



ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2019/20

DOCTORANDO: MARTÍNEZ SANZ, JAVIER
D.N.I./PASAPORTE: ****1784N

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 05/02/20, 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 MARÍA JESÚS PÉREZ ELÍAS // SANTIAGO MORENO GUILLÉN.

Sobre el siguiente tema: COMPARACIÓN DE DOS ESTRATEGIAS DE CRIBADO DE LA INFECCIÓN POR VIH Y VHC EN ATENCIÓN PRIMARIA. ESTUDIO DRIVE 03

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, 5 de FEB de 2020

EL PRESIDENTE

[Signature of Agustín Albillos Martínez]

Fdo.: AGUSTÍN ALBILLOS MARTÍNEZ

EL SECRETARIO

[Signature of Rafael Rubio García]

Fdo.: RAFAEL RUBIO GARCÍA

EL VOCAL

[Signature of Juan Emilio Losa García]

Fdo.: JUAN EMILIO LOSA GARCÍA

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,

[Signature of Martínez Sanz, Javier]

Fdo.: MARTÍNEZ SANZ, JAVIER

La Secretaria de la Comisión Delegada

[Signature of Secretary]

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:



Universidad
de Alcalá

VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN
Y TRANSFERENCIA

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ. PATRIMONIO DE LA HUMANIDAD

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 **MARTÍNEZ SANZ, JAVIER**, el día 05 de febrero de 2020, titulada, *COMPARACIÓN DE DOS ESTRATEGIAS DE CRIBADO DE LA INFECCIÓN POR VIH Y VHC EN ATENCIÓN PRIMARIA. ESTUDIO DRIVE 03* 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: MARTÍNEZ SANZ, JAVIER

Secretario del Tribunal: RAFAEL RUBIO GARCÍA

Directores de Tesis: MARÍA JESÚS PÉREZ ELÍAS // SANTIAGO MORENO GUILLÉN

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	8/17	
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



TESIS DOCTORAL

Comparación de dos estrategias de cribado de
la infección por VIH y VHC en Atención
Primaria. Estudio DRIVE 03.

Javier Martínez Sanz

Madrid, 2019



Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Comparación de dos estrategias de cribado de
infección por VIH y VHC en Atención Primaria.
Estudio DRIVE 03.

Tesis Doctoral presentada por

JAVIER MARTÍNEZ SANZ

Directores:

Dra. María Jesús Pérez Elías
Prof. Dr. Santiago Moreno Guillén

Madrid, 2019



INFORME DEL DIRECTOR/A DE TESIS SOBRE "ANÁLISIS DE COINCIDENCIAS" DE LA TESIS DOCTORAL A TRAVES DEL PROGRAMA TURNITIN

D./D^a DR JESÚS PÉREZ ELIJA y SANTIAGO MORENO GUILÉN

(en el caso de varios directores se debe incluir a todos ellos), director/es de tesis, AUTORIZA/N a

D./D^a JAVIER MARTÍNEZ SANZ, defender la Tesis Doctoral que

tiene por título COMPARACIÓN DE DOS ESTRATEGIAS DE CRIBADO DE LA INFECCIÓN POR VIH Y VHC EN ATENCIÓN PRIMARIA

El trabajo presentado ha sido analizado por la plataforma TURNITIN, arrojando un porcentaje de coincidencias del 40 %.

Justificación de la autorización (obligatorio en caso de que el porcentaje supere el 24%):

(Aunque solo es obligatorio cuando supera el 24%, puede ser adecuado comentar a que se deben las coincidencias detectadas cuando el porcentaje sea inferior, despejando cualquier duda sobre la originalidad del trabajo)

Las coincidencias están muy dispersas a lo largo del texto e incluyen tablas cuyo origen se reconoce. Hay también coincidencias en parte del material y métodos, o resultados con publicaciones previas del autor de la tesis.

En Alcalá de Henares, a 16 de Octubre de 2019

Firmado: _____

Informada la Comisión Académica:

Fecha: 4-NOVIEMBRE 2019

Firmado: Presidente de la Comisión Académica del Programa





Universidad
de Alcalá

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 **COMPARACIÓN DE DOS ESTRATEGIAS DE CRIBADO DE LA INFECCIÓN POR VIH Y VHC EN ATENCIÓN PRIMARIA. ESTUDIO DRIVE 03**, presentada por D. **JAVIER MARTÍNEZ SANZ**, bajo la dirección de la Dra. Dña. María Jesús Pérez Elías y del Dr. D. Santiago Moreno Guillén, 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 04 de noviembre de 2019.

Pedro de la Villa Polo



Fdo.: Pedro de la Villa Polo

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

y

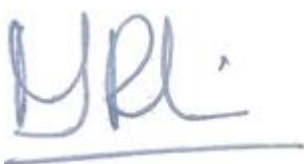
El Dr. Santiago Moreno Guillén, Catedrático del Departamento de Medicina y Especialidades Médicas de la Universidad de Alcalá de Henares de Madrid, y Jefe de Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo de investigación titulado: “Comparación de dos estrategias de cribado de infección por VIH y VHC en Atención Primaria. Estudio DRIVE 03.” ha sido realizado bajo nuestra dirección por D. Javier Martínez Sanz en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid, para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Alcalá de Henares de Madrid. En nuestra opinión, este trabajo reúne los requisitos científicos, metodológicos y formales para ser presentado y defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

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

Madrid, a 9 de octubre de 2019



Dra. María Jesús Pérez Elías



Prof. Dr. Santiago Moreno Guillén

A mi familia
A mis maestros

*“¡No tengo derecho a juzgar la vida de otro!
Tan sólo para mí, únicamente para mí he de juzgar, elegir, rechazar”*

Hermann Hesse, Siddhartha

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, debo agradecer a todos los compañeros con los que he compartido todos los años de formación y trabajo, comenzando en los maravillosos años en la Universidad junto a “los papis”. Gracias al servicio de Medicina Interna del hospital de Guadalajara, donde me formé como especialista y comenzó mi pasión por las Enfermedades Infecciosas, y gracias a los compañeros que he encontrado en el Ramón y Cajal, que me siguen enseñando cada día.

A Miguel Torralba, por transmitirme la ilusión por la investigación, por enseñarme a ver la medicina con otros ojos y por todas las lecciones de vida que de él he aprendido. Todavía me sigue empujando a crecer cada día.

A Susi, no tengo líneas suficientes para agradecerle todo su apoyo y su trabajo. Gracias por tu ilusión por mejorar las cosas, por la dedicación a tus pacientes, por la fuerza que transmites y por compartir tus ideas y tu conocimiento. Gracias por la enorme oportunidad que me das de trabajar en lo que más me gusta y por la confianza puesta en mí.

Gracias a Santi Moreno por recibirme con los brazos abiertos, por darme la oportunidad de aprender con los mejores y servir de ejemplo de cómo se deben hacer las cosas. Es un honor poder compartir los días contigo.

A todos los que han colaborado en este proyecto. A Alfonso Muriel por su ayuda y su paciencia con el análisis estadístico. A todo el personal de Enfermería y de Atención Primaria que ha participado en el grupo de trabajo, por su esfuerzo y su buen hacer. Gracias a Fernando Allona, Fernando Cerezal y Cristina Santana por su ayuda con la base de datos y la informática.

A mi familia. Gracias por servirme de ejemplo en la vida, por apoyarme en todas mis decisiones, y hacerme sentir orgulloso de haberlas tomado. Gracias por enseñarme todo.

A Rocío, por estar a mi lado en cada momento y hacerme sentir la persona con más suerte del mundo; por enseñarme con su trabajo diario que quiero ser como ella, y darme la oportunidad de tener como pareja a la persona que más admiro. Gracias por tu cariño y tu risa.

Por último, a todos los participantes del estudio DRIVE03, a todos aquellos diagnosticados y en especial a todas las personas que viven con VIH, por seguir luchando cada día.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	11
ABREVIATURAS.....	21
RESUMEN	23
ABSTRACT.....	27
I. INTRODUCCIÓN	31
1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	33
2. GENERALIDADES.....	34
2.1. Generalidades sobre el VIH	34
2.1.1. <i>Ciclo biológico del VIH</i>	34
2.1.2. <i>Transmisión del VIH</i>	34
2.1.3. <i>Infección aguda y estadio temprano</i>	37
2.1.4. <i>Infección crónica no SIDA</i>	39
2.1.5. <i>Infección crónica avanzada. SIDA</i>	40
2.2. Generalidades sobre el VHC.....	41
2.2.1. <i>Ciclo biológico y transmisión del VHC</i>	42
2.2.2. <i>Infección aguda por VHC</i>	44
2.2.3. <i>Infección crónica por VHC</i>	45
2.2.4. <i>Historia natural de la infección por VHC</i>	46
2.2.5. <i>Diagnóstico de la infección por VHC: tiempos y patrones</i>	48
3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR VIH Y VHC.....	48
3.1. Situación de las epidemias en el mundo y en Europa	48
3.2. Situación en España.....	49
3.2.1. <i>Situación de la epidemia de VIH en España</i>	49
3.2.2. <i>Situación de la epidemia de VHC en España</i>	55
4. IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ.....	57
4.1. Importancia del diagnóstico precoz de la infección por VIH	57
4.2. Importancia del diagnóstico precoz de la infección por VHC.....	60
5. ESTRATEGIAS ACTUALES DE DIAGNÓSTICO.....	61
5.1. Cribado de la infección por VIH.....	61
5.2. Cribado de la infección por VHC.....	64
II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	67
1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO E HIPÓTESIS	69
2. OBJETIVOS	71
2.1. Objetivo primario	71
2.2. Otros objetivos	71
III. MATERIAL Y MÉTODOS	73
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	75
2. PERIODO DEL ESTUDIO.....	76
3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	76

4.	EVALUACIÓN DE LA UTILIDAD DE UN PROGRAMA FORMATIVO PARA ATENCIÓN PRIMARIA	77
4.1.	Características del programa formativo	77
4.2.	Evaluación del impacto del programa formativo en el cribado de la infección por VIH: cuestionario OptTEST	78
5.	ESTUDIO DRIVE 03: INTERVENCIONES EN LAS DOS RAMAS DEL ESTUDIO	79
5.1.	Centros aleatorizados a la rama de solo formación	79
5.2.	Centros aleatorizados al programa DRIVE 03	79
6.	OPORTUNIDADES PERDIDAS DEL DIAGNÓSTICO DE VIH	81
7.	ORGANIZACIÓN DEL TRABAJO DE CAMPO Y RECOGIDA DE DATOS	82
8.	VARIABLES ANALIZADAS	84
9.	DEFINICIONES	85
10.	EVALUACIÓN DE LOS COSTES DEL ESTUDIO	86
11.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	88
11.1.	Tamaño de la muestra	88
11.2.	Análisis estadístico de los resultados del cuestionario OptTEST. Impacto del programa formativo en Atención Primaria	88
11.3.	Análisis estadístico del estudio DRIVE 03	89
12.	ASPECTOS ÉTICOS	90
IV.	RESULTADOS	91
1.	RESULTADOS DEL PROGRAMA FORMATIVO EN ATENCIÓN PRIMARIA	93
1.1.	Descripción de la muestra	93
1.2.	Características de la población según la oferta previa del test	93
1.3.	Diferencias según la categoría profesional	95
1.4.	Resultados pre y post intervención	95
1.4.1.	<i>Conocimientos y barreras: Cuestionario OptTEST</i>	<i>95</i>
1.4.2.	<i>Impacto del programa formativo en el cribado de la infección por VIH</i>	<i>99</i>
1.4.3.	<i>Comparativa entre CS con alta y baja TC y tasa de nuevos diagnósticos de VIH</i>	<i>100</i>
2.	ESTUDIO DRIVE 03	101
2.1.	Características de la población según la rama del estudio	101
2.2.	Descripción de los participantes en el estudio	103
2.3.	Resultados del cuestionario de RE y CI	103
2.4.	Resultados del cribado de VIH	110
2.5.	Resultados del cribado de VHC	110
2.6.	Diferencias en el cribado de VIH y VHC según la rama del estudio	116
2.7.	Oportunidades perdidas de diagnóstico de VIH	118
3.	ESTUDIO DE COSTES	120
V.	DISCUSIÓN	123
1.	UTILIDAD DE UN PROGRAMA FORMATIVO EN ATENCIÓN PRIMARIA	127
1.1.	Diseño del programa de formación. Aplicabilidad en vida real	127
1.2.	Oferta previa de la prueba de VIH	127
1.3.	Conocimientos y barreras para el cribado del VIH. Impacto de la intervención docente	128
1.4.	Papel de la enfermería en el cribado de VIH	131

1.5. Diagnóstico tardío y oportunidades perdidas	132
1.6. Limitaciones y conclusiones del programa formativo	133
2. CRIBADO DE VIH Y VHC EN ATENCIÓN PRIMARIA: ESTUDIO DRIVE 03	134
2.1. Impacto obtenido en el cribado de VIH.....	135
2.2. Impacto obtenido en el cribado de VHC	135
2.2.1. Tasa de cribado de VHC.....	135
2.2.2. Nuevos diagnósticos de infección por VHC e infección por VHC previamente diagnosticada	137
2.3. Valoración de los resultados del cuestionario de RE y CI	140
2.4. Uso del cuestionario de valoración del riesgo de VIH y VHC en Atención Primaria	141
2.5. Uso de pruebas rápidas en Atención Primaria	145
2.6. ¿Es el cribado dirigido una buena estrategia en Atención Primaria?.....	146
2.7. Limitaciones del estudio DRIVE03	147
VI. CONCLUSIONES.....	149
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	153
VIII. ANEXOS	183
1. Cuestionario OptTEST pre-docencia.....	185
2. Cuestionario post-docencia.....	189
3. Cuestionario de Riesgo de Exposición y Condiciones Indicadoras	191
4. Información y consentimiento informado DRIVE03.....	193
5. Hoja de trabajo DRIVE03	197
6. Publicaciones en revistas y comunicaciones enviadas a congresos	199

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Ciclo biológico del virus de la inmunodeficiencia humana	34
Figura 2. Ciclo biológico de la infección por el virus de la hepatitis C.....	42
Figura 3. Historia natural de la infección por VHC	46
Figura 4. Nuevos diagnósticos de VIH. Modo de transmisión. España, 2017	49
Figura 5. Nuevos diagnósticos de VIH. Zona geográfica de origen. España, 2017	50
Figura 6. Nuevos diagnósticos de VIH. Modo de transmisión según zona geográfica de origen. España, 2017	50
Figura 7. Nuevos diagnósticos de VIH. Distribución por edad y sexo. España, 2017	51
Figura 8. Diagnóstico tardío del VIH. España, 2017	52
Figura 9 . Nuevos diagnósticos de VIH. Diagnóstico tardío y modo de transmisión. España, 2017....	53
Figura 10. Diagnóstico tardío según lugar de origen. España 2017.	53
Figura 11. Nuevos diagnósticos de VIH. Diagnostico tardío (<350 CD4) según año de diagnostico y modo de transmisión. España 2009-2017	54
Figura 12. Número de tratamientos iniciados con antivirales de acción directa frente al VHC. Datos mensuales abril 2015-octubre 2017	56
Figura 13. Tasas de mortalidad por VIH y SIDA, 1981-2016.....	57
Figura 14. Correlación entre la puntuación media en conocimientos y barreras en el cuestionario OptTEST.	97
Figura 15. Porcentaje de cuestionarios positivos para la evaluación del riesgo de VIH según grupos de población.....	103
Figura 16. Análisis del bloque de “riesgo de exposición” para VIH, según grupos de población.....	104
Figura 17. Análisis del bloque de “condiciones indicadoras” de infección por VIH, según grupos de población.....	105
Figura 18. Análisis de los cuestionarios para evaluación del riesgo de VHC según grupos de población.....	106
Figura 19. Análisis del bloque de “riesgo de exposición” para VHC, según grupos de población.	107
Figura 20. Análisis del bloque de “condiciones indicadoras” de infección por VHC, según grupos de población.....	108
Figura 21. Algoritmo diagnóstico de la infección por VHC en el estudio DRIVE03.	111

Figura 22. Curva ROC. Modelo final de regresión multivariante para la predicción de la infección por VHC.	114
Figura 23. Nomograma del modelo de mejores predictores de infección por VHC	114
Figura 24. Coste considerado por cada diagnóstico de VIH y VHC en las dos ramas del estudio	121

Tabla 1. Riesgo relativo de adquisición del VIH según práctica sexual	35
Tabla 2. Estadios Fiebig.....	36
Tabla 3. Tiempo hasta la positividad de los tests diagnósticos para VIH.....	37
Tabla 4. Enfermedades definitorias de SIDA.....	40
Tabla 5. Principales manifestaciones extrahepáticas de la infección crónica por VHC	44
Tabla 6. Características de la población según la oferta previa del test de VIH.....	93
Tabla 7. Asociaciones con la oferta previa del test de VIH. Análisis multivariante corregido por categoría profesional.	93
Tabla 8. Características de la población según categoría profesional	94
Tabla 9. Resultados pre- y post-docencia en el ámbito de conocimientos.....	95
Tabla 10. Resultados pre- y post-docencia en el ámbito de barreras.....	96
Tabla 11. Resultados pre y post-intervención en los 20 Centros de Salud del área sanitaria del Hospital Ramón y Cajal	98
Tabla 12. Comparativa entre Centros de Salud con alta y baja tasa de cribado.....	99
Tabla 13. Comparativa entre Centros de Salud con alta y baja tasa de nuevos diagnósticos de infección por VIH.....	100
Tabla 14. Características de cada Centro de Salud según la rama de intervención, durante el primer periodo del estudio.	101
Tabla 15. Características de cada Centro de Salud según la rama de intervención, durante el segundo periodo del estudio.	101
Tabla 16. Validación del cuestionario en participantes de 50-70 años.....	110
Tabla 17. Estimación de la proporción y la tasa diagnóstica de VHC por grupos.	112
Tabla 18. Mejores predictores de infección por VHC en un modelo de regresión multivariante.....	113
Tabla 19. Diferencias en el cribado de la infección por VIH según la rama del estudio.	115

Tabla 20. Diferencias en el cribado de la infección por VHC según la rama del estudio. 116

Tabla 21. Oportunidades perdidas de solicitud de la prueba del VIH..... 117

Tabla 22. Factores predictores de oportunidades perdidas de diagnóstico del VIH 118

Tabla 23. Costes considerados para una prueba de VIH y VHC en las dos ramas del estudio 119

Tabla 24. Enfermedades indicadoras de infección VIH asociadas a una prevalencia de VIH no diagnosticado > 0,1 %. 141

Tabla 25. Otras enfermedades posiblemente asociadas a una prevalencia de VIH no diagnosticado >0,1%. 142

ABREVIATURAS

ADN Ácido desoxirribonucleico

Anti-VHC Anticuerpos contra el virus de la hepatitis C

ARN Ácido ribonucleico

CCR5 Quimiocina receptora de tipo 5

CD4 Linfocito T CD4+

CD8 Linfocito T CD8+

CDC Centros para el control y la prevención de enfermedades, del inglés "*Centers for Disease Control and Prevention*"

CI Condición indicadora (de infección por VIH o VHC)

CoRIS Cohorte de la red de investigación en SIDA

CS Centro de salud

CXCR4 Co-receptor de quimiocinas de las células CD4+

DRIVE Diagnóstico Rápido de la Infección por VIH en España

DS Desviación estándar

ECDC Centro europeo para la prevención y control de enfermedades, del inglés "*European Centre for Disease Prevention and Control*"

EE.UU. Estados Unidos de América

ELISA Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas, del inglés "*enzyme-linked immunosorbent assay*"

HLA Antígeno leucocitario humano

HSH Hombres que tienen sexo con hombres

ITS Infecciones de transmisión sexual

PCR Reacción en cadena de la polimerasa, del inglés "*polymerase chain reaction*"

PNS Plan Nacional del SIDA

PrEP Profilaxis pre-exposición

RE Riesgo de exposición (al VIH o VHC)

RI Rango intercuartil

SIDA Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

TAR Terapia antirretroviral

TC Tasa de cribado

OMS Organización Mundial de la Salud

ONUSIDA Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA

OptTEST Programa de optimización del cribado y la vinculación a los cuidados para el VIH en Europa, del inglés *“Optimising testing and linkage to care for HIV across Europe”*

UDI Usuarios de drogas inyectadas

VHA Virus de la hepatitis A

VHB Virus de la hepatitis B

VHC Virus de la hepatitis C

VIH Virus de la inmunodeficiencia humana

WB Western Blot

μl Microlitro

RESUMEN

Introducción

Los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y de la hepatitis C (VHC) son dos de las principales causas de enfermedad en todo el mundo, y actualmente hay un alto porcentaje de población no diagnosticada. El diagnóstico tardío sigue siendo uno de los desafíos para combatir las epidemias, y los trabajadores de Atención Primaria juegan un papel importante en el diagnóstico de ambas infecciones. Debido a la similitud en los factores de riesgo y mecanismos de transmisión, el cribado conjunto de estas infecciones podría ser una manera eficiente de utilizar los recursos existentes para abordar ambas epidemias. Como primer objetivo, nuestro estudio evalúa el impacto de un programa educativo para el personal de Atención Primaria (proyecto OptTEST), con respecto a la mejora en la tasa de cribado de VIH y de diagnóstico tardío. Como segundo objetivo, evaluamos el efecto del cribado combinado de VIH y VHC en Atención Primaria en las tasas de cribado y nuevos diagnósticos, dirigido por un cuestionario autoadministrado para evaluar el riesgo de exposición y las condiciones indicadoras de ambas infecciones y mediante el uso de pruebas rápidas (estudio DRIVE03). También evaluamos qué factores de riesgo de VHC reportados por los participantes están asociados con mayores tasas de infección, con objetivo de crear un modelo de predicción que pueda usarse en la práctica clínica habitual.

Métodos

Para evaluar el primer objetivo, se utilizó un cuestionario autoadministrado que se desarrolló en el marco del proyecto europeo OptTEST en todos los centros de atención primaria del área del Hospital Universitario Ramón y Cajal, para examinar el conocimiento del VIH y las barreras para el cribado antes y después de participar en un programa de educación sobre el VIH. Se realizó un diseño cuasi-experimental con medidas pre- y post-intervención para investigar su impacto. Realizamos un análisis de regresión logística multivariante para evaluar las variables relacionadas con la oferta de la prueba del VIH.

El estudio DRIVE03 es un estudio prospectivo, aleatorizado 1:1, agrupado y con diseño cruzado, realizado en 4 centros de atención primaria del área del Hospital Universitario Ramón y Cajal. Se incluyeron prospectivamente pacientes no infectados por el VIH de entre 18 y 70 años. En los centros de control se realizó una breve intervención educativa. El programa DRIVE-03 incluyó además un cuestionario de evaluación de riesgo de exposición y condiciones indicadoras, pruebas rápidas de VIH y VHC y personal de enfermería especializado. Después de completar el cuestionario, se realizó el cribado mediante pruebas rápidas en aquellos con al menos una respuesta positiva en preguntas relacionadas con el VIH o el VHC, y además se realizaron pruebas de VHC en todas las personas de 50 a 70 años, incluso si no tenían ninguna respuesta afirmativa. Las principales variables comparadas son el número de pruebas de VIH y VHC realizadas, la cobertura de cribado y el número absoluto y la tasa de nuevos diagnósticos de VIH y VHC. Se creó un modelo multivariante, que incluye aquellas variables que mostraron la mayor asociación con la infección por VHC en el análisis univariante.

Resultados

Con respecto al proyecto OptTEST, se incluyeron un total de 20 centros de atención primaria y 454 trabajadores. Los resultados del cuestionario muestran que la oferta previa de la prueba del VIH era más frecuente entre el personal con mayor conocimiento sobre la infección (OR 1.07; IC95% 1.01-1.13; $p = 0.027$) y menores barreras para el cribado (OR 0.89; IC95% 0.77-0.95; $p = 0.005$). El personal de enfermería tuvo puntuaciones más bajas en los ítems relacionados con el conocimiento (OR 0.28; IC95% 0.17-0.46; $p < 0.001$), y más altas en los relacionados con las barreras (OR 3.28; IC95% 2.01-5.46; $p < 0.001$), en comparación con el personal médico. Los centros con personal con mayor conocimiento tuvieron una asociación significativa con un mayor nivel de nuevas tasas de diagnóstico de VIH (OR 1.61; IC95% 1.04-2.49; $p = 0.032$). Después de la intervención, encontramos una mejoría en la puntuación de 12 de las 14 preguntas. En los 6 meses posteriores al programa de formación, encontramos una tasa de cribado de VIH más alta (OR 1.19; IC95% 1.02-1.42; $p = 0.036$).

Del total de 7991 participantes incluidos en el estudio DRIVE03, 4670 (58.5%) y 2894 (36.2%) respondieron afirmativamente a alguna de las preguntas relacionadas con el VIH o el VHC, respectivamente. Los participantes más jóvenes, los hombres y aquellos procedentes de América Latina y Europa del Este mostraron mayor riesgo de presentar un cuestionario positivo. La cobertura de cribado fue mucho mayor dentro del programa DRIVE03 (OR 17.7; IC95% 16.2 - 19,6; $p < 0.001$); sin embargo, a pesar de este aumento en las pruebas, solo se obtuvieron 2 resultados de VIH positivos frente a 1 en los centros de control. La tasa de nuevos diagnósticos de VHC fue notablemente más alta entre los centros de intervención, con 37 frente a 7 diagnósticos de infección activa por VHC (OR 5.2; IC95% 2.3-11.6; $p < 0.001$). Ocho de las 22 preguntas, además del género masculino, mostraron una asociación significativa con el resultado positivo de la prueba de VHC. Tener más de 50 años no se identificó como un factor de riesgo independiente para la infección por VHC en nuestra cohorte. En el análisis multivariante, el sexo masculino, tres preguntas relacionadas con el riesgo de exposición y una condición de indicador se asociaron con un resultado positivo del VHC. El modelo final mostró un área bajo la curva ROC de 0.902, y una especificidad del 99.9%.

Se encontró una prevalencia anti-VHC de 0,65% en la población examinada, con 0,46% de infecciones activas. El 51.9% de los participantes con una prueba positiva tenía un diagnóstico previo conocido, pero no había recibido tratamiento, porque no eran conscientes o no estaban vinculados a los cuidados, y el 19.2% tuvo un resultado positivo por primera vez. La prevalencia de infección oculta fue mayor en hombres, mayores de 50 años y personas de Europa del Este.

Conclusiones

El proyecto OptTEST destaca la asociación entre el conocimiento y las barreras para el cribado del VIH, y su asociación con el cribado de esta infección. Indica que es posible modificar el conocimiento y reducir las barreras percibidas a través de programas educativos, mejorando posteriormente los resultados de detección del VIH.

El estudio DRIVE03 muestra que un programa simple que incluye una selección de individuos a través de un cuestionario de evaluación de riesgos y el uso de pruebas rápidas, puede conducir a un aumento en las tasas de cribado de VIH y VHC. Los nuevos diagnósticos de VHC y los participantes previamente diagnosticados pero no vinculados aumentaron significativamente, mostrando un alto porcentaje de infecciones activas subsidiarias de recibir tratamiento antiviral. Cinco factores de riesgo fácilmente auto-reportados clasificaron con precisión a los participantes con respecto a la infección por VHC, indicando que el uso de un cuestionario estructurado podría ser una estrategia útil para dirigir la detección del VHC en la población general y contribuir a su erradicación. Encontramos una prevalencia de infecciones activas por VHC más alta que la descrita recientemente en todo el país, y con un mayor porcentaje de pacientes nuevamente diagnosticados que en trabajos similares en otras regiones españolas. Estas diferencias justifican la necesidad de realizar evaluaciones locales de la prevalencia de la infección por el VHC en cada una de las áreas de salud donde se planea implementar y monitorizar un programa de microeliminación.

ABSTRACT

Background

HIV and hepatitis C (HCV) are major causes of disease worldwide, and currently there is a high percentage of undiagnosed HIV- and HCV-infected population. Late diagnosis remains one of the challenges in combating the epidemics, and primary care providers play an important role in screening for both infections. Due to similarity in risk factors and transmission, combined testing could effectively use existing resources to address both epidemics. As first objective, our study aims to evaluate the impact of an education program for primary care providers, towards improving HIV testing and late diagnosis rates. As second objective, we aim to evaluate the effect of rapid, targeted, bundled HIV and HCV screening in primary care on screening and new diagnoses rates, guided by a self-administered questionnaire to assess the risk of exposure and the indicator conditions for both infections (DRIVE03 study). We also evaluate which HCV self-reported risk factors are associated with higher infection rates, in order to create a prediction model that can be used in routine clinical practice.

Methods

To assess the first objective, a self-administered questionnaire that was developed within the framework of the European project OptTEST was used in all the primary care centers of the University Hospital Ramón y Cajal area to examine HIV knowledge and barriers to HIV testing scores before and after being involved in an HIV education program. A quasi-experimental design with pre- and post-intervention measures was performed to investigate its impact. We performed multivariable logistic regression analysis to assess the relationship between variables for the HIV testing offer. DRIVE03 study is a prospective, randomized 1:1, clustered, crossover study, carried out in four primary care centers of the University Hospital Ramón y Cajal area. Non HIV-infected patients aged between 18-70 years were prospectively included. In the control centers a brief educational intervention was carried out. The DRIVE-03 program also included a risk-assessment questionnaire, rapid HIV and HCV tests, and specialized nursing staff. After completing an HIV/HCV risk of exposure and indicator

conditions questionnaire, screening was performed using rapid tests in those with at least one positive response in HIV- or HCV-related questions, and HCV tests were performed in all those aged 50 to 70 years old, even if they did not have any positive answer. The main variables compared are the number of HIV and HCV tests performed, the screening coverage and the absolute number and rate of new HIV and HCV diagnoses. A multivariable model was created, including those variables that showed the greatest association with HCV infection in the univariate analysis.

Results

Regarding the OptTEST project, a total of 20 primary care centers and 454 primary care staff were included. Baseline OptTEST results showed that more knowledgeable staff offered an HIV test more frequently (OR 1.07; CI 95% 1.01-1.13; $p=0.027$) and had lower barrier scores (OR 0.89; CI 95% 0.77-0.95; $p=0.005$). Nurses had lower scores in knowledge-related items (OR 0.28; CI 95% 0.17-0.46; $p<0.001$), but higher scores in barrier-related items than physicians (OR 3.28; CI 95% 2.01-5.46; $p<0.001$). Specific centers with more knowledgeable staff members had a significant association with a greater level of new HIV diagnosis rates (OR 1.61; CI 95% 1.04-2.49; $p=0.032$). After the intervention, we found that 12 out of 14 individual questions showed improved scores. In the 6 months after the training program, we similarly found a higher HIV testing rate (OR 1.19; CI 1.02-1.42; $p=0.036$).

Of the total of 7991 participants included in the DRIVE03 study, 4670 (58.5%) and 2894 (36.2%) answered affirmatively to any of the HIV or HCV-related questions, respectively. The younger participants, men, and those from Latin America and Eastern Europe showed the greatest risk of presenting a positive questionnaire. Screening coverage was much higher within the DRIVE03 program (OR 17.7; CI95% 16.2 – 19.6; $p<0.001$); however, despite this increase in testing, only 2 HIV-positives were obtained vs. 1 in control centers. The rate of new HCV diagnoses was markedly higher among the intervention centers, with 37 vs. 7 diagnosis of active HCV infection (OR 5.2; CI95% 2.3-11.6; $p<0.001$). Eight out of 22 questions showed a significant association with the positive result of the HCV test. In addition, male gender was associated with a higher proportion of HCV-positive results. Being over 50 years old

was not identified as an independent risk factor for HCV infection in our cohort. In the multivariate analysis, male gender, three questions related to risk of exposure and one indicator condition were associated with an HCV positive result. The final model showed an area under the ROC curve of 0.902, and a specificity of 99.9%.

An anti-HCV prevalence of 0.65% was found in the screened population, with 0.46% of active infections; 51.9% of people with a positive test had a known prior diagnosis but had not received treatment, because they were not aware of it or were not linked to care, and 19.2% had a positive result for the first time. The prevalence of hidden infection was higher in men, individuals over 50 years of age, and people from Eastern Europe.

Conclusions

The OptTEST study highlights the association between knowledge and barriers to HIV testing, including HIV testing rates. It shows that it is possible to modify knowledge and reduce perceived barriers through educational programs, subsequently improving HIV screening outcomes.

A simple operational program that includes a nursing-assisted screening, with a selection of patients through a risk assessment questionnaire and using rapid tests, can lead to an increase in screening rates of HIV and HCV. New HCV diagnoses and participants previously diagnosed but not linked to care increased significantly, showing a high percentage of active infections subsidiary of receiving antiviral treatment. Five easily self-reported exposure risk factors and clinical conditions accurately identified HCV infected patients. The use of a structured questionnaire could be a useful strategy for directing HCV screening in the general population and contribute to its eradication.

We find a prevalence of HCV active infections higher than the one recently described nationwide, and with a higher percentage of newly diagnosed patients than in similar works in other Spanish regions. These differences justify the need to perform local assessments of the prevalence of HCV infection in each of the health areas where it is planned to implement and monitor a microelimination program.

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1.- ANTECEDENTES HISTÓRICOS

A mediados de 1981 fue descrito un brote inusual de neumonía por *Pneumocystis carinii* en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) en la ciudad de Los Ángeles, y simultáneamente aparecieron casos de un raro tumor denominado Sarcoma de Kaposi en el mismo grupo de población en las ciudades de Nueva York y San Francisco [1]. Pronto comenzaron a aparecer casos en personas usuarias de drogas inyectadas (UDI) [2], receptores de transfusiones sanguíneas y hemofílicos [3]. En septiembre de 1982, los CDC utilizaron por primera vez el término SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida), describiéndola como “una enfermedad predictiva de un defecto en la inmunidad celular” [4]. No fue hasta 1983 cuando fue descubierto el retrovirus causante de la epidemia de SIDA [5,6], que fue posteriormente denominado Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) [7].

Tras el descubrimiento a finales de la década 1960 y principio de 1970 de los virus de la hepatitis A (VHA) y hepatitis B (VHB), todavía quedaba por explicar la causa de la hepatitis crónica en una gran parte de la población, sospechando la existencia de un tercer agente viral, que se denominó “hepatitis No-A, No-B” [8,9]. Tras 15 años, de investigación, en el año 1989 fue identificado el Virus de la Hepatitis C (VHC), estableciéndose como la causa principal de hepatopatía crónica en ese grupo de población [10].

2.- GENERALIDADES

2.1 - Generalidades sobre el VIH

El VIH es un lentivirus con efecto citopático, con afinidad por células dendríticas, macrófagos y linfocitos T CD4+. Este linfotropismo sumado a la rápida replicación viral es causante de un profundo estado de inmunosupresión en el hospedador. Como consecuencia, se produce la infección por gérmenes oportunistas, afectación neurológica y desarrollo de tumores, definiendo el SIDA [11].

