendo los criterios de exclusión-inclusión. El porcentaje de mujeres dentro del estudio fue mayor que el de hombres y, en cuanto al país de origen de los participantes, más del 80% eran españoles. La población refleja la situación actual de baja prevalencia de infección por VIH en muchas de las zonas de Madrid¹⁰³, pero en la que podemos comprobar que la tasa de NDVIH, es similar a la encontrada en el DRIVE 01 y un primer estudio realizado en nuestra Comunidad (estudio DRIVE01⁶⁵ y Moreno S, et al ⁶⁶).

Tal como se muestra en los resultados la aplicación del cuestionario RE&IC durante dos meses, en 501 pacientes, validó los resultados del estudio DRIVE 01, con un valor predictivo negativo para detectar la infección por VIH del 100%. De manera que, todos los pacientes con infección por VIH confirmada habían tenido un cuestionario positivo y en ningún paciente con cuestionario negativo las pruebas de laboratorio fueron positivas. Es decir, que en los ochenta pacientes con cuestionario negativo que quisieron hacerse la prueba de infección por HIV, en ninguno fue positiva.

La cobertura de cribado de riesgo de infección por VIH que se consiguió tras la aportación de recursos, colaboradores de cribado y pruebas rápidas en el período de tiempo del estudio, resultó del 27%, en

relación con la población total atendida en el CS. Esto contrasta con el cribado de VIH previo que los participantes en el estudio refirieron en el cuestionario de sólo el 10%. En general, varios estudios en nuestro país, como el de Cayuelas-Redondo L¹⁰⁴, corroboran las bajas tasas de cribado en Atención Primaria, en tres centros de salud, ante pacientes que presentaban determinados indicadores, como nuevos diagnósticos de herpes zoster, eccema seborreico, síndrome mononucleósico y leucopenia.

Nuestro estudio se llevó a cabo en una consulta y, además, los participantes debían cumplir los requisitos de inclusión. La población a la que se le practicó la prueba rápida de VIH fue del 70,9 % (de 501), con una tasa de nuevos diagnósticos de VIH del 3,6 ‰, cuando se consideró solamente la población que tuvo cuestionario positivo (55%), lo que supone buenos resultados en la detección de la infección de VIH, en personas que desconocían su situación.

Los participantes con cuestionario negativo que pidieron hacerse la prueba de VIH adujeron varias razones, entre ellas destaca la de estar seguros de no padecer la infección y la dudar del estado de salud de su pareja, creemos que independientemente de las guías, o lo que una herramienta para ayudar a seleccionar a los pacientes a los que hay que realizar el cribado de la infección por VIH diga, debe prevalecer el deseo del paciente por conocer su estado serológico. El número significativo de pacientes que optaron por realizarse la prueba a pesar del bajo/nulo riesgo detectado en el cuestionario argumenta a favor de la predisposición positiva de la población a ser examinada para VIH y va en contra del supuesto rechazo que la prueba despierta en la población general.

En cuanto a la frecuentación del CS, nuestros resultados son similares a lo publicado por Sabin CA et al.⁷³, en el que se demuestra el aumento del número de visitas al Centro Sanitario (media de 4,5 visitas anuales, rango 0-39) en los participantes con diagnóstico tardío de infección por VIH y por tanto la pérdida de oportunidades para realizar el diagnóstico más precoz de la infección por VIH, también observada en otros estudios⁸². La mayoría de nuestros participantes atendidos en el

estudio, 470 de 501 (el 93,8%), habían visitado un Centro Sanitario en los dos años previos al estudio por algún motivo de salud, con una media de 8,41 visitas en ese período (rango 1-60), lo que concuerda también con lo publicado en la literatura por otros autores⁶³ y solamente un bajo porcentaje se habían realizado la prueba VIH previamente (10%). Esto nos da una idea de la gran aceptabilidad de la realización de la prueba cuando se oferta de manera intensiva y por profesionales habituados. Otros estudios españoles también han observado altas tasas de aceptabilidad. En el estudio prospectivo de Chocarro Martínez A, et al¹⁰⁵, que explora la promoción rutinaria voluntaria del cribado en Atención Primaria y que se llevó a cabo en cuatro centros de salud, en los que se impartió a los médicos un seminario sobre diagnóstico tardío de VIH, se realizaron unas encuestas sobre exposiciones de riesgo de infección por VIH (1.083 encuestas válidas). El 98% de los pacientes aceptó ese cribado. Así mismo, en el trabajo de Puentes Torres RC, et al¹⁰⁶, la aceptabilidad de la prueba para VIH fue del 93,1% (de 3.314 pacientes) de los que el 56,9% no se la habían realizado previamente por creer que no tenían riesgo y el 34,8% porque no se lo habían propuesto sus médicos. De hecho, cuando los médicos de Atención Primaria proponen la prueba de VIH sistemáticamente a los pacientes que se les va a realizar alguna analítica por cualquier razón, es bien aceptada y aumenta claramente el número de determinaciones, como lo demuestra Martín Cabo R, et al¹⁰⁷.

Como era de esperar, al calcular los costes económicos tras la implantación del cuestionario RE&IC, se constató que el coste global del programa era mayor cuando se cribaba el 100% de los participantes (14.968€), y bajó casi a la mitad cuando se dirigió sólo a la población de riesgo, el 55% (8.157€). Por tanto, el coste por nuevo diagnóstico de infección por VIH, en un cribado rutinario fue casi el doble del que se obtuvo cuando se aplicó una estrategia de cribado dirigido (4.047€ frente a 2.423€), con el consiguiente ahorro económico. Teniendo en cuenta el valor predictivo negativo del cuestionario RE&IC, éste se mostró como una herramienta valiosa en la detección de la infección por VIH y de fácil

aplicación en Atención Primaria, que facilitó el cribado y ahorró costes. Otros autores, como Haukoos JS, et al¹⁰⁸, también han apreciado que cuando la preselección del cribado se hace de forma intensiva y dirigida se ahorran costes y puede ser igual de eficiente que una oferta universal, pasando de 9,93 dólares a 7,84 dólares por diagnóstico, con coste adicional si hay un nuevo diagnóstico. En el trabajo de Menacho I, et al¹⁰⁹, realizado en cuatro centros de Atención Primaria, se compararon dos grupos de pacientes, con indicadores clínicos de infección por VIH y sin indicadores clínicos, la aceptación fue mayor del 90% en ambos casos y el coste estimado por prueba de 6€, siendo en total mas barato cuando se seleccionaban los pacientes. La utilización de la escala de DENVER en la selección pacientes, cribado, para detectar posible infección por VIH también resultó mas barata que la realización de una prueba rutinaria universal (Haukoos⁹⁰).