2.1.1. Ciclo biológico del VIH

La entrada del virus en la célula se produce mediante la interacción con los receptores CD4 y los receptores de quimiocinas CCR5 y CXCR4. Una vez fusionadas las membranas viral y celular, se produce la internalización de la nucleocápside y la liberación del genoma viral. La enzima retrotranscriptasa inversa es la encargada de sintetizar ADN a partir de ARN viral, que posteriormente se integrará en el genoma del hospedador dentro del núcleo celular, constituyendo la forma proviral del VIH. A partir de este momento, la replicación del VIH comienza mediante la transcripción del genoma viral. Una vez sintetizado el ARN viral en un único transcrito, debe ser procesado y posteriormente ensamblado, con la ayuda de la proteasa viral [11,12] (**Figura 1**).

2.1.2. Transmisión del VIH

La infección por VIH generalmente se adquiere mediante transmisión sexual, exposición a sangre infectada (predominantemente en UDI) o transmisión perinatal [13,14]. En países en vías de desarrollo, la transmisión heterosexual es responsable de hasta el 80% de las infecciones, y la transmisión perinatal y en UDI del 5-10% cada una [15]. En cambio, en países desarrollados, la transmisión en HSH y UDI es responsable de más de la mitad de los casos [16].

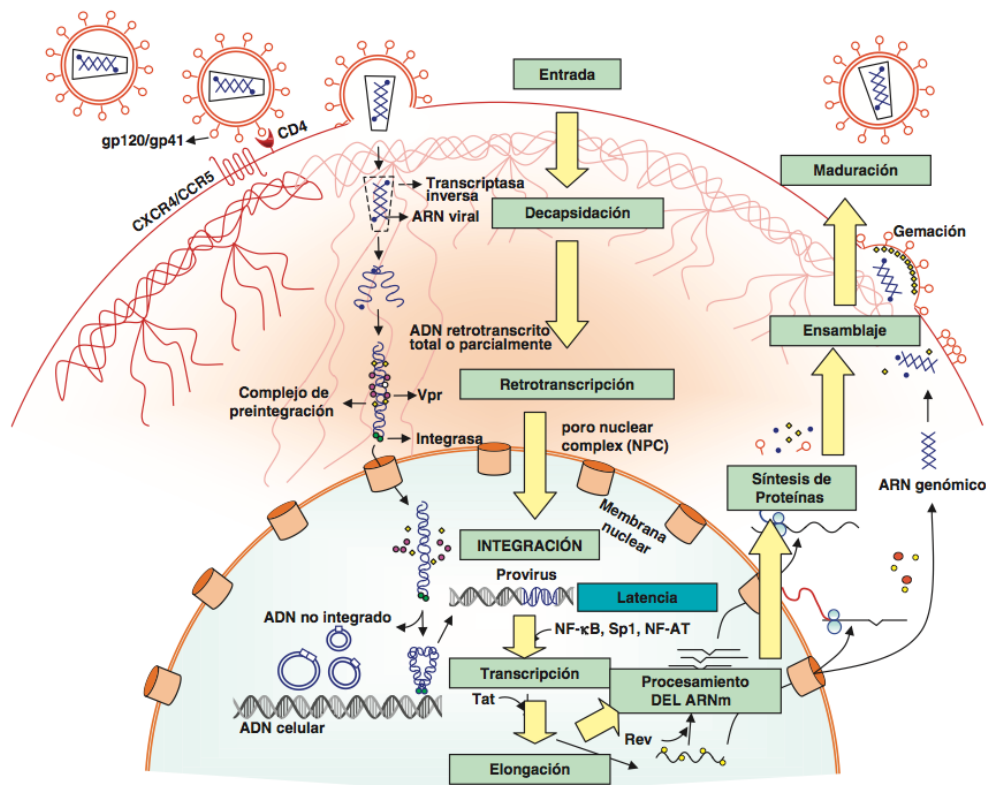


Figura 1. Ciclo biológico del virus de la inmunodeficiencia humana (adaptado de Alcamí et al. 2011)

Los factores de riesgo para la transmisión del VIH incluyen la presencia de una elevada carga viral, ciertas prácticas sexuales, la presencia de infecciones de transmisión sexual (ITS) ulcerativas, la ausencia de circuncisión en el varón y algunos factores genéticos [17–19].

- **Carga viral:** para todas las formas de transmisión, una elevada carga viral se asocia con un mayor riesgo de contagio. Existen modelos que sugieren que una gran parte de las nuevas infecciones por VIH son transmitidas por individuos con infección aguda o temprana, poniéndose en relación con los altos niveles de viremia encontrados en estos estadios de infección [20]. Estudios recientes han demostrado ausencia de transmisión en pacientes que mantienen carga viral indetectable [21,22].

- **Prácticas sexuales:** El tipo de exposición sexual y el uso de preservativo afectan al riesgo de transmisión del VIH [23]. Otros factores, como el número de parejas sexuales o el sexo bajo los efectos de drogas recreacionales también intervienen en el riesgo [24] (**Tabla 1**).

Factor de riesgo	Riesgo relativo de contagio
Actividad sexual	
Sexo oral insertivo	1*
Sexo oral receptivo	2
Sexo vaginal insertivo	10
Sexo anal insertivo	13
Sexo vaginal receptivo	20
Sexo anal receptivo	100
Uso de preservativo	
Sí	1*
No	20

Tabla 1. Riesgo relativo de adquisición del VIH según práctica sexual (adaptado de Varghese, 2002)

* *Categoría de referencia*

- **Infecciones de transmisión sexual:** La presencia de otras ITS incrementa el riesgo de adquisición de VIH. La probabilidad de transmisión es 4 veces mayor en pacientes con úlcera genital [20,25–27].
- **Ausencia de circuncisión:** Varios estudios randomizados han demostrado una disminución del riesgo de adquisición del VIH en varones heterosexuales circuncidados [28,29]. La ausencia de circuncisión se ha asociado a un aumento de la transmisión del VIH en cohortes de parejas heterosexuales y HSH [30].
- **Factores genéticos:** La existencia de similitudes en el antígeno leucocitario humano (HLA) de clase I entre parejas serodiscordantes puede afectar al riesgo de transmisión del VIH, debido a la selección de cepas más propensas al escape viral en el individuo no infectado [19].

2.1.3. Infección aguda y estadio temprano

Las dinámicas virales e inmunológicas que siguen a la transmisión del VIH se pueden caracterizar utilizando la clasificación de Fiebig [31,32] (**Tabla 2**) (**Figura 2**).

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

Tabla 2. Estadios Fiebig (adaptado de Cohen et al, 2011)

WB: Western Blot

La clasificación de Fiebig, tradicionalmente utilizada con fines de investigación, está adquiriendo relevancia en la práctica clínica, debido a la ventaja del diagnóstico precoz de la infección con objetivo de establecer una terapia antirretroviral (TAR) temprana, lo cual ha mostrado claros beneficios [33,34]. La detección de la infección en estadios precoces ha sido facilitada desde el desarrollo de test de “cuarta generación”, que detectan el antígeno p24 antes de la seroconversión (estadio II de Fiebig) [35]. La tendencia a realizar un test de confirmación con un segundo ELISA en lugar de con un Western Blot mejora la posibilidad de diagnosticar la infección por VIH en etapas iniciales [36].

El síndrome retroviral agudo se caracteriza por la presencia de fiebre, linfadenopatías, odinofagia, exantema, artromialgias y cefalea, aunque una proporción de pacientes no presenta ningún síntoma. Ninguno de estos hallazgos es específico de infección aguda por VIH, pero ciertas características como la duración prolongada de los

síntomas o la presencia de úlceras mucocutáneas son sugestivas de este diagnóstico [37–39]. La sintomatología prolongada (>14 días) durante la primoinfección se ha puesto en relación con una progresión más rápida a SIDA que en pacientes con síntomas más leves o asintomáticos [40].

El desarrollo de anticuerpos detectables contra los antígenos del VIH se denomina seroconversión. El tiempo hasta la seroconversión después de la infección depende de la sensibilidad de los test diagnósticos utilizados (**Tabla 3**) [32,35,41]. Aproximadamente a los 6 meses de infección, la viremia plasmática alcanza un nivel estacionario, denominado *set point* viral. Los linfocitos citotóxicos CD8+ juegan un papel importante en el mantenimiento de este equilibrio y en la prevención de una mayor disminución de células CD4+ [42]. El nivel de *set point* viral se relaciona estrechamente con la tasa de progresión de la enfermedad en ausencia de TAR, la cual es muy variable [43]. Una pequeña proporción de seroconvertidores demuestran un control virológico en la infección temprana de forma espontánea sin TAR (no progresores a largo plazo), produciendo un marcado efecto en la historia natural de la infección por VIH [44].

Test	Objetivo de detección	Tiempo hasta positividad (días)
ELISA		
Primera generación	Anticuerpos IgG	35-45
Segunda generación	Anticuerpos IgG	25-35
Tercera generación	Anticuerpos IgG e IgM	20-30
Cuarta generación	Anticuerpos IgG e IgM y antígeno p24	15-20
Western Blot		
	Anticuerpos IgG e IgM	35-50 (indeterminado)
		45-60 (positivo)
Carga viral plasmática		
Detección 50 copias / μ L	RNA	10-15
Detección 1-5 copias/ μ L	RNA	5

Tabla 3. Tiempo hasta la positividad de los tests diagnósticos para VIH (adaptado de Branson et al. 2012; Owen et al. 2012 y Cohen et al. 2010).

2.1.4 Infección crónica no SIDA

El periodo que sigue a la infección temprana, seroconversión y establecimiento del *set point* viral, pero previo al desarrollo de una inmunosupresión severa, se caracteriza por una estabilidad en los niveles de carga viral y un progresivo descenso del recuento de linfocitos CD4+. Estudios de dinámica viral muestran que los individuos asintomáticos sin TAR presentan unas altas tasas de replicación viral, con una destrucción media de CD4+ de 10^9 células/día, no obstante esta destrucción está en parte equilibrada por el reemplazamiento celular en esta fase de la infección [45,46]. Se ha estimado en aproximadamente 1 año la mediana de tiempo estimada desde la infección hasta el descenso de CD4+ a <500 células/ μ , y en 8 años para una cifra <200 células/ μ L [47]. Durante esta etapa, la mayoría de pacientes permanecen asintomáticos, sin embargo, muchos presentan linfadenopatías generalizadas en la exploración física [48,49]. Algunos síndromes clínicos se observan con mayor frecuencia y severidad en el contexto de la infección por VIH, principalmente a medida que disminuye el recuento de CD4+. Aunque la mayoría de complicaciones asociadas al VIH ocurren o empeoran con estados de inmunosupresión avanzada, muchos pueden ocurrir con recuentos celulares > 200 células/ μ L [50]. Muchos de los signos y síntomas descritos en la infección por VIH sin inmunosupresión avanzada implican a la piel o mucosas. Son frecuentes la candidiasis orofaríngea o vulvovaginal, la leucoplasia oral vellosa y la dermatitis seborreica, así como las foliculitis bacterianas. Las infecciones por virus herpes simple, varicela zóster y virus del papiloma humano (VPH) son generalmente más severas en contexto de la infección por VIH. La infección por *Streptococcus pneumoniae* también es más frecuente en esta población, incluso en ausencia de SIDA. Las ITS como la sífilis, hepatitis B y hepatitis C son más frecuentes y con manifestaciones más severas en pacientes infectados por VIH que no reciben TAR [51]. Algunos pacientes sufren síntomas constitucionales no específicos, como febrícula, astenia y sudoración nocturna. Algunos síntomas son atribuibles a complicaciones no infecciosas de la infección por VIH, como las cardiovasculares, endocrinológicas, neuropsiquiátricas, hematológicas y oncológicas. Algunas enfermedades definitorias de SIDA pueden aparecer con recuentos de CD4+

superiores a > 200 células/ μL , no obstante su presencia clasifica al individuo en el estadio de SIDA [39].

2.1.5 Infección crónica avanzada. SIDA.

El SIDA es el resultado de la infección crónica por VIH debido a la depleción de linfocitos CD4+. Se define por la presencia de un recuento de CD4+ de <200 células/ μL y/o de alguna condición definitoria de SIDA [52], sin tener en cuenta el recuento celular (**Tabla 4**). El término “infección avanzada” se suele reservar para las situaciones con recuentos de CD4+ <50 células/ μL .

Las condiciones definitorias de SIDA son enfermedades oportunistas que aparecen con mayor frecuencia o con mayor severidad debido al estado de inmunosupresión. Ocurren típicamente con cifras de CD4+ <200 células/ μL , pero pueden ocurrir menos frecuentemente con cifras superiores [53,54]. Se tratan principalmente de infecciones, aunque también incluyen algunas neoplasias. En la época anterior al TAR, las enfermedades oportunistas eran la principal causa de morbimortalidad en los pacientes con infección por VIH [55], y en la actualidad, pese al tratamiento, existen estudios que muestran que el SIDA continúa siendo una de las causas principales de mortalidad en los pacientes con infección por VIH, poniendo de manifiesto la importancia del diagnóstico precoz, la vinculación a los cuidados y el óptimo manejo de las comorbilidades [56].

Neoplasias

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

Infecciones bacterianas

- *Mycobacterium Tuberculosis*, pulmonar o extrapulmonar
- Complejo *Mycobacterium avium* (MAC) o *M. kansasii*, diseminado o extrapulmonar
- *Mycobacterium*, otras especies o especies no identificadas, diseminado o extrapulmonar
- Neumonía, recurrente (2 o más episodios en 12 meses)
- Septicemia por *Salmonella*, recurrente

Infecciones víricas

- Retinitis por citomegalovirus
- Citomegalovirus, otras (excepto hígado, bazo, glándulas)
- Herpes simplex, úlcera(s) > 1 mes/bronquitis/neumonitis
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva Infecciones parasitarias
- Toxoplasmosis cerebral
- Criptosporidiosis diarreica, > 1 mes
- Isosporiasis, > 1 mes
- Leishmaniasis atípica diseminada
- Reactivación de tripanosomiasis americana (meningoencefalitis o miocarditis)

Infecciones micóticas

- Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*
- Candidiasis, esofágica
- Candidiasis, bronquial/ traqueal/ pulmonar
- Criptococosis, extrapulmonar
- Histoplasmosis, diseminada/ extrapulmonar
- Coccidioidomicosis, diseminada/ extrapulmonar
- Penicilliosis, diseminada

Tabla 4. Enfermedades definitorias de SIDA (adaptado de *HIV in Europe*, grupo HIDES. 2013)

2.2 - Generalidades sobre el VHC

La infección por el VHC constituye la principal causa de hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular, así como la indicación más frecuente de trasplante en EEUU y Europa [57]. El VHC es un virus ARN que pertenece al género Hepacivirus la familia

Flaviviridae. Se trata de un virus con gran diversidad genética, lo cual es un factor importante en la patogenia de la enfermedad, el diagnóstico y la respuesta al tratamiento, a la vez que impide el desarrollo de vacunas convencionales y permite al virus escapar de la erradicación por el sistema inmune [58–60]. A diferencia del VIH, el VHC no se integra en ningún momento en el genoma del huésped al que infecta, y todo su ciclo se realiza en el citoplasma [58]. Existen seis genotipos principales diferentes (1-6), aunque se ha descrito un séptimo [60], y existen más de 50 subtipos. En Europa y EEUU el más prevalente es el genotipo 1, seguido de los genotipos 3 y 4 [61].

2.2.1 Ciclo biológico y transmisión del VHC

El VHC replica preferentemente en el citoplasma de los hepatocitos. Tras la unión a sus receptores, el VHC entra en los hepatocitos por endocitosis y, tras la decapsidación, el ARN viral es liberado al citoplasma y traducido a una única proteína. La proteasa del VHC codificada por la región del genoma NS3/4A se encarga junto con otras proteasas celulares de completar la hidrólisis de esta poliproteína. La proteína NS5A interactúa con las proteínas formadas y con el ARN viral, y tiene la capacidad de modular la transformación celular, la regulación de la transcripción y la apoptosis, siendo esencial para el ciclo replicativo del virus. La replicación del ARN vírico se realiza por otra parte gracias a una de las proteínas no estructurales (NS5B), una ARN polimerasa que produce una hebra de ARN negativo, que sirve como molde para fabricar cadenas de ARN de polaridad positiva. Este proceso se produce dentro de un complejo de membranas localizado próximo a la membrana del retículo endoplasmático. Los nuevos genomas fabricados son empaquetados para formar nuevas partículas víricas, que son liberadas por exocitosis, completándose el ciclo del virus (**Figura 2**) [58,62].

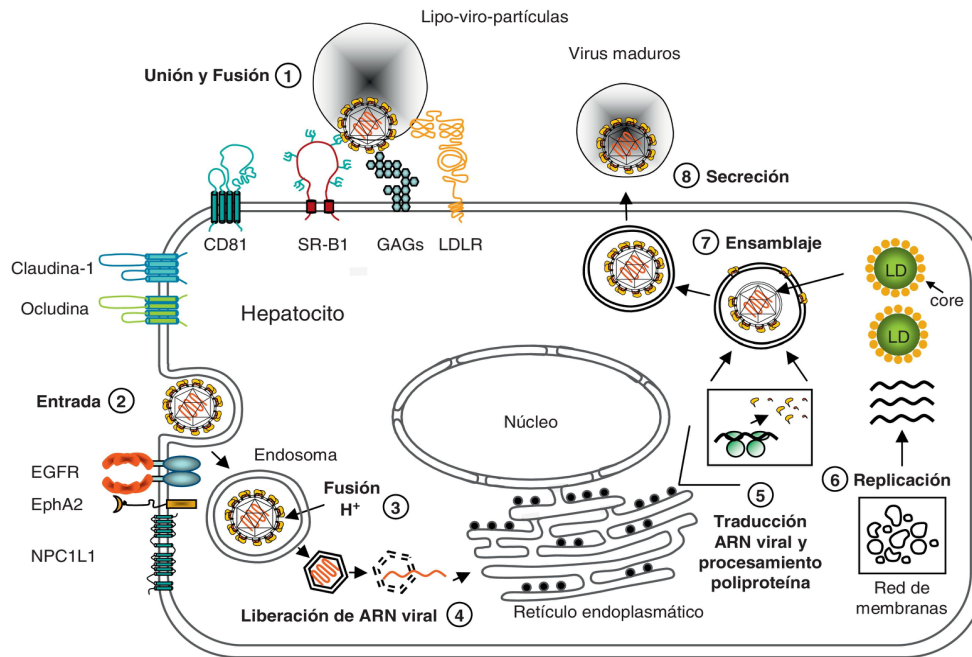


Figura 2. Ciclo biológico de la infección por el virus de la hepatitis C.

Los factores de riesgo más importantes para la transmisión del VHC son:

- **Uso de drogas inyectadas:** la exposición parenteral al VHC es el mecanismo más eficiente de transmisión. En España se han descrito prevalencias de anticuerpos anti-VHC cercanas al 80% en UDI [63]. El uso de droga intranasal también se ha asociado a transmisión del VHC, debido al contacto con sangre al compartir utensilios para su administración [64].
- **Transfusión de hemoderivados:** Fue un mecanismo principal de transmisión en el pasado. Actualmente el riesgo se estima en menos de 1 por millón de unidades transfundidas, debido al cribado sistemático de donantes desde el año 1990 [65].
- **Transmisión nosocomial:** Existen estudios en nuestro medio que posicionan a la hospitalización como un factor de riesgo independiente para la adquisición de infección por VHC, por encima del uso de drogas inyectadas, los accidentes con agujas o el contagio sexual [66].
- **Trasplante de órganos:** Los receptores de trasplante de donantes VHC positivos tienen un alto riesgo de adquirir la infección [67]. Actualmente,

debido al desarrollo de antivirales de acción directa con elevada tasa de éxito, está cambiando el abordaje del trasplante en esta población, pudiendo realizarse en algunas ocasiones trasplantes con donante con infección por VHC, con tratamiento posterior en el receptor [68].

- **Contacto sexual:** El riesgo de transmisión sexual es bajo. En HSH, ciertas prácticas pueden conllevar una tasa más elevada de transmisión, siendo el riesgo mayor en el sexo anal receptivo con múltiples parejas [69,70]. En parejas monógamas heterosexuales se ha estimado una incidencia de transmisión inferior a 0,1% al año [71].
- **Transmisión perinatal:** Ocurre en aproximadamente el 5% de los recién nacidos de madres infectadas por el VHC, casi exclusivamente en pacientes con ARN positivo [72].
- **Hemodiálisis:** La infección por VHC es más frecuente en pacientes en hemodiálisis que en la población general. Aunque la incidencia ha disminuido a lo largo de los años, todavía se describen brotes intermitentes en este contexto [73].
- **Otros factores de riesgo:** Algunos procedimientos de medicina tradicional (escarificación, acupuntura), tatuaje, piercing y barbería pueden transmitir el VHC raramente [74–76].

2.2.2 Infección aguda por VHC

La infección aguda por VHC corresponde a los primeros seis meses posteriores a la infección, y generalmente pasa desapercibida debido a que la mayoría de pacientes permanecen asintomáticos [77,78]. En aquellos que presentan síntomas, estos suelen aparecer tras una media de 7-8 semanas tras la infección y presentan una duración de 2 a 12 semanas. La sintomatología más frecuente es la ictericia, coluria, acolia, náuseas y dolor abdominal de predominio en hipocondrio derecho [78,79]. El nivel de transaminasas suele estar por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad, aunque puede ser muy variable, y suelen elevarse antes de que se puedan detectar

anticuerpos anti-VHC. La bilirrubina también puede estar elevada. Las alteraciones analíticas pueden normalizarse tras la infección aguda, sin indicar necesariamente que la infección ha sido aclarada [80,81].

2.2.3 Infección crónica por VHC

Tras la infección aguda, el 50-80 de los pacientes desarrollan una hepatitis crónica. La mayoría se encuentran asintomáticos o con síntomas leves inespecíficos, como astenia, anorexia, artromialgias o debilidad. Existen multitud de enfermedades extrahepáticas que se han asociado a la infección crónica por VHC (**Tabla 5**) [82].

Manifestaciones inmunológicas

- Crioglobulinemia mixta
- Vasculitis crioglobulinémica
- Linfoma no Hodgkin de células B
- Síndrome seco
- Artralgias/mialgias
- Producción de autoanticuerpos (crioglobulinas, FR, ANA, aCL, ASMA, antitiroideos)
- Poli arteritis nodosa
- Gammapatías monoclonales
- Púrpura trombocitopénica inmune

Manifestaciones inflamatorias

- Diabetes mellitus tipo 2
- Glomerulonefritis
- Insuficiencia renal
- Astenia
- Deterioro cognitivo
- Depresión
- Poliartritis/Fibromialgia
- Trastornos cardiovasculares (ictus, cardiopatía isquémica)

Tabla 5. Principales manifestaciones extrahepáticas de la infección crónica por VHC (adaptado de Cacoub, 2016)

FR: factor reumatoide; ANA: anticuerpos antinucleares (*antinuclear antibodies*); aCL: anticardiolipina; ASMA: anti-músculo liso (*anti-smooth muscle antibodies*)

En la infección crónica por VHC generalmente existe una elevación leve de transaminasas, por debajo del doble del límite normal, aunque puede ser superior en ocasiones, y la correlación entre niveles de transaminasas y daño histológico es muy débil [83]. El desarrollo de cirrosis en los pacientes con infección crónica por VHC suele ser silente, y no existen síntomas o signos altamente sensibles o específicos para el diagnóstico, siendo los hallazgos más sugestivos la hiperbilirrubinemia, la hipoalbuminemia y la trombopenia [84,85]. La alfa-fetoproteína sérica puede estar moderadamente elevada en pacientes con infección crónica por VHC sin implicar necesariamente la presencia de carcinoma hepatocelular o cirrosis [86].

2.2.4. Historia natural de la infección por VHC

La mayoría de pacientes que adquieren la infección por VHC no aclaran espontáneamente el virus, y desarrollan una hepatitis crónica, que desemboca en el desarrollo de cirrosis hepática en un porcentaje de pacientes. Entre ellos existe un aumento de riesgo de complicaciones (hemorragia por varices esofágicas, ascitis, encefalopatía) y carcinoma hepatocelular [87,88]. La historia natural de la enfermedad por VHC tras la infección se resume en la **Figura 3**.

El riesgo de infección crónica tras adquirir la infección por VHC es elevado, situándose en la mayoría de estudios entre 50-85%. Los pacientes que aclaran espontáneamente el VHC lo suelen hacer en las primeras 12 semanas, aunque se han descrito tras periodos mayores [89]. La supervivencia global está disminuida en los pacientes con infección crónica por VHC, especialmente en aquellos que desarrollan cirrosis hepática. Existen estudios que muestran una tasa de mortalidad ajustada por edad superior a la producida por el VIH [90].

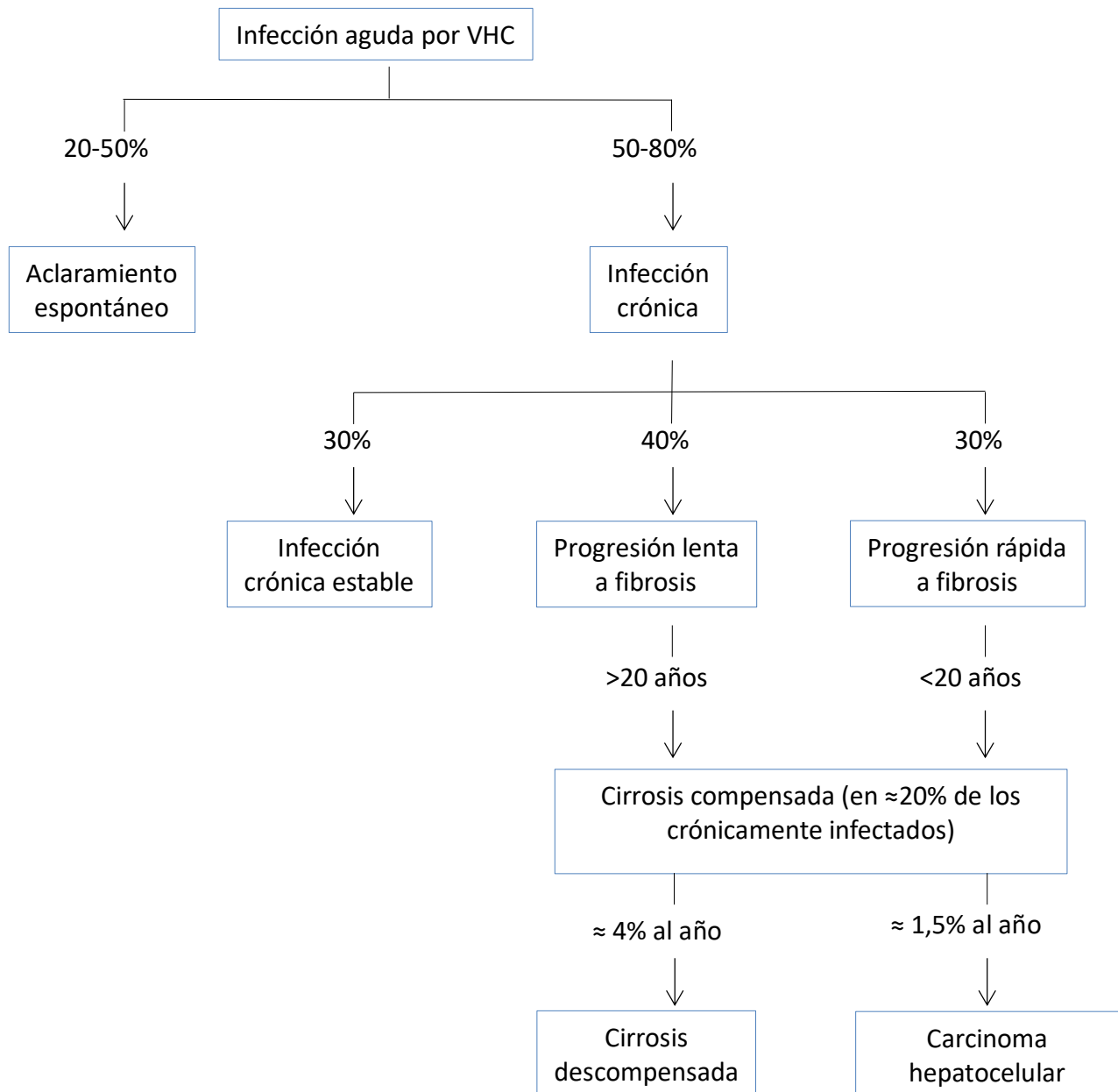


Figura 3. Historia natural de la infección por VHC.

2.2.5. Diagnóstico de la infección por VHC: tiempos y patrones

El ARN del VHC es detectable mediante PCR sérica en los primeros días a 8 semanas siguientes a la infección. A partir de las dos semanas postexposición una PCR negativa tiene un valor predictivo negativo muy elevado, aunque para exposiciones leves se debe continuar el cribado hasta el sexto mes [91].

La detección de anticuerpos mediante ELISA resulta generalmente positiva tras 8 semanas, y la mayoría de pacientes seroconvierten entre 2 y 6 meses después de la exposición [92]. Una determinación de anti-VHC positiva no diferencia entre infección aguda y crónica, ni entre una infección que ha aclarado o ha sido tratada satisfactoriamente. Algunos pacientes que han aclarado la infección pueden tener serología negativa ya que los niveles de anticuerpos pueden haber caído por debajo del nivel de detección. En consecuencia, las tasas de resolución pueden estar infraestimadas en estudios que se basan en la prevalencia de anticuerpos anti-VHC positivos con PCR negativa [93].

3.- EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR VIH Y VHC

3.1 - Situación de las epidemias en el mundo y Europa

Desde su inicio en 1981, la infección por VIH se ha convertido en la peor epidemia del siglo XX, habiendo producido más de 35 millones de muertes [94]. En la actualidad 36,7 millones de personas viven con el VIH, casi 2 millones de personas adquieren la infección cada año, y es causante de aproximadamente 1 millón de muertes anuales [95]. El África subsahariana, que sufre la mayor carga del VIH y SIDA en todo el mundo, representa aproximadamente el 64% de todas las nuevas infecciones por el VIH. Otras regiones afectadas significativamente son Asia y el Pacífico, América Latina y el Caribe y Europa oriental y Asia central [96,97]. En Europa existen 2,1 millones de personas infectadas por el VIH, y la prevalencia está aumentando en países del Este, principalmente en UDI [95].

La infección crónica por VHC es una de las principales causas de hepatopatía crónica, y se estima que es causante de aproximadamente 400.000 muertes al año. Según el último reporte de la OMS, se estima que 71 millones de personas viven con infección crónica por VHC (1% de la población mundial). La tasa de incidencia de infección por VHC se sitúa entorno a 24 casos por 100.000 habitantes/año, siendo superior en Europa (61.8 casos por 100.000 habitantes/año) [98]. La prevalencia de infección por VHC aumenta con la edad, de manera que excede la proporción que podría ser explicada por el riesgo acumulado de infección según avanzan los años, siendo debido a factores como a la transmisión nosocomial en el pasado o a la prevalencia de uso de drogas inyectadas [99]. Aproximadamente 2,3 millones de personas en el mundo presentan coinfección VIH-VHC (6,2% de los pacientes con infección por VIH) , siendo más del 80% de ellos UDI [98]. Existe una importante variación geográfica, estando en Europa Central y del Este el 27% de los individuos coinfectados [100]. En Europa Occidental existen estudios que sugieren que aproximadamente el 30% de las personas infectadas por el VIH lo están también por el VHC [101].

3.2 - Situación en España

3.2.1 - Situación de la epidemia de VIH en España

En España se estima existen entre 140.000 y 145.000 personas infectadas por el VIH, de las cuales una de cada cinco (18%) no están diagnosticadas [102]. Cada año se diagnostican aproximadamente 3500 nuevos casos, y 500 personas fallecen por causas relacionadas con el VIH [103–105]. El patrón epidemiológico de transmisión del VIH ha cambiado en España durante los últimos años, dejando de ser la transmisión parenteral la vía predominante (debido al descenso de uso de drogas inyectadas), para pasar a ser la vía sexual, siendo la incidencia en HSH superior a la presentada en individuos heterosexuales (**Figura 4**) [104].

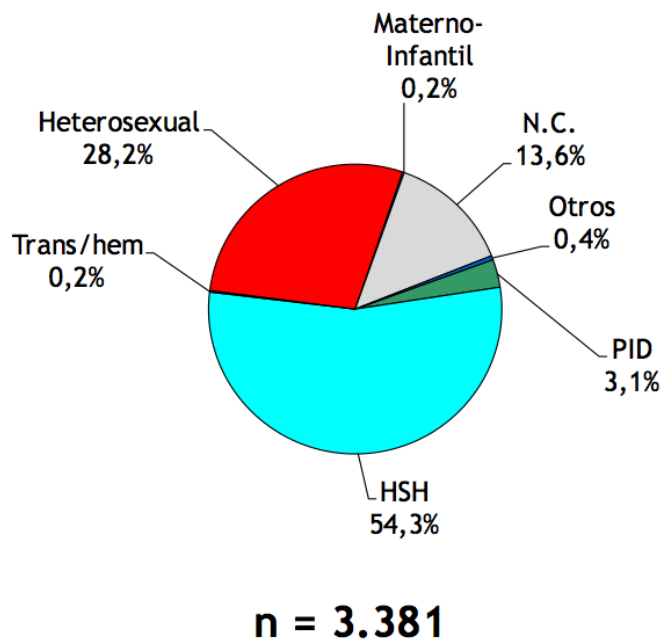


Figura 4. Nuevos diagnósticos de VIH. Modo de transmisión. España, 2017. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII.

PID: Personas que se inyectan drogas; HSH: Hombres que tienen sexo con hombres; N.C.: No consta

El aumento de la llegada de inmigrantes a España también ha contribuido al predominio de la vía sexual como forma de contagio, ya que esta es la vía más frecuente de contagio en esta población. Los inmigrantes suponen actualmente más de un tercio de los nuevos diagnósticos, siendo las procedencias más comunes Latinoamérica, África subsahariana y Europa Central-Este (**Figura 5**). Entre los inmigrantes, la transmisión en HSH es la más frecuente en los procedentes de Latinoamérica y Europa Occidental, siendo la heterosexual más frecuente en Europa Central y del Este y África (**Figura 6**) [104].

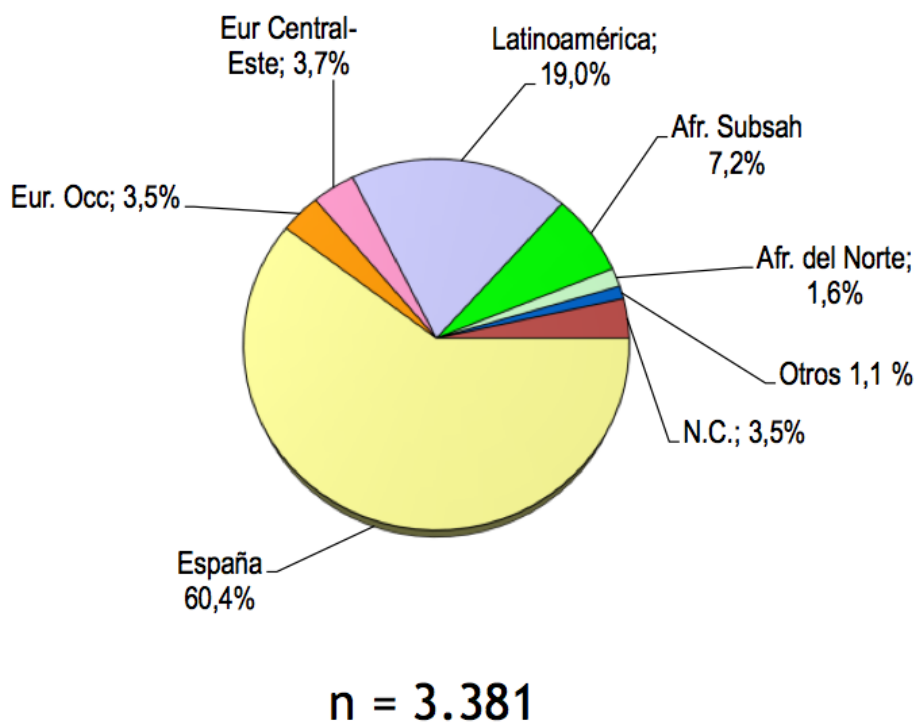


Figura 5. Nuevos diagnósticos de VIH. Zona geográfica de origen. España, 2017. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII.

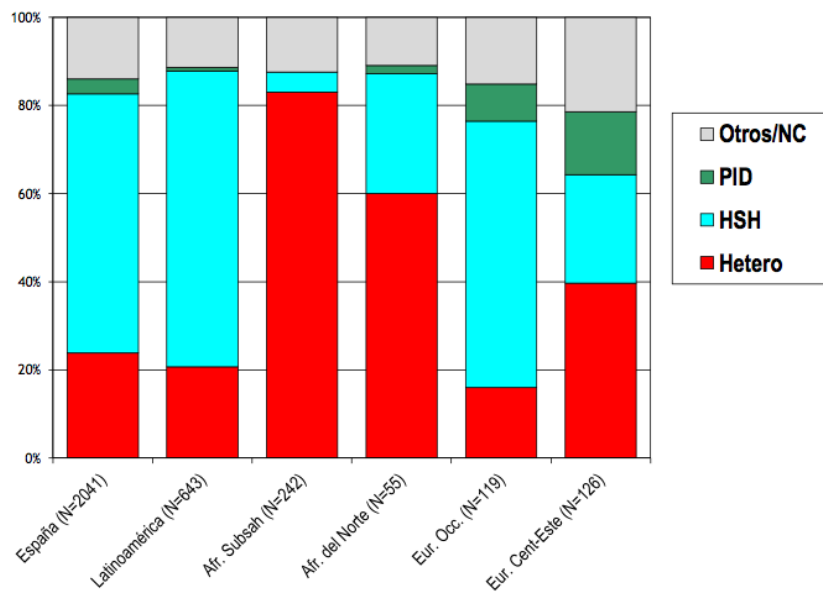


Figura 6. Nuevos diagnósticos de VIH. Modo de transmisión según zona geográfica de origen. España, 2017. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII.

Entre los nuevos diagnósticos es evidente el predominio masculino, representando el 84,6% del total según los últimos datos de vigilancia epidemiológica. El grupo de edad más frecuente es entre 30-39 años, representando la tercera parte del total de nuevos diagnósticos (**Figura 7**) [104].

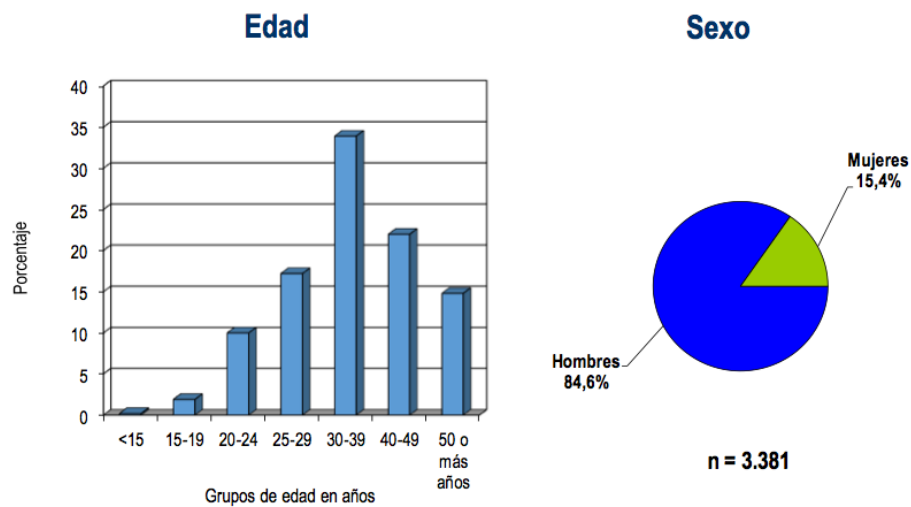


Figura 7. Nuevos diagnósticos de VIH. Distribución por edad y sexo. España, 2017. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII.

En España existe un alto porcentaje de diagnóstico tardío, con un 47,8% de pacientes diagnosticados con <350 CD4/ μ l, siendo el 27,4% <200 CD4/ μ l (**Figura 8**). El retraso diagnóstico es similar en ambos sexos, siendo ligeramente mayor en mujeres (50,6% frente a 47,2%) [104].

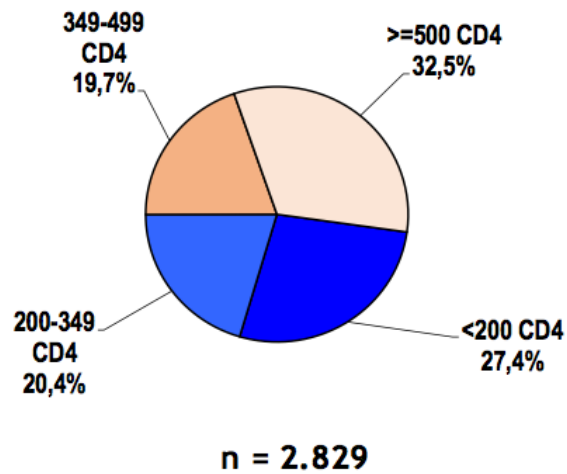


Figura 8. Diagnóstico tardío del VIH. España, 2017. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII.

Al ser analizado según modo de transmisión, el diagnóstico tardío es máximo en los casos de transmisión heterosexual en hombres (63,5%), seguido de UDI (51,9%) y mujeres heterosexuales (50,6%). Los HSH, con un 41,6%, son los que presentan menor diagnóstico tardío; sin embargo, dado el peso que tienen en las cifras globales, son el grupo más numeroso entre los casos de VIH con diagnóstico tardío (48,6% del total) (**Figura 9**). El retraso diagnóstico aumenta también con la edad, pasando de un 1,7% en los casos de 15 a 19 años, hasta un 51,1% en los mayores de 49 años. La **Figura 10** muestra el porcentaje de diagnóstico tardío según el lugar de origen, siendo más elevado en los casos procedentes de África Subsahariana.

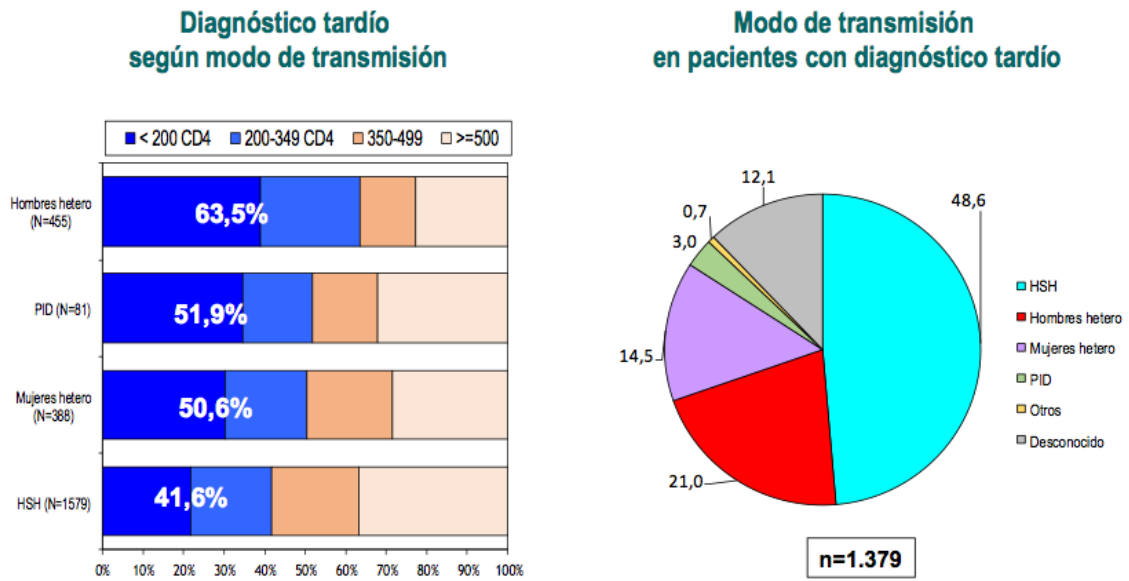


Figura 9 . Nuevos diagnósticos de VIH. Diagnóstico tardío y modo de transmisión. España, 2017. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII.

PID: Personas que se inyectan drogas; HSH: Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres.

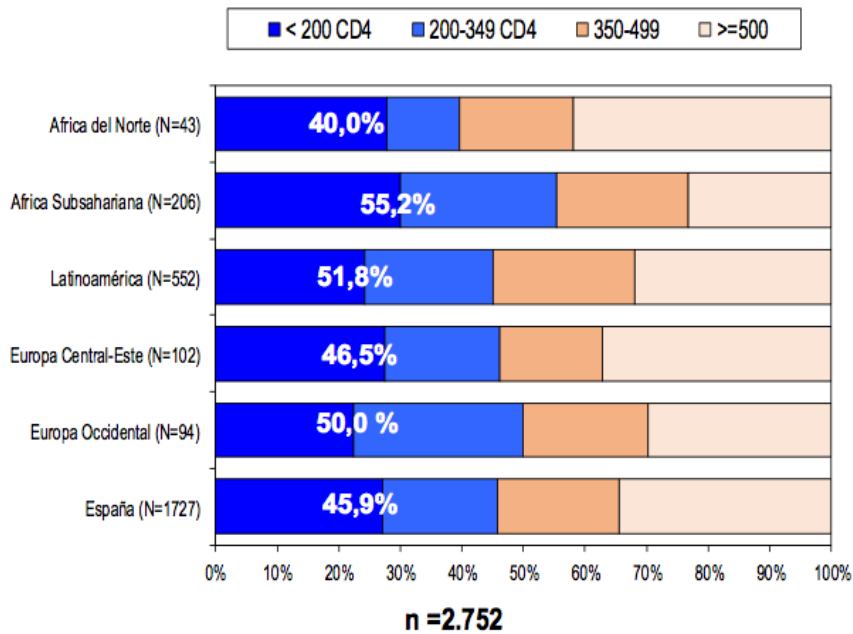


Figura 10. Diagnóstico tardío según lugar de origen. España 2017. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII.

Al analizar la evolución del porcentaje de diagnóstico tardío a lo largo de los últimos años, este se mantiene estable. Tampoco se observan descensos significativos al desagregar por modo de transmisión (**Figura 11**) [104].

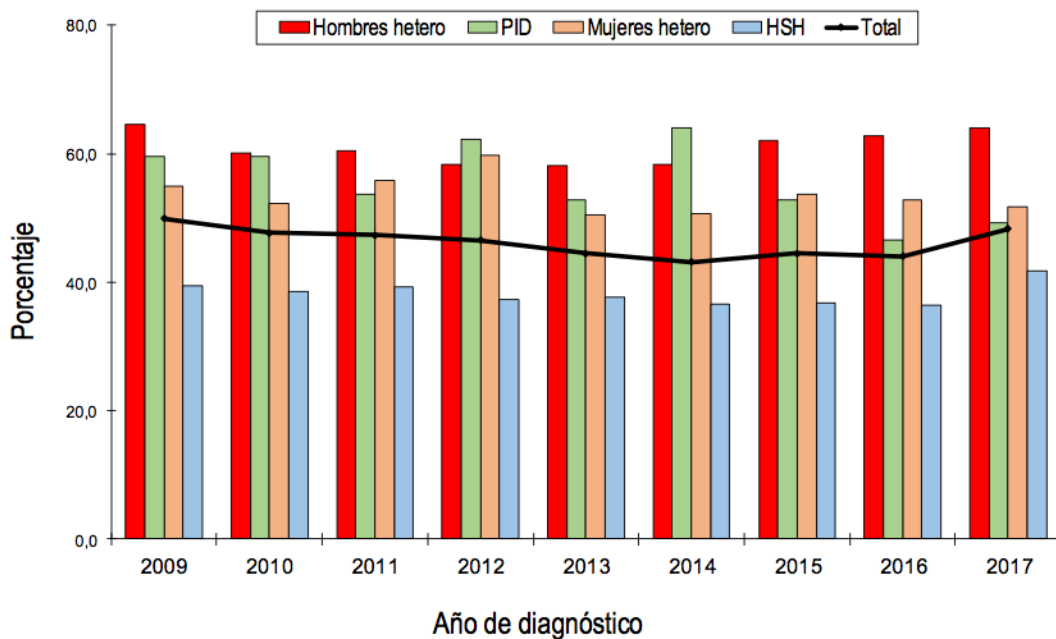


Figura 11. Nuevos diagnósticos de VIH. Diagnóstico tardío (<350 CD4) según año de diagnóstico y modo de transmisión. España 2009-2017. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII.

3.2.2 - Situación de la epidemia de VHC en España

El VHC constituye una causa importante de enfermedad en España [106], debido al elevado número de infecciones que se produjeron en especial en las décadas de 1980 y 1990 [107] y al alto porcentaje de cronificación de la infección. Existen pocos estudios epidemiológicos sobre la infección por VHC en España, la mayoría de ellos provenientes de pequeñas cohortes [107–109], por lo que es difícil conocer la situación real de la infección. Los últimos estudios indican que la prevalencia actual de anti-VHC podría ser inferior al 1% [110].

Diferentes estudios muestran que la prevalencia es muy baja en menores de 20 años y aumenta con la edad a partir de los 30 años [107]. En un estudio de seroprevalencia realizado en población general de la Comunidad de Madrid en 2008-2009, la prevalencia de anti-VHC fue del 1,8 % (1,3-2,5 %), siendo nula en personas menores de 20 años y del 3,9 % en personas de entre 41 y 60 años [111]. En una encuesta de seroprevalencia realizada en el País Vasco en 2009, se encontró una prevalencia del 0,7 % (0,3-1,2 %), siendo el grupo de edad más afectado el de 40-59 años [112]. En España estima que la mayor cohorte de pacientes se sitúa en los nacidos entre 1955 y 1975 [113], debido al uso de drogas intravenosas o por infecciones iatrogénicas debido a transfusiones anteriores al año 1990 o por inyecciones de medicamentos antes de la introducción del material de un solo uso en 1975 [111]. La inmigración es uno de los factores que puede modificar la prevalencia de la infección por el VHC entre la población residente. Ello puede ocurrir en aquellas áreas de España donde residen grupos de población procedentes de países con alta prevalencia, como Egipto, Paquistán o Nigeria [114]. Este no es el caso para los inmigrantes latinoamericanos y norteafricanos, en los que la prevalencia de la hepatitis C es similar a la de la población autóctona de España [115,116].

El porcentaje de pacientes con infección por VHC no diagnosticada varía según los diferentes estudios de seroprevalencia realizados. Durante los últimos años se ha dado como fiable una estimación de 2013 que cifraba en 40% la proporción de pacientes diagnosticados [117], sin embargo estudios recientes sitúan la cifra en un porcentaje mucho menor, inferior al 1% [110]. Actualmente está en marcha un estudio de seroprevalencia de representatividad estatal, donde se han incluido 10.000 personas reclutadas en todas las Comunidades Autónomas.

En España, el genotipo 1 afecta al 72 % de los casos diagnosticados, el genotipo 3 al 12 %, el genotipo 4 al 11 % y el genotipo 2 al 2 % [118]. Según los últimos datos presentados en 2017 por el *Plan Estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud (PEAHC)*, desde 2015 una media de 2635 pacientes inician tratamiento antiviral cada mes, habiéndose tratado un total 90.254 pacientes desde el 1 de enero de 2015 hasta el 31 de octubre de 2017 (**Figura 12**) [119].

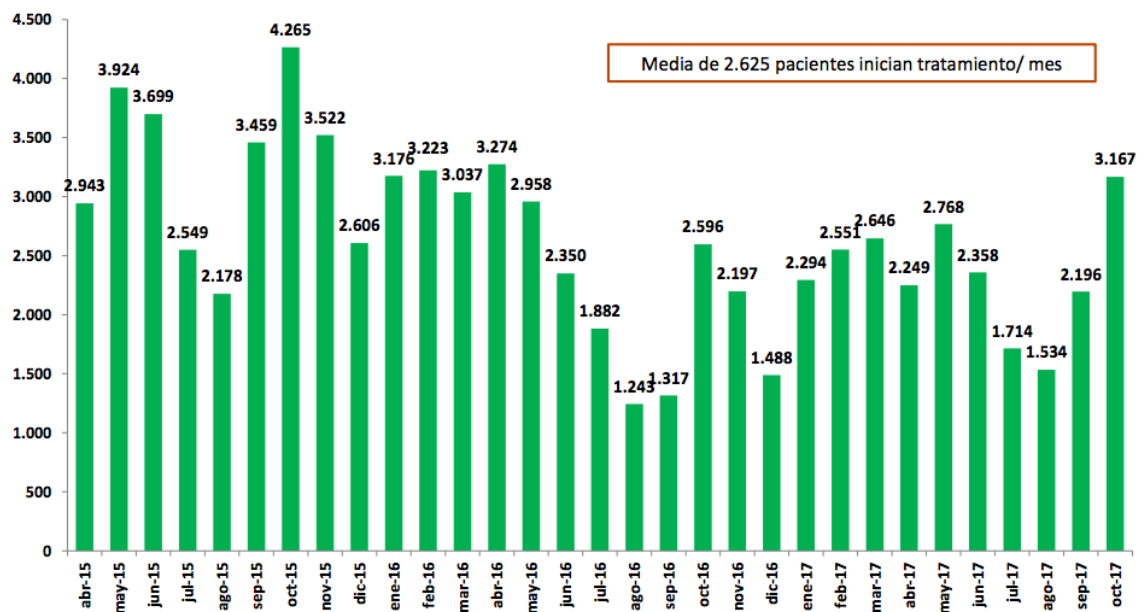


Figura 12. Número de tratamientos iniciados con antivirales de acción directa frente al VHC. Datos mensuales abril 2015-octubre 2017. Fuente: PEAHC.

4.- IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ

4.1 - Importancia del diagnóstico precoz de la infección por VIH

Existe una gran evidencia derivada de ensayos clínicos y estudios observacionales que demuestra el beneficio de la TAR en pacientes infectados por el VIH, logrando una reducción en la morbilidad y mortalidad por SIDA y no-SIDA [120,121]. Esto a llevado a recomendar el inicio de tratamiento independientemente del recuento de CD4 [122]. La mortalidad por VIH/SIDA ha disminuido drásticamente desde el inicio del TAR combinado a mediados de la década de 1990 (**Figura 13**) [105].

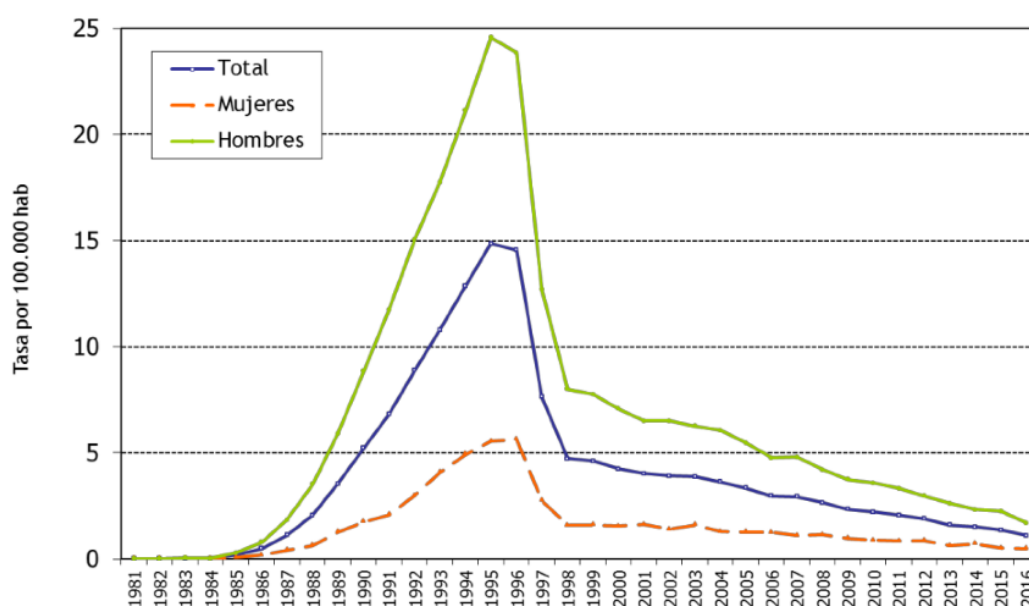


Figura 13. Tasas de mortalidad por VIH y SIDA, 1981-2016. Fuente: Estadística de Defunciones según la Causa de Muerte. Instituto Nacional de Estadística.

El beneficio del diagnóstico precoz de la infección por VIH se justifica por varias razones:

- **Efecto en la recuperación inmunológica:** El diagnóstico tardío aumenta la morbimortalidad de los pacientes afectados y el riesgo de sufrir eventos definitorios de SIDA, puesto que los pacientes que inician el TAR con un menor número de CD4 tardan más en recuperar la inmunidad [123,124]. Se ha estimado que en pacientes con menos de 350 CD4/ μ l esta recuperación es aún más complicada [125], siendo la diferencia aún mayor cuando los pacientes presentaban menos de 200 CD4/ μ l [126]. Estudios recientes muestran que los niveles de activación de células T descienden tras el inicio precoz del tratamiento [127].
- **Efecto en la transmisión de la infección:** en los últimos años se han publicado varios estudios que han demostrado el beneficio del diagnóstico y tratamiento de los pacientes infectados por VIH para eliminar la transmisión del virus. El

estudio HPTN 052 demostró que el inicio precoz del TAR reduce las tasas de transmisión sexual del VIH en parejas serodiscordantes en un 96% [21], y en el estudio PARTNER no se ha demostrado transmisión en parejas serodiscordantes en los que la persona infectada recibía TAR y se encontraba con carga viral menor de 200 copias/ μ l [128]

- **Beneficios del TAR:** La presencia y severidad de los síntomas en las etapas iniciales de la infección por VIH se han relacionado con una progresión más rápida de la enfermedad. En estos pacientes con infección aguda sintomática el tratamiento precoz supondría una disminución de morbilidad y mortalidad [43,129]. Existe evidencia cada vez mayor del beneficio del TAR en pacientes que presentan recuentos celulares superiores a 350 CD4/ μ l, incluso a 500 CD4/ μ l [130–134]. EL TAR ha demostrado una mejoría en la incidencia de la nefropatía asociada al VIH [135], una disminución de los eventos cardiovasculares [136,137], de los trastornos neurocognitivos asociados al VIH y de la incidencia de tumores malignos asociados a infecciones (virus herpes humano tipo 8, Epstein-Barr, virus del papiloma humano) [120,138]. El pronóstico de los pacientes con tumores malignos como el sarcoma de Kaposi o el linfoma mejora tras lograr la supresión viral y la restauración de la inmunidad celular [139].
- **Impacto económico:** Los costes sanitarios derivados de la infección por VIH aumentan con la progresión de la enfermedad, ya que existe una fuerte asociación entre la gravedad de la misma y los costes [140]. Los pacientes con diagnóstico tardío presentan mayor morbilidad y un empleo mayor de recursos médicos y terapéuticos. El coste de un paciente con diagnóstico tardío es casi 5 veces mayor que el de un paciente con diagnóstico precoz por cada mes de seguimiento, y conlleva un gasto hospitalario 17 veces mayor [141].

4.2 - Importancia del diagnóstico precoz de la infección por VHC

La hepatitis C es una enfermedad con una historia natural conocida, con un periodo de latencia prolongado en el que las intervenciones de prevención primaria son coste-efectivas y cumpliría los criterios que establece la Comisión de Salud Pública del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad en relación a los programas de cribado y de diagnóstico precoz [142]. Una revisión sistemática publicada recientemente pone de manifiesto que el cribado de poblaciones de riesgo es coste-efectivo [143].

El diagnóstico y el tratamiento precoz de individuos infectados por VHC se justifica por las razones siguientes [115,144]:

- **Terapéuticas:** el tratamiento antiviral es muy eficaz (> 95 % de curación) y seguro, y la curación de la infección evita la progresión o mejora la enfermedad hepática crónica.
- **Epidemiológicas:** el tratamiento antiviral cura una enfermedad infecciosa de la que el ser humano es el único reservorio conocido; con ello se evita su contagio y transmisión, siendo la curación el primer paso para el control de la epidemia. Junto con esto, es posible evaluar el entorno del individuo infectado y sus contactos, ampliando la estrategia de diagnóstico precoz.
- **Preventivas:** relativas a los consejos sobre el estilo de vida y las conductas de riesgo. Además de ofrecer la posibilidad de tratamiento, el diagnóstico de un paciente infectado permite aconsejarle para prevenir la progresión de la enfermedad hepática (control del síndrome metabólico, identificación de coinfecciones, evitación del alcohol) y educarle para corregir sus conductas de riesgo, si las tuviera.

Los pacientes con infección por VHC que no reciben tratamiento tienen un incremento de 5 veces del riesgo de mortalidad por cualquier causa, y de 20 veces por causas relacionadas con la enfermedad hepática [145]. El diagnóstico a tiempo seguido del tratamiento podría reducir las secuelas hepáticas como la cirrosis y el carcinoma hepatocelular [146]. El carcinoma hepatocelular es uno de los tumores en los que más está creciendo el número de diagnósticos en países desarrollados, con una supervivencia a 5 años <5% si se diagnostica en etapas avanzadas [147]. El diagnóstico tardío de la infección por VHC representa una oportunidad perdida para reducir el riesgo de progresión de enfermedad hepática [148].

5.- ESTRATEGIAS ACTUALES DE DIAGNÓSTICO

5.1 - Cribado de la infección por VIH

Aumentar el cribado de la infección por VIH, la vinculación a los cuidados y el tratamiento con antirretrovirales, son algunos de los principales objetivos establecidos por ONUSIDA para los próximos años [149]. Para conseguir estos objetivos, las guías clínicas varían sus recomendaciones desde ofertar la prueba de VIH con una estrategia universal o rutinaria a personas de 13 a 65 años, salvo que expresamente se nieguen (*opt-out*) [150], a una estrategia más específica o dirigida [151,152], en la que todas las personas que acuden al sistema sanitario deben ser cribados si presentan alguna condición indicadora (CI). La principal discrepancia entre las diferentes estrategias es la detección del VIH en poblaciones de bajo riesgo para infección por VIH [151,152]. Las guías españolas recomiendan el cribado del VIH en personas con condiciones indicadoras de infección por VIH/SIDA, sospecha de primoinfección, o a aquellas en las que una infección oculta por VIH pudiera ser perjudicial y/o negativo para su pronóstico. En personas sin condiciones indicadoras existen tres estrategias de cribado [153]:

- **Cribado no dirigido o rutinario:** Toda mujer embarazada, reclusos y personas que cumplen estos 5 criterios: ser atendido en Atención Primaria, tener entre 20 y 59 años, ser sexualmente activo, tener que realizarse una extracción sanguínea, y ser residente en un área que se encuentre por encima del percentil 75 de incidencia de nuevos diagnósticos de infección por VIH.
- **Cribado dirigido:** se incluyen personas que demanden el cribado, parejas de personas con infección por VIH, UDI, HSH y sus parejas, personas que han sido residentes en un área de alta prevalencia, trabajadores del sexo, personas con más de una pareja sexual, personas que no utilizan el preservativo, víctimas de una agresión sexual, o exposición al VIH accidental.
- **Cribado obligatorio:** Donantes de sangre, receptores o donantes de trasplantes y personas que se sometan a reproducción asistida.

Para cualquiera de las estrategias de cribado de VIH, en general es necesario investigar el Riesgo de exposición (RE) o las CI, para indicar la primera prueba o la repetición de las mismas [152]. Se han identificado múltiples barreras para realizar el cribado de VIH, y algunas son comunes a varios entornos sanitarios, tales como la falta de tiempo, precisar la solicitud del consentimiento informado, falta de formación, falta de aceptación por parte del participante, precisar consejo pre-test, no ser una actividad priorizada por el sistema sanitario o la falta de incentivo de reembolso [154]. Quién, cómo y dónde se deben investigar los RE o las CI para la infección por VIH, no se aclara en las guías de cribado, de hecho en la práctica clínica rara vez se investigan. La sobrecarga de trabajo, y la falta de tiempo hacen que sea difícil indagar cuando se acude a recibir atención por razones no relacionadas con este hecho.

Los cuestionarios sobre el comportamiento sexual que implica RE al VIH han sido estudiados en los primeros años de la epidemia del VIH, sobre todo con fines de salud pública [155], y también como una herramienta para dirigir el cribado de VIH [156].

Recientemente, se ha evaluado un score para identificar el riesgo de infección por VIH, y así ayudar al personal sanitario a reconocer qué personas deben realizarse el cribado de VIH. El score tiene en cuenta las características epidemiológicas y los comportamientos asociados con el riesgo de adquirir el VIH [157]. Este score de Denver de riesgo de infección por VIH, ha demostrado que identifica un número de nuevos diagnósticos de infección por VIH similar al diagnóstico rutinario y con un menor coste [158]. Por otro lado los ECDC y la OMS han desarrollado una estrategia de cribado dirigido basado en la utilización de unas listas de CI ya comentadas anteriormente [151,159].

Recientemente se ha validado un auto cuestionario en español de RE y CI para dirigir el cribado de la infección por VIH, con una sensibilidad y un valor predictivo negativo del 100% [160], gracias al cual se obtendrían el mismo número de nuevos diagnósticos de infección por VIH que al utilizar una estrategia rutinaria, reduciendo a la mitad el coste del programa de cribado [161]. Otros estudios recientes también apoyan la utilización de programas estructurados y dirigidos para la detección del VIH en los centros de salud [162,163]. Estas estrategias sobre todo ahorrarán recursos en poblaciones con baja prevalencia de infección por VIH. En 15 clínicas de atención primaria de los Veteranos en EE.UU. se realizaron una serie de intervenciones incluyendo recordatorios clínicos, sesiones de formación, y marketing social para promocionar el cribado de la infección por VIH. Los autores concluyeron que las intervenciones para implementar el cribado de VIH pueden ser exitosas cuando se utilizan técnicas de eficacia probada. Sin embargo, es esencial conocer la percepción del personal sanitario, y otros aspectos del entorno para implementar nuevas prácticas clínicas como el cribado de VIH rutinario [164]. Un número creciente de estudios han comunicado los resultados obtenidos con el cribado rutinario de la infección por VIH [165]. En un estudio previo de nuestro grupo de investigación se midió, en el servicio de urgencias y en un centro de salud de la misma área sanitaria, el número absoluto de pruebas de VIH, la cobertura de cribado, el número absoluto y la tasa de nuevos diagnósticos de infección por VIH, ambos en la práctica clínica y dentro del programa DRIVE (Diagnóstico Rápido de la Infección por VIH en España).

Todos los parámetros resultaron claramente mejores en el seno de programa DRIVE comparados con la práctica clínica habitual. En los centros de salud, el número de pruebas y la tasa de cobertura fueron mejores, mientras que en el Servicio de Urgencias el número y la tasa de nuevos diagnósticos de infección por VIH fueron superiores [166].

5.2 - Cribado de la infección por VHC

Al contrario que en el cribado de la infección por VIH, las acciones implementadas en el cribado del VHC son parciales y limitadas a algunos países, y existe un amplio número de pacientes no diagnosticados. Todas las donaciones de sangre son sometidas a pruebas de laboratorio destinadas a la detección de anticuerpos contra el virus de la Hepatitis C desde el año 1990, y a partir de 2002, se aplica en todos los Centros de Transfusión la tecnología de amplificación de nucleótidos (TAN) o también llamadas técnicas NAT para la detección del virus. Todas las unidades reactivas para alguna de estas pruebas son desechadas, y los donantes excluidos. Los Sistemas de Hemovigilancia implantados en las 17 Comunidades Autónomas, destinados a la detección y análisis de efectos adversos de la transfusión, han confirmado que la transmisión de hepatitis C por transfusión, en estos momentos, es prácticamente inexistente [119].

Dentro del Plan estratégico de la Hepatitis C, se establece como prevención secundaria el promover el diagnóstico precoz en poblaciones prioritarias. El diagnóstico de la infección por VHC supone un beneficio tanto desde el punto de vista individual (reducción de la morbimortalidad del paciente porque pasa a ser atendido por el sistema sanitario) como de salud pública porque puede reducirse la transmisión del virus. Son necesarios programas de cribado para evitar la progresión silenciosa de la enfermedad. Por su mayor riesgo de infección las poblaciones prioritarias son las siguientes [119]:

- Usuarios de drogas inyectadas y esnifadas.
- Pacientes tratados con productos sanguíneos antes de 1990 .
- Pacientes expuestos a infección nosocomial por hepatitis C.
- Convivientes con pacientes de hepatitis C crónica.
- Personas con tatuajes o piercings, y expuestos a procedimientos que utilicen instrumental punzante sin el control higiénico sanitario adecuado (acupuntura y mesoterapia).
- Hijos de madres con infección por VHC.
- Profesionales sanitarios expuestos a procedimientos que supongan riesgos biológicos.
- Pacientes en hemodiálisis.
- Hombres que tienen relaciones sexuales de riesgo con hombres.
- Pacientes infectados con VIH.
- Pacientes infectados con virus de la hepatitis B (VHB) o tuberculosis.
- Personas internas en Instituciones Penitenciarias.