En el estudio de Menacho I, et al¹⁰⁹, realizado en Atención Primaria, en el que utilizan como estrategia de cribado también algunos indicadores clínicos (zóster, eccema seborreico, trombocitopenia...), el diagnóstico de un nuevo caso de VIH por cribado universal sería de 2.000€. Sin embargo, en este estudio tuvieron en cuenta solamente los gastos directos de la prueba rápida y no los derivados colaterales de su realización, mientras que nosotros incluimos también el trabajo de enfermería y el traslado de muestras al laboratorio de análisis clínicos. Además, limitaron la prueba a participantes que se les iba a realizar una analítica de sangre por otro motivo, con lo que se perdieron oportunidades de diagnóstico (88%), lo que resulta en una situación no aceptable, especialmente en áreas de alta prevalencia de infección oculta como Madrid (0,35%)⁶⁴.

En vista de los buenos resultados obtenidos al aplicar el cuestionario RE&IC en el cribado de personas con infección por VIH, nos planteamos si aplicando otras herramientas validadas en la detección de dicha infección, aplicadas en otras poblaciones y publicados sus resultados en la literatura, tendríamos los mismos resultados de eficacia y cuál sería la repercusión económica de su aplicación, comparándola con la del cuestionario RE&IC.

Revisando la literatura médica, la aplicación de la escala de DENVER y el listado de indicadores clínicos de HIDES¹¹⁰, se han utilizado en Europa y EE.UU y han mostrado su eficacia en la detección de personas con riesgo de infección por VIH, tal como se ha comentado en los apartados previos. Por ello, decidimos aplicarlos en la misma población de personas que habíamos aplicado nuestra estrategia del cuestionario RE&IC.

Cuando se comparó la precisión de realizar el cribado con el RE&IC frente a la escala de DENVER y el listado de indicadores clínicos de HIDES, usando la base de datos del estudio DRIVE 01, se vió que la proporción de población que cada método seleccionaría para realizar el cribado sería diferente, mayor con el cuestionario 51%, intermedia con la escala de DENVER, 40% e inferior con el listado del HIDES 27%.

Cuando se analizó el VPN de las escalas, se comprobó que ese valor era alto en las tres, siendo el mayor el del cuestionario de RE&IC, 100%, ligeramente inferior el de la escala DENVER, 99,8%, y de 99,9% para el listado de HIDES. Aunque esos valores parezcan similares al 100% del RE&IC, cuando comparamos su valor predictivo positivo resultó que para la escala de DENVER solo se alcanzaba un valor de 0,76%, frente al 0,80% del RE&IC y de 1,4% para el listado de HIDES. Es decir, a las escalas de DENVER y HIDES se les escapaba algún enfermo con infección por VIH sin diagnosticar, correspondiendo la peor situación a la escala de DENVER, que dejó sin diagnóstico a seis personas de 16 nuevos diagnósticos de infección por VIH, y 2 de 20 en el caso de lista de HIDES. En nuestro caso, el cuestionario RE&IC no dejó ningún paciente sin diagnosticar, detectando los 22 nuevos casos de infección. Esa desfavorable situación de las escalas hace que su efectividad no sea la más desable, ya que las personas en las que no se ha detectado la infección oculta por VIH, sufrirán, en más o menos tiempo, la historia natural de la infección y habrán perdido la oportunidad de recibir un tratamiento adecuado, además de aumentar de forma importante el coste sanitario de su tratamiento (Martínez Colubi M⁶⁴ y Krentz HB⁷⁸).

Otro aspecto analizado fue el número de pruebas de laboratorio realizadas para obtener un resultado positivo de infección por VIH, resultando mayor para la escala de DENVER (132) y menor para la lista de HIDES (69), lo que conllevó un número mayor de pruebas evitadas, quedando el cuestionario RE&IC en situación intermedia (124). Es obvio que la necesidad de realizar un número mayor de pruebas de laboratorio supuso un mayor coste del programa, pero hay que tener en cuenta, que en el presupuesto global del programa con la aplicación del cuestionario RE&IC, se incluyeron los costes de aquellos participantes que, aún teniendo un RE&IC negativo, desearon realizase la prueba de VIH. Por tanto, tal como se especifica en el apartado de resultados, el listado de indicadores clínicos HIDES fue la que mejor posición obtuvo en cuanto a menor número de pruebas de laboratorio necesarias para detectar un caso de infección por VIH, originando menor gasto económico total. Pero como contrapartida inaceptable en nuestro escenario, dejó dos casos de infección por VIH sin diagnosticar, situación que no ocurrió cuando a la población objeto de estudio se le aplicó el cuestionario RE&IC. De manera que, aunque el programa de HIDES, en sí, resulte mas barato, si no logra detectar todos casos de infección por VIH, la amenaza de diagnóstico tardío continua, con diseminación de la epidemia, y los costes derivados del tratamiento de esos casos tardíos se incrementan, además de aumentar el riesgo de la enfermedad para la población. Creemos por tanto que los métodos de preselección de personas a cribar deben incluir tanto las posibles exposiciones de riesgo como las condiciones indicadoras.

Respecto al coste por NDVIH, se vió que la herramienta de cribado mas barata resultaba ser el listado de indicadores clínicos de HIDES (552€) y el mas caro la aplicación de la escala de DENVER (1.058€). El cuestionario RE&IC que nosotros proponemos, tuvo un coste incremental de 440€ por nuevo diagnóstico de VIH respecto al listado de HIDES, pero como contrapartida al ser capaz de detectar todos las personas con infección por VIH, le convierte en la mejor herramienta de las tres aplicadas y, a largo plazo, sería la mas rentable, ya que no se escaparía ningún paciente infectado, que como ya se ha comentado supone un

mayor gasto sanitario por su diagnóstico tardío. Otros estudios también han encontrado un menor coste económico, pero en su caso con una pérdida de casos¹⁰⁴.

Teniendo en cuenta que la detección precoz de la infección es nuestro objetivo primordial para tratar de contener la epidemia, en momento actual, la aplicación dirigida del cuestionario RE&IC a la población de riesgo parece la herramienta mas eficiente en la detección de la infección oculta por VIH.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Hemos detectado una baja cobertura de cribado de VIH en la práctica clínica habitual. Se realiza a menos del 10% de las personas que están en el rango de edad y acuden al Centro de Salud, a pesar de que el 55% de esa misma población refirió en nuestro estudio tener riesgo de exposición o, al menos, un indicador clínico de infección relacionado con el VIH.
2. La utilización de un programa de cribado que incluye un autocuestionario personal, específico y validado, junto con la realización de pruebas rápidas de detección de VIH en un Centro de Salud, resultó ser una estrategia de cribado dirigido de VIH muy útil, alcanzando unos niveles de cobertura significativa, en una población de muy baja tasa de cribado previa.
3. La aplicación de este método de cribado nos ha permitido detectar una prevalencia de infección oculta por VIH de 2 casos por mil personas. Esto sitúa a nuestra población en altamente coste-efectiva para realizar programas de cribado de infección por VIH.
4. Las personas con infección oculta por VIH que acuden al Centro de Salud tienen una amplia frecuentación en las diferentes localizaciones sanitarias, acudiendo, en general, más de una vez al año.
5. El cuestionario RE&IC obtuvo un valor predictivo negativo del 100%, confirmando los resultados de estudios previos.
6. Las pruebas del VIH tienen una amplia aceptación en la población, como refleja el hecho de que un tercio de los participantes sin

riesgo de VIH según el Cuestionario RE&IC, solicitaron voluntariamente realizarse las pruebas.

7. El coste económico de cribado dirigido fue inferior al que se hubiera originado con una estrategia de cribado rutinaria en un Centro de Salud, con una baja prevalencia de infección por VIH.
8. Aunque los tres métodos de preselección de pacientes para realizar la prueba de VIH evaluados en este estudio redujeron el número de pacientes a los que se les indicaba la prueba de VIH, sólo el Cuestionario RE&IC capturó todos los sujetos infectados.
9. El coste económico de las tres herramientas de cribado de infección por VIH tiene amplias variaciones. El coste estimado del programa fue menor para el listado de indicadores clínicos de HIDES, seguido del cuestionario RE&IC y del correspondiente a la escala de DENVER, que resultó ser el mas caro. Si consideramos el coste por nuevo diagnóstico de VIH, el menor fue también para el listado de indicadores clínicos de HIDES y el mayor para la escala de riesgo de VIH de DENVER. Sin embargo, las diferencias económicas entre las dos primeras herramientas (HIDES y RE&IC) no justifican la posibilidad de perder nuevos diagnósticos de infección por VIH con la HIDES.
10. A la luz de estos resultados, se propone como herramienta mas útil, la aplicación del cuestionario RE&IC como estrategia de cribado dirigido en la detección de la infección por VIH a nivel de Atención Primaria en un Centro de Salud.

ANEXO

- **FORMATO CONSENTIMIENTO INFORMADO**
- **CUESTIONARIO RE&IC**
- **LISTADO DE ENFERMEDADES HIDES ASOCIADAS CON LA PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR VIH**
- **ESCALA DE DENVER**

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

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

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

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

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

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

Se le pide que participe en este proyecto para conocer la utilidad del cribado universal del VIH frente al cribado dirigido en una población del área sanitaria Este de la Comunidad de Madrid. El cribado dirigido consiste en realizar el test del VIH a aquellos pacientes que son considerados de alto riesgo para esta infección tanto por sus prácticas sexuales como por la presencia de patologías relacionadas con esta enfermedad. Por el contrario, el cribado universal sería realizar el test del VIH a toda persona

que tenga contacto con el sistema sanitario de salud como se realizan otra serie de pruebas para la prevención y el diagnóstico precoz de diferentes patologías.

Se le hará pequeño pinchazo en la yema del dedo para obtener sangre y realizar el test rápido de VIH (Elisa) y un pequeño cuestionario con información sociodemográfica para determinar los factores de riesgo de infección de VIH. Usted tiene derecho de revocación del consentimiento y sus efectos, incluida la posibilidad de la destrucción o de la anonimización de la muestra y de que tales efectos no se extenderán a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hayan llevado a cabo.

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

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

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

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

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

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

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

Yo,

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

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

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

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Firma del Participante

Fecha

Firma del investigador que explicó el consentimiento informado Fecha

AUTOCUESTIONARIO: Este cuestionario es confidencial.

Si necesita ayuda y quiere que las enfermeras le ayuden a rellenarlo solicítelo

Al finalizarlo, entréguelo a su Doctor.

Marque con una x la casilla que corresponda. SÍ o NO

Fecha Prueba		Nivel de Estudios	Básicos Medios Superiores	Estudio	
Fecha Nacimiento		Sexo		País de Origen	
Cuestionario			Resultado Prueba	positivo/negativo	
				Sí	No
1. Ha tenido/Tiene relaciones sexuales en los últimos 30 años que hayan comportado algún riesgo para adquirir la infección por VIH/sida (una pareja no cerrada o múltiples parejas, sin uso de preservativo siempre).					
2. Ha tenido/tiene pareja con infección por VIH.					
3. Ha tenido/tiene relaciones homosexuales					
4. Le han transfundido sangre u otro producto derivado de la sangre alguna vez antes de 1985					
5. Ha utilizado/utiliza drogas ilícitas por vía intravenosa (inyectables)					
6. Cree que ha podido tener algún riesgo para adquirir la infección por VIH					
7. Ha tenido/tiene alguna de las siguientes enfermedades o síntomas? (si no los reconoce seguramente no los habrá tenido) Por favor, señale cuál:					
1. Infección de transmisión sexual (sífilis, Gonorrea, uretritis, herpes, condilomas...)					
2. Linfoma					
3. Cáncer o displasia anal/cervical (genital)					
4. Herpes Zóster					
5. Hepatitis B/C					
6. Cuadro de fiebre y ganglios (síndrome mononucleósido)					
7. Trombopenia/Linfopenia inexplicada (plaquetas o glóbulos blancos bajos)					
8. Dermatitis Seborréica (descamación y enrojecimiento facial)					
9. Fiebre no explicada					
10. Hongos, cándidas orales o vaginales de repetición sin toma de antibióticos					
11. Leucoplasia vellosa oral (lesiones blanquecinas en el lateral de la lengua)					
12. Diarrea prolongada (>3 meses) no explicada					
13. Pérdida de peso no explicada					
14. Tuberculosis					
15. Neumonía					
¿Se quiere realizar la prueba?					
¿Por qué?					
¿Ha acudido a algún centro sanitario en los dos últimos años?					
Redondea cuales (urgencias, médico de cabecera, especialistas, medico del trabajo...)					
○ Cuántas veces en los dos últimos años					
○ Se ha realizado el test de VIH en los dos últimos años					

RECOMENDACIONES HIDES. INDICADORES CLÍNICOS.

Recomendación FUERTE para realizar la prueba de VIH:

Based on CDC and WHO classification system. AETC National Resource Center.
HIV Classification: CDC and WHO Stage Systems.
<http://www.aidsetc.org/aidsetc?page=print&build=print&pf=http%3A%2F%2Fwww.aidsworld.org>

HIV in Europe. HIV Indicator Conditions.

Guidance for implementing HIV testing in adults in health care settings, 2011

Neoplasias:

- Cáncer cervical
- Linfoma No-Hodgkin
- Sarcoma de Kaposi

Infecciones bacterianas:

- Tuberculosis, pulmonar o extrapulmonar
- *Micobacteria avium* (MAC) o *Micobacteria kansasii*, diseminada o extrapulmonar.
- Otras especies de *Mycobacterias* diseminadas o no identificadas o extrapulmonar.
- Neumonía recurrente (dos o más episodios en 12 meses)
- Septicemia por *Salmonella*, recurrente

Infecciones Virales:

- Retinitis por Citomegalovirus
- Otras infecciones por Citomegalovirus (excepto en hígado, bazo y glándulas)
- Herpes simple, ulcera (s), más de un episodio al mes/ bronquitis /neumonitis.
- Leucoencefalopatía progressive multifocal

Infección por parásitos

- Toxoplasmosis cerebral
- Diarreas por *Cryptosporidiosis*, más de una al mes
- Isosporiasis, más de una al mes
- Leishmaniosis atípica diseminada
- Reactivación de *Tripanosomiasis Americana* (meningoencefalitis / myocarditis).