Desde 1998, la OMS recomienda el examen de las personas que puedan correr un alto riesgo de infección. Los grupos de población más expuestos al riesgo de infección con el VHC son similares a los anteriormente mencionados, pero estas recomendaciones no han sido plenamente efectivas y más de un 50% de los pacientes infectados permanecen sin diagnosticar, cuestionando la efectividad de las recomendaciones basadas en el riesgo [167]. Otra de las estrategias recomendada por los CDC y posteriormente también por el *US Preventive Services Task Force* es la realización de al menos una vez de cribado de VHC a todos los individuos nacidos entre 1945 y 1965 [168]. En una revisión sistemática y meta-análisis de las Intervenciones en las que se realizó cribado de la infección por VHC, desarrollados en la era previa a la disponibilidad amplia de antivirales de acción directa, y en la que se incluyeron 16 estudios con diferentes diseños (aleatorización agrupada, estudios controlados, con diseño de antes/después y series temporales), se demostró que el número de pruebas

de VHC y los nuevos diagnósticos de infección por VHC aumentaron en la rama en la que se realizaba la intervención. El efecto fue mayor en las intervenciones que incluían realizar directamente las pruebas que aquellas que incluían sólo medidas generales. También se observó este efecto en el número de pacientes a los que se derivó al especialista y que atendieron a las vistas. No se consiguieron ver diferencias en cuanto a realizar tratamiento, obtener respuesta viral sostenida o la mortalidad. No hay datos sobre la reducción de la transmisión [169]. En España existe poca experiencia en la utilización de pruebas rápidas para el cribado del VHC. En un estudio reciente se utilizan para valorar la factibilidad y aceptabilidad dentro de un programa de reducción de daños en una población de adictos activos, la aceptabilidad es buena, aunque dada la población incluida la vinculación a los cuidados es menor [170].

II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. - JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO E HIPÓTESIS

La infección por VIH cursa en la mayoría de los pacientes de forma asintomática hasta estadios avanzados de la enfermedad, existiendo un porcentaje del 46% de diagnóstico tardío en nuestro país. Este hecho produce consecuencias como el aumento de morbimortalidad en los pacientes afectados, debido a los efectos en el sistema inmune y a la ausencia de TAR en pacientes no diagnosticados. Además, el diagnóstico tardío es un factor principal en el mantenimiento de la epidemia de VIH, ya que favorece la transmisión de la infección en individuos con replicación viral no controlada. Por su parte, el retraso diagnóstico de la infección por VHC también conlleva consecuencias similares, ya que la ausencia de tratamiento de esta infección se asocia a un aumento de mortalidad en los pacientes afectados y a una mayor prevalencia de secuelas hepáticas como la cirrosis o el carcinoma hepatocelular. El tratamiento antiviral contra el VHC es muy eficaz y logra la curación en un elevado porcentaje de pacientes, evitando la progresión de la enfermedad y la transmisión viral, siendo actualmente la estrategia principal para lograr la erradicación de la epidemia.

El Plan Nacional del Sida (PNS) y el Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C (PE-VHC) en el sistema nacional de salud, señalan el diagnóstico o cribado de la infección por VIH/VHC, respectivamente como una de sus líneas estratégicas. La OMS también ha marcado unos ambiciosos objetivos para 2020 y en ellos el diagnóstico de la infección por VIH es un objetivo clave para poder cumplir con los demás tratar, y evitar la mortalidad por esta enfermedad.

El PNS junto con GeSIDA (Grupo de Estudio del SIDA), elaboraron unas guías de diagnóstico precoz que desde su publicación han sido poco difundidas en el entorno de la Atención Primaria, y no son aplicadas en la práctica diaria de los Centros de Salud, lugares principales donde se aconseja la implementación del cribado de VIH. Igualmente, la Asociación Española para el Estudio del Hígado publicó en 2017 un consenso de recomendaciones para el diagnóstico de la hepatitis C en Atención Primaria [115].

Nuestro estudio incide en todos estos aspectos del cribado de VIH y VHC, difusión, implementación de la forma más eficiente y el diseño de un programa operacional que se podría replicar a mayor escala y apoyar con evidencias a la actualización de las guías de cribado de ambas infecciones. Los resultados obtenidos en estudios realizados en otros medios deben guiar nuestro trabajo, pero el entorno y el medio han demostrado ser muy específicos a la hora de establecer programas. El hecho de haber coordinado ambos cribados, el de VIH y VHC, es un valor añadido. Montar un solo operativo para ambos programas, mejora la rentabilidad ya que aprovecha recursos para realizar las dos intervenciones, y es pertinente ya que ambas infecciones comparten vía de transmisión. De hecho, la principal población en la que encontramos los nuevos diagnósticos de VIH y VHC hoy en día son los hombres que tienen sexo con hombres. Ambos cribados son coste-eficaces y si se asegura la adecuada vinculación a los cuidados, se conseguirá reducir la morbimortalidad y la transmisión de la enfermedad.

Nuestra hipótesis se centra en que en el escenario de la Atención Primaria, un programa de cribado de VIH y VHC que se sustente sólo en una intervención indirecta (la educación al personal sanitario y aportar otros materiales de soporte), alcanzará un número de nuevos diagnósticos de infección por VIH y VHC inferior a un programa que incluya la formación y una intervención directa (programa de cribado que incluya recursos externos, pruebas rápidas y personal entrenado para realización de las mismas).

2. - OBJETIVOS

2.1 - Objetivo Primario

Comparar la cobertura de cribado y el número de nuevos diagnósticos de infección por VIH y VHC de dos programas de cribado en Atención Primaria: un programa que incluye únicamente una intervención educativa frente a otro que además de la intervención educativa incluye recursos externos (programa DRIVE 03).

2.2 - Otros Objetivos

1. Investigar las percepciones basales en relación con el cribado de VIH y VHC del personal de Atención Primaria.
2. Evaluar las características que diferencian al personal de Atención Primaria que alguna vez ha solicitado el test de VIH frente al que nunca lo ha hecho.
3. Diseñar un programa educativo y de soporte, y evaluar su utilidad mediante la evaluación de los conocimientos y barreras para el cribado en Atención Primaria, y el análisis de datos relacionados con el diagnóstico en el periodo pre-docencia y post-docencia.
4. Desarrollar un protocolo de cribado de VIH y VHC (DRIVE03) mediante el uso de pruebas rápidas y dirigido por un cuestionario de valoración de riesgo de exposición y condiciones indicadoras.
5. Estimar los mejores predictores diagnósticos de infección por VHC entre las diferentes preguntas del cuestionario.
6. Realizar una estimación de la precisión del cribado dirigido mediante el cuestionario en la población mayor de 50 años, donde existen recomendaciones previas de cribado universal.
7. Evaluar las características de los participantes con cuestionario de riesgo, tanto para infección por VIH como por VHC.

8. Analizar las oportunidades perdidas de diagnóstico de infección por VIH en pacientes que reportan algún factor de riesgo y han tenido contacto con el sistema sanitario en los dos últimos años.
9. Evaluar los costes derivados de la aplicación del protocolo de cribado DRIVE03.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1.- DISEÑO DEL ESTUDIO

El programa formativo en Atención Primaria se ha diseñado como un estudio pre-experimental con medidas pre y post-intervención en los 20 centros de salud (CS) del área sanitaria del Hospital Ramón y Cajal.

El estudio DRIVE se diseñó para investigar diferentes aspectos del cribado de la infección por VIH. El DRIVE 01 y 02 ya están finalizados. El estudio DRIVE 03 se ha diseñado como un estudio piloto prospectivo, aleatorizado, y cruzado de forma secuencial en el Hospital Ramón y Cajal y en 4 CS de su área (CS García Noblejas, Mar Báltico, Aquitania y Panamá) para comparar dos programas de cribado: un programa formativo (control) frente al programa DRIVE03 (intervención), que incluye la formación más un programa de cribado con recursos externos (cuestionarios para valorar el riesgo de exposición y condiciones indicadoras, pruebas rápidas y personal colaborador). Los 4 CS se aleatorizaron en grupo 1:1 para entrar en la rama de intervención o en la rama control. Inicialmente, la formación fue igualmente impartida en los cuatro CS. Durante el primer periodo y hasta que se alcanzó el tamaño muestral preestablecido, el programa de cribado DRIVE 03 se llevó a cabo en dos de los CS y en los otros dos sólo el programa educativo. Posteriormente, en el segundo periodo, las ramas se cruzaron. Además, se obtuvo información referida a los 6 meses previos y posteriores a la intervención en cada CS.

2.- PERIODO DEL ESTUDIO

Las sesiones formativas en los CS de Atención Primaria del área del Hospital Ramón y Cajal se realizaron desde el 20 de septiembre de 2016 hasta el 6 de junio de 2017. Se analizaron los datos de interés en los 6 meses anteriores al inicio y en los 6 meses posteriores a la finalización de la formación en cada CS.

El estudio DRIVE03 se ha realizado con un diseño cruzado, en el que han participado dos CS en cada rama del estudio, y posteriormente se han cruzado a la otra rama. Debido al número limitado de personal colaborador, las intervenciones se han realizado de manera secuencial, en primer lugar realizando la comparativa entre los CS Mar Báltico (intervención) y Canal de Panamá (control), entre las fechas 18 de noviembre de 2016 y 3 de febrero de 2017, y posteriormente la comparativa entre los CS García Noblejas (intervención) y Aquitania (control), entre las fechas 8 de febrero de 2017 y 16 de marzo de 2017. Tras finalizar este periodo se realizó el cruce de ramas, realizando la comparativa entre los CS Mar Báltico (control) y Canal de Panamá (intervención) entre las fechas 20 de abril de 2017 y 14 de junio de 2017, y la comparativa entre los CS García Noblejas (control) y Aquitania (intervención) entre el 14 de junio de 2017 y el 18 de septiembre de 2017.

3.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

En el programa formativo se incluyó al personal médico y de enfermería de los 20 CS que componen el Área Sanitaria del Hospital Ramón y Cajal, que acudieron a las jornadas de docencia.

En el estudio DRIVE03 se incluyó población entre 18-70 años, atendida en uno de los 4 CS en los periodos de intervención, sin infección por VIH, que no se hubieran incluido en el estudio previamente y que firmaran el consentimiento informado.

4.- EVALUACIÓN DE LA UTILIDAD DE UN PROGRAMA FORMATIVO PARA ATENCIÓN PRIMARIA

4.1 - Características del programa formativo

El programa formativo incluyó 4 módulos, que se impartieron en una sesión de 2 horas de duración de teoría más una hora para revisión de materiales y realización de cuestionarios de autoevaluación. El contenido de cada uno de los módulos impartidos fue el siguiente:

1. Epidemiología de la infección por el VIH y VHC, presentadores tardíos, beneficios del diagnóstico precoz.
2. Diagnóstico de la infección por VIH, estrategias actuales, programas de cribado, guías clínicas y aspectos técnicos del diagnóstico.
3. Manejo del paciente con infección por VIH, tratamiento del VIH, vacunas, comorbilidades, interacciones farmacológicas.
4. VHC, ITS, nuevos diagnósticos y coordinación con el servicio de Enfermedades Infecciosas.

Los objetivos generales del programa de formación son:

- Promover el diagnóstico precoz de la infección por VIH y VHC y otras ITS en el ámbito sanitario de la Atención Primaria, mediante la difusión de las actuales Guías de Diagnóstico Precoz vigentes en nuestro país o guías internacionales de la OMS.
- Mejorar el conocimiento y las tendencias actuales en cuanto a la prevención, diagnóstico y manejo de la infección por VIH y VHC.

Los objetivos específicos son:

- Transmitir la importancia del diagnóstico precoz de la infección por VIH y VHC en dos aspectos: epidemiológico y disminución de la morbimortalidad.
- Repasar las diferentes guías clínicas y analizar las diferentes estrategias de cribado de infección por VIH y VHC.
- Valorar herramientas que posibiliten una cobertura universal del cribado.
- Repasar experiencias prácticas españolas en esta área.
- Establecer circuitos para conectar a los pacientes con el sistema sanitario.
- Conocer lo esencial de las posibilidades terapéuticas y preventivas en la infección por VIH y VHC.

4.2 - Evaluación del impacto del programa formativo en el cribado de la infección por VIH: cuestionario OptTEST.

En los CS incluidos en el estudio se realizaron cuestionarios sobre conocimientos, actitudes y barreras para el cribado de VIH al personal que acudió a las jornadas formativas. Se utilizó un cuestionario auto-administrado desarrollado en el marco del proyecto europeo OptTEST (*Proyecto No 20131102, European Union, framework of the Health Programme 2008-2013*), que se ha utilizado dentro del proyecto FOCO (Formación Continuada en Atención Primaria).

El cuestionario contiene las siguientes preguntas:

- Tres ítems de respuesta dicotómica sobre oferta del test de VIH, grado de aceptación por los pacientes, y conocimiento y aplicación de las guías de diagnóstico precoz españolas.
- Un ítem sobre el grado de frecuencia con que los profesionales sanitarios preguntan sobre el riesgo de adquisición de VIH a sus pacientes. Este ítem tiene una respuesta ordinal de 5 puntos (1: Nunca, 5: Siempre).

- Un ítem sobre la utilidad percibida de disponer de un sistema de precibado rápido y fiable. Este ítem tiene una respuesta ordinal de 4 puntos (1: Nada útil, 4: Muy útil)
- 16 ítems con escala de respuesta ordinal de 5 puntos (1: Totalmente en desacuerdo, 5: Totalmente de acuerdo) que miden conocimientos sobre el VIH y su diagnóstico, y creencias y barreras percibidas para la oferta del test de VIH.

Este cuestionario se realizó por parte de los participantes al inicio y al finalizar la formación, bien en formato papel o bien a través de la plataforma online *Moodle* (<http://www.estudiodrive.es/moodle>), y los resultados emparejados se incluyeron en una base de datos. Para la medida post-formación se utilizaron 14 de los 16 ítems sobre conocimientos y barreras para el diagnóstico precoz (**Anexo I y II**). Se evaluaron los cambios en los ítems relacionados con conocimiento sobre la infección por VIH y barreras relacionadas con el cribado, antes y después de la formación.

5 - ESTUDIO DRIVE 03: INTERVENCIONES EN LAS DOS RAMAS DEL ESTUDIO.

5.1 - Centros aleatorizados a la rama de solo formación

Los centros control aleatorizados a formación solo realizaron el cribado de infección por VIH y VHC según la práctica clínica diaria. Los médicos indicaron la prueba y fue enviada al Servicio de Microbiología del Hospital Ramón y Cajal.

Se realizó un programa formativo de media jornada, ya descrito previamente, y se aportaron materiales de soporte para aumentar y mejorar la realización del cribado de la infección por VIH.

5.2 - Centros aleatorizados al programa DRIVE 03

En el programa de cribado DRIVE 03 se ofrecieron pruebas rápidas de VIH y de VHC, y personal para llevar a cabo todos los procedimientos del estudio. En un entorno confidencial, todos los participantes proporcionaron un consentimiento informado

por escrito y respondieron al cuestionario de RE y CI (**Anexo III y IV**). El cuestionario de RE y CI fue diseñado para el estudio previo DRIVE 01 y validado posteriormente [160]. Las preguntas sobre condiciones clínicas se basan en el estudio HIDES donde se habían identificado los eventos médicos más relevantes o predictores de infección por VIH/SIDA [171]. En las cuestiones dirigidas a conocer las prácticas de riesgo de infección por VIH se intentó cubrir cualquier riesgo de transmisión con objetivo de lograr una alta sensibilidad. El cuestionario está estructurado en 2 áreas: una primera de prácticas de riesgo (formada por 6 preguntas) y una segunda sobre de condiciones clínicas (15 preguntas). El cuestionario era autoadministrado por el paciente, con el apoyo en caso necesario del personal de enfermería. Se trata de un cuestionario de fácil lectura y rápida interpretación. En el caso de la valoración del riesgo de infección por VIH, una única respuesta afirmativa (cualquiera de ellas) catalogaba al cuestionario como positivo. En el caso del VHC, se consideraron como indicadoras de riesgo solo algunas de las preguntas (**Anexo III**, preguntas 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 13, 20), aquellas que coincidían con algún riesgo de exposición o condición clínica referidas en las guías de cribado nacionales o internacionales .

En aquellos participantes en los que el cuestionario fue positivo se realizó la prueba rápida del VIH o VHC según correspondiera, y en los casos en los que fue negativo (todas las preguntas con respuesta negativa), el personal de enfermería informó acerca de la probabilidad baja o incluso nula de riesgo de infección por VIH o VHC y la prueba no fue realizada, a menos que los participantes lo solicitaran por algún motivo específico que se registró. La única excepción fueron los pacientes de 50 a 70 años, a los que se les realizó la prueba de VHC, independientemente del resultado del cuestionario.

Como prueba rápida de VIH se ha utilizado el Anti-HIV 1/2 test WB/S/P (TürkLab Laboratories, Izmir, Turquía). Se trata de una prueba de ELISA de 3ª generación, de fácil realización e interpretación. El resultado se obtiene en 15 minutos, con una sensibilidad cercana al 100% [172,173]. Como prueba rápida de VHC se ha utilizado el test el test Anti-VHC WB/S/P (TürkLab Laboratories, Izmir, Turquía), que permite obtener resultados en aproximadamente 20 minutos, en muestras de fluido oral o

mediante análisis de gota de sangre, con una sensibilidad y valor predictivo negativo cercanos al 99% [174]. Los tests fueron administrados por personal de enfermería especialmente entrenado y que formaba parte del equipo investigador.

En la rama control no activa (solo formación), se consideraron las mismas variables, que se describen posteriormente, obtenidas a partir de los registros informatizados del CS, Servicio de Microbiología del Hospital Ramón y Cajal y la Unidad central de Investigación de Atención Primaria.

Todas las personas con un resultado VIH o VHC positivo fueron informadas del resultado y asesoradas, además se comunicó inmediatamente al personal de coordinación en el Servicio de Enfermedades Infecciosas, área de VIH/VHC del Hospital Ramón y Cajal, donde se ofreció la confirmación de la infección por VIH o VHC y una evaluación completa de la situación en las siguientes 48 horas, en todos los casos en los que se consiguió que los pacientes acudieran, tras contactar personalmente con ellos.

6.- OPORTUNIDADES PERDIDAS DE DIAGNÓSTICO DE VIH

El cuestionario para la valoración del riesgo de exposición y condiciones indicadoras de infección por VIH, incluía además una pregunta sobre la realización del test de VIH en los dos años previos y otra sobre las visitas previas al sistema sanitario. Se analizó el porcentaje de pacientes que manifestaron algún riesgo de exposición y/o condiciones indicadoras de infección por VIH y habían tenido contacto previo con el sistema sanitario en los dos últimos años, pero no fueron cribados. Se analizaron los factores predictores de oportunidad perdida entre las variables registradas en el cuestionario (sexo, edad, nivel de estudios, origen, centro sanitario visitado), así como los porcentajes de oportunidad perdida de cada una de las condiciones indicadoras (**Anexo III**).

7.- ORGANIZACIÓN DEL TRABAJO DE CAMPO Y RECOGIDA DE DATOS

Antes del comienzo del trabajo de campo se contactó con el responsable de cada CS y se llevaron a cabo sesiones clínicas en cada uno de los CS involucrados en el estudio, dirigidas al personal sanitario, donde se explicaron los objetivos del estudio y la metodología.

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

- **Coordinación del estudio:** 2 personas encargadas de supervisar y coordinar la recogida de datos, establecer reuniones periódicamente con los/las colaboradores, evaluar semanalmente el ritmo y calidad de trabajo de los colaboradores, dispensar el material necesario (kits de pruebas rápidas de VIH, cuestionario y consentimiento informado), depurar la base de datos y verificar que las pruebas rápidas de VIH/VHC positivas se confirmaron con Western Blot o Carga viral VHC y se investigó que no existía un diagnóstico previo. Los casos en los que se constató un diagnóstico de VIH previo fueron excluidos del estudio, y en el caso de VHC se catalogó la situación pero fueron incluidos en los análisis.
- **Médicos del CS:** sus funciones fueron informar a los pacientes del estudio y ofertarles la participación en el mismo, captando pacientes y remitiéndoles al lugar donde se encontraban las enfermeras que realizarían la prueba rápida de VIH y el cuestionario de RE y CI.
- **Enfermeros/as:** Se contó con la colaboración de 5 enfermeros/as. Sus funciones fueron ofertar la prueba, explicar al paciente someramente en qué consistía el estudio, entregarles el consentimiento informado (que debía ser firmado por ambos), dar apoyo al paciente en la realización del cuestionario, realizar la prueba rápida de VIH o de VHC e informar del resultado, y realizar una foto de la prueba. Los cuestionarios se escanearon para posteriormente ser leídos, mediante un programa que se diseñó específicamente para este estudio.

- **Equipo técnico:** El equipo técnico estuvo compuesto por tres personas que se encargaron de tres tareas diferenciadas: implementación del sistema de procesamiento de datos, digitalización de los documentos, aseguramiento de la calidad de los datos
- **Soporte de datos:** Se diseñaron cuestionarios en papel para recoger los datos, que podían ser leídos digitalmente de forma automática. Todas las preguntas fueron de tipo selección para un procesado más sencillo. Los cuestionarios se identificaron mediante código de barras para preservar el anonimato y facilitar el procesamiento. También se definieron hojas de trabajo para ayudar al seguimiento de las labores de recogida de datos.
- **Sistema de procesamiento de datos:** Este sistema realiza el procesamiento automático por lotes de las imágenes de los cuestionarios. Está basado en un sistema de reconocimiento óptico de software libre (*FormScanner*, disponible en <https://sourceforge.net/projects/formscanner>). Esto ha permitido un procesamiento masivo con un mínimo esfuerzo.
- **Material en papel:** se dispuso de hojas y carteles informativos sobre el estudio, ejemplares del cuestionario de RE y CI, consentimientos informados, y hojas de trabajo donde se anotaron el resultado de la prueba rápida de VIH o VHC y las observaciones en caso de que existieran (**Anexo V**).

Para la recogida de datos se contó con la colaboración de 5 enfermeros/as. Todos fueron igualmente entrenados, y recibieron una formación básica enfocada a sus tareas en el estudio. Recibían honorarios en función del número de pacientes que incluyeran en el estudio. Siempre tuvieron soporte telefónico por parte de los coordinadores del estudio para cualquier eventualidad, clínica o técnica.

En el momento de resultar una prueba positiva o dudosa, el personal de enfermería informaba al paciente y le remitía a la consulta de Enfermedades Infecciosas-VIH del

Hospital Universitario Ramón y Cajal, siendo el paciente valorado en las siguientes 24-48 horas por personal médico y de enfermería. Allí se procedía a confirmar el diagnóstico mediante el procedimiento habitual en el laboratorio, y se hablaba detenidamente con el paciente para continuar con la cascada de cuidados y seguimiento. También se verificaba que se tratara de un primer diagnóstico en el caso de la infección por VIH, y en el caso de la infección por VHC un primer diagnóstico o un paciente con diagnóstico previo pero que no fuera consciente de ello o no se encontrara vinculado a los cuidados sanitarios.

8.-VARIABLES ANALIZADAS

Entre las variables analizadas para evaluar el impacto del programa formativo en Atención Primaria se encuentran las características del personal que acudió a las sesiones de formación y rellenaron los cuestionarios de evaluación (sexo, edad, categoría profesional y CS), las puntuaciones individuales en cada uno de los ítems del cuestionario y las puntuaciones globales en los ámbitos de conocimientos y barreras. Además, se evaluaron en los 6 meses previos y posteriores a la intervención datos relacionados con el cribado de la infección por VIH (número de pruebas solicitadas, tasa de cribado (TC) -ratio de pruebas del VIH / población atendida-, número absoluto y la tasa de nuevos diagnósticos de VIH por mil pruebas realizadas) y datos correspondientes al diagnóstico tardío de la infección por VIH (número absoluto y porcentaje de linfocitos CD4+).

Las variables principales consideradas para comparar los dos programas de cribado en este estudio son: las personas que acudieron al CS y a las que se les ofreció participar, el número de pruebas de VIH/VHC realizadas, la TC, el número absoluto y la tasa de nuevos diagnósticos de VIH/VHC por mil pruebas realizadas, y el coste. Las variables dependientes consideradas son: sexo, edad, categorizada en tres estratos (<30, 30-50 y >50 años) para algunos análisis, país de nacimiento (categorizado en España, Europa del Este o del Oeste, África, Asia, Latinoamérica y otros), el nivel de

estudios (básicos, medio o universitario), el CS de inclusión, la rama del estudio (formación vs DRIVE03), resultado del cuestionario de RE y CI (positivos o negativos para VIH o VHC) y de las pruebas rápidas del VIH y del VHC. También se analizó cada elemento individual del cuestionario de RE y IC. En los sujetos con nuevo diagnóstico de infección por VIH se recogieron datos sobre el retraso diagnóstico (CD4 <200 y <350), la retención en la atención a 48 semanas, la adherencia al tratamiento antirretroviral y la supresión viral del VIH. En los sujetos diagnosticados de infección por VHC y evaluados en el hospital Ramón y Cajal para realizar tratamiento, se recogió el genotipo, la carga viral, el tiempo estimado desde la infección, el grado de fibrosis (medida por elastografía), el tratamiento realizado (si fue iniciado) y la respuesta viral hasta la semana 12 tras el fin del tratamiento.

9.- DEFINICIONES

- La **tasa de cribado** de la población asignada se define como el cociente entre el número de individuos que se realizaron la prueba de VIH/VHC, ya sea con ELISA clásico o prueba rápida, y el número total de la población atendida.
- La **tasa de nuevos diagnósticos de infección por VIH/VHC** se define como el cociente entre el número de pacientes con infección por VIH/VHC confirmada y la población atendida.
- La **infección por VHC** se define como cualquier paciente con resultado de anticuerpos anti-VHC positivos por EIA, y con ARN-VHC detectable actual o previamente. En las infecciones por VHC se distinguen 2 grupos: las infecciones diagnosticadas y los nuevos diagnósticos:
 - **Infección por VHC conocida:** paciente con infección por VHC en el que constaba algún resultado previo positivo para el VHC documentado en los registros de Microbiología o en la historia clínica. Dentro de ellos,

se distinguen a los pacientes con infección tratada y curada, y aquellos que no eran conscientes del diagnóstico o no se encontraban vinculados a los cuidados sanitarios. Dentro de este último grupo existen pacientes con aclaramiento espontáneo del virus y otros con infección activa con niveles detectables de ARN de VHC.

- **Nuevos diagnósticos de infección por VHC:** pacientes con infección por el VHC confirmada durante el estudio DRIVE03, en los que no se encontró constancia de un resultado previo positivo.

- La **oportunidad perdida de diagnóstico de VIH** se considera en todo aquel participante que reportó algún riesgo de exposición o condición indicadora de infección por VIH y haber tenido contacto con el sistema sanitario en los dos últimos años, pero al cual no se le solicitó la prueba del VIH.

10.- EVALUACIÓN DE LOS COSTES DEL ESTUDIO

Los costes directos del programa se calcularon utilizando los costes reales. Se consideraron los costes de la prueba de VIH/VHC, del cuestionario de RE y CI de VIH/VHC y los derivados del pago al personal de enfermería encargado de realizar el proceso y los recursos utilizados en el mismo. Asimismo, se tuvieron en cuenta los costes derivados de la realización en el laboratorio del H. Ramón y Cajal del EIA (ARCHITECT® HIV Ag/Ab Combo), los costes de ensayo de WB, y el ELISA o PCR para VHC, según aplique. Además, se tuvieron en cuenta otros recursos necesarios para realizar la prueba (transporte de muestras, extracción, procesamiento e interpretación).

Los costes de la prueba de VIH se calcularon como el coste unitario de la prueba rápida de 3ª generación Anti-HIV 1/2 test WB/S/P (TürkLab Laboratories, Izmir, Turquía). Para el VHC se calculó el coste del test Anti-VHC WB/S/P (TürkLab Laboratories, Izmir, Turquía). En las personas que resultaron positivas, se consideró además el coste de

un segundo EIA para VIH y la prueba de confirmación con WB, o la determinación del ARN de VHC. En los costes para realizar un cuestionario RE y CI se incluyó el papel y los gastos destinados al personal que indica e interpreta el cuestionario.

Las fuentes de información utilizadas para el cálculo de los costes fueron los pagos directos que se realizaron al personal involucrado en el cribado y los proporcionados por el Servicio de Microbiología del hospital Ramón y Cajal para el ARCHITECT® HIV Ag/Ab Combo®, y por el anti-HCV por Abbott (Architect, CLIA), así como para las pruebas de confirmación ya referidas, y el material de extracción de muestras de sangre. Utilizamos la perspectiva de las autoridades sanitarias, considerando sólo los costes directos en euros de 2018, de manera similar para los dos programas y en los diferentes CS, ya que el objetivo es comparar las dos estrategias en un sistema que cubriría de forma gratuita el cribado a toda la población.

Para calcular el coste/eficacia de la estrategia de cribado de infección por VIH/VHC (DRIVE03) se imputaron los gastos de la prueba de VIH/VHC a los pacientes cribados, más el coste de realizar el cuestionario de RE y CI de VIH/VHC a todos los pacientes, y en el denominador se colocó el número de nuevos diagnósticos de VIH/VHC. Para calcular los costes en la rama de la práctica clínica habitual, en el numerador se incluyeron los costes totales de las pruebas enviadas al laboratorio de microbiología, y en el denominador el número de nuevos diagnósticos de infección por VIH/VHC.

Los costes asociados a cada diagnóstico en los dos grupos de análisis contemplados en el estudio fueron los siguientes:

- **Coste con la estrategia DRIVE03** = (coste de hacer un cuestionario x número total de pacientes) + (coste de la prueba rápida x número de pacientes con cuestionario positivo) + (coste de la confirmación x número de pacientes positivos) / número de pacientes positivos.
- **Coste en el grupo solo formación (práctica clínica habitual)** = (coste de la prueba en laboratorio x número total de pacientes) + (coste de la confirmación x número de pacientes positivos) / número de pacientes positivos.

11.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

11.1 - Tamaño de la muestra

Para el estudio DRIVE 03 se ha calculado el tamaño muestra teniendo en cuenta los resultados de la primera aleatorización. Utilizando la prueba de Whitehead se ha estimado un tamaño de 9072 pacientes por rama (todos los pacientes atendidos), para poder detectar diferencias en los nuevos diagnósticos de infección por VIH de 0,0013 en el grupo de intervención. En cada rama hay dos clusters, correspondientes a cada centro de salud. De estos pacientes se estimó que en la rama intervención (DRIVE03), un 30% realizarían el precibado realizando el cuestionario y de estos el cuestionario sería positivo en un 50%, por lo que se realizarían unas 1500 pruebas rápidas de VIH, y aproximadamente 500 correspondientes a los pacientes con cuestionario negativo pero que soliciten realizarse la prueba rápida. En la rama de control se realizarían las pruebas que soliciten los médicos tras realizar la intervención de docencia. En estudios previos se ha encontrado una cobertura de cribado en práctica clínica de un 3%, correspondiente en nuestro estudio a aproximadamente 273 pruebas, que se espera aumenten tras la intervención pero desconocemos en qué medida. El cribado de VHC se considera exploratorio.

11.2 - Análisis estadístico de los resultados del cuestionario OptTEST. Impacto del programa formativo en Atención Primaria.

Los datos se incorporaron a una base de datos en Excel-2011 (Microsoft®), y se realizó el análisis estadístico utilizando el paquete Stata 15.1 (Stata Corp-LP, College Station, TX, EE.UU.). Para el análisis descriptivo se utilizaron frecuencias, media con desviación estándar (DS) o medianas con rango intercuartil (RI). La puntuación de cada una de las preguntas del cuestionario se ha realizado asignando un valor a cada respuesta ordinal (1: Totalmente en desacuerdo, 5: Totalmente de acuerdo), obteniendo el resultado global con la suma de ítems individuales. Las respuestas se han dicotomizado en conocimiento “presente o ausente” y barrera “presente o

ausente”, considerando la respuesta nula (“ni de acuerdo ni en desacuerdo”) como inadecuada (conocimiento ausente o barrera presente).

La comparación de variables categóricas se realizó mediante la χ^2 (utilizando la prueba exacta de Fisher cuando fue necesario) y se ha utilizado la t de Student o el test de Mann-Whitney para la comparación de medias. El análisis pre- y post-intervención docente se ha realizado utilizando el test de Wilcoxon para muestras relacionadas. Para el contraste de variables cuantitativas se ha utilizado una correlación bivariada, calculando la rho de Spearman. Se ha creado un modelo multivariante para analizar la relación entre las variables asociadas a la oferta de la prueba del VIH. Todos los contrastes fueron de 2 colas y se consideró como valor estadístico significativo una $p < 0,05$.

11.3 - Análisis estadístico del estudio DRIVE 03

Los datos se incorporaron a una base de datos en Excel-2011 (Microsoft®) mediante un software de lectura de cuestionarios automatizado de desarrollo propio, y se realizó el análisis estadístico utilizando Stata 15.1 (Stata Corp-LP, College Station, TX, EE.UU.). Para el análisis descriptivo se utilizaron frecuencias, media con desviación estándar (DS) o medianas con rango intercuartil (RI). Debido al diseño cruzado del estudio se han agrupado los datos de cada periodo para obtener datos globales sobre los que se realizan los análisis finales. Previamente se ha comprobado que no existen diferencias significativas en los resultados presentados en cada periodo del estudio. Mediante regresión logística se analizaron los factores relacionados con una mayor probabilidad de presentar un cuestionario de riesgo tanto para VIH como para VHC. Se creó un modelo multivariante que incluyó las variables que mostraron mayor asociación con el resultado positivo del test de VHC en el análisis univariante, expresando los resultados mediante una curva ROC y un nomograma. Los contrastes se realizaron con intervalos de confianza bilaterales, asumiendo un intervalo del 95%. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

12.- ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el Comité de Ensayos e Investigación Clínica del Hospital Ramón y Cajal y el Comité Central de Evaluación de Atención Primaria de Madrid. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado (**Anexo IV**). Los procedimientos del estudio se realizaron según las guías de la buena práctica clínica. El estudio FOCO fue aprobado por el comité ético del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

IV. RESULTADOS

IV. RESULTADOS

1.- RESULTADOS DEL PROGRAMA FORMATIVO EN ATENCIÓN PRIMARIA

1.1 - Descripción de la muestra

Del total de 630 trabajadores sanitarios que componen los 20 CS del área sanitaria del Hospital Ramón y Cajal, 454 (72%) asistieron a las sesiones de formación (media de 23 por CS). De ellos, 344 (76%) rellenaron el cuestionario inicial. Finalmente se incluyeron un total de 84 cuestionarios emparejados. Se estimó que la mediana de pacientes atendidos en cada periodo (6 meses pre- y post-intervención) fue de 6226 por cada CS. Del personal que relleno ambos cuestionarios, el 91.7% fueron mujeres, la mediana de edad fue de 51 años (RI 43-56). El 59% fueron médicos/as, 39% enfermeros/as y 2% auxiliares de enfermería. Del total de individuos, el 75.1% había ofrecido alguna vez la prueba de VIH (96.7% médicos, 39.5% enfermería y 14.3% de otros), y de ellos 98.4% refirieron buena aceptación por parte de los pacientes. El 98% contestó que sería útil disponer de una herramienta que identificara de forma sencilla a los pacientes con indicación de cribado de infección por VIH.

1.2 - Características de la población según la oferta previa del test

La **Tabla 6** muestra las características de la población según contestaran “sí” o “no” a la pregunta del cuestionario: “¿Alguna vez has solicitado el test de VIH?”. Se observa que los pacientes que han ofertado previamente la prueba de VIH son más jóvenes, con una mediana de edad de 50 frente a 55 años ($p=0.020$), tienen mayor puntuación en las preguntas sobre conocimientos ($p<0.001$) y menor puntuación en las preguntas sobre barreras ($p<0.001$). El 81.3% del personal de medicina había ofertado alguna vez la prueba frente al 18.4% del personal de enfermería ($p<0.001$).

	Oferta previa		p
	Sí (n=255)	No (n=85)	
Edad, mediana (RI)	50 (44-50)	55 (42-58)	0.020
Puntuación conocimiento, mediana (RI)	82 (76-87)	73 (68-78)	0.000
Puntuación barreras, mediana (RI)	49 (40-53)	60 (51-67)	0.000
Sexo femenino, %	86.3	87.1	0.964
Categoría profesional, %			
Medicina	81.3	8.2	<0.001
Enfermería	18.4	84.7	

Tabla 6. Características de la población según la oferta previa del test de VIH.

En el análisis multivariante, tras corregir por categoría profesional, la oferta previa del test de VIH se asoció de manera independiente a una mayor puntuación en conocimientos ($p=0.027$) y una menor puntuación en barreras ($p=0.005$). Se ha explorado la interacción entre la categoría profesional y la puntuación en conocimientos y barreras, sin encontrar interacción ($p=0.570$ y $p=0.550$ respectivamente). Estos resultados se muestran en la **Tabla 7**.

	OR univariante	P univariante	OR multivariante	P multivariante
Edad	0.99 (0.96-1.01)	0.322	0.99 (0.96-1.02)	0.567
Sexo	0.98 (0.47-2.04)	0.964	0.99 (0.95-1.03)	0.779
Puntuación conocimiento	1.14 (1.10 -1.18)	0.000	1.07 (1.01-1.13)	0.027
Puntuación barreras	0.75 (0.69-0.81)	0.000	0.89 (0.77-0.95)	0.005

Tabla 7. Asociaciones con la oferta previa del test de VIH. Análisis multivariante ajustado por categoría profesional.

1.3 - Diferencias según la categoría profesional

La **Tabla 8** muestra las características de la población según la categoría profesional (medicina o enfermería). Se ha excluido del análisis al personal auxiliar de enfermería. El personal de medicina presentó mayor mediana de puntuación en conocimientos ($p<0.001$) y menor en barreras ($p<0.001$).

	Medicina (n=218)	Enfermería (n=119)	p
Sexo femenino, No.(%)	186 (85.3)	105 (88.2)	0.456
Edad, mediana (RI)	50 (45-54)	53 (41-58)	0.809
Puntuación conocimiento, mediana (RI)	82 (76-87)	78 (69-80)	<0.001
Puntuación barreras, mediana (RI)	49 (40-53)	56 (47-64)	<0.001
Oferta previa test VIH, No. (%)	208 (96.7)	72 (60.5)	<0.001

Tabla 8. Características de la población según categoría profesional.

1.4 - Resultados pre y post intervención

1.4.1 Conocimientos y barreras: Cuestionario OptTEST

El programa formativo en Atención Primaria se ha diseñado como un estudio pre-experimental con medidas pre y post-intervención en los 20 CS del área sanitaria del Hospital Ramón y Cajal. Las **Tablas 9 y 10** muestran la diferencia de medias por cada una de las preguntas del cuestionario, antes y después de la intervención docente. Se han encontrado diferencias significativas en 12 de 14 ítems preguntados individualmente. Tras el programa formativo, la puntuación media global en el ámbito de conocimientos fue superior (diferencia de medias 6.7 [5.1-8.3]; $p<0.001$), y la puntuación en barreras fue inferior (diferencia de medias 3.9 [1.5-6.2]; $p=0.002$). El tamaño del efecto, calculado mediante la d de Cohen, fue mayor en conocimientos ($d=0.89$) que en barreras ($d=0.32$).

CONOCIMIENTOS	Puntuación pre-docencia (media, DS) (n=84)	Puntuación post-docencia (media, DS) (n=84)	p
1. Las personas con VIH sin diagnosticar pueden encontrarse bien y no presentar síntomas durante muchos años	4.70 (0.53)	4.80 (0.56)	0.001
2. Si el VIH se diagnostica en una etapa temprana, se puede tratar de forma efectiva con medicación.	4.69 (0.60)	4.92 (0.28)	0.011
3. Las personas que viven con el VIH y que toman medicación tienen mucho menos probabilidad de transmitir su infección.	4.13 (1.08)	4.69 (0.69)	<0.001
4. Es importante que la gente sepa si está infectada o no por el VIH.	4.81 (0.61)	4.93 (0.26)	0.199
5. Solo se debería realizar una prueba de detección del VIH si el paciente lo pide.	2.04 (0.99)	1.69 (0.91)	<0.001
6. Las pruebas de detección del VIH solo se deberían ofrecer a las personas con alto riesgo.	1.93 (0.91)	1.65 (0.91)	0.007
7. Un folleto informativo o una breve conversación pre-prueba es suficiente antes de ofrecer la prueba de detección del VIH al paciente; no es necesario un consejo exhaustivo.	3.42 (1.11)	3.80 (1.33)	<0.001
8. Es recomendable ofrecer una prueba de detección del VIH a todos los pacientes con una de las enfermedades indicadoras	4.13 (0.91)	4.77 (0.52)	0.003
Puntuación global conocimientos (sobre 100 puntos)	84.7 (7.9)	91.4 (7.3)	<0.001

Tabla 9. Resultados pre- y post-docencia en el ámbito de conocimientos.

BARRERAS	Puntuación pre-docencia (media, DS) (n=84)	Puntuación post-docencia (media, DS) (n=84)	p
1. Me preocupa que los pacientes puedan formular preguntas que no puedo responder	3.01 (1.13)	2.87 (1.21)	<0.001
2. Prefiero que los pacientes pidan la prueba de detección del VIH ellos mismos	2.52 (0.83)	2.25 (0.97)	<0.001
3. No creo que ofrecer las pruebas de detección del VIH sea aceptable para los pacientes	1.76 (0.73)	1.57 (0.75)	0.140
4. Precisaría formación adicional antes de ofrecer las pruebas de detección del VIH a los pacientes	3.08 (1.31)	2.95 (1.23)	<0.001
5. Me siento cómodo/a hablando sobre las pruebas de detección del VIH con los pacientes	3.73 (0.86)	3.94 (0.92)	<0.001
6. Me preocupa que el hecho de ofrecer una prueba de detección del VIH tenga un efecto negativo sobre las opiniones de los pacientes acerca de nuestro servicio de salud	1.80 (0.84)	1.63 (0.85)	0.049
Puntuación global barreras (sobre 100 puntos)	47.8 (11.7)	43.9 (12.9)	0.002

Tabla 10. Resultados pre- y post-docencia en el ámbito de barreras.

En el análisis mediante correlación de la puntuación media en conocimientos y barreras, se observa una correlación inversa entre ambas, que se muestra en la **Figura 14**. A medida que se incrementa la puntuación en conocimientos, se observa un descenso en la puntuación en barreras, y viceversa ($r=-0.513$, $p<0.001$).

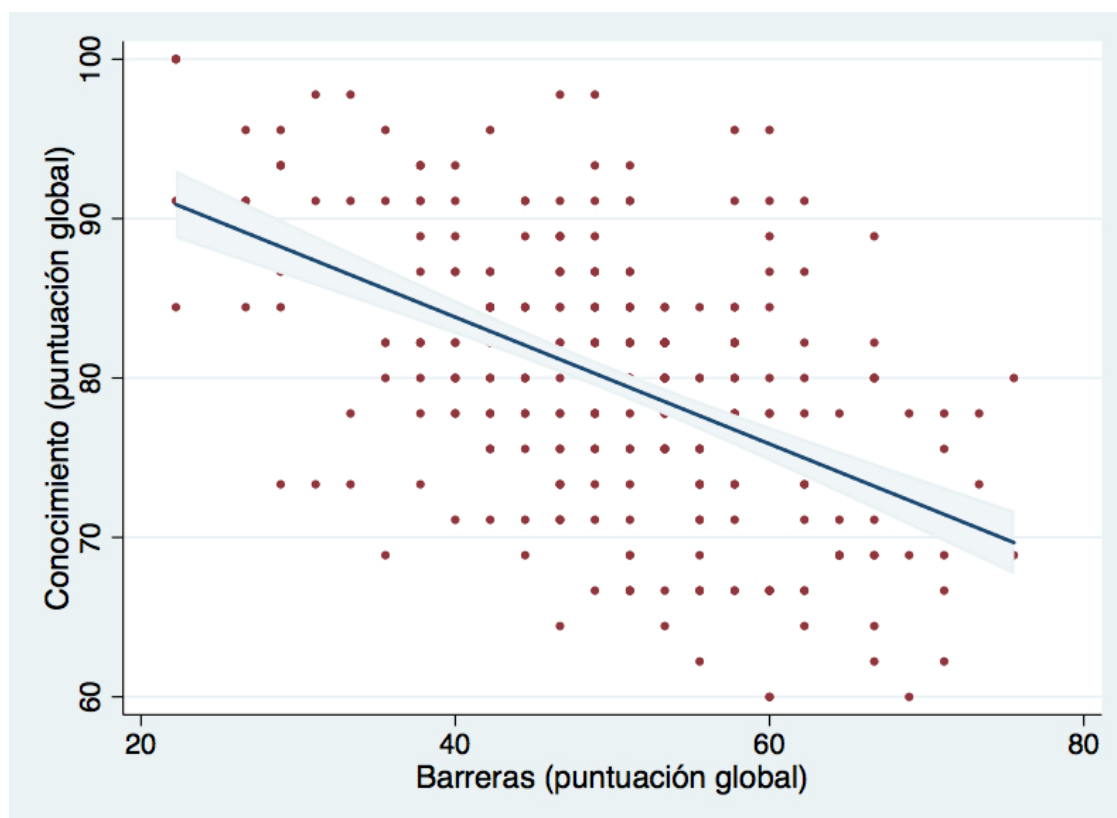


Figura 14. Correlación entre la puntuación media en conocimientos y barreras en el cuestionario OptTEST.

1.4.2 Impacto del programa formativo en el cribado de la infección por VIH

Tras finalizar el periodo de formación, se observaron un mayor número pruebas de VIH solicitadas por CS ($p=0.001$) y una mayor TC (OR 1.19; CI 1.02–1.42; $p=0.036$), además de una tendencia al menor porcentaje de diagnóstico tardío en fase avanzada (OR 0.13; CI 95% 0–1.15; $p=0.092$), definido como la presencia de <200 CD4/ μ l al diagnóstico. No se han observado diferencias significativas en el número ni en la tasa de nuevos diagnósticos de infección por VIH. Los datos se resumen en la **Tabla 11**.

20 centros de salud	Pre-docencia (6 meses)	Post-docencia (6 meses)	p
Nº de pruebas por CS, mediana (RI)	223 (177-317)	255 (204-370)	0.001
NDVIH total, n	11	11	0.957
Nº de diagnósticos por CS, media (DS)	0.55 (0.99)	0.55 (0.76)	0.957
TC %, media (DS)	3.68 (1.03)	4.34 (1.37)	0.036
Tasa de NDVIH %, media (DS)	1.87 (3.20)	2.12 (2.90)	0.790
CD4, mediana (RI)	381 (133-959)	442 (339-489)	0.772
CD4 %, mediana (RI)	21.9 (9.4-40.8)	28.0 (17.0-37.0)	0.677
Diagnósticos tardíos, %			
<350 CD4+	37.5	27.3	0.227
<200 CD4+	37.5	9.1	0.092

Tabla 11. Resultados pre y post-intervención en los 20 Centros de Salud del área sanitaria del Hospital Ramón y Cajal.

NDVIH = Nuevos diagnósticos de infección por VIH

1.4.3 Comparativa entre CS con alta y baja tasa de cribado y tasa de nuevos diagnósticos de VIH

Las **Tablas 12 y 13** muestran las diferencias entre los CS, categorizados según la TC y la tasa de nuevos diagnósticos de infección por VIH (tomando la media como punto de corte). Se observa que existe una asociación marginalmente significativa entre la mayor puntuación en conocimientos y los centros con TC alta, y una asociación significativa entre los conocimientos y la tasa de nuevos diagnósticos de infección por VIH alta. No se han encontrado diferencia en otras variables, como el sexo, edad, categoría profesional, número de staff o puntuación en barreras.

Variables	TC alta	TC baja	p
Sexo femenino, %	87.3	85.8	0.685
Edad, mediana (RI)	50 (44-56)	51 (44-56)	0.662
Categoría profesional			
Médicos, %	63.5	63.2	0.824
Enfermeros/as, %	35.4	33.5	
Auxiliares, %	1.1	3.2	
Número de staff, mediana (RI)	37 (30-45)	29 (23-47)	0.427
Conocimiento adecuado, %	52.5	42.2	0.063
Barreras presentes, %	48.9	54.9	0.286

Tabla 12. Comparativa entre Centros de Salud con alta y baja tasa de cribado.

Variables	TNDVIH alta	TNDVIH baja	p
Sexo femenino, %	87.3	86.1	0.752
Edad, mediana (RI)	50 (44-56)	50 (43-56)	0.672
Categoría profesional			
<i>Médicos, %</i>	67.5	59.9	0.144
<i>Enfermeros/as, %</i>	30.6	38.0	
<i>Auxiliares, %</i>	1.9	2.1	
Número de staff, mediana (RI)	35 (33-49)	27 (21-44)	0.073
Pacientes atendidos, mediana (RI)	15621 (13743-19560)	9517 (8603-12507)	0.074
Conocimiento adecuado, %	54.4	42.5	0.032
Barreras presentes, %	47.5	54.8	0.197

Tabla 13. Comparativa entre Centros de Salud con alta y baja tasa de nuevos diagnósticos de infección por VIH

TNDVIH: Tasa de nuevos diagnósticos de VIH

2.- ESTUDIO DRIVE 03

2.1. Características de la población según la rama del estudio

Durante el primer periodo del estudio, los CS Mar Báltico y García Noblejas fueron aleatorizados a la rama intervención, mientras que Canal de Panamá y Aquitania fueron su rama control, respectivamente. Posteriormente, los dos primeros ejercieron de control y en los segundos se realizó la intervención. El estudio se mantuvo abierto hasta lograr el tamaño muestral preestablecido en cada rama. El número de pacientes atendidos se ha estimado a partir de las cifras globales de pacientes atendidos en el año, según la edad. La **Tabla 14** muestra las características basales de los CS en el primer periodo del estudio, y la **Tabla 15** en el segundo periodo, tras el cruce de ramas.

	Mar Báltico (Intervención)	Canal de Panamá (control)	García Noblejas (Intervención)	Aquitania (control)
Nº de staff	86	37	44	21
Nº de staff formados, n(%)	45 (52)	25 (68)	31 (70)	8 (38)
Fechas con el estudio activo (Inicio-Fin)	18/11/2016 - 03/02/2017	18/11/2016 - 03/02/2017	08/02/2017 - 16/03/2017	08/02/2017 - 16/03/2017
Días con el estudio activo	62	62	36	36
Estimación de pacientes de 15-74 años atendidos en los días del estudio	63700	34580	15120	12285
Cuestionarios realizados	1998	-	1999	-

Tabla 14. Características de cada Centro de Salud según la rama de intervención, durante el primer periodo del estudio.

	Mar Báltico (control)	Canal de Panamá (intervención)	García Noblejas (control)	Aquitania (intervención)
Nº de staff	86	37	44	21
Nº de staff formados, n(%)	45 (52)	25 (68)	31 (70)	8 (38)
Fechas con el estudio activo (Inicio-Fin)	20/04/2017 - 14/06/2017	20/04/2017 - 14/06/2017	14/06/2017 - 18/09/2017	14/06/2017 - 18/09/2017
Días con el estudio activo	40	40	68	68
Estimación de pacientes de 15-74 años atendidos en los días del estudio	49000	26600	38080	30940
Cuestionarios realizados	-	1993	-	2000

Tabla 15. Características de cada Centro de Salud según la rama de intervención, durante el segundo periodo del estudio.

2.2. Descripción de los participantes en el estudio

Un total de 7991 participantes fueron incluidos en el estudio y realizaron el cuestionario de RE y CI. El 65.9% fueron mujeres, la mediana de edad fue de 43 años (RI 33-53). La mayoría de los participantes (40.6%) tenían estudios medios, seguidos de un 33.3% universitarios y 25.1% básicos. El lugar más frecuente de origen fue España (75.5%), seguido de Latinoamérica (15.4%). En los dos años previos al momento de la entrada en el estudio, un 87% habían realizado al menos una visita al médico de Atención Primaria, un 59% a algún otro especialista hospitalario, un 42% a Urgencias y un 20% al médico del trabajo.

2.3. Resultados del cuestionario de RE y CI

Del total de 7991 participantes, 4670 (58.5%) respondieron de forma afirmativa a al menos a una pregunta del cuestionario, considerándose por tanto individuos de riesgo para la infección por VIH, y 2894 (36.2%) respondieron afirmativamente a alguna de las preguntas relacionadas con riesgo para la infección por VHC (**Anexo III**), considerándose por tanto individuos con al menos algún riesgo potencial para la infección por VIH o por VHC.

Las **Figuras 15 a 20** muestran el análisis por subgrupos de los cuestionarios con resultado positivo, comparando el porcentaje de cuestionarios positivos (al menos una pregunta contestada como “sí”) según el sexo, tramo de edad, nivel de estudios y lugar de origen de los participantes. Se ha analizado en primer lugar el cuestionario global, y posteriormente se han separado las preguntas relacionadas con el RE y aquellas relacionadas con las CI, tanto para VIH como para VHC.

Con respecto a la evaluación de riesgo de infección por VIH, la **Figura 15** muestra el análisis por subgrupos teniendo en cuenta cualquier respuesta positiva del cuestionario. Como se puede ver, los participantes con menos edad y aquellos procedentes de Sudamérica, mostraron el mayor riesgo de presentar un cuestionario positivo. Por el contrario, los individuos procedentes de África y Asia mostraron menor probabilidad de presentar un cuestionario de riesgo, atribuible al menor reporte de condiciones previas indicadoras, como se mostrará más adelante.

Cuestionario general para VIH (% positivos)

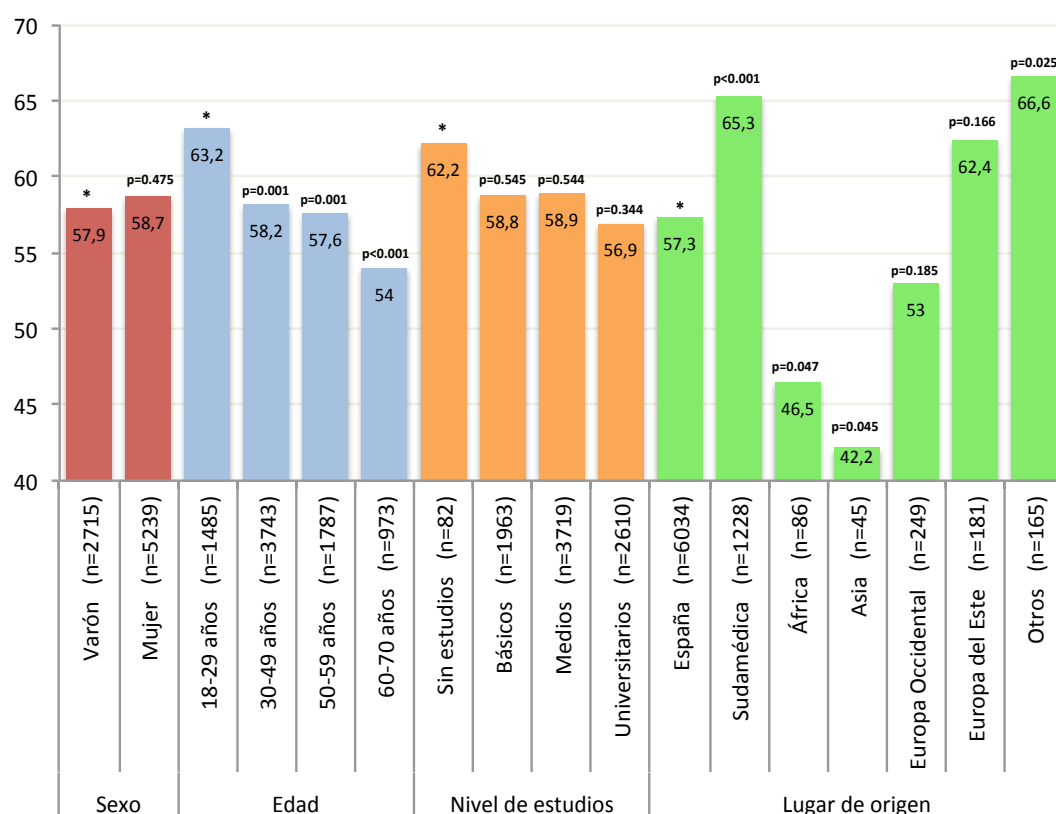


Figura 15. Porcentaje de cuestionarios positivos para la evaluación del riesgo de VIH según grupos de población.

*Categoría de referencia

Al analizar los resultados del cuestionario atendiendo por separado a cada una de sus dos partes, el RE fue más reportado por aquellos encuestados de menor edad y procedentes de Sudamérica y Europa del Este (**Figura 16**), mientras que las condiciones indicadoras fueron más frecuentemente reportadas por las mujeres, los participantes de mayor edad, y menos frecuentemente reportadas por los individuos procedentes de África (**Figura 17**).

Cuestionario Riesgo de Exposición para VIH (% positivos)

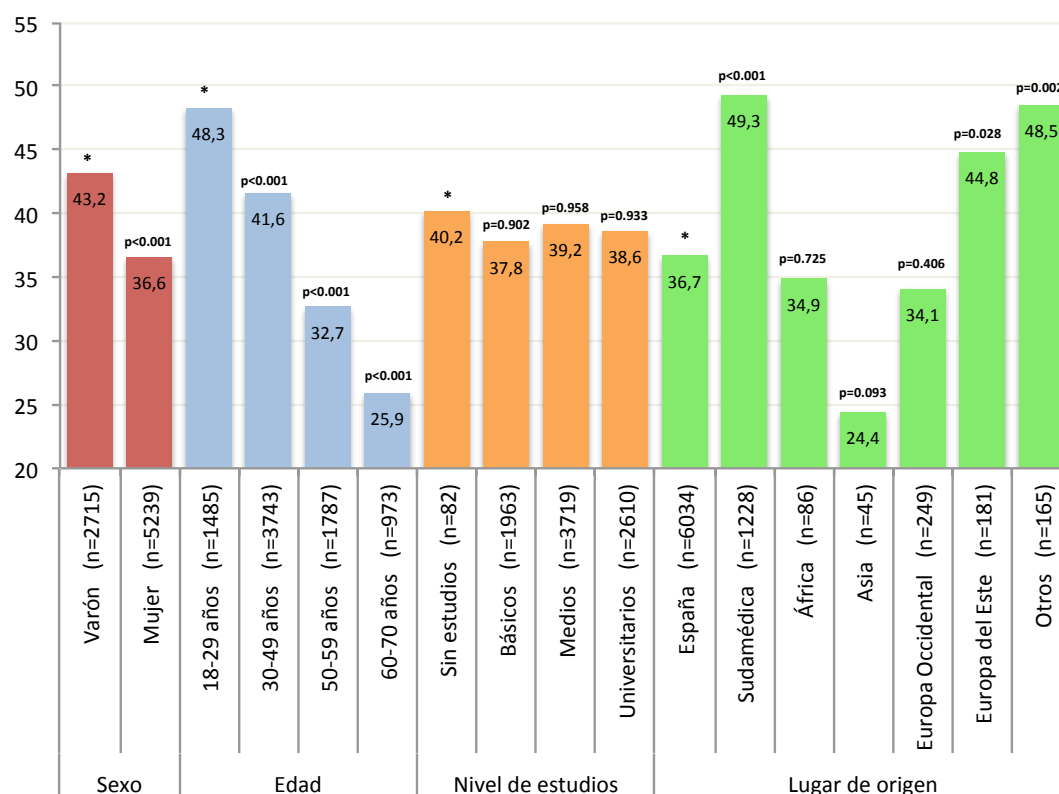


Figura 16. Análisis del bloque de “riesgo de exposición” para VIH, según grupos de población.

*Categoría de referencia

Cuestionario Condiciones Indicadoras para VIH (% positivos)

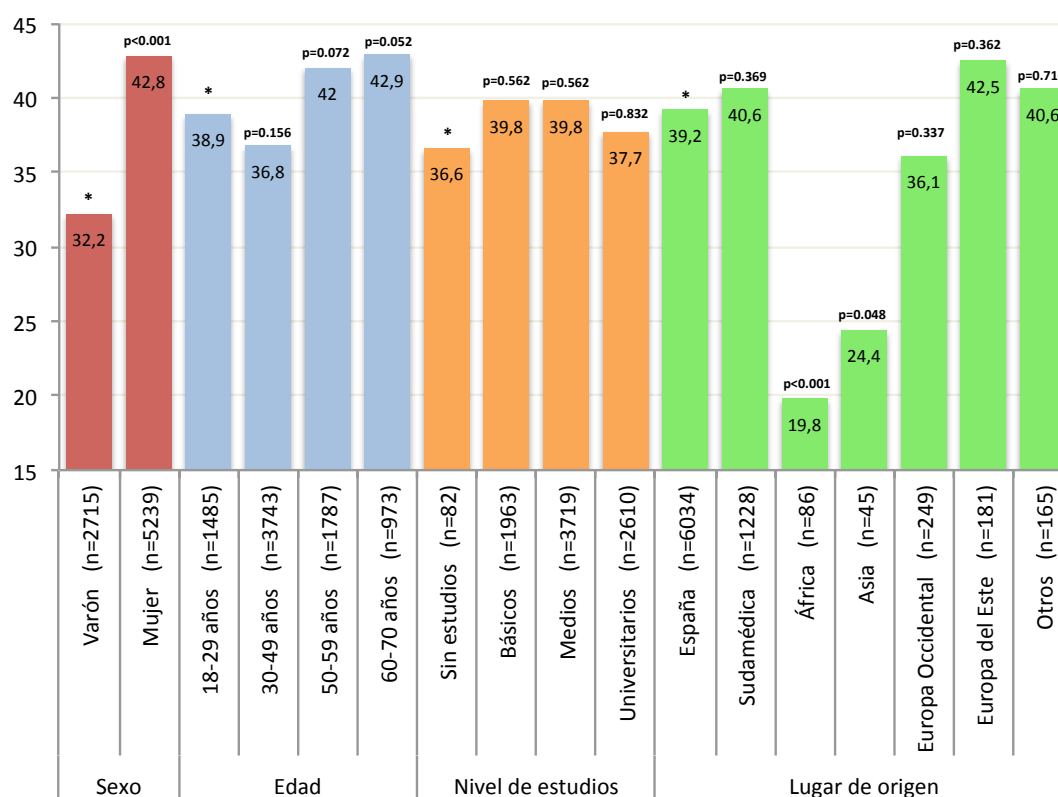


Figura 17. Análisis del bloque de “condiciones indicadoras” de infección por VIH, según grupos de población.

*Categoría de referencia

Con respecto a los resultados del cuestionario para la evaluación del riesgo de VHC, la **Figura 18** muestra que el resultado positivo del cuestionario general fue más probable en mujeres, edad superior a 50 años y procedentes de Sudamérica o Europa del Este.

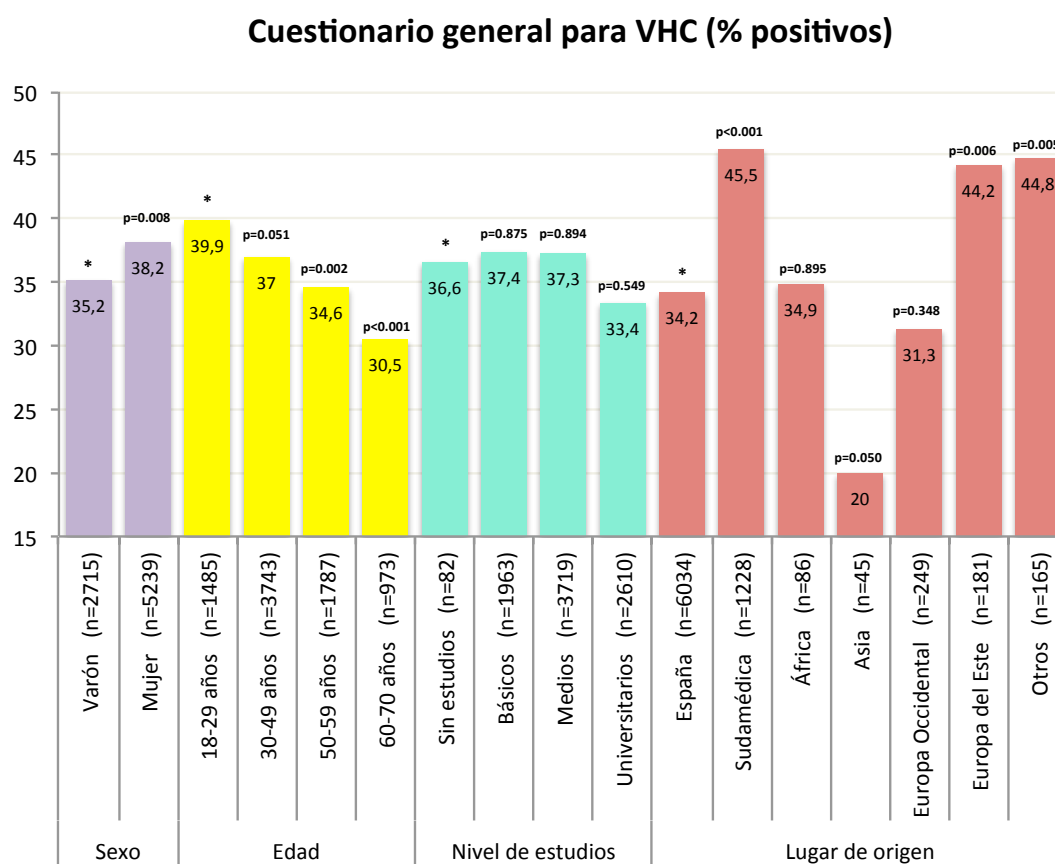


Figura 18. Análisis de los cuestionarios para evaluación del riesgo de VHC según grupos de población.

*Categoría de referencia

El análisis únicamente del RE para VHC mostró un mayor riesgo en varones, mayor cuanto más jóvenes, procedentes de Sudamérica y Europa del Este (**Figura 19**). Por el contrario, las CI para VHC fueron más frecuentemente reportadas al aumentar el tramo de edad, manteniéndose Sudamérica como el grupo de origen de mayor riesgo (**Figura 20**).

Cuestionario Riesgo de Exposición para VHC (% positivos)

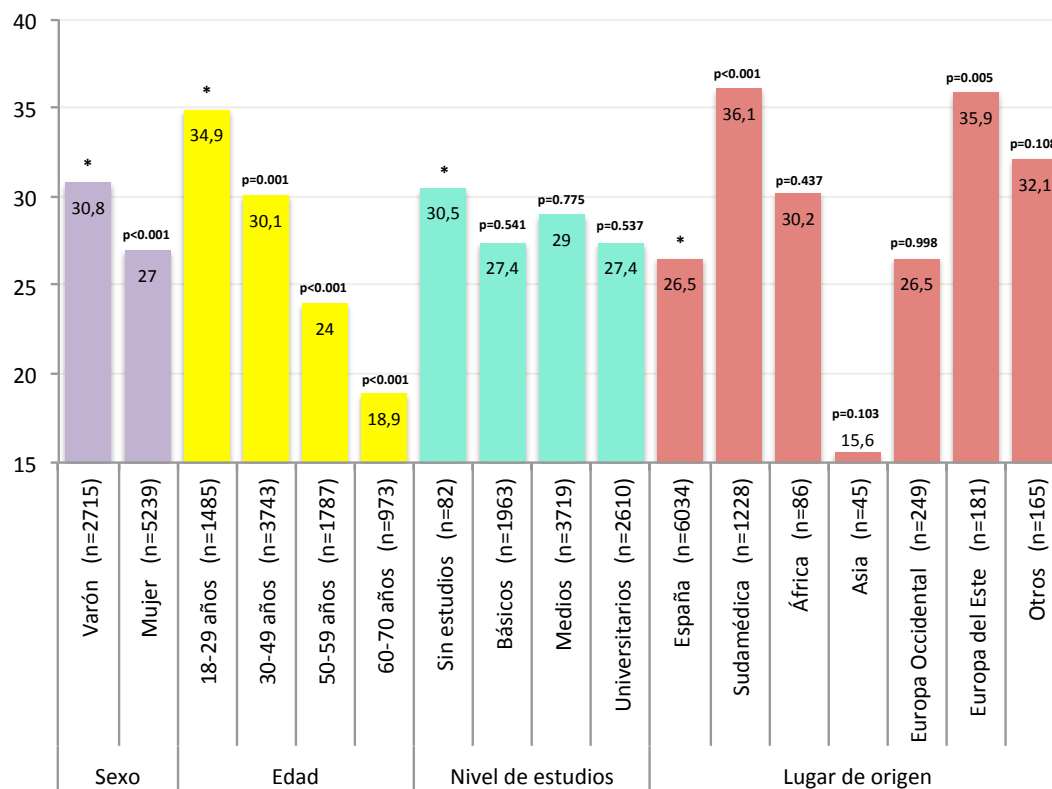


Figura 19. Análisis del bloque de “riesgo de exposición” para VHC, según grupos de población.