Infecciones por hongos:

- Neumonía por *Pneumocistis carinii*
- Candidiasis esofágica,
- Candidiasis, bronquial/ traqueal/ pulmonar
- *Criptococcosis*, extrapulmonar
- *Histoplasmosis*, diseminada/ extrapulmonar
- *Coccidioidomycosis*, diseminada/ extrapulmonar
- *Penicilliosis*, diseminada

**ENFERMEDADES ASOCIADAS A UNA PREVALENCIA DE VIH
NO DIAGNOSTICADA > al 0,1%**

Recomendación FUERTE para realizar la prueba de VIH:

http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DisForm.aspx?ID=757

1. Infecciones de transmisión sexual
2. Linfoma maligno
3. Cáncer/Displasia anal
4. Displasia cervical
5. Herpes Zóster
6. Hepatitis B o C (aguda o crónica)
7. Síndrome mononucleósico
8. Leucocitopenia /trombocitopenia idiopática durante más de 4 semanas
9. Dermatitis seborreica/ exantema
10. Enfermedad neumocócica invasiva
11. Fiebre sin causa aparente
12. Candidemia
13. Leishmaniosis visceral
14. Gestación (por las implicaciones para el feto)

Otras enfermedades en las que se considera probable que tengan una prevalencia de VIH no diagnosticado > 0,1%, en las que se debe OFRECER LA PRUEBA:

- Cáncer de pulmón primario
- Meningitis linfocítica
- Leucoplasia vellosa oral
- Psoriasis grave o atípica
- Síndrome de Guillain-Barré
- Mononeuritis
- Demencia subcortical
- Enfermedad del tipo de esclerosis múltiple
- Neuropatía periférica
- Pérdida de peso injustificada
- Linfadenopatía idiopática
- Candidiasis bucal idiopática
- Diarrea crónica idiopática
- Insuficiencia renal crónica idiopática
- Hepatitis A
- Neumonía adquirida en la comunidad
- Candidiasis

Situaciones donde no se identifica la presencia de infección por VIH, pero que pueden tener implicaciones adversas para el manejo clínico individual, a pesar de que la prevalencia estimada de VIH esté posiblemente por debajo del 0,1%:

Condiciones que requieren una terapia inmunosupresiva agresiva:

- Cáncer
- Trasplante
- Enfermedad autoinmune tratada con terapia inmunosupresiva
- Lesiones primarias cerebrales ocupantes de espacio
- Púrpura trombótica trombocitopénica idiopática

Listado de las Enfermedades indicadoras de SIDA, según la Clasificación CDC de 1993.

1. Candidiasis respiratoria, tráquea, bronquios o pulmones.
2. Candidiasis esofágica.
3. Cáncer cervical uterino invasivo.
4. Coccidiomicosis extrapulmonar.
5. Criptococosis extrapulmonar
6. Criptosporidiasis con diarrea de más de un mes de duración.
7. Infección por Citomegalovirus, de cualquier órgano distinto de hígado, bazo o ganglios.
8. Retinitis por Citomegalovirus.
9. Encefalopatía por VIH.
10. Infección por virus del Herpes simple con úlceras mucocutáneas de más de un mes de evolución o bronquitis, neumonitis o esofagitis.
11. Histoplasmosis extrapulmonar diseminada.
12. Isosporidiasis crónica (de más de un mes de duración).
13. Sarcoma de Kaposi en paciente menor de 30 años.
14. Linfoma de Burkitt o equivalente.
15. Linfoma inmunoblástico o equivalente.
16. Linfoma cerebral primario.
17. Infección diseminada de *Mycobacterium avium*, o *Kansasii*.
18. Tuberculosis pulmonar.
19. Tuberculosis extrapulmonar diseminada.
20. Infección por otras mycobacterias, diseminada o extrapulmonar.
21. Neumonía por *P. Carinii*.
22. Neumonía recurrente.
23. Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
24. Sepsis recurrente por especies de *Salmonella* no Typhi.
25. Toxoplasmosis cerebral.
26. Caquexia asociada al VIH.

Listado de algunas Enfermedades relacionadas con la infección por VIH

1. Candidiasis oral
2. Leucoplasia oral vellosa
3. Herpes simple recurrente
4. Dermatitis seborreica
5. Hipertrichosis y tricomegalia
6. Herpes Zóster diseminado
7. Candidiasis vulvovaginal persistente
8. Moluscum contagiosum
9. Condilomas
10. Enfermedad pélvica inflamatoria
11. Displasia cervical moderada o severa o carcinoma "in situ"
12. Neumonía bacteriana
13. Diarrea crónica
14. Disfagia. Odinofagia
15. Manifestaciones neurológicas
16. Neuropatía periférica

Escala de DENVER, tal como aparece en el trabajo de Haukoos JS et al. Am J Epidemiol 2012;175(8):838-846

Table 1. Patient Characteristics From the Derivation Cohort ($n = 92,635$) Used as Potential Predictor Variables During Multivariable Modeling, Denver, Colorado, 1996–2008

	Diagnosis of HIV						Missing Data	
	Yes ($n = 504$)			No ($n = 92,131$)			No.	%
	No.	%	Median (IQR)	No.	%	Median (IQR)		
Demographic factors[§]								
Age, years	32		26–38	27		22–35	0	0
Male gender	430	85		56,520	61		0	0
Race/ethnicity								
Black	119	24		22,620	25		0	0
Hispanic	129	26		26,652	29		0	0
White	241	48		38,928	42		0	0
Other [¶]	15	3		3,931	4		0	0
Sexual history								
Lifetime no. of partners	20		7–50	10		6–25	6,399	7
No. of partners in previous 4 months	2		1–4	1		1–2	124	0.1
No. of partners in previous month	0		0–1	0		0–1	133	0.1
Sexual orientation								
Male heterosexual	96	19		48,647	53		68	0.07
Female heterosexual	61	12		31,429	34		58	0.06
Male who has sex with males	137	27		2,540	3		66	0.7
Female who has sex with females	1	0		397	0		66	0.7
Male bisexual	195	39		5,098	6		168	0.2
Female bisexual	11	2		3,717	4		159	0.2
Sexual practices								
Insertive oral intercourse	342	68		49,592	54		0	0
Receptive oral intercourse	360	71		55,893	61		8	0.009
Insertive anal intercourse	218	43		8,637	9		0	0
Receptive anal intercourse	234	46		7,135	8		8	0.009
Vaginal intercourse	178	35		80,334	87		21	0.02
Condom use	331	66		52,295	57		149	0.2
Previous sexually transmitted infections								
Gonorrhea	160	32		18,352	20		0	0
Chlamydia	69	14		20,282	22		0	0
Herpes simplex	35	7		5,077	6		0	0
Syphilis	35	7		1,801	2		0	0
Genital warts	48	10		8,989	10		0	0
Symptoms								
Anal discharge	0	0		12	0		0	0
Anal lesion	0	0		9	0		37	0.04
Dysuria	96	19		15,417	17		0	0
Genital pruritus	63	13		14,491	16		0	0
Genital rash	44	9		4,237	5		0	0
Urethral discharge	124	25		24,745	27		0	0
Any genitourinary symptoms	208	41		39,489	43		37	
Other risk factors								
Injection drug use	59	12		5,035	6		95	0.1
Prostitution	41	8		2,822	3		93	0.1
Sex with prostitute	41	8		7,208	8		109	0.1
Sex with HIV-infected partner	111	22		1,931	2		112	0.1
Sex with injection drug-using partner	56	11		6,200	7		124	0.1
Past HIV testing	391	78		61,856	67		30	0.03