*Categoría de referencia

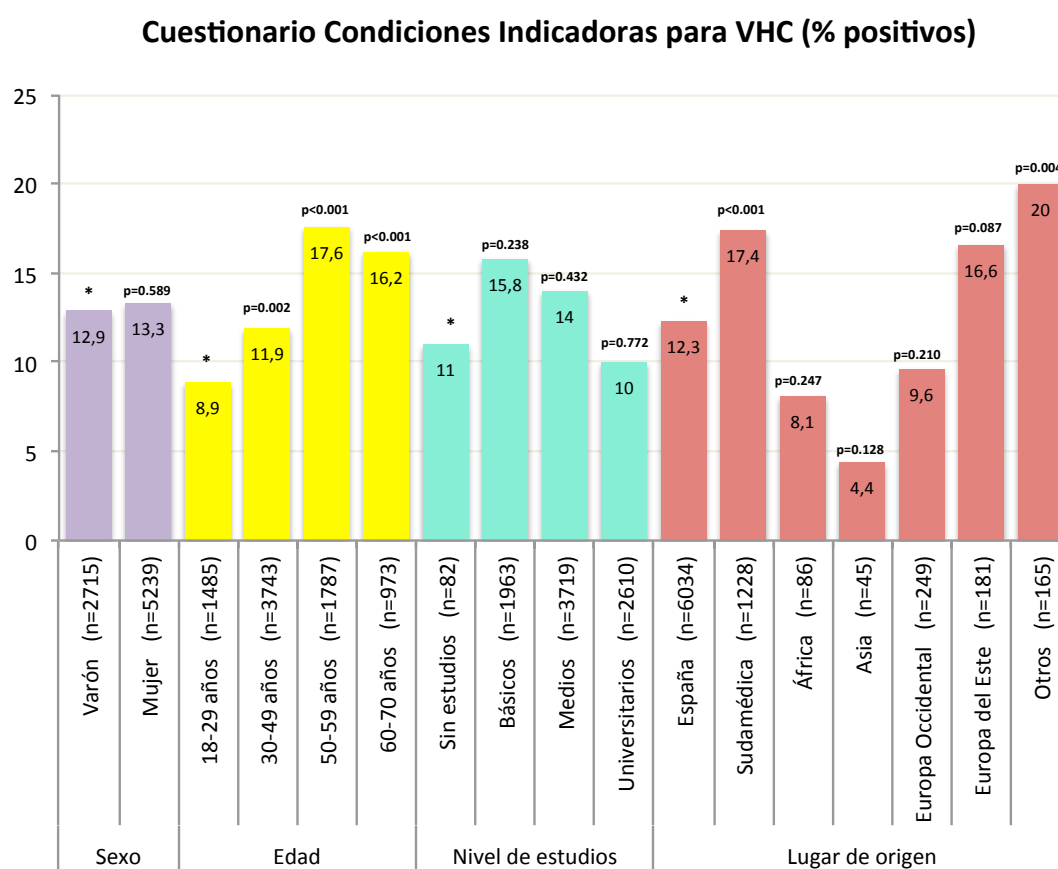


Figura 20. Análisis del bloque de “condiciones indicadoras” de infección por VHC, según grupos de población.

*Categoría de referencia

Se realizó un análisis multivariante para intentar establecer un modelo predictivo que discriminara aquellos grupos de población que presentan asociación independiente con el resultado positivo o negativo del cuestionario, hallando un área bajo la curva menor a 0.6 en todos los casos, indicando que no se puede excluir a priori de la realización del cuestionario a ninguno de los grupos.

2.4. Resultados del cribado de VIH

Del total de 7991 participantes, 4670 (58.5%) presentaron al menos una respuesta positiva en el cuestionario, por lo que se les realizó el test rápido de VIH, excepto a 95 individuos en los que no se realizó, en la mayoría de los casos por negativa del paciente. Del total de test realizados se obtuvieron tan solo 2 resultados positivos (0.44 %), siendo ambos diagnósticos precoces y correctamente vinculados a los cuidados.

2.5. Resultados del cribado de VHC

De los 7991 pacientes incluidos en el estudio, se obtuvieron 2894 (36.2%) cuestionarios de RE y CI positivos para VHC. A todos ellos se les realizó el test rápido de VHC excepto a 94. Además, 2557 pacientes presentaban una edad superior a 50 años por lo que también se les realizó el test.

Del total de 4717 test realizados, 52 (1.1%) resultaron positivos. De ellos 4 (7.7%) resultaron falsos positivos tras realizar las pruebas de confirmación (2 de ellos eran positivos dudosos del test rápido), 11 (21.2%) se trataban de pacientes con infección por VHC conocida y previamente tratada, 10 (19.2%) fueron nuevos diagnósticos de infección por VHC y 27 (51.9%) fueron pacientes con alguna determinación previa positiva para VHC, pero no eran conscientes de ello o no se encontraban vinculados a los cuidados sanitarios, permaneciendo su infección activa en 26 casos (96%) y habiendo presentado aclaramiento espontáneo uno (4%).

Del total de pacientes mayores de 50 años, 867 (34%) presentaron un cuestionario global positivo, 571 (22.3%) positivo para RE y 443 (17,3%) para CI. En este subgrupo de población se obtuvieron 30 pruebas rápidas positivas para VHC, 4 (13%) de ellas en participantes que no habían reportado ningún factor de riesgo. La **Tabla 16** muestra los datos de validación del cuestionario en esta cohorte, que presenta un porcentaje de falsos negativos del 13.3% en este grupo de población.

	Estimado	Intervalo de confianza 95%
Sensibilidad	86.7%	70.3 - 94.7
Especificidad	66.6%	64.7 - 68.4
Falsos positivos	33.4%	31.6 - 35.3
Falsos negativos	13.3%	5.31 - 29.7
Razón de verosimilitud positiva	2.60	2.23 - 3.02
Razón de verosimilitud negativa	0.20	0.08 - 0.50
Valor predictivo positivo	3.00%	2.05 - 4.36
Valor predictivo negativo	99.8%	99.4 - 99.9
Prevalencia en la muestra	1.18%	0.83 - 1.68

Tabla 16. Validación del cuestionario en participantes de 50-70 años.

Del total de pacientes con infección por VHC activa, el 53% fueron mujeres, con mediana de edad de 51 años (RI 49-55). El 85% fueron de nacionalidad española, 9% procedentes de Europa del Este y 3% de Latinoamérica. No se encontraron diferencias significativas en la edad ($p=0.550$), sexo ($p=1.000$), grado de fibrosis ($p=0.390$) ni en el score MELD ($p=0.174$) entre nuevos diagnósticos y pacientes con diagnóstico previo no vinculados. Del total de 37 pacientes, 34 (92%) fueron correctamente vinculados, realizándose el tratamiento antiviral y logrando en todos los casos respuesta viral sostenida a la semana 12. La **Figura 21** muestra el algoritmo para la infección por VHC, con el flujo de pacientes del estudio DRIVE 03.

La **Tabla 17** muestra los datos de proporción de infección por VHC sobre la población total incluida en el estudio, con subanálisis según diferentes grupos de población, diferenciando entre nuevos diagnósticos de infección por VHC, y pacientes que estaban previamente diagnosticados pero no eran conscientes o no estaban vinculados a los cuidados. En todos los grupos se observó un mayor porcentaje de infección por VHC en población masculina, con una prevalencia global de 10.99%, siendo el grupo de edad más frecuente entre 51-60 años, y con nivel educativo bajo.

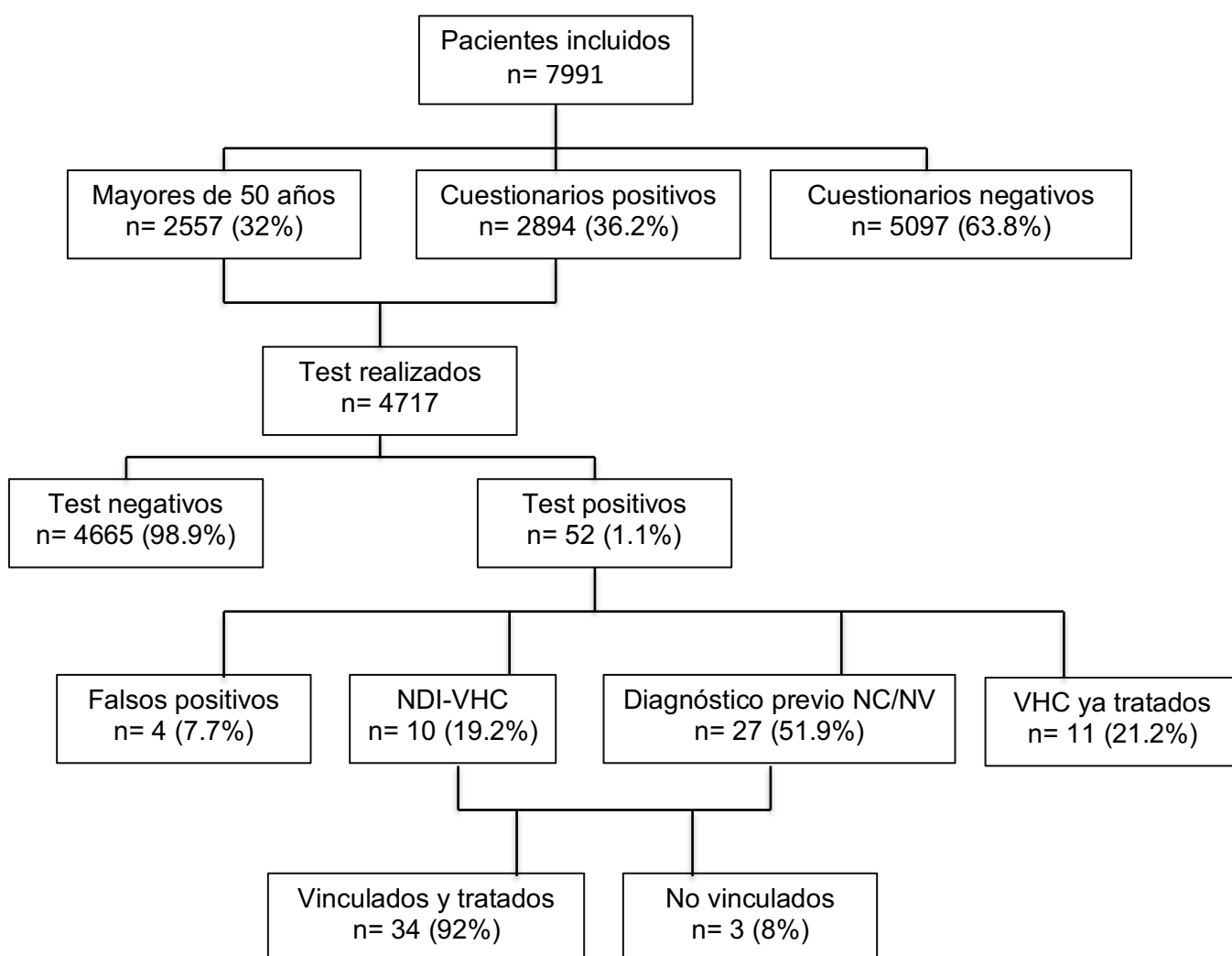


Figura 21. Algoritmo diagnóstico de la infección por VHC en el estudio DRIVE03.

NC/NV: no consciente o no vinculado; NDI-VHC: nuevo diagnóstico de infección por VHC

Tabla 17. Estimación de la proporción y la tasa diagnóstica de VHC por grupos.

	Población total (n=7991)	Anti VHC+					
		Porcentaje global (n=52)		No conscientes o no vinculados (n=27)		Nuevos diagnósticos de VHC (n=10)	
		N	Tasa ‰ (95%IC)	N	Tasa ‰ (95%IC)	N	Tasa ‰ (95%IC)
N (%)							
Sexo							
Masculino	2729 (34)	30	10.99 (7.06-14.93)	12	4.40 (1.91-6.89)	5	1.83 (0.23-3.44)
Femenino	5262 (66)	22	4.18 (2.43-5.93)	15	2.85 (1.41-4.29)	5	0.95 (0.12-1.78)
Edad, años							
18-30	1652 (21)	1	0.61 (0-1.79)	0	-	0	-
31-40	1814 (23)	4	2.21 (0.04-4.37)	2	1.10 (0-2.63)	1	0.55 (0-1.63)
41-50	1967 (25)	15	7.63 (3.77-11.5)	9	4.58 (1.59-7.56)	3	1.53 (0-3.25)
51-60	1729 (21)	29	16.8 (10.7-22.9)	16	9.25 (4.72-13.79)	6	3.47 (0.69-6.25)
>61	829 (10)	3	3.62 (0-7.71)	0	-	0	-
Origen							
España	6032 (78)	46	7.63 (5.42-9.83)	24	3.98 (2.39-5.57)	8	1.33 (0.41-2.25)
Europa del este	181 (2)	4	5.52 (0-16.35)	2	11.05 (0-26.36)	2	11.05 (0-26.36)
Latinoamérica	1228 (15)	1	0.81 (0-2.41)	1	0.81 (0-2.41)	0	-
África	86 (1)	1	11.63 (0-34.42)	0	-	0	-
Nivel educativo							
Básico	2086 (26)	26	12.46 (7.67-17.26)	15	7.19 (3.55-10.83)	4	1.92 (0.04-3.80)
Medio	3243 (41)	21	6.48 (3.71-9.25)	10	3.08 (1.17-4.99)	4	1.23 (0.02-2.44)
Alto	2662 (33)	5	1.88 (0.23-3.52)	2	0.75 (0-1.79)	2	0.75 (0-1.79)
Total	7991 (100)	52	6.51 (4.74-8.28)	27	3.38 (2.10-4.65)	10	1.25 (0.48-2.03)

Aplicando el porcentaje de infección activa encontrado sobre el total de 373,180 personas del grupo de edad establecido pertenecientes al área de salud, encontramos un número estimado de 1717 individuos con infección activa no diagnosticada en el área perteneciente al Hospital Ramón y Cajal.

Con respecto al cuestionario empleado para la selección de los pacientes en riesgo (**Anexo III**), 8 de las 22 preguntas mostraron una asociación significativa con el resultado positivo del test de VHC. Además, el sexo masculino también se asoció con una mayor posibilidad de obtener un resultado positivo. La edad entre 50 y 70 años no se identificó como factor de riesgo independiente para la infección de VHC. En el análisis multivariante, el sexo masculino, tres preguntas relacionadas con exposición de riesgo y una relacionada con condiciones indicadoras se asociaron de manera independiente con un resultado positivo del test de VHC (**Tabla 18**).

Preguntas respondidas con "sí"	OR ajustada (IC 95%)	p
¿Alguna vez has tenido una pareja infectada por VIH o VHC?	9.2 (3.5 - 24.4)	<0.001
¿Has recibido transfusión de hemoderivados antes de 1990?	2.7 (1.1 - 6.9)	0.040
¿Has utilizado alguna vez drogas por vía parenteral?	13.9 (4.4 - 44.1)	<0.001
¿Has tenido hepatitis o enfermedad hepática no explicada?	33.0 (16.7 - 65.2)	<0.001
Sexo masculino	2.4 (1.2 - 4.5)	0.009

Tabla 18. Mejores predictores de infección por VHC en un modelo de regresión multivariante.

El modelo final mostró un área bajo la curva ROC de 0.902 (**Figura 22**). Con respecto a la infección por VIH, el bajo número de nuevos diagnósticos no ha permitido realizar un análisis estadístico.

La **Figura 23** muestra el nomograma de este modelo, donde se puede calcular la probabilidad de presentar una prueba positiva de VHC de acuerdo con la puntuación obtenida en la escala.

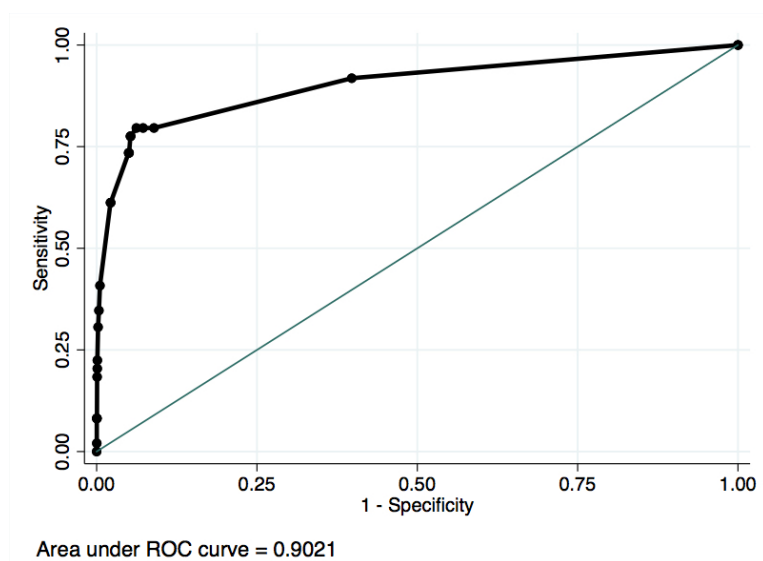


Figura 22. Curva ROC. Modelo final de regresión multivariante para la predicción de la infección por VHC.

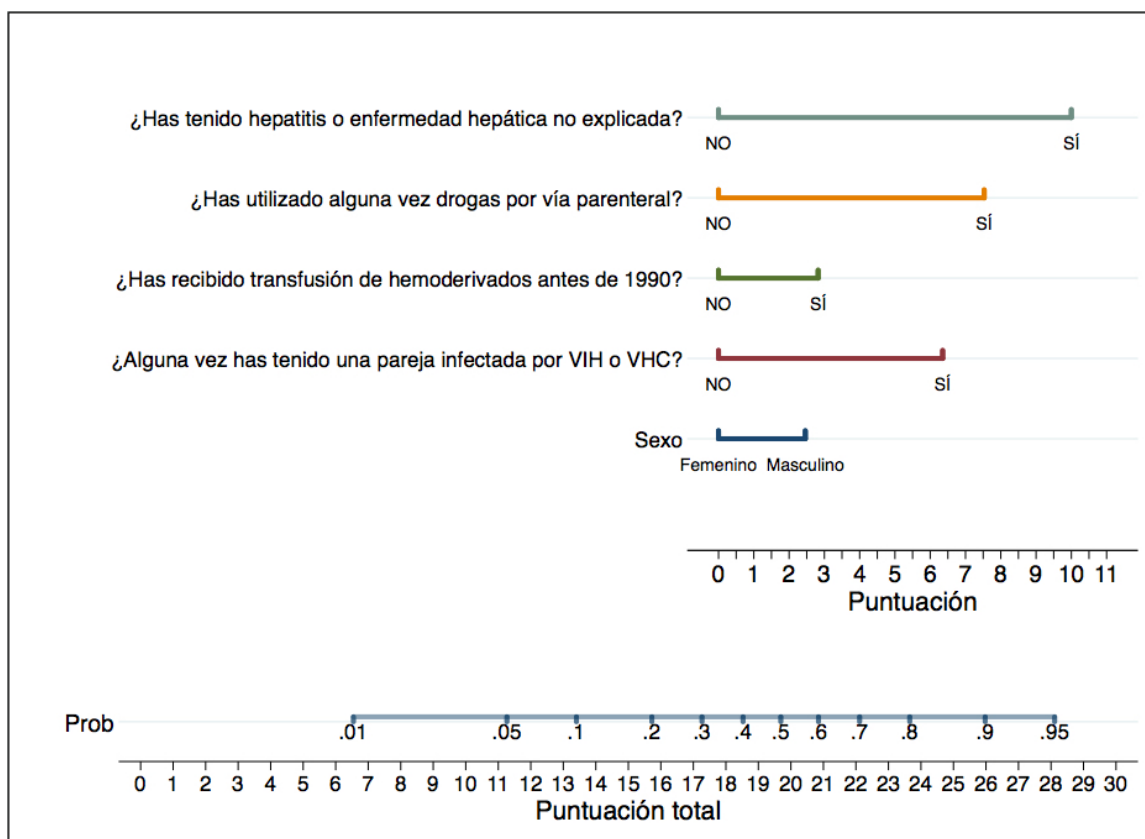


Figura 23. Nomograma del modelo de mejores predictores de infección por VHC

2.6. Diferencias en el cribado de VIH y VHC según la rama del estudio

Durante el periodo del estudio se realizaron globalmente un total de 4575 test rápidos de VIH en la rama de intervención, mientras que se solicitaron en el mismo periodo 441 serologías para VIH en la rama control. La tasa de cribado fue por tanto más de 10 veces superior en la rama activa del estudio (RR 10.2; IC95% 9.2-11.2 ; $p < 0.001$). Se obtuvieron un total de 2 diagnósticos de infección por VIH en los centros de intervención frente a 1 diagnóstico en los controles, por lo que dado el pequeño número de eventos no se pueden obtener conclusiones razonables. La **Tabla 19** muestra los resultados comparativos obtenidos en el cribado del VIH en ambas ramas del estudio.

	CENTROS INTERVENCIÓN	CENTROS CONTROL	RR (IC 95%)	p
Pacientes atendidos	136360	133945		
Pruebas de VIH realizadas, n	4575	441	10.5 (9.5-11.6)	<0.001
Tasa de cribado de VIH*, %	5.86	0.33	17.7 (16.2-19.6)	<0.001
Nuevos diagnósticos de VIH, n (tasa por 100.000 pacientes atendidos)	2 (1.47)	1 (0.75)	2.0 (0.2-21.7)	0.574

Tabla 19. Diferencias en el cribado de la infección por VIH según la rama del estudio.

*De acuerdo con los 7991 cuestionarios realizados en los centros de intervención, y las serologías solicitadas en los centros control.

En cuanto al cribado del VHC, se realizaron un total de 4718 test rápidos en los centros de intervención frente a 446 serologías en los centros control. La tasa de cribado de VHC fue de 3.46% en los centros de intervención, frente a 0.33% en la rama control. Obtenemos, por tanto, al igual que en el cribado del VIH, una tasa de cribado más de 10 veces superior en la rama activa del estudio (RR 10.4; IC95% 9.4-11.4; $p < 0.001$).

Un total de 37 participantes obtuvieron un resultado positivo en rama intervención y 7 en la rama control (excluyendo los falsos positivos y los pacientes previamente tratados y curados). Del total, una cuarta parte se trataba de nuevos diagnósticos, y el resto eran sujetos que presentaban al menos una serología previa diagnóstica de infección por VHC, pero no eran conscientes de ello o no habían sido tratados y no se encontraban vinculados al sistema sanitario. La tasa de resultados positivos, tomando como denominador a la población atendida, fue superior en los centros de intervención (RR 5.2; IC95% 2.3-11.6; $p < 0.001$) (**Tabla 20**).

	CENTROS INTERVENCIÓN	CENTROS CONTROL	RR (IC95%)	p
Pacientes atendidos	136360	133945		
Pruebas de VHC realizadas, n	4717	446	10.7 (9.7-11.8)	<0.001
Tasa de cribado de VHC, %	5.56	0.33	17.6 (16.0-19.4)	<0.001
Total de VHC positivos, n (tasa por 100.000 pacientes atendidos)	37 (27.13)	7 (5.22)	5.2 (2.3-11.6)	<0.001
<i>Nuevos diagnósticos VHC, n (tasa por 100.000 pacientes atendidos)</i>	10 (7.33)	2 (1.49)	4.9 (1.1-22.4)	0.039
<i>No conscientes o no vinculados, n (tasa por 100.000 pacientes atendidos)</i>	27 (19.80)	5 (3.73)	5.3 (2.0-13.8)	<0.001

Tabla 20. Diferencias en el cribado de la infección por VHC según la rama del estudio.

*De acuerdo con los 7991 cuestionarios realizados en los centros de intervención, y las serologías solicitadas en los centros control.

2.7. Oportunidades perdidas de diagnóstico de VIH

Se realizaron un total de 7991 cuestionarios, siendo un 66% mujeres, 76% españoles, con mediana de edad de 43 años. Hubo 4568 participantes (57.2%) que reportaron algún factor de riesgo para VIH. El 96% de ellos había acudido a algún centro sanitario en los dos años previos (88% atención primaria, 47% urgencias, 63% consultas externas, 22% médico del trabajo), pero solo se había realizado el test de VIH a 886 (20.3%).

Entre los factores más frecuentemente reportados por los individuos con oportunidad de cribado perdida destaca la exposición sexual de riesgo (43%), siendo las condiciones indicadoras más frecuentes la candidiasis oral o vaginal sin toma de antibióticos (23%), la neumonía (12%) y el herpes zóster (11%). La **Tabla 21** muestra el porcentaje de oportunidades perdidas de acuerdo a cada uno de los factores de riesgo de exposición y condiciones indicadoras reportadas por los participantes.

FACTOR DE RIESGO REPORTADO (n=4401)	OPORTUNIDAD PERDIDA (%)*
Riesgo de exposición	
Uso de drogas intravenosas (n=22)	31.8
Pareja con infección por VIH o VHC (n=107)	61.7
Hombre que tiene sexo con hombres (n=247)	61.8
Relaciones sexuales de riesgo (n=2016)	75.0
Existencia de alguna exposición de riesgo (n=1725)	75.8
Transfusión previa a 1990 (n=249)	80.3
Condiciones indicadoras	
Leucoplasia oral vellosa (n=6)	66.7
Infección de transmisión sexual (n=399)	69.9
Síndrome mononucleósido (n=239)	71.0
Diarrea prolongada (>3 meses) no explicada (n=122)	76.9
Linfoma (n=26)	76.9
Fiebre no explicada (n=372)	77.5
Hepatitis B/C o enfermedad hepática no explicada (n=413)	78.3
Candidiasis oral o vaginal de repetición sin toma de antibióticos (n=1041)	78.6
Neumonía (n=530)	80.1

Cáncer o displasia anal/cervical (n=102)	80.2
Pérdida de peso no explicada (n=264)	81.3
Dermatitis seborreica (n=453)	81.4
Tuberculosis (n=107)	81.7
Herpes zóster (n=487)	82.8
Trombopenia/Linfopenia inexplicada (n=60)	85.0

Tabla 21. Oportunidades perdidas de solicitud de la prueba del VIH en participantes que han reportado alguna posibilidad de exposición o condición indicadora y refieren haber realizado alguna visita al sistema sanitario en los dos últimos años.

*Porcentaje de oportunidad perdida tomando como referencia número de sujetos que ha reportado cada uno de los factores de riesgo.

Las oportunidades perdidas fueron más frecuentes en mujeres, mayores de 50 años y personas sin estudios (**Tabla 22**).

	OPORTUNIDAD PERDIDA	OR (IC 95%)	P
Sexo, %			
Varón (n=1467)	77.4	0.81 (0.69- 0.94)	0.008
Mujer (n=2884)	80.9		
Edad años, %			
<30 (n=876)	77.4	-	-
30-39 (n=978)	70.9	0.71 (0.58-0.88)	0.001
40-49 (n=1056)	78.8	1.09 (0.87-1.35)	0.462
>50 (n=1461)	87.7	2.08 (1.67-2.63)	<0.001
Nivel de estudios, %			
Sin estudios (n=49)	91.8	-	-
Básicos (n=1070)	83.5	0.44 (0.16-1.26)	0.129
Medios (n=1756)	80.2	0.36 (0.13- 1.01)	0.052
Universitarios (n=1407)	75.8	0.28 (0.10-0.78)	0.015
Origen, %			
España (n=3250)	80.1	1.09 (0.93-1.29)	0.271
Otros países (n=1121)	78.6		
Centro sanitario, n (%)			
Atención Primaria (n=4004)	80.1	-	-
Urgencias (n=2118)	81.6	1.10 (0.96-1.26)	0.164
Médico trabajo (n=975)	76.2	0.79 (0.67-0.94)	0.008
Consulta externa (n=2844)	79.7	0.98 (0.87-1.10)	0.713

Tabla 22. Factores predictores de oportunidades perdidas de diagnóstico en participantes que presentaron algún factor de riesgo y acudieron al sistema de salud.

3.- ESTUDIO DE COSTES

Los costes considerados en el estudio se incluyen en la **Tabla 23**:

Costes considerados (€)		Protocolo DRIVE03	Práctica rutinaria
Prueba diagnóstica VIH	Prueba rápida	1.90	
	ELISA		2.50*
Prueba diagnóstica VHC	Prueba rápida	1.60	
	ELISA		2.90*
Realización de la prueba	Trabajo de enfermería	3.00	1.70 [§]
	Trabajo de laboratorio		2.00 [¶]
	Material de extracción		0.60 [✧]
Transporte			0.50
Cuestionario	Papel	0.10	
	Trabajo de enfermería	0.35	
TOTAL prueba VIH		5.35	7.30
TOTAL prueba VHC		5.05	7.70

Tabla 23. Costes considerados para una prueba de VIH y VHC en las dos ramas del estudio

* Precio del coste del reactivo por determinación en el Hospital Ramón y Cajal (2017).

§ Obtenido a partir del sueldo medio del personal sanitario (no facultativo) en extracciones centrales, calculando una media de 12 extracciones/hora.

¶ Obtenido a partir del sueldo medio del personal sanitario (no facultativo) en el laboratorio de Microbiología del Hospital Ramón y Cajal, calculando 10 ELISA/hora.

✧ Se incluyen los costes de la palomilla y el tubo utilizados (0,15€/tubo + 0,45€/palomilla)

Además de los costes considerados en la **Tabla 23**, cada resultado positivo conlleva un gasto adicional teniendo en cuenta la realización de WB para VIH (33.80€) y PCR para VHC (51.95€), según datos obtenidos del laboratorio de Microbiología del Hospital Ramón y Cajal, añadidos a los 4.80€ derivados de la extracción y realización de cada una de ellas (trabajo de enfermería, de personal de laboratorio, material y transporte).

Teniendo en cuenta los datos presentados y los costes calculados siguiendo la fórmula expuesta en el apartado de metodología, el coste asociado a cada diagnóstico de VIH y VHC, según la estrategia seguida, queda de la siguiente manera, que se resume en la **Figura 24**:

Coste con la estrategia DRIVE03 = (coste de hacer un cuestionario x número total de pacientes) + (coste de la prueba rápida x número de pacientes con cuestionario positivo) + (coste de la confirmación x número de pacientes positivos) / número de pacientes positivos.

En el caso del co-cribado para VHC, el coste atribuible al cuestionario y tiempo de enfermería desaparece al no suponer un añadido al de VIH, teniendo únicamente en cuenta por tanto el coste de la prueba rápida.

- **Coste con la estrategia DRIVE03 para obtener un nuevo diagnóstico de infección por VIH** = $(0.45 \times 7991) + (4.90 \times 4575) + (38.6 \times 2) / 2 = 13045\text{€}$
- **Coste con la estrategia DRIVE03 para obtener un resultado de infección por VHC subsidiario de recibir tratamiento** = $(1.60 \times 4718) + (56.75 \times 41) / 37 = 267\text{€}$

Coste en el grupo solo formación (práctica clínica habitual) = (coste de la prueba en laboratorio x número total de pacientes) + (coste de la confirmación x número de pacientes positivos) / número de pacientes positivos.

- **Coste en el grupo control para obtener un nuevo diagnóstico de infección por VIH** = $(7.30 \times 441) + (38.6 \times 1) / 1 = 3258\text{€}$
- **Coste en el grupo control para obtener un resultado de infección por VHC subsidiario de recibir tratamiento** = $(7.70 \times 446) + (56.75 \times 7) / 7 = 547\text{€}$

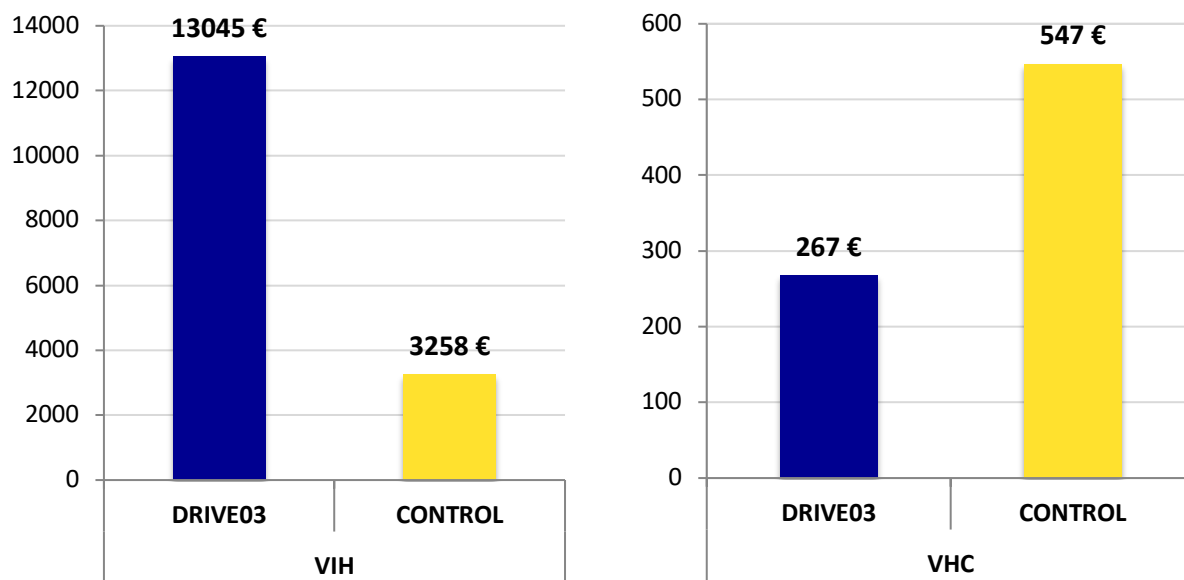


Figura 24. Coste considerado por cada diagnóstico de VIH y VHC en las dos ramas del estudio

V. DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

El presente estudio subraya varios aspectos importantes a tener en cuenta en el desarrollo de estrategias para mejorar el actual porcentaje de infección oculta por VIH y VHC, y las altas tasas de diagnóstico tardío. En primer lugar, subraya el impacto que tienen las barreras para el cribado y el conocimiento sobre VIH del personal de Atención Primaria en las tasas de cribado y de nuevos diagnósticos de la infección por VIH. Además, demuestra la posibilidad de aumentar el conocimiento y reducir las barreras a través de un programa educativo. Este proyecto, llevado a cabo en el área sanitaria del hospital Ramón y Cajal con una amplia participación del personal total de Atención Primaria, muestra un adecuado nivel de conocimientos en la mayoría de los ítems del cuestionario OptTEST, aunque todavía se encuentran algunas barreras para el cribado en este entorno. Por otra parte, el desarrollo del estudio DRIVE03 muestra que un programa de cribado de VIH y VHC que incluye una intervención educativa y un programa estructurado con recursos (enfermería y pruebas rápidas) consigue mejorar el cribado de estas infecciones.

Las infecciones por VIH y por VHC han constituido dos de las principales epidemias en nuestro medio durante las últimas décadas, ocasionando una elevada morbilidad y coste sanitario. Durante los últimos años, el desarrollo de tratamientos altamente efectivos para la infección por VIH, con tasas de éxito superiores al 90% [122], ha transformado el curso de la enfermedad en una infección crónica, sin haberse descrito riesgo de transmisión en los pacientes controlados con carga viral indetectable. El desarrollo de nuevos antivirales de acción directa contra el VHC ha conllevado una revolución en el manejo y pronóstico de esta infección, logrando tasas de curación cercanas al 100% [68,119]. Es por ello por lo que, ahora más que nunca, es fundamental el desarrollo de estrategias de cribado como la que hemos desarrollado, que nos ayuden a reducir la prevalencia de infección oculta, para de esta manera ayudar a la erradicación de la epidemia.

El diagnóstico y tratamiento de estas infecciones es una de las estrategias principales de las que disponemos actualmente para el control de ambas epidemias [97]. En nuestro medio todavía existen barreras para el diagnóstico, especialmente en el caso del VIH, tanto por parte del personal sanitario como por parte de la población general. La escasa información sobre la enfermedad, junto con la ausencia de percepción del riesgo por parte de los pacientes, conlleva un aumento de las conductas de riesgo para adquirir la infección, así como una falta de interés por la realización de la prueba diagnóstica. El bajo nivel de formación sobre estas infecciones entre el personal sanitario genera una pérdida de oportunidades de diagnóstico en un elevado número de ocasiones [175], además de existir otras barreras que impiden un correcto cribado [154]. El estigma asociado a la infección por VIH sigue siendo un gran problema en la actualidad. A pesar de que hoy en día el TAR, gratuito y accesible a toda la población, ha transformado esta infección en una enfermedad crónica que no genera una gran morbilidad añadida, esta sigue siendo percibida socialmente como una de las más graves. El diagnóstico, pese a haberse demostrado imprescindible para el control de la epidemia, conlleva también inconvenientes como la discriminación, el aislamiento o la exclusión social [176]. Esto, junto a la ausencia de concienciación sobre la enfermedad, provoca que muchas personas en riesgo no acudan a realizarse la prueba, perpetuando con ello la transmisión, y las elevadas tasas de diagnóstico tardío. Pese a los grandes avances en el campo de la terapia antirretroviral, todavía son necesarios grandes esfuerzos para acabar con el estigma y conseguir un cribado más extendido de la población, que haga posible el diagnóstico en una situación temprana de la infección. Nuestro estudio muestra que, con el desarrollo de estrategias formativas organizadas y con el uso de pruebas rápidas dirigidas mediante cuestionarios de evaluación del riesgo de exposición y la condiciones indicadoras de infección, es posible mejorar las tasas de cribado y el número de diagnósticos en nuestro área sanitaria.

1.- UTILIDAD DE UN PROGRAMA FORMATIVO EN ATENCIÓN PRIMARIA

1.1 - Diseño del programa de formación. Aplicabilidad en vida real.

El programa formativo para personal de Atención Primaria se ha diseñado con la finalidad de mejorar la concienciación sobre la enfermedad, y aumentar los conocimientos de esta con objetivo de disminuir las barreras para el cribado.

El diseño presencial de las sesiones formativas facilita la interacción con los especialistas en Enfermedades Infecciosas, la resolución de dudas personales y la confianza en el servicio para mejorar el flujo de pacientes con objetivo de mejorar la vinculación a los cuidados sanitarios. Actualmente, dado el desarrollo de herramientas informáticas que facilitan la docencia mediante plataformas de *e-learning*, se podría mejorar el impacto de las actividades formativas, ampliando el público de manera sencilla y gratuita, permitiendo la interacción en directo con el interlocutor, así como la grabación en vídeo de las sesiones para su consulta posterior en caso de necesidad. Queda como objetivo para el futuro la implementación de estas medidas, para establecer medidas educativas a nivel de otras áreas sanitarias de la Comunidad de Madrid, e incluso a nivel nacional, con objetivo de disminuir la infección oculta por VIH y VHC en nuestro país.

1.2 - Oferta previa de la prueba de VIH

La oferta previa del test de VIH supone un indicador del grado de concienciación que cada profesional tiene con la infección por VIH. En nuestro estudio, el 96.7% del personal médico había ofertado alguna vez la prueba frente al 60.5% del personal de enfermería ($p < 0.001$), lo cual deja en evidencia el margen de mejora que tiene este último sector sanitario a la hora de realizar el cribado del VIH.

Tras corregir por categoría profesional en el modelo multivariante, observamos que los individuos que habían ofrecido alguna vez la prueba del VIH se asociaban a una mayor puntuación en el ámbito de conocimientos y a una menor puntuación en el de

barreras, medidos con el cuestionario OptTEST. Estos resultados nos indican, una vez más, la importancia de establecer medidas para mejorar el conocimiento de nuestros profesionales sanitarios y disminuir sus barreras para el cribado, para intentar aumentar el porcentaje de solicitud de la prueba y de esta manera aumentar el número de diagnósticos.

La práctica totalidad de los encuestados refieren buena aceptación por parte de los pacientes para la realización del test de VIH, dato similar al presentado en otros estudio en Atención Primaria [177], y que supera el porcentaje descrito en otros entornos como los Servicios de Urgencias [178]. A pesar de esto, todavía encontramos una baja tasa de cribado en los CS de este área de salud [179]. Según las últimas guías publicadas por el Ministerio de Sanidad para el diagnóstico precoz del VIH en el ámbito sanitario [153], se debería ofertar la prueba del VIH de manera rutinaria en todas aquellas personas entre 20 y 59 años, sexualmente activas, que acudan a una consulta de Atención Primaria y se les indique una extracción de sangre por cualquier motivo. Atendiendo simplemente a estos criterios, es sencillo llegar a la conclusión de que todos los profesionales de Atención Primaria que atiendan a estas personas deberían haber ofrecido alguna vez la prueba del VIH.

1.3 - Conocimientos y barreras para el cribado del VIH. Impacto de la intervención docente.

En la encuesta pre-docencia, encontramos adecuados niveles de conocimiento en la mayoría de las preguntas del cuestionario OptTEST, si bien se identifican todavía algunas barreras para el cribado del VIH en este entorno. El programa formativo para profesionales de Atención Primaria ha demostrado una mejoría en el nivel de conocimiento sobre la infección por VIH, así como una disminución en las barreras existentes. En trabajos previos hemos observado asociación entre estos hallazgos y una mejoría en las tasas de cribado de VIH [180]. Se ha observado un tamaño del efecto muy elevado ($d=0.89$) en la dimensión de conocimientos, indicando el impacto

que tiene la docencia en este ámbito, siendo menor en el ámbito de las barreras, las cuales se muestran como más difíciles de vencer ($d=0.32$).

En algunas preguntas relacionadas con conocimientos sobre la infección por VIH existe un importante margen de mejora, como son aquellas relacionadas con las indicaciones del cribado y la transmisibilidad de la infección en pacientes con carga viral indetectable. Esto nos debe hacer reflexionar sobre la necesidad de implementar medidas adicionales, teniendo en cuenta que más de la mitad de los nuevos diagnósticos de infección por VIH del área sanitaria se realizan en los centros de Atención Primaria [181]. En relación con las barreras para el cribado, queda de manifiesto que el personal de Atención Primaria es consciente de la necesidad de una mayor formación en el ámbito de la infección por VIH, para de esta manera eliminar el temor a enfrentarse a preguntas por parte de los pacientes, y aumentar el estado de alerta sobre posibles conductas de riesgo o condiciones indicadoras de infección por VIH en su práctica diaria. Datos previos nos sugieren que el personal de Atención Primaria es inconsistente en su práctica en relación a la identificación de los comportamientos de riesgo para VIH en sus consultas breves, y que el cribado sistemático reduciría la variabilidad y aumentaría la detección de factores de riesgo [182]. Otros trabajos señalan motivos estructurales, como la falta de tiempo, como las principales barreras para el cribado [183]. En nuestro estudio, no obstante, no identificamos esta barrera, con menos de un 20% de los participantes reportando esta preocupación. El estigma continúa siendo una barrera fundamental para el cribado de la infección por VIH, que en ocasiones es perpetuado por los propios profesionales sanitarios. Existen estudios que tienen por objetivo evaluar de manera objetiva el estigma del personal sanitario, tanto en medicina como en enfermería, en términos de estereotipos, prejuicios y discriminación. Se basan en la creación de escalas y tienen como finalidad su utilización para dirigir las estrategias educativas y mejorar la intervención sobre las creencias o actitudes que impiden una correcta atención a los pacientes [184–186].

Los resultados globales del cuestionario OptTEST son útiles en la evaluación del efecto de cualquier intervención que promueva el cribado del VIH. En nuestro estudio hemos diferenciado entre los participantes que han ofrecido alguna vez la prueba del VIH y

aquellos que no, encontrando que la falta de experiencia y formación en el campo del VIH es la principal preocupación entre aquellos que nunca han ofrecido la prueba, lo cual subraya la importancia de desarrollar programas formativos dirigidos a este colectivo. Este hecho se ha puesto de manifiesto en publicaciones previas, donde el personal encuestado ha mostrado el deseo de ampliar su formación en VIH, ya que aunque se disponga de recursos, estos en muchas ocasiones no se traducen en una implementación de estrategias educativas [187].

La formación periódica del personal de Atención Primaria es esencial. Se trata de un recurso estratégico dentro del sistema de salud, donde se desarrollan estrategias de promoción de la salud y prevención, dentro del cual se podría realizar un diagnóstico precoz de la infección por VIH en un alto porcentaje de la población todavía no diagnosticada. En la actualidad se están llevando a cabo varios estudios para el desarrollo de estrategias formativas, con el objetivo de mejorar la prevención del VIH a través del uso de la profilaxis pre-exposición (PrEP), aunque pocos se están desarrollando en Atención Primaria [188,189]. Algunas intervenciones educativas en otros contextos, como la *Sexual Health in Practice* en Reino Unido [190], o el *AIDS Education and Training Centers (AETC) program* en Estados Unidos [191], han demostrado un incremento significativo y sostenido en el cribado del VIH por parte del personal de Atención Primaria, en ausencia de incentivos económicos. Estos programas formativos se centran en las barreras expresadas por los participantes, con una indicación de posibles estrategias para superar las mismas. Es esencial evaluar las percepciones de los trabajadores de Atención Primaria, en relación con el contexto local, para promover la implementación de nuevas prácticas clínicas rutinarias [164]. Cerca de la totalidad de los trabajadores de Atención Primaria que han rellenado la encuesta considerarían útil el disponer de una herramienta que identificara de forma sencilla a los pacientes con indicación de cribado de infección por VIH, lo cual supondría una ayuda para vencer algunas de las barreras existentes. En la actualidad se están desarrollando diferentes herramientas con esta finalidad, como son la creación de cuestionarios para la evaluación de las conductas de riesgo y condiciones indicadoras de VIH [157,159,171], que ayudan en la toma de decisión sobre la solicitud de la prueba de VIH, demostrando que el cribado dirigido logra mayores

tasas de diagnóstico que el cribado convencional, y ahorrando la mitad de recursos con respecto al cribado universal, manteniendo un valor predictivo negativo del 100% [160].

1.4 - Papel de enfermería en el cribado de VIH.

En nuestro estudio, el 39.5% del personal de enfermería había solicitado alguna vez la prueba del VIH, siendo este porcentaje muy inferior al del personal médico (96.7%, $p < 0.001$). Además, su puntuación en el ámbito de conocimiento es inferior y en el de barreras es superior ($p < 0.001$) al de los facultativos encuestados. En la actualidad, debido a la cronificación de la infección por VIH, las necesidades asistenciales de las personas que viven con VIH se han visto modificadas. Se ha producido una disminución en la atención hospitalaria a cambio de un aumento en la atención continuada [192]. Es por este motivo que el manejo correcto de la infección por el VIH debe basarse en el abordaje integral y personalizado en función de las necesidades de cada paciente y situación. La intervención multidisciplinar de los equipos de salud puede dar respuesta a las diferentes situaciones que se puedan presentar en el transcurso del proceso [193]. El personal de enfermería constituye un grupo profesional con elevado contacto con los pacientes, y debería desempeñar un papel importante no solo en el ámbito asistencial a las personas que viven con VIH, sino también en el ámbito de la prevención y el diagnóstico, detectando las conductas de riesgo y llevando a cabo protocolos de cribado [194]. En nuestro medio existen estudios que muestran el papel del personal de enfermería especializado en VIH [195], si bien no disponemos de información adecuada sobre el papel de la enfermería de Atención Primaria en el cribado poblacional de esta infección. Al igual que en el personal médico, se han estudiado las actitudes hacia el cribado de VIH en el personal de enfermería, con objetivo de entender las variables que influyen en ellas. Esto es fundamental a la hora de establecer medidas para cambiar las actitudes negativas, con la finalidad de favorecer la asistencia sanitaria [196]. La necesidad de desarrollar medidas para esta población es por tanto evidente, ya que mejoraría su conocimiento sobre la infección y sus barreras para el cribado.

1.5 - Diagnóstico tardío y oportunidades perdidas

Durante las últimas décadas, el sistema sanitario ha focalizado sus esfuerzos en identificar la infección del VIH en sus estadios precoces, con el fin de lograr un aumento en el número de pacientes que se beneficiarían del tratamiento, y poder así controlar la epidemia. Lamentablemente, el porcentaje de diagnósticos tardíos aún sigue siendo inaceptablemente alto, con casi la mitad de diagnósticos realizados de forma tardía [197]. Existen trabajos españoles que han evaluado los factores de riesgo para el diagnóstico tardío. El trabajo de M. Martínez-Colubi y cols. con CoRIS [198], concluye que ser varón duplica el riesgo de presentarse con un diagnóstico tardío respecto a la mujer, así como ser mayor de 30 años, tener un bajo nivel de estudios o ser inmigrante. Numerosos trabajos por el contrario, han demostrado que los HSH tienen menor riesgo de diagnóstico tardío [199,200], probablemente por ser una población en la que se percibe en riesgo y por tanto se realiza pruebas de VIH periódicamente. En nuestro estudio, en los 6 meses previos a la intervención docente, y teniendo en cuenta la baja prevalencia de infección oculta por VIH, el porcentaje de diagnóstico tardío se ha situado en 37.5%, siendo todos los casos diagnósticos en etapa avanzada (<200 CD4/ μ l), porcentaje superior al 26.8% descrito para nuestro país [197]. Tras finalizar el periodo de formación, se observó una disminución del diagnóstico tardío mayor del 10% (37.5% vs 27.3%, $p=0.227$), sin lograr la significación estadística debido probablemente al bajo número de individuos diagnosticados. Esta diferencia es más llamativa en el caso de los pacientes diagnosticados con <200 CD4/ μ l, donde se observa un descenso del 37.5% al 9.1% ($p=0.092$). Este descenso en las cifras de diagnóstico tardío es un importante logro conseguido tras la docencia, ya que como se ha explicado previamente, facilitando el diagnóstico precoz se ha descrito una disminución de la morbilidad y la mortalidad asociada al VIH [120,121]. Existe un alto porcentaje de oportunidades perdidas para el diagnóstico de VIH en Atención Primaria, especialmente en grupos de población con menor incidencia de infección, como son las mujeres y las personas mayores de 50 años. El factor de riesgo de exposición más tenido en cuenta es el uso de drogas intravenosas, siendo la transfusión previa a 1990 el menos considerado.

Tras la publicación de los resultados del estudio HIDES [151], en España se han realizado múltiples proyectos investigando la presencia de CI en la población con infección por VIH, y estimando el porcentaje de oportunidades perdidas que existen para el diagnóstico en base a estas CI. La mayoría de estudios coinciden en la alta prevalencia de oportunidades perdidas para el diagnóstico en pacientes que han acudido a los servicios sanitarios presentando alguna de las CI, siendo los centros de Atención Primaria el lugar donde más oportunidades se están perdiendo [175,201–204].

La realización de un sencillo auto-cuestionario como el utilizado en nuestro estudio puede ser una forma eficaz de evaluar el riesgo de infección en Atención Primaria, y establecer la necesidad de realización de la prueba del VIH.

1.6 - Limitaciones y conclusiones del programa formativo.

Existen varias limitaciones dentro del estudio en este primer apartado. En primer lugar, el efecto de la intervención no ha sido evaluado mediante un ensayo clínico aleatorizado. Pese a haber existido una buena participación por parte del personal de Atención Primaria, esta no ha alcanzado el 100%, lo cual podría llevar a un sesgo de selección, en el que las respuestas pareadas se han podido obtener de sujetos con una mayor motivación. El efecto del programa educativo ha sido medido en los 6 meses posteriores a la intervención, lo cual hace necesario el desarrollo de estudios adicionales para evaluar el efecto a largo plazo. La baja prevalencia de infección por VIH oculta en nuestro área de salud, donde previamente se han llevado a cabo extensos programas de cribado [160,166], supone una dificultad para encontrar diferencias significativas en el número y en la tasa de nuevos diagnósticos de infección por VIH, aunque las estrategias educativas pueden ser también útiles en áreas de baja prevalencia, ya que el diagnóstico tardío es más frecuente [205]. No disponemos de evidencia suficiente que indique que la educación sobre VIH es suficiente para cumplir con el propósito, ya que nuestros datos muestran una reducción moderada en los pacientes diagnosticados con un recuento de CD4 < 200 cel/ μ l, sin encontrar

diferencia en el número o tasa de nuevos diagnósticos. Es necesaria más investigación en estrategias educativas y en otras intervenciones para evaluar los efectos a largo plazo y el impacto en el diagnóstico tardío de la infección por VIH.

Tres de los principales hallazgos obtenidos en nuestro estudio apuntan en la misma dirección. En primer lugar, tal y como se ha discutido, los profesionales de Atención Primaria que han ofrecido en algún momento la prueba del VIH muestran significativamente más conocimiento y menos barreras para el cribado, independientemente de la categoría profesional. En segundo lugar, existe una asociación entre los centros de Atención Primaria con mejores puntuaciones en preguntas relacionadas con el conocimiento y una mejor tasa de cribado y de nuevos diagnósticos de infección por VIH. Por último, hemos comprobado que la formación logra mejorar las puntuaciones tanto en conocimientos como en barreras, medidas con el cuestionario OptTEST. Todo ello subraya la importancia de la formación para la mejora de las actuales bajas tasas de cribado y alto porcentaje de diagnóstico tardío, y apoya la conclusión de que los programas educativos son capaces de modificar la conducta del personal de Atención Primaria.

2.- CRIBADO DE VIH Y VHC EN ATENCIÓN PRIMARIA: ESTUDIO DRIVE 03

El estudio DRIVE03, realizado en el ámbito de la Atención Primaria con un amplio tamaño muestral, muestra que es posible mejorar la tasa de cribado de VIH y VHC mediante la implementación de una estrategia estructurada de cribado, mediante la selección de pacientes en riesgo con un sencillo autocuestionario y el uso de test rápidos. Además, ha mostrado un claro impacto en la tasa diagnóstica de pacientes con VHC, existiendo mayor incertidumbre en el caso del VIH, debido a la baja prevalencia encontrada en nuestra área en la actualidad.

2.1 - Impacto obtenido en el cribado de VIH

Durante el periodo del estudio se logró una tasa de cribado de VIH más de 15 veces superior en la rama de intervención (5.86% vs 0.33%, $p < 0.001$). La tasa de cribado refleja el porcentaje de población con test realizado sobre la población total estimada anual. Teniendo en cuenta el corto periodo de tiempo de reclutamiento, el porcentaje de cribado de la población se estimaría superior al presentado, si se mantuviera el porcentaje de tasa de cribado durante el año completo. Pese al aumento del cribado, la tasa de nuevos diagnósticos de infección por VIH permanece muy baja en nuestra área sanitaria, con tan sólo dos diagnósticos en los centros de intervención y uno en la rama control. Estudios previos dentro del mismo área sanitaria encontraron tasas de nuevos diagnósticos de VIH superiores al 4% sobre el total de test realizados en pacientes con cuestionario positivo [166], mientras que 5 años después la incidencia encontrada es de 0.44%. Si bien no pueden extraerse conclusiones definitivas, estos datos podrían indicar que la baja prevalencia de infección oculta crónica que existe actualmente en nuestra área puede deberse a que en los últimos años se han llevado a cabo estrategias para aumentar el cribado, mediante la impartición de docencia, uso de test rápidos y la creación de flujos rápidos de derivación de pacientes al hospital de referencia. En estas circunstancias es necesario estar vigilantes con las nuevas infecciones incidentes, que en nuestra área también han disminuido desde principios de los años 90, por la caída de las infecciones del colectivo UDI, que constituyeron el grupo principal de pacientes en ese momento y que gracias a las iniciativas de reducción de daños y el uso de metadona han sufrido una reducción drástica.

2.2 - Impacto obtenido en el cribado de VHC

2.2.1. Tasa de cribado de VHC

La tasa de cribado de VHC en el seno del estudio fue similar a la descrita para VIH, llegando al 5.56% de la población atendida estimada, y siendo también más de 15

veces superior a la tasa obtenida en los centros control, con 0.33%. Si bien hemos obtenido un impacto relevante, el porcentaje de cribado queda lejos del ideal para lograr el objetivo de erradicación del VHC, por lo que es preciso el trabajo para la mejora en ciertos niveles [115].

En la literatura existen referencias a otras intervenciones encaminadas a mejorar el diagnóstico de la infección por VHC. Una revisión sistemática y meta-análisis de las Intervenciones en las que se realizó cribado de la infección por VHC, desarrollados en la era previa a la disponibilidad amplia de antivirales de acción directa, y en la que se incluyeron 16 estudios con diferentes diseños (aleatorización agrupada, estudios controlados, con diseño de antes/después y series temporales) se demostró que el número de pruebas de VHC y los nuevos diagnósticos de infección por VHC aumentaron en la rama en la que se realizaba la intervención. El efecto fue mayor en las intervenciones que incluían realizar directamente las pruebas que aquellas que incluían sólo medidas generales. También se observó este efecto en el número de pacientes a los que se derivó al especialista y que atendieron a las vistas [206].

En España existe poca experiencia en la utilización de pruebas rápidas para el cribado del VHC. En un estudio reciente se utilizan para valorar la factibilidad y aceptabilidad dentro de un programa de reducción de daños en una población de adictos activos, la aceptabilidad es buena, aunque dada la población incluida la vinculación a los cuidados es menor [170].

Con el objetivo de mejorar las tasas diagnósticas se están desarrollando estrategias encaminadas a simplificar el proceso de cribado. Se han instaurado campañas de sensibilización y de educación del personal de estos centros para la utilización de los recursos disponibles para poder incrementar las tasas de cribado y diagnóstico. Además, se ha ensalzado el importante papel de la enfermería en la concienciación de la población y la aportación de información sobre el VHC [207]. Entre las medidas valoradas para mejorar las tasas diagnósticas, y evitar que se pierdan pacientes, se están implementando las estrategias de diagnóstico en un solo paso [208], la creación de programas de búsqueda activa de pacientes con serología positiva, y programas de alerta al médico de atención primaria cuando hay una serología positiva de hepatitis C. En los últimos meses se ha debatido la implementación de un cribado universal

[209,210], si bien la mayoría de proyectos en marcha en la actualidad se centran en la microeliminación de la epidemia en grupos de población de riesgo, como los UDI, los reclusos o los HSH con prácticas de riesgo [211]. Mediante la unión de varias sociedades científicas y asociaciones de pacientes, se ha creado la Alianza para la Eliminación de las Hepatitis Víricas en España, que tiene como objetivo informar a la población sobre mecanismos de contagio, reducir la estigmatización, facilitar el acceso a programas de diagnóstico y tratamiento, sensibilizar a profesionales sanitarios para conseguir la eliminación, y concienciar a las autoridades de la necesidad de más estrategias de eliminación [212].

2.2.2. Nuevos diagnósticos de infección por VHC e infección previamente diagnosticada

El protocolo DRIVE obtiene unas tasas de diagnósticos de VHC aproximadamente 5 veces superiores a los centros control, tanto en el caso de nuevos diagnósticos como en aquellos previamente diagnosticados, pero no conscientes o no vinculados.

Nuestros resultados estiman una proporción de anti-VHC de 0.65% en la población general cribada, quedando en 0.46% de infecciones activas, una vez excluidos los pacientes que ya habían recibido tratamiento para la hepatitis C. El 51.9% de las personas con test positivo tenían un diagnóstico previo conocido, pero no habían recibido tratamiento por no ser conscientes de ello o no encontrarse vinculados al sistema sanitario, y el 19.2% tuvo un resultado positivo por primera vez, resultando en una prevalencia de 0.34% y 0.13%, respectivamente.

Estos datos reflejan que la proporción de infecciones no diagnosticadas es baja, aunque el porcentaje de nuevos diagnósticos y de infecciones activas es superior a la reportada en estudios recientes en nuestro medio [110]. Estudios realizados en nuestro país en la década de 1990 estimaban una prevalencia de anti-VHC en España entre el 1.6 y 2.6%, en ocasiones basándose en un único EIA sin existir test de confirmación, por lo que dentro del porcentaje reportado podrían existir resultados falsos positivos, y no diferenciaban entre infecciones activas y no activas [213]. Una

vez descendida la prevalencia de uso de drogas inyectadas y establecidos los controles sanitarios para prevenir la transmisión nosocomial del VHC, es de esperar que la prevalencia de infección por VHC haya descendido, al superar los fallecimientos de personas con VHC a las nuevas infecciones [214]. En España se han realizado durante los últimos años varias encuestas de seroprevalencia, con resultados dispares. En la Comunidad de Madrid durante los años 2008-2009 se estimó una prevalencia de anti-VHC en la población de 16-80 años del 1,8% (sin existir prueba de confirmación) [111]. Otras encuestas realizadas en diferentes Comunidades Autónomas han reportado cifras similares a las encontradas en nuestro estudio. En 2009 en el País Vasco se encontró una prevalencia del 0,7% en población menor de 60 años [215]. En trabajadores de Madrid y Murcia se reportó una seroprevalencia de anti-VHC del 0,6% entre 2007 y 2010 [216]. Con respecto a la proporción de infecciones por VHC ya diagnosticadas, la encuesta del País Vasco encontró que en 3 de cada 4 casos positivos constaba el antecedente de infección por el VHC [215], y un trabajo reciente en Navarra situó esta cifra en el 88% de los pacientes con resultado positivo [110]. El recientemente publicado estudio de seroprevalencia en población general en España mostró una prevalencia de 0.85% de anticuerpos frente al VHC, existiendo tan solo un 0.22% de infecciones activas. Todos estos datos en ocasiones discordantes reafirman la importancia de conocer la situación en cada área geográfica en la que se plantee implementar un plan de microeliminación de la infección por VHC, así como controlar su evolución [211].

Coincidiendo con estudios previos [110] encontramos una mayor proporción de varones entre el total de pacientes con test rápido positivo (1.1% frente a 0.4% en mujeres). El grupo de población con mayor proporción de pacientes con resultado positivo es el que incluye personas de 51-60 años, coincidiendo con la cohorte de personas nacidas en la década de 1960, dato ya descrito en trabajos previos [214] y puesto en relación con los mecanismos de transmisión descritos para España. Los jóvenes menores de 30 años muestran el porcentaje menor de todos los grupos de edad, si bien esta cifra puede cambiar en los próximos años debido al aumento de prácticas de riesgo entre la población joven, especialmente HSH [217], que están cambiando la epidemiología de esta infección. Europa del Este se sitúa como el origen

más frecuente de los pacientes diagnosticados, coincidiendo con la mayor prevalencia descrita en esta zona [98] y probablemente el menor acceso al tratamiento tanto en sus lugares de origen como probablemente en nuestro país. La proporción de individuos anti-VHC positivos aumenta a medida que disminuye el nivel educativo de la población cribada, hallazgo también descrito en estudios en otros medios [218], y que hace reflexionar sobre la importancia de la educación de la población, especialmente en el ámbito de las ITS, para evitar la transmisión de estas infecciones. Estos grupos de población con mayor prevalencia de infección deberían además ser objeto de planes de microeliminación específicos, que incluyeran planes de cribado y vinculación a los cuidados.

El 95% de los pacientes diagnosticados en nuestro estudio fueron correctamente vinculados al sistema sanitario, y retenidos en los cuidados. Una parte esencial de los programas de cribado en Atención Primaria es la vinculación adecuada de los pacientes, para que se beneficien precozmente del tratamiento específico y se mantenga un adecuado seguimiento, lo que se conoce como *“linkage to care”*. Los servicios que realizan el cribado deben disponer de una vía de comunicación bien definida para la derivación de los pacientes de forma rápida y efectiva, con objetivo de aumentar la retención en los cuidados [219]. La vinculación a los cuidados puede ser subóptima especialmente en algunos grupos vulnerables, como las personas con escasos recursos o UDI. Existe alguna evidencia que muestra que las intervenciones educativas para el personal de Atención Primaria pueden resultar en una mejor vinculación de los pacientes a los cuidados sanitarios [220,221].

El coste por nuevo diagnóstico de VHC en nuestro estudio se sitúa en 267€, comparado con los 547€ en la rama control. En el escenario en vida real de Atención Primaria, la escasez de tiempo es una barrera clave identificada para el cribado, pero consideramos que el autocuestionario de RE y CI podría ser rellenado por los pacientes sin necesidad de personal específico que desarrolle esta función, pudiendo resolver las dudas una vez sea valorado en consulta de medicina o enfermería.

2.3 - Valoración de los resultados del cuestionario de RE y CI

Tras realizar el cuestionario de RE y CI a 7991 participantes, más de la mitad (58.5%) presentaron algún factor de riesgo para VIH y más de un tercio (36.2%) para VHC, por lo que fueron cribados para estas infecciones. De acuerdo con la validación previa del cuestionario, teniendo en cuenta su valor predictivo negativo del 100%, no se realizó el test a las personas con cuestionario negativo, mejorando de esta manera la eficiencia del cribado universal y cumpliendo con las directrices de las guías actuales de cribado.

Con respecto a la valoración del riesgo de ambas infecciones, los resultados del cuestionario global mostraron datos concordantes con la epidemiología actual en nuestro medio. Se observó un mayor riesgo en personas procedentes de Sudamérica, siendo menor el riesgo a medida que aumenta el rango de edad de los participantes. En el caso de la infección por VHC, el cuestionario se mostró también como significativo un mayor porcentaje en mujeres y personas de Europa del Este. En ambos casos, el RE fue mayor en hombres y en individuos de menor edad, lo cual va en consonancia con los datos epidemiológicos descritos en nuestro medio [104], así como en personas procedentes de Sudamérica y Europa del Este, donde se describen mayores prevalencias de VIH (y VHC en caso de Europa del Este) que en España [96,98].

El cribado de VHC basado en el año de nacimiento parece ser una estrategia útil en aquellas zonas donde se ha demostrado una prevalencia más alta de infección en pacientes de una cohorte determinada. En 2012, los CDC de Estados Unidos recomendaron la realización del test de VHC a todos aquellos pacientes nacidos entre 1945 y 1965, conocidos como “*baby boomers*”, en los cuales existe una prevalencia de infección por VHC muy elevada [222]. Desde entonces se han realizado varios estudios europeos para evaluar la factibilidad del cribado dirigido por año de nacimiento, que concluyen que cada país debe determinar su propia seroprevalencia por año para desarrollar recomendaciones de cribado [223,224]. En España, la mayor prevalencia de infección por VHC se ha encontrado en aquellos nacidos entre 1955 y 1970 [225]. En nuestra cohorte, tan solo el 22% de los pacientes mayores de 50 años

mostraron algún factor de riesgo de exposición para el VHC, además de la edad. Pese a existir efectivamente una mayor prevalencia de infección por VHC en este grupo de edad, no todos los pacientes finalmente diagnosticados habían reportado algún otro factor de riesgo, por lo que, aunque esta estrategia de cribado basada en el riesgo de exposición y en condiciones indicadoras parece útil en esta población, no lo consideramos suficiente ya que deja un 13% de falsos negativos, por lo que el cribado universal debería ser considerado como el procedimiento de elección en este grupo de población. Debemos tener en cuenta que la valoración del riesgo de VHC se ha considerado exploratoria en este estudio, siendo preciso el desarrollo de un posterior protocolo para la validación del cuestionario para la infección por VHC.

En el caso de la infección por VIH, los individuos procedentes de Asia y África mostraron menor riesgo global, debido a la menor referencia de condiciones indicadoras previas, lo cual podría explicarse por el menor acceso al sistema sanitario en su lugar de origen y por tanto una mayor ausencia de diagnósticos previos, pudiendo también intervenir la barrera idiomática a la hora de realizar el cuestionario. En nuestra muestra, el nivel de estudios no constituyó una variable asociada a la presencia de mayor o menor riesgo de infección por VIH o por VHC.

El análisis multivariante no ha logrado discriminar aquellos grupos de población que presentan asociación independiente con el resultado del cuestionario, por lo que no podemos recomendar la exclusión de ninguna de las preguntas para la valoración del riesgo de infección.

2.4 - Uso del cuestionario de valoración del riesgo de VIH y VHC en Atención Primaria

Los centros de Atención Primaria son el recurso sanitario más frecuentemente utilizado por la población española para la realización del despistaje del VIH [226]. Desde 2009 se han desarrollado proyectos a nivel europeo para establecer una búsqueda rutinaria de VIH en pacientes con CI, para aumentar la detección precoz del VIH.

En el seno de la iniciativa europea *HIV in Europe*, se puso en marcha el proyecto *HIV Indicator Disease across Europe Study* (HIDES) [159,171], cuyo objetivo fue evaluar la prevalencia de VIH de una serie de CI. Los autores del estudio HIDES I, con 3.588 individuos participantes, proponen 8 enfermedades o condiciones clínicas asociadas a la infección por VIH: ITS, linfoma, cáncer o displasia cervical o anal, herpes zóster, hepatitis B/C, síndrome mononucleósico, leucopenia/trombopenia no explicadas, y dermatitis seborreica. Se encontró una prevalencia $>0,1\%$ (criterio establecido de coste-efectividad [227,228]) en todas las condiciones clínicas propuestas, entre aquellas personas que fueron diagnosticadas finalmente de infección por VIH. A la vista de estos resultados, los autores recomiendan realizar la prueba de VIH a las personas que acudan a un centro sanitario con cualquiera de estas 8 condiciones clínicas. El estudio HIDES 2 se diseñó con el objetivo de evaluar la prevalencia de VIH en 11 CI (linfoma, displasia o cáncer cervical o anal, hepatitis B/C, síndrome mononucleósico, leucopenia/trombopenia no explicadas, dermatitis seborreica/exantema, neumonía, linfadenopatía inexplicada, neuropatía periférica, cáncer de pulmón primario, psoriasis grave), y auditar el cribado en pacientes que presentaran alguna de las 8 CI establecidas anteriormente, teniendo como resultado una tasa diagnóstica de VIH del 0.9% en esta población [159]. Además de las enfermedades definitorias de SIDA, el grupo HIDES ha realizado una lista de condiciones indicadoras de infección por VIH asociadas a una prevalencia de VIH no diagnosticado $> 0,1\%$, y otra lista con otras condiciones posiblemente asociadas a una prevalencia de VIH no diagnosticado $> 0,1\%$ (**Tablas 24 y 25**) [52].