Abbreviations: HIV, human immunodeficiency virus; IQR, interquartile range.

[¶] American Indian or Alaska Native, Native Hawaiian, or non-Hawaiian Pacific Islander.

Variable	Score
Age (years)	
<22 or >60	0
22–25 or 55–60	+4
26–32 or 47–54	+10
33–46	+12
Sex	
Female	0
Male	+21
Race/ethnicity	
Black	+9
Hispanic	+3
Other [†]	0
White	0
Sexual practices	
Sex with a male	+22
Vaginal intercourse	–10
Receptive anal intercourse	+8
Other risks	
Injection drug use	+9
Past HIV test	–4

*The Denver HIV Risk Score ranges from –14 to +81 and a threshold of ≥ 30 was used in this study to define “high risk.”

[†]Represents American or Alaskan Native, Native Hawaiian, or non–Hawaiian Pacific Islander.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2015: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología / Centro Nacional de Epidemiología -ISCIII. Madrid; Nov 2016.
- ² Área de vigilancia de VIH y conductas de riesgo. Mortalidad por VIH y Sida en España, año 2014.Evolución 1981-2014. Centro Nacional de Epidemiología/ Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología - Plan Nacional sobre el Sida. Madrid; 2016.
- ³ Área de Vigilancia de VIH y Comportamiento de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y SIDA en España 2017: Sistema de información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y SIDA. Registro Nacional de casos de SIDA. D.G. de Salud Pública, Calidad e Innovación/Centro Nacional de Epidemiología – ISCIII. Madrid; Nov 2018.
- ⁴ Dirección General de Salud Pública. Subdirección de Epidemiología. Vigilancia de la infección por VIH/SIDA en la Comunidad de Madrid. Situación a 31 diciembre de 2015. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Volumen 22. Nº 8. Marzo 2017.
- ⁵ Morán Arribas M. Revista Multidisciplinar del SIDA. El diagnóstico precoz del VIH en la Comunidad de Madrid de aquí al 2020; vol 5, nº 12. Diciembre 2017.
- ⁶ Grupo de trabajo ONUSIDA. Informe sobre la epidemia mundial de SIDA, 2014.
- ⁷ World Health Organisation: Annual rate of newly diagnosed HIV infections in Europe more than doubled, December 2009. Available at: <http://www.euro.who.int/en/what-we-publish/information-for-the-media/sections/press-releases/2009/12/annual-rate-of-newly-diagnosed-hiv-infections-in-europe-more-than-doubled>. Accessed July 2012.
- ⁸ Pérez Elías MJ, Gómez Ayerbe C, Muriel A, et al. Prevalence of Hidden HIV Infection and Prior Sanitary Contact in the DRIVE Study of Voluntary Routine HIV Diagnosis. 14th European AIDS Conference. Bruselas. Octubre 16-19. 2013. A-589-0021-00382. Session PS8. Abstract: PS8/3. Category: Epidemiology.
- ⁹ Hsieh Y-H, Haukoos JS, Rothman RE. Validation of an Abbreviated Version of the Denver HIV Risk Score for Prediction of HIV Infection in an Urban Emergency Department. *Am J Emerg Med*. 2014;32:775-779.
- ¹⁰ Sullivan AK, Raben D, Reekie J, Rayment M, Mocroft A, et al. Feasibility and Effectiveness of Indicator Condition-Guided Testing for HIV: Results from HIDES I (HIV Indicator Diseases across Europe Study). *PLoS ONE* 2013;8 (1): e52845. doi:10.1371/journal.pone.0052845.
- ¹¹ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: HIV testing and diagnosis among adults—United States, 2001-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59 (47):1550-1555.

-
- ¹² World Health Organization. HIV/AIDS.
http://www.who.int/hiv/data/epi_core_july2015.png?ua=1
- ¹³ World Health Organization. HIV/AIDS.
<http://www.who.int/mediacenter/factsheets/fs360/en/>
- ¹⁴ Rizza SA, MacGowan RJ, Purcell DW, Branson BM, Temesgen Z. HIV Screening in the Health Care Setting: Status, Barriers, and Potential Solutions. *Mayo Clin Proc* 2012;87 (9):915-924.
- ¹⁵ Read THR, Hocking JS, Bradshaw CS, et al. Provision of rapid HIV tests within a health service and frequency of HIV testing among men who have sex with men: randomised controlled trial. *BMJ* 2013;347:f5086 doi: 10.1136/bmj.f5086.
- ¹⁶ Physician Barriers to Successful Implementation of US Preventive Services Task Force Routine HIV Testing Recommendations. Zheng MY, Suneja A, Chou AL, Arya M. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2014; 13(3): 200–205.
- ¹⁷ Sanchez TH, Sullivan PS, Rothman RE, et al. A Novel Approach to Realizing Routine HIV Screening and Enhancing Linkage to Care in the United States: Protocol of the FOCUS Program and Early Results. *JMIR Res Protoc*. 2014 Jul-Sep; 3(3): e39.
- ¹⁸ Kelen GD, Hsieh YH, Rothman RE, et al. Improvements in the continuum of HIV care in an inner-city emergency department. *AIDS* 2016, 30:113–120.
- ¹⁹ Secretaria del Plan Nacional sobre el sida. VIH y sida en España. Situación Epidemiológica, 2001. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2002.
- ²⁰ Pavie J, Rachline A, Loze B, et al. Sensitivity of Five Rapid HIV Tests on Oral Fluid or Finger-Stick Whole Blood: A Real-Time Comparison in a Healthcare Setting. *PLoS ONE*. 2010. Vol. 5(7). doi:10.1371/journal.pone.0011581.
- ²¹ Vigilancia epidemiológica del VIH en España. Valoración de los nuevos diagnósticos de VIH en España a partir de los sistemas de notificación de casos de las CCAA. Periodo 2003-2008. Actualización 30 de junio de 2009. Madrid: CNE. Sistemas de información sobre nuevos diagnósticos de VIH autonómicos; 2010. [www.msps.es/novedades/docs/ InformeVIH-sida_Junio2011.pdf](http://www.msps.es/novedades/docs/InformeVIH-sida_Junio2011.pdf)
- ²² Área de vigilancia de VIH y conductas de riesgo. Diagnóstico tardío de la infección por VIH: Situación en España. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida/CNE. Madrid; 2011. www.msps.es/novedades/docs/InformeVIHsida_Junio2011.pdf
- ²³ Vigilancia Epidemiológica del VIH y SIDA en España. Actualización 30 de junio de 2015. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
- ²⁴ Nuñez O, Hernando V, del Amo J, Moreno S, Díaz A. Estimación de las personas que viven con el VIH y de la fracción no diagnosticada de VIH en España. Centro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos III. En: XVIII Congreso Nacional sobre SIDA e ITS. Sevilla; 2017. Disponible en: <http://www.sidastudi.org/es/>. (Consulta noviembre 2017).

-
- ²⁵ Sobrino-Vegas P, Rodriguez-Urrego J, Berenguer J, et al., on behalf of CoRIS. Educational gradient in HIV diagnosis delay, mortality, antiretroviral treatment initiation and response in a country with universal health care. *Antivir Ther* 2012;17(1):1-8.
- ²⁶ Lucas SB, Curtis H, Johnson MA. National review of deaths among HIV-infected adults. *Clin Med* 2008,8(3);250-2.
- ²⁷ Busto MJ, García-San Miguel L, Castela ML, y Bermudez E. Actitudes y prácticas de los médicos de atención primaria ante el diagnóstico de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(7):490–496.
- ²⁸ Revised Recommendations for HIV Testing of Adults, Adolescents, and Pregnant Women in Health-Care Settings. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR*. 2006; 55 (RR14);1-17.
- ²⁹ Paltiel AD, Weinstein MC, Kimmel AD, et al. Expanded screening for HIV in the United States--an analysis of cost-effectiveness. *New Eng J Med* 2005;352:586-95.
- ³⁰ Sanders GD, Bayoumi AM, Sundaram V, et al. Cost-effectiveness of screening for HIV in the era of highly active antiretroviral therapy. *The New Eng J Med* 2005;352:570-85.
- ³¹ Beckwith CG, Flanigan TP, del Rio C, et al. It is time to implement routine, not risk-based, HIV testing. *Clin Infect Dis* 2005;40:1037-40.
- ³² Yazdanpanah Y, Sloan C, Charlois-Ou C, et al. Routine HIV Screening in France: Clinical Impact and Cost-Effectiveness. *PLOS ONE* October 2010; 5 (10); e13132.
- ³³ Sobrino-Vegas P, Garcia-San Miguel L, Caro-Murillo AM, 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;2:224-30.
- ³⁴ Nakagawa F, Lodwick TK, Smitha CJ, Smith R, Cambiano V, Lundgren JD, Delpech V, Phillips AN. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. *AIDS* 2012;26:335–343.
- ³⁵ Goodkin K, Miller EN, Cox C, et al. Actitudes y prácticas de los médicos de atención primaria ante el diagnóstico de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(7):490–496.
- ³⁶ Mayer KH, Loo S, Crawford PM, et al. Excess Clinical Comorbidity among HIV-infected patients accessing Primary Care in US Community Health Centers. *Public Health Reports* 2018; 133(1): 109-118.
- ³⁷ European AIDS Clinical Society. Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe. www.eacs.eu/guide/index.htm 2007.
- ³⁸ Gazzard B, Clumeck N, d'Arminio Monforte A, Lundgren JD. Indicator disease-guided testing for HIV – the next step for Europe?. *HIV Medicine* 2008, 9 (Suppl. 2), 34-40.

-
- ³⁹ Mahendran P, Soni S, Goubet S, Saunbury E, Roberts J, Fisher M. Testing Initiatives Increase Rates of HIV Diagnosis in Primary Care and community Settings: An Observational Single-Centre Cohort Study. PLOS ONE. DOI:10.1371/journal.pone.0124394 April 17, 2015
- ⁴⁰ Palfreeman A, Fisher M, Ong E, HIV testing guidelines writing committee, Wardrope J, Stewart E, Castro-Sanchez E, et al. Testing for HIV: concise guidance. Clin Med 2009;5:471-6.
- ⁴¹ Sanders GD, Bayoumi AM, Holodniy M, Owens DK. Costeffectiveness of HIV screening in patients older than 55 years of age. Ann Intern Med. 2008;148(12):889-903.
- ⁴² V Thomas Mulet, C. Aguado Taberna, S. Fidalgo González, et al. y el Grupo Infección VIH/sida de la semFYC. La infección por el VIH/sida y atención primaria. Aten Primaria 2004;33(1):3-5.
- ⁴³ World Health Organization. HIV/AIDS. www.who.int/mediacenter/factsheets/fs360/en/. 2015.
- ⁴⁴ Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, et al.: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. MMWR Recomm Rep. 2006;55 (RR-14):1-17.
- ⁴⁵ WHO. Consolidated guidelines on HIV testing services, 2015. www.who.int/hiv/pub/vct/en/
- ⁴⁶ Gökengin D, Geretti AM, Begovac J, et al. 2014 European Guideline on HIV testing. Int J STD/AIDS 2014; 25:695-704.
- ⁴⁷ Guía de recomendaciones para el diagnóstico precoz del VIH en el ámbito sanitario. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2014
- ⁴⁸ BHIVA/BASHH guidelines on the use of HIV pre-exposure prophylaxis (PreEP) 2018. HIV Medicine 2019;20 (Suppl 52): s2-s80.
- ⁴⁹ Fernández-Balbuena S, Belza MJ, Zulaica D, et al., Working Group. Widening the Access to HIV Testing: The Contribution of Three In-Pharmacy Testing Programmes in Spain. PLOS ONE 2015;10:1-11. DOI:10.1371/journal.pone.0134631.
- ⁵⁰ Johnson M, Sabin C, Girardi E. Definition and epidemiology of late presentation in Europe. Antiviral Therapy 2010;15 (Suppl 1):3-8.
- ⁵¹ Antinori A, Johnson M, Moreno S, Rockstroh JK. Introduction to late presentation for HIV in Europe. Antivir Ther 2010; 15 (Suppl 1):1–2.
- ⁵² Moreno S, Mocroft A, Monforte A. Medical and societal consequences of late presentation. Antivir Ther 2010; 15 (Suppl 1):9–15. doi: 10.3851/IMP1523 PMID: 20442456.

-
- ⁵³ Mocroft A, Lundgren JD, Sabin ML, et al. Risk Factors and Outcomes for Late Presentation for HIV-Positive Persons in Europe: Results from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study (COHERE). *PLOS Medicine* 2013;10(9): | e1001510.
- ⁵⁴ Gupta P, Mellors J, Kingsley L, et al. High viral load in semen of human immunodeficiency virus type 1-infected men at all stages of disease and its reduction by therapy with protease and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Virol.* 1997 Aug; 71(8):6271-5.
- ⁵⁵ Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. . Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *NEJM.* 2011, 365: 493-505 PMID: 3200068.
- ⁵⁶ Gutiérrez C, Madrid NP, Moreno S. ¿Es posible curar la infección por VIH?. *Rev Esp Quimioter* 2015; 28 (Suppl. 1): 54-56.
- ⁵⁷ Vigilancia epidemiológica del VIH en España. Valoración de los nuevos diagnósticos de VIH en España a partir de los sistemas de notificación de casos de las CCAA. Periodo 2003-2008. Actualización 30 de junio de 2009. Madrid: CNE. Sistemas de información sobre nuevos diagnósticos de VIH autonómicos; 2010.
- ⁵⁸ Área de vigilancia de VIH y conductas de riesgo. Diagnóstico tardío de la infección por VIH: Situación en España. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida/CNE. Madrid; 2011.
- ⁵⁹ ESTVIH. INFORME EJECUTIVO. Evaluación de estrategias de diagnóstico precoz de VIH en Atención Primaria. Julio 2107. Comunidad de Madrid.
- ⁶⁰ Mascolini M. Three Biggest HIV Problems in the United States: Late Testing, Late Care, Early Dropou. Branson BM. Opt-out HIV testing: key questions on cost and implementation. Mugavero MJ. Testing, linking, retaining: An HIV clinician's perspective. A publication of AIDS Research Consortium of Houston dba. The Center for AIDS Information & Advocacy P.O. Box 66306, Houston Texas 77266- 6306. Volume 16 , No. 1. Spring 2011. ISSN 1520- 8745. RITA.
- ⁶¹ d'Almeida KW, Kierzek G, de Truchis P, et al.; for the Emergency Department HIV-Screening Group. Modest Public Health Impact of Nontargeted Human Immunodeficiency Virus Screening in 29 Emergency Departments. *Arch Intern Med.* 2012;9;172(1):12-20.
- ⁶² Holtgrave DR. Costs and consequences of the US Centers for Disease Control and Prevention's recommendations for opt-out HIV testing. *PLoS Med.* 2007;4:e194.
<http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.0040194>. April 4, 2011.
- ⁶³ Martin EG, Paltiel AD, Walensky RP, Schackman BR. Expanded HIV screening in the United States: what will it cost government discretionary and entitlement programs? a budget impact analysis. *Value Health.* 2010;13: 893-902.
- ⁶⁴ Martínez Colubi M, Pérez Elías MJ, Muriel A et al. Delayed diagnosis of HIV Infection: Prevalence, Risk factors and high costs. 13th European AIDS Conference/EACS. Belgrade, Serbia 12-15, 2011 PS 8/7.

-
- ⁶⁵ Pérez Elías MJ, Gómez Ayerbe C, Muriel A, et al. DRIVE Study Group. Prevalence of Hidden HIV Infection and Prior Sanitary Contact in the DRIVE Study of Voluntary Routine HIV Diagnosis. 14Th European Aids Conference. October 16-19, 2013 Brussels. Belgium.
- ⁶⁶ Moreno S, Ordobás M, Sanz JC, et al. Prevalence of undiagnosed HIV infection in general population having blood tests within primary care in Madrid, Spain. *Sex Trans Infect* 2012; 88:522-4.
- ⁶⁷ Gomez Ayerbe C, Pérez-Elías MJ, Martínez M, et al. DRIVE Study Group. An easy HIV. Risk Practice and Clinical Conditions Self-questionnaire (HIV-R Quest) to identify People with No Risk for HIV Infection. Abstract: A-589-0021-00702. 14Th European AIDS Conference. October 16-19, 2013 Brussels. Belgium.
- ⁶⁸ 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;20:1447-50.
- ⁶⁹ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence and awareness of HIV infection among men who have sex with men --- 21 cities, United States, 2008. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59 (37):1201-7.
- ⁷⁰ Chadborn TR, Delpech VC, Sabin CA, Sinkaa K, Evans BG . The late diagnosis and consequent short-term mortality of HIV-infected heterosexuals (England and Wales, 2000-2004). *AIDS* 2006;20:2371-9.
- ⁷¹ 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* 2002;16:1945-51.
- ⁷² Late versus early testing of HIV--16 Sites, United States, 2000-2003. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR* 2003;52:581-6.
- ⁷³ Sabin CA, Smith CJ, Gumley H, et al. Late presenters in the era of highly active antiretroviral therapy: uptake of and responses to antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)* 2004;18:2145-51.
- ⁷⁴ Lanoy E, Mary-Krause M, Tattevin P, Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France. *Antivir Ther* 2007;12:89-96.
- ⁷⁵ Wolbers M, Bucher HC, Furrer H, et al. Delayed diagnosis of HIV infection and late initiation of antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2008;9:397-405.
- ⁷⁶ Sobrino-Vegas P, Moreno S, Rubio R, et al. Cohorte de la Red de Investigación en Sida, Spain. Impact of late presentation of HIV infection on short-, mid- and long-term mortality and causes of death in a multicenter national cohort: 2004-2013. *Journal of Infection* 2016; 72:587-596.
- ⁷⁷ 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.

⁷⁸ 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.

⁷⁹ Mahendran P, Soni S, Goubet S, Saunbury, Roberts J, Fisher M. Testing initiatives increase rates of HIV diagnosis in Primary Care and Community. Settings: An observational Single-Centre. Cohort Study. *PLOS ONE* 2015;April 17:1-7.

⁸⁰ Antinori A, Coenen T, Costagiola D, et al. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV Med* 2011;12:61-64.

⁸¹ Agustí C, Martín-Rabadán M, Zarco J, et al. Diagnóstico precoz del VIH en atención primaria en España. Resultados de una prueba piloto de cribado dirigido basado en condiciones indicadoras, criterios conductuales y de origen. *Aten Primaria*. 2017; xxx(xx):xxx-xxx.

⁸² Agusti C, Montoliu A, Mascort J, et al. Missed opportunities for HIV testing of patients diagnosed with an indicator condition in primary care in Catalonia, Spain. *Sex* 2010;15(Supl 1)Transm Infect. 2016;92:387-92.

⁸³ J. Mascort, C. Aguado, I. Alastrue, R. Carrillo, L. Fransi y J. Zarco. Grupo de Trabajo sobre VIH-sida de la semFYC. VIH y atención primaria. Volver a pensar en el sida. HIV and primary care. Think back to AIDS. *Aten Primaria*. 2017;49(2):65-66.

⁸⁴ WHO. Consolidated guidelines on HIV testing services, 2015. www.who.int/hiv/pub/vct/en

⁸⁵ Pérez Elías MJ, Gómez C, Pérez Elías P, et al. Cobertura, Viabilidad y Coste de una estrategia de cribado dirigido con recursos externos. Programa DRIVE (Diagnóstico Rápido de la Infección por HIV en España). VII Congreso Nacional de GESIDA 2015.

⁸⁶ Pérez Elías M, Gómez C, Muriel A, et al. Cost Saving per Newly Diagnosed HIV Infection (NDIH) with different HIV Testing Strategies (TS): Universal TS (U-TS), Universal Risk Practice and Clinical Conditions TS (U-RP&CC-TS) and Clinical Practice (CP-TS). 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC 2014) Washington, DC, EEUU 6-9/09/2014. POH-020 Comunicación on line.

⁸⁷ Kappa, (Concordancia entre los dos "pases" de cuestionario): Cantor, A.B. Sample-size calculations for Cohen's kappa. *Psychological Methods*. 1: 150-153. (1996), implementado en Stata v13.0.

⁸⁸ Miller D, Vercauteren G (coord.). Rapid HIV tests: Guidelines for use in HIV testing and counselling services in resource-constrained settings (monografía en internet). 2004. Disponible en: <http://www.who.in>.

⁸⁹ BM, Branson. *Rapid tests for HIV antibody*. *AIDS Rev*. 2000. 2: 76-83.

-
- ⁹⁰ Haukoos JS, Lyons MS, Lindsell CJ, et al. Derivation and Validation of the Denver Human Immunodeficiency Virus (HIV) Risk Score for Targeted HIV Screening. *Am J Epidemiol.* 2012;175 (8):838–846.
- ⁹¹ Haukoos JS, Hopkins E, Bender B, Sasson C, Al-Tayyib AA, Thrun MW. Comparison of Enhanced Targeted Rapid HIV Screening Using the Denver HIV Risk Score to Nontargeted Rapid HIV Screening in the Emergency Department. *Ann Emerg Med.* 2013;61:353-361.
- ⁹² Haukoos J, Hopkins E, Bucossi M, et al. Thrun W for the Denver Emergency Department HIV Research Consortium. Validation of the refined DENVER HIV Risk Score using a national HIV testing cohort. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Boston, Massachusetts. March 5, 2014.
- ⁹³ www.hiveurope.eu.
- ⁹⁴ <http://newsite.hiveurope.eu/Conferences/HepHIV2014-Conference>.
- ⁹⁵ Raben D, Mocroft A, Rayment M, et al. Auditing HIV Testing Rates across Europe: Results from the HIDES 2 Study. *PLoS ONE* 2015;10(11): e0140845. doi:10.1371/journal.pone.0140845.
- ⁹⁶ Kelen GD, Hsieh YH, Rothman RE, et al. Improvements in the continuum of HIV care in an inner-city emergency department. *AIDS* 2016, 30:113–120.
- ⁹⁷ Casanova Colominas JM, Rodríguez Fernández MC, Gómez García M. Manejo del paciente con VIH en Atención Primaria. *AMF* 2013;9 (6):306-315.
- ⁹⁸ Gomez-Ayerbe C, Pérez Elías MJ, Muriel A, et al. Incremental cost per newly diagnosed HIV infection (NDHI): routine (RTS), targeted (TTS), and current clinical practice testing strategies (CPTS). Abstracts of the HIV Drug Therapy Glasgow Congress 2014. Gomez-Ayerbe C et al. *Journal of the International AIDS Society* 2014, 17(Suppl 3):19606. <http://www.jiasociety.org/index.php/jias/article/view/19606> <http://dx.doi.org/10.7448/IAS.17.4.19606>.
- ⁹⁹ Pérez Elías MJ, Gómez-Ayerbe C, Pérez Elías P, et al. Development and Validation of an HIV Risk Exposure and Indicator Conditions Questionnaire to Support Targeted HIV Screening. *Medicine* 2016; 95 (5):1-7.
- ¹⁰⁰ Prueba de detección rápida de la infección por VIH/ Gloria Oliva, Cari Almazán, Mireia Guillén.--Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya, 2009.- 108 p;24.-- (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad y Política Social Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; AATRM 2007/03).
- ¹⁰¹ Pérez Elías MJ, Gomez-Ayerbe C, Muriel A, et al. Comparison of routine versus targeted HIV testing strategies: coverage and estimated missed infections in emergency room and primary care centre. P139. Abstracts of the HIV Drug Therapy Glasgow Congress 2014. *Journal of the International AIDS Society* 2014, 17 (Suppl 3):pg119. <http://dx.doi.org/10.7448/IAS.17.4.19671>.

¹⁰² Gómez Ayerbe C, Reverte Asuero C, Muriel A, et al. Cribado dirigido de la infección por VIH a nivel poblacional: Comparación de tres Estrategias. Simposio SI IndiviHduality. P-45. XXI Simposio Internacional sobre VIH. 09, marzo, 2015. Castelldefels.

¹⁰³ Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Nº 8. Volumen 22. Agosto 2016. Dirección General de Salud Pública. SERVICIO DE EPIDEMIOLOGÍA.

¹⁰⁴ Cayuelas-Redondo L, Menacho-Pascual I, Noguera-Sánchez P, et al. Solicitud de VIH en condiciones indicadoras en atención primaria: resultados de una colaboración. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33:656–62.

¹⁰⁵ Chocarro Martínez A, Ochoa Sangrador C, Brezmes Valdivieso MP, Martín Gómez C. Human immunodeficiency virus screening in primary care; Acceptance by physician and patients. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. Julio 2015;33 (6):426-8.

¹⁰⁶ Puentes Torres RC, Aguado Taberné C, Pérula de Torres LA, Espejo J, Castro Fernández C, Fransi Galiana L. Aceptabilidad de la búsqueda oportunista de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana mediante serología en pacientes captados en centros de atención primaria de España; estudio VIH-AP. *Atención Primaria*. Junio 2016; 48 (6):383-93.

¹⁰⁷ Martín-Cabo R, Losa-Garíja JE, Iglesias-Franco H, Iglesias-González R, Fajardo-Alcántara A, Jiménez-Moreno A. Promoting routine human immunodeficiency virus testing in primary care. *Gac Sanit SESPAS*, abril 2012;26(2):116-22.

¹⁰⁸ Haukoos JS, Campbell JD, Conroy AA, Hopkins E, Bucossi MM, et al. (2013) Programmatic Cost Evaluation of Nontargeted Opt-Out Rapid HIV Screening in the Emergency Department. *PLoS ONE* 8(12): e81565. doi:10.1371/journal.pone.0081565

¹⁰⁹ Menacho I, Sequeira E, Muns M, et al. Comparison of two HIV testing strategies in primary care centres: indicator-condition-guided testing vs Testing of those with non-indicator conditions. *HIV Med*. 2013;14. Suppl 3:33–7. <http://dx.doi.org/10.1111/hiv.12064>.

¹¹⁰ Lazarus JV, Hoekstra M, Raben D, Delpech V, Coenen T, Lundgren JD on behalf of the HIV in Europe Initiative Steering Committee. The case for indicator condition-guided HIV screening. *HIV Medicine* 2013;14:445-448.