Enfermedades indicadoras de infección por VIH asociadas a una prevalencia de VIH no diagnosticado $> 0,1\%$

Infección de transmisión sexual

Linfoma maligno

Cáncer / Displasia anal

Displasia cervical

Herpes zóster

Hepatitis B o C (aguda o crónica)

Síndrome mononucleósico

Trombocitopenia o leucitopenia idiopática que dure más de 4 semanas

Dermatitis seborreica / exantema

Enfermedad neumocócica invasiva

Fiebre sin causa aparente

Candidemia

Leishmaniasis visceral

Tabla 24. Enfermedades indicadoras de infección VIH asociadas a una prevalencia de VIH no diagnosticado > 0,1 %. Adaptado de *HIV in Europe*, Grupo HIDES.

Otras enfermedades posiblemente asociadas a una prevalencia de VIH no diagnosticado > 0,1 %

Cáncer de pulmón primario

Meningitis linfocítica

Leucoplasia oral vellosa

Psoriasis grave o atípica

Síndrome de Guillain-Barré

Mononeuritis

Demencia subcortical

Enfermedad del tipo 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

Tabla 25. Otras enfermedades posiblemente asociadas a una prevalencia de VIH no diagnosticado >0,1%. Adaptado de *HIV in Europe*, Grupo HIDES.

El estudio HIDES ha resultado clave a la hora de identificar aquellos pacientes con riesgo elevado de presentar infección por VIH de acuerdo con su situación clínica, traduciéndose en la mayoría de los casos en un deterioro inmunológico establecido, y por lo tanto en un diagnóstico tardío. Es por ello que en nuestro estudio se ha utilizado el cuestionario de RE y CI previamente validado [160], que incluye además de las CI una evaluación de las prácticas de riesgo, lo cual es necesario para identificar a las personas asintomáticas en las que se puede realizar un diagnóstico precoz de la infección.

En nuestro estudio, el cribado de la infección por VHC se considera exploratorio, ya que no existe suficiente literatura previa donde se haya validado la utilización de cuestionarios autoadministrados para dirigir el cribado mediante pruebas rápidas en Atención Primaria. Dado que la infección por VIH y VHC comparten las mismas vías de transmisión, y por razones de aplicabilidad, se ha utilizado el mismo cuestionario de RE y CI que ha sido validado previamente para VIH, seleccionando aquellas preguntas que también consideramos válidas para evaluar el riesgo de VHC (**Anexo III**).

Existen algunos estudios previos que han identificado factores reportados por el paciente a través de cuestionarios, que podrían utilizarse para estimar el riesgo de infección por VHC. Nguyen y col. encontraron 7 factores asociados de forma independiente a la infección por VHC [229]: relaciones sexuales con trabajadores del sexo o con UDI, exposición a hemoderivados, negativa como donante de sangre o como solicitante de un seguro de vida, uso de drogas ilegales, reconocimiento de infección por VHB. El grupo de trabajo holandés liderado por Zuure y col. han desarrollado un cuestionario para su realización online, con objetivo de determinar qué individuos están en riesgo de presentar una infección por VHC, además de ofrecer la oportunidad de realizar un test gratuito y anónimo, pero logrando una sensibilidad inferior al 85% especificidad del 64% [230]. McGinn y col. han validado un cuestionario para su utilización en Atención Primaria con 27 ítems, logrando un área bajo la curva de 0.77, con especificidad de 97% en el caso de obtener respuesta positiva en 3 dominios (antecedentes médicos, exposición previa, historia laboral, historia personal, historia social), pero disminuyendo hasta el 31% en caso de obtener respuesta positiva en sólo un dominio [231].

El cribado dirigido de VHC mediante la valoración del riesgo es una estrategia a tener en cuenta para mejorar el coste-efectividad del cribado universal, seleccionando aquellos pacientes subsidiarios de la realización del test, y con objetivo de realizar un diagnóstico precoz que facilite la supresión virológica y disminuya las tasas de transmisión de la infección. Es importante el desarrollo de cuestionarios que logren una alta especificidad y un alto valor predictivo negativo, para de esta manera evitar los falsos negativos que llevarían a una oportunidad perdida de diagnóstico en pacientes que presentan la infección.

2.5 - Uso de pruebas rápidas en Atención Primaria

La implementación de programas de prevención y diagnóstico precoz con pruebas rápidas en centros de Atención Primaria, sobre todo para aquellos grupos de población vulnerable, ha sido una intervención pionera en España [232]. Estas estrategias permiten el cribado de altos porcentajes de población en riesgo. Existe evidencia de múltiples estrategias llevadas a cabo en nuestro país para mejorar el diagnóstico de la infección a través de pruebas rápidas en lugares que no se restringen únicamente a entornos de alto riesgo: oferta de pruebas en farmacias [233–235], en unidades móviles dentro de entornos comunitarios [236], en universidades [237], y desde principios de 2018 se ha implementado la venta de autotest VIH® en farmacias, sin necesidad de receta médica, para la realización por los propios individuos en su domicilio [238,239].

Numerosos estudios han demostrado una capacidad de diagnóstico similar de la infección establecida por VIH para las pruebas rápidas (si se realizan correctamente) y el diagnóstico convencional mediante ELISA y Western Blot [240]. Prácticamente la totalidad de las pruebas rápidas de diagnóstico hoy en día alcanzan una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%, aunque todavía, a pesar de las potentes características que poseen la mayoría de estas pruebas, pueden aparecer resultados erróneos [241].

Con el uso de pruebas rápidas, el resultado se obtiene en menos tiempo (5-30 minutos), no es necesario realizarlas en un laboratorio porque son de fácil realización

y lectura, y permiten que en una única visita se realice el diagnóstico, asesoramiento y derivación a los servicios correspondientes para inicio de tratamiento [241].

2.6 - ¿Es el cribado dirigido una buena estrategia en Atención Primaria?

La mejor estrategia para el diagnóstico de infección por VIH no está bien definida. Se ha recomendado el cribado universal en áreas con alta prevalencia de infección por VIH o por VHC. Esta estrategia tiene el beneficio de no necesitar establecer grupos de riesgo en la población para realizar el cribado, y contribuye a reducir el estigma de estos colectivos [242]. Hay estudios que demuestran que el cribado universal del VIH es coste eficaz si la prevalencia es mayor de 0,1% [243], aunque la OMS marca como poblaciones de alto riesgo aquellas con prevalencia superior a 1% para VIH [244] y a 5% para VHC [245]. Esta estrategia ha sido implementada para VIH en algunos países, incluyendo algunos europeos como Reino Unido, y hasta la fecha no existe evidencia de que se haya implementado para el cribado de VHC [242]. Algunos estudios europeos concluyen que la mayoría de los pacientes diagnosticados dentro de un cribado rutinario pertenecen a algún grupo de riesgo, por lo que no recomendarían la implementación de esta estrategia de cribado [162].

Como se ha comentado, el cribado de VHC basado en el año de nacimiento puede ser una estrategia útil, estando en nuestro país la prevalencia más alta en aquellas personas nacidas entre 1955 y 1970 [225]. La factibilidad del cribado del VIH basada en la edad también ha sido evaluada en España, concluyendo que el cribado al menos una vez en la vida puede resultar eficiente en población entre 15 y 65 años [225].

Las guías europeas y españolas de cribado especifican que el cribado de VIH dirigido por condiciones indicadoras debería implementarse en todos los centros, ya que existe una amplia evidencia científica y opiniones de expertos que recomiendan la realización del test de VIH si se presenta alguna de las más de 60 condiciones indicadoras existentes [52,151,159]. Debido a que existe una justificación clínica, esta estrategia puede contribuir a la normalización del cribado de VIH y a la reducción de las barreras para el mismo, incluyendo el estigma, tanto por parte del personal sanitario como de los pacientes [246].

2.7 - Limitaciones del estudio DRIVE03

El diseño del estudio con aleatorización agrupada puede conllevar un sesgo en la selección de los centros de salud participantes. Además, y a pesar de haber buscado la homogeneidad máxima posible en la intervención, el programa educativo podría haberse implementado de manera diferente en cada centro, sobre todo en el momento de la discusión posterior a la presentación docente. La baja prevalencia de infección por VIH sin diagnosticar en el área de salud hace complicado encontrar diferencias entre grupos. La falta de datos en cuanto al cribado de VHC en nuestro medio hace que sea difícil valorar la probabilidad pre-test de encontrar diferencias entre las dos ramas, aunque en estudios previos en la literatura si se han encontrado para algunos parámetros. Con respecto al análisis de las oportunidades perdidas de diagnóstico de VIH, se han tenido en cuenta las pruebas de VIH solicitadas en pacientes que han tenido contacto con el sistema sanitario en los dos últimos años, sin haberse tenido en cuenta la existencia de visitas previas donde ha podido existir cribado de la infección.

El hecho de disponer de un incentivo económico en el seno del estudio para el personal de enfermería involucrado en la realización de los cuestionarios y de los test rápidos puede suponer una pérdida de validez externa a la hora de implementar estas medidas en vida real.

VI. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

1. El cuestionario OptTEST revela un grado de conocimientos alto por parte del personal sanitario de Atención Primaria, sin embargo, un 75% no conocían las guías de cribado vigentes en nuestro país y persisten barreras relevantes, y por tanto áreas de mejora en las esferas exploradas.
2. Existe una asociación significativa entre el personal con mayor puntuación en conocimientos y menor puntuación en barreras y la oferta previa de la prueba del VIH, tras ajustar por categoría profesional.
3. En los centros donde el personal demostró una puntuación más alta en conocimientos, se observó una asociación significativa con una mayor tasa de nuevos diagnósticos de VIH.
4. El programa educativo diseñado e impartido en los 20 centros de salud ha logrado aumentar el conocimiento y reducir las barreras percibidas. Además, ha demostrado una mejora significativa de las tasas de cribado.
5. Existe un alto porcentaje de oportunidades perdidas para el diagnóstico de VIH en Atención Primaria, especialmente en grupos de población con menor incidencia de infección, como son las mujeres y las personas mayores de 50 años.
6. El protocolo implementado en la rama activa del estudio DRIVE03 (que incluye formación del personal sanitario, la selección de las personas a las que es necesario cribar a través de un cuestionario de evaluación de riesgos, y el uso de pruebas rápidas) conduce a un marcado aumento en las tasas de cribado de VIH y de VHC.
7. Se observan diferencias significativas en el número de diagnósticos de infección por VHC en ambas ramas del estudio. Tanto los nuevos diagnósticos

como los participantes previamente diagnosticados pero no vinculados aumentaron significativamente en la rama de intervención, con 37 frente a 7 diagnósticos de infección activa por VHC. No se observan diferencias significativas en los nuevos diagnósticos de infección por VIH, debido a la baja prevalencia de infección por VIH encontrada en la muestra explorada.

8. Se encontró una prevalencia anti-VHC de 0,65% en la población examinada, con 0,46% de infecciones activas. La prevalencia de infección oculta fue mayor en hombres, mayores de 50 años y personas de Europa del Este.
9. Del total de participantes con resultado positivo en la prueba de VHC, el 71% presentaban infecciones activas subsidiarias de recibir tratamiento antiviral. De ellos, el 73% tenía un diagnóstico previo conocido, pero no había recibido tratamiento, porque no eran conscientes o no estaban vinculados a los cuidados, y el 27% tuvo un resultado positivo por primera vez.
10. Cinco factores de riesgo fácilmente auto-reportados clasificaron con precisión a los participantes con respecto a la infección por VHC. El modelo final mostró que el uso de un cuestionario estructurado podría ser una estrategia útil y sencilla para dirigir la detección del VHC en la población general y contribuir a su erradicación.
11. El cribado dirigido en el subgrupo de población mayor de 50 años deja un 13% de falsos negativos en nuestra cohorte, indicando que el cribado universal debería ser considerado como el procedimiento de elección en este grupo de población.
12. Existe un menor coste por cada diagnóstico de infección por VHC en la rama de intervención del estudio comparada con el control, no siendo así en el caso del VIH.

VII. BIBLIOGRAFÍA

VII. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Centers for Disease Control (CDC). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1981; 30:305-8.
- 2 Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato I, Vande Stouwe RA, Holzman RS, *et al.* An Outbreak of Community-Acquired *Pneumocystis carinii* Pneumonia. *N Engl J Med* 1981; 305:1431-1438.
- 3 Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis carinii pneumonia among persons with hemophilia A. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982; 31:365-7.
- 4 Centers for Disease Control (CDC). Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)--United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982; 31:507-8, 513-4.
- 5 Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, Robert-Guroff M, Richardson E, Kalyanaraman VS, *et al.* Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220:865-7.
- 6 Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, *et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220:868-71.
- 7 Case K. Nomenclature: Human Immunodeficiency Virus. *Ann Intern Med* 1986; 105:133.
- 8 Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland P V. Transfusion-Associated Hepatitis Not Due to Viral Hepatitis Type A or B. *N Engl J Med* 1975; 292:767-770.
- 9 Dienstag JL. Non-A, non-B hepatitis. I. Recognition, epidemiology, and clinical features. *Gastroenterology* 1983; 85:439-462.
- 10 Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA

- clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244:359–62.
- 11 Alcamí J, Coiras M. Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana Immunopathogenesis of HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29:216–226.
- 12 Douek DC, Roederer M, Koup RA. Emerging Concepts in the Immunopathogenesis of AIDS. *Annu Rev Med* 2009; 60:471–484.
- 13 Piot P. AIDS: from crisis management to sustained strategic response. *Lancet* 2006; 368:526–530.
- 14 Quinn TC. Global burden of the HIV pandemic. *Lancet (London, England)* 1996; 348:99–106.
- 15 Grant AD, De Cock KM. ABC of AIDS. HIV infection and AIDS in the developing world. *BMJ* 2001; 322:1475–8.
- 16 Cohen MS, Hellmann N, Levy JA, DeCock K, Lange J. The spread, treatment, and prevention of HIV-1: evolution of a global pandemic. *J Clin Invest* 2008; 118:1244–1254.
- 17 Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, *et al.* Viral Load and Heterosexual Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1. *N Engl J Med* 2000; 342:921–929.
- 18 Gray RH, Wawer MJ, Brookmeyer R, Sewankambo NK, Serwadda D, Wabwire-Mangen F, *et al.* Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda. *Lancet* 2001; 357:1149–1153.
- 19 Dorak MT, Tang J, Penman-Aguilar A, Westfall AO, Zulu I, Lobashevsky ES, *et al.* Transmission of HIV-1 and HLA-B allele-sharing within serodiscordant heterosexual Zambian couples. *Lancet (London, England)* 2004; 363:2137–9.
- 20 Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, Serwadda D, Li X, Laeyendecker O, *et al.* Rates of HIV-1 Transmission per Coital Act, by Stage of HIV-1 Infection, in Rakai, Uganda. *J Infect Dis* 2005; 191:1403–1409.

- 21 Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, *et al.* Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. *N Engl J Med* 2016; 375:830–839.
- 22 Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, *et al.* Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA* 2016; 316:171.
- 23 Varghese B, Maher JE, Peterman TA, Branson BM, Steketee RW. Reducing the risk of sexual HIV transmission: quantifying the per-act risk for HIV on the basis of choice of partner, sex act, and condom use. *Sex Transm Dis* 2002; 29:38–43.
- 24 Buchbinder SP, Vittinghoff E, Heagerty PJ, Celum CL, Seage GR, Judson FN, *et al.* Sexual risk, nitrite inhalant use, and lack of circumcision associated with HIV seroconversion in men who have sex with men in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39:82–9.
- 25 Reynolds SJ, Risbud AR, Shepherd ME, Rompalo AM, Ghate M V, Godbole S V, *et al.* High rates of syphilis among STI patients are contributing to the spread of HIV-1 in India. *Sex Transm Infect* 2006; 82:121–6.
- 26 Kapiga SH, Sam NE, Bang H, Ni Q, Ao TTH, Kiwelu I, *et al.* The Role of Herpes Simplex Virus Type 2 and Other Genital Infections in the Acquisition of HIV-1 among High-Risk Women in Northern Tanzania. *J Infect Dis* 2007; 195:1260–1269.
- 27 Blower S, Ma L. Calculating the Contribution of Herpes Simplex Virus Type 2 Epidemics to Increasing HIV Incidence: Treatment Implications. *Clin Infect Dis* 2004; 39:S240–S247.
- 28 Bailey RC, Moses S, Parker CB, Agot K, Maclean I, Krieger JN, *et al.* Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369:643–656.
- 29 Gray R, Kigozi G, Kong X, Ssempiija V, Makumbi F, Watty S, *et al.* The effectiveness of male circumcision for HIV prevention and effects on risk behaviors in a posttrial follow-up study. *AIDS* 2012; 26:609–615.

- 30 Baeten JM, Donnell D, Kapiga SH, Ronald A, John-Stewart G, Inambao M, *et al.* Male circumcision and risk of male-to-female HIV-1 transmission: a multinational prospective study in African HIV-1-serodiscordant couples. *AIDS* 2010; 24:737–744.
- 31 Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, Garrett PE, Schumacher RT, Peddada L, *et al.* Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS* 2003; 17:1871–9.
- 32 Cohen MS, Gay CL, Busch MP, Hecht FM. The Detection of Acute HIV Infection. *J Infect Dis* 2010; 202:S270–S277.
- 33 Le T, Wright EJ, Smith DM, He W, Catano G, Okulicz JF, *et al.* Enhanced CD4+ T-Cell Recovery with Earlier HIV-1 Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med* 2013; 368:218–230.
- 34 Kassutto S, Maghsoudi K, Johnston MN, Robbins GK, Burgett NC, Sax PE, *et al.* Longitudinal Analysis of Clinical Markers following Antiretroviral Therapy Initiated during Acute or Early HIV Type 1 Infection. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1024–1031.
- 35 Branson BM, Stekler JD. Detection of Acute HIV Infection: We Can't Close the Window. *J Infect Dis* 2012; 205:521–524.
- 36 Branson BM, Owen SM, Wesolowski LG, Bennett B, Werner BG, Wroblewski KE, *et al.* Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection: updated recommendations. Centers for Disease Control and Prevention and Association of Public Health Laboratories, 2014. [Citado 13 ago 2019]. Disponible en: <http://stacks.cdc.gov/view/cdc/23447>
- 37 Daar ES, Pilcher CD, Hecht FM. Clinical presentation and diagnosis of primary HIV-1 infection. *Curr Opin HIV AIDS* 2008; 3:10–15.
- 38 Robb ML, Eller LA, Kibuuka H, Rono K, Maganga L, Nitayaphan S, *et al.* Prospective Study of Acute HIV-1 Infection in Adults in East Africa and Thailand. *N Engl J Med* 2016; 374:2120–2130.
- 39 Braun DL, Kouyos RD, Balmer B, Grube C, Weber R, Günthard HF. Frequency and Spectrum of Unexpected Clinical Manifestations of Primary HIV-1 Infection. *Clin Infect Dis* 2015; 61:1013–1021.

- 40 Pedersen C, Lindhardt BO, Jensen BL, Lauritzen E, Gerstoft J, Dickmeiss E, *et al.* Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *BMJ* 1989; 299:154–7.
- 41 Owen SM. Testing for acute HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS* 2012; 7:125–130.
- 42 Musey L, Hughes J, Schacker T, Shea T, Corey L, McElrath MJ. Cytotoxic-T-Cell Responses, Viral Load, and Disease Progression in Early Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection. *N Engl J Med* 1997; 337:1267–1274.
- 43 Lavreys L, Baeten JM, Chohan V, McClelland RS, Hassan WM, Richardson BA, *et al.* Higher Set Point Plasma Viral Load and More-Severe Acute HIV Type 1 (HIV-1) Illness Predict Mortality among High-Risk HIV-1-Infected African Women. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1333–1339.
- 44 Madec Y, Boufassa F, Porter K, Meyer L, CASCADE Collaboration. Spontaneous control of viral load and CD4 cell count progression among HIV-1 seroconverters. *AIDS* 2005; 19:2001–7.
- 45 Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA, Deutsch P, *et al.* Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995; 373:117–122.
- 46 Henrard DR, Phillips JF, Muenz LR, Blattner WA, Wiesner D, Eyster ME, *et al.* Natural history of HIV-1 cell-free viremia. *JAMA* 1995; 274:554–8.
- 47 Lodi S, Phillips A, Touloumi G, Geskus R, Meyer L, Thiébaud R, *et al.* Time From Human Immunodeficiency Virus Seroconversion to Reaching CD4+ Cell Count Thresholds. *Clin Infect Dis* 2011; 53:817–825.
- 48 Osmond D, Chaisson R, Moss A, Bacchetti P, Krampf W. Lymphadenopathy in Asymptomatic Patients Seropositive for HIV. *N Engl J Med* 1987; 317:246–246.
- 49 Sterling, T and Chaisson R. General Clinical Manifestations of Human Immunodeficiency Virus Infection (Including Acute Retroviral Syndrome and Oral, Cutaneous, Renal, Ocular, Metabolic, and Cardiac Diseases). En: Principles and Practice of Infectious Diseases, 7, Mandell GL, Bennet JE, and Dolin R (Eds), 2010. p.1705.

- 50 Farizo KM, Buehler JW, Chamberland ME, Whyte BM, Froelicher ES, Hopkins SG, *et al.* Spectrum of disease in persons with human immunodeficiency virus infection in the United States. *JAMA* 1992; 267:1798–805.
- 51 Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. July 25, 2017. [Citado 14 jul 2019]. Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
- 52 Dorthe Raben by, Sullivan A, Sabin M, and Westminster Hospital C. HIV in Europe Initiative. HIV Indicator Conditions: Guidance for Implementing HIV Testing in Adults in Health Care Settings. Copenhagen University, 2015. [Citado 17 jul 2019]. Disponible en: <http://www.hiveurope.eu/Portals/0/Documents/Guidance.pdf.pdf?ver=2014-01-29-113626-000>
- 53 Hanson DL, Chu SY, Farizo KM, Ward JW. Distribution of CD4+ T lymphocytes at diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome-defining and other human immunodeficiency virus-related illnesses. The Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project Group. *Arch Intern Med* 1995; 155:1537–42.
- 54 Taylor JM, Sy JP, Visscher B, Giorgi J V. CD4+ T-cell number at the time of acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Epidemiol* 1995; 141:645–51.
- 55 Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, Alderton DL, Fleming PL, Kaplan JE, *et al.* Surveillance for AIDS-defining opportunistic illnesses, 1992-1997. *MMWR CDC Surveill Summ Morb Mortal Wkly report CDC Surveill Summ* 1999; 48:1–22.
- 56 Croxford S, Kitching A, Desai S, Kall M, Edelstein M, Skingsley A, *et al.* Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. *Lancet Public Heal* 2017; 2:e35–e46.
- 57 Centers for Disease Control and Prevention. Viral Hepatitis Surveillance United States, 2015 Surveillance for Viral Hepatitis — United States, 2015. [citado 2 ago 2019].

- Disponible en: <https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2015surveillance/pdfs/2015HepSurveillanceRpt.pdf>
- 58 Major ME, Feinstone SM. The molecular virology of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 25:1527–1538.
- 59 Fan X, Mao Q, Zhou D, Lu Y, Xing J, Xu Y, *et al.* High diversity of hepatitis C viral quasispecies is associated with early virological response in patients undergoing antiviral therapy. *Hepatology* 2009; 50:1765–72.
- 60 Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, *et al.* Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology* 2014; 59:318–327.
- 61 Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, *et al.* Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2015; 61:77–87.
- 62 Koutsoudakis G, Fornis X, Pérez-del-Pulgar S. Biología molecular aplicada del virus de la hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36:280–293.
- 63 Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, *et al.* Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet* 2011; 378:571–583.
- 64 Aaron S, McMahon JM, Milano D, Torres L, Clatts M, Tortu S, *et al.* Intranasal Transmission of Hepatitis C Virus: Virological and Clinical Evidence. *Clin Infect Dis* 2008; 47:931–934.
- 65 Pomper GJ, Wu Y, Snyder EL. Risks of transfusion-transmitted infections: 2003. *Curr Opin Hematol* 2003; 10:412–8.
- 66 Martínez-Bauer E, Fornis X, Armelles M, Planas R, Solà R, Vergara M, *et al.* Hospital admission is a relevant source of hepatitis C virus acquisition in Spain. *J Hepatol* 2008; 48:20–27.
- 67 Pereira BJG, Milford EL, Kirkman RL, Levey AS. Transmission of Hepatitis C Virus by Organ Transplantation. *N Engl J Med* 1991; 325:454–460.

- 68 Pawlotsky J-M, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, *et al.* EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* Published Online First: 2018. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.026
- 69 Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology* 2010; 52:1497–1505.
- 70 Witt MD, Seaberg EC, Darilay A, Young S, Badri S, Rinaldo CR, *et al.* Incident Hepatitis C Virus Infection in Men Who Have Sex With Men: A Prospective Cohort Analysis, 1984-2011. *Clin Infect Dis* 2013; 57:77–84.
- 71 Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, Tavis JE, Kiss A, Levin TR, *et al.* Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: The HCV partners study. *Hepatology* 2013; 57:881–889.
- 72 Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, Sasaki N, Hino K, Ishiwata C, *et al.* Transmission of Hepatitis C Virus from Mothers to Infants. *N Engl J Med* 1994; 330:744–750.
- 73 Fabrizi F, Messa P. Transmission of Hepatitis C Virus in Dialysis Units: A Systematic Review of Reports on Outbreaks. *Int J Artif Organs* 2015; 38:471–480.
- 74 Carney K, Dhalla S, Aytaman A, Tenner CT, Francois F. Association of tattooing and hepatitis C virus infection: A multicenter case-control study. *Hepatology* 2013; 57:2117–2123.
- 75 Tweeten SS, Rickman LS. Infectious complications of body piercing. *Clin Infect Dis* 1998; 26:735–40.
- 76 Lemos MA, Silva JBG, Braga ACS, Carneiro BM, Rahal P, Silva RCMA. Acupuncture Needles Can Carry Hepatitis C Virus. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35:1319–1321.
- 77 Blackard JT, Shata MT, Shire NJ, Sherman KE. Acute hepatitis C virus infection: A chronic problem. *Hepatology* 2007; 47:321–331.
- 78 Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26:21S-28S.

- 79 Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *J Hepatol* 1999; 31 Suppl 1:9–16.
- 80 Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. *Lancet* 2008; 372:321–332.
- 81 Santantonio T, Sinisi E, Guastadisegni A, Casalino C, Mazzola M, Gentile A, *et al.* Natural course of acute hepatitis C: a long-term prospective study. *Dig Liver Dis* 2003; 35:104–13.
- 82 Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis* 2016; 3:3.
- 83 McCormick SE, Goodman ZD, Maydonovitch CL, Sjogren MH. Evaluation of liver histology, ALT elevation, and HCV RNA titer in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1516–22.
- 84 Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical Outcomes after Transfusion-Associated Hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332:1463–1466.
- 85 García-Suárez J, Burgaleta C, Hernanz N, Albarran F, Tobaruela P, Alvarez-Mon M. HCV-associated thrombocytopenia: clinical characteristics and platelet response after recombinant alpha2b-interferon therapy. *Br J Haematol* 2000; 110:98–103.
- 86 Merican I, Sherlock S, McIntyre N, Dusheiko GM. Clinical, biochemical and histological features in 102 patients with chronic hepatitis C virus infection. *Q J Med* 1993; 86:119–25.
- 87 Butt AA, Yan P, Lo Re V, Rimland D, Goetz MB, Leaf D, *et al.* Liver Fibrosis Progression in Hepatitis C Virus Infection After Seroconversion. *JAMA Intern Med* 2015; 175:178.
- 88 Dienstag JL, Ghany MG, Morgan TR, Di Bisceglie AM, Bonkovsky HL, Kim H-Y, *et al.* A prospective study of the rate of progression in compensated, histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2011; 54:396–405.
- 89 Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, van der Loeff MS, Rice TM, Bruneau J, *et al.* The effects of female sex, viral genotype, and *IL28B* genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2014; 59:109–120.

- 90 Ly KN, Xing J, Klevens RM, Jiles RB, Ward JW, Holmberg SD. The Increasing Burden of Mortality From Viral Hepatitis in the United States Between 1999 and 2007. *Ann Intern Med* 2012; 156:271.
- 91 Wang TY, Kuo HT, Chen LC, Chen YT, Lin CN, Lee MM. Use of polymerase chain reaction for early detection and management of hepatitis C virus infection after needlestick injury. *Ann Clin Lab Sci* 2002; 32:137–41.
- 92 Maheshwari A, Thuluvath PJ. Management of Acute Hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2010; 14:169–176.
- 93 Nikolaeva LI, Blokhina NP, Tsurikova NN, Voronkova N V, Miminoshvili MI, Braginsky DM, *et al.* Virus-specific antibody titres in different phases of hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2002; 9:429–37.
- 94 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The Global HIV/AIDS pandemic, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55:841–4.
- 95 Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). UNAIDS Data 2017. [Citado 28 jul 2019]. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf
- 96 World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) Data. World Health Organization, 2018. [Citado 27 jul 2019]. Disponible en: <http://www.who.int/gho/hiv/en/>
- 97 Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Ending AIDS: Progress Towards the 90-90-90 Targets. Global AIDS Update, 2017. [Citado 20 jul 2019]. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/Global_AIDS_update_2017_en.pdf
- 98 World Health Organization. WHO global hepatitis report, Geneva 2017. [Citado 27 jul 2019]. Disponible en: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>.

- 99 Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg A-S, Muljono DH, *et al.* Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2:161–176.
- 100 Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C, *et al.* Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:797–808.
- 101 Berenguer J, Rivero A, Jarrín I, Núñez MJ, Vivancos MJ, Crespo M, *et al.* Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Coinfection in Spain: Prevalence and Patient Characteristics. *Open Forum Infect Dis* 2016; 3:ofw059.
- 102 Plan Estratégico de Prevención y Control de la infección por VIH y otras infecciones de transmisión sexual. Prórroga 2017-2020. Plan Nacional sobre el Sida, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2018. [Citado 29 jul 2019]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/Prorruga2017_2020_15Jun18.pdf
- 103 Grupo EPI-VIH. Estudio prospectivo de prevalencia de VIH en personas atendidas en una red de centros específicos de VIH/ITS, 2000-2013. Plan Nacional sobre el Sida - S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología / Centro Nacional de Epidemiología – ISCIII. Madrid; 2016. [Citado 30 jul 2019]. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-sida/pdf_sida/Informe_EPI-VIH_2000-2013_def.pdf
- 104 Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2017: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - D.G. de Salud Pública, Calidad e Innovación / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Nov 2018. [Citado 31 jul 2019]. Disponible en: https://www.msccbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/InformeVIH_SIDA_2018_21112018.pdf
- 105 Centro Nacional de Epidemiología/ Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública- Plan Nacional sobre el Sida. Mortalidad por VIH y sida en

- España, año 2016. Evolución 1981-2016. Published Online First: 2016. [Citado 3 ago 2019]. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/MortalidadVIH2016_def.pdf
- 106 García-Fulgueiras A, García-Pina R, Morant C, Fernández de Larrea-Baz N, Álvarez E. Burden of disease related to hepatitis C and hepatitis B in Spain: a methodological challenge of an unfolding health problem. *J Viral Hepat* 2011; 18:e453–e460.
- 107 Bruguera M, Forns X. [Hepatitis C in Spain]. *Med Clin (Barc)* 2006; 127:113–7.
- 108 Riestra S, Fernández E, Leiva P, García S, Ocio G, Rodrigo L. Prevalence of hepatitis C virus infection in the general population of northern Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:477–81.
- 109 Domínguez À, Bruguera M, Vidal J, Plans P, Salleras L. Community-based seroepidemiological survey of HCV infection in Catalonia, Spain. *J Med Virol* 2001; 65:688–693.
- 110 Aguinaga A, Díaz-González J, Pérez-García A, Barrado L, Martínez-Baz I, Casado I, *et al.* Estimación de la prevalencia de infección diagnosticada y no diagnosticada por el virus de la hepatitis C en Navarra, 2014-2016. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018; 36:325–331.
- 111 García Comas L, Ordobás Gavín M, Sanz Moreno JC, Ramos Blázquez B, Gutiérrez Rodríguez A, Astray Mochales J, *et al.* Prevalence of hepatitis C antibodies in the population aged 16-80 years in the Community of Madrid 2008-2009. *J Med Virol* 2015; 87:1697–1701.
- 112 Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. I Encuesta de Seroprevalencia de la Comunidad Autónoma del País Vasco: Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco; 2011. [Citado 4 ago 2019]. Disponible en: http://www.euskadi.eus/gobierno-vasco/contenidos/informacion/vacunas_epidemi/es_4330/adjuntos/seroprevalencia.pdf.
- 113 Wedemeyer H, Duberg AS, Buti M, Rosenberg WM, Frankova S, Esmat G, *et al.* Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *J Viral Hepat* 2014; 21:60–89.

- 114 Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014; 61:S45–S57.
- 115 Albillos Martínez A, Cañada Merino JL, Molero García JM, Pérez Cachafeiro S, Pérez Escanilla F, Simón Marco MA, Turnes Vázquez J; AEEH, SEMERGEN, semFYC, SEMG. Consenso de recomendaciones para el diagnóstico precoz, la prevención y la atención clínica de la hepatitis C en Atención Primaria. Madrid: Luzán 5; 2017. [Citado 4 ago 2019]. Disponible en: <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2017/02/Recomendaciones-hepatitis-C-en-Atención-Primaria.pdf>
- 116 Lazarus J V., Bromberg DJ, del Amo J, Norgaard O, García-Samaniego J, Casellas A, *et al.* Hepatitis C prevalence among the migrant population in Spain: A systematic review and meta-analysis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2019;37:222-30.
- 117 Dore GJ, Ward J, Thursz M. Hepatitis C disease burden and strategies to manage the burden (Guest Editors Mark Thursz, Gregory Dore and John Ward). *J Viral Hepat* 2014; 21:1–4.
- 118 Ministerio de Sanidad, Seguridad Social y Igualdad. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud, 2015. [Citado 14 ago 2019]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf
- 119 Secretaría General de Sanidad y Consumo. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe de situación del plan estratégico para el abordaje de la hepatitis c crónica presentado al consejo interterritorial del SNS, 2017. [Citado 11 ago 2019]. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/informeSituacionPEAHCPresentadoCISNS_Jun2017.pdf
- 120 Group TISS. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015; 373:795–807.

- 121 Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaud HJ, Swindells S, Eron J, Chen YQ, *et al.* Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14:281–290.
- 122 Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2019). [Citado 15 ago 2019]. Disponible en: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/02/Guia_Tar_Gesida_Ene_2019.pdf
- 123 Egger M, May M, Chêne G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, *et al.* Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet (London, England)* 2002; 360:119–29.
- 124 Mocroft A, Phillips A, Gatell J, Ledergerber B, Fisher M, Clumeck N, *et al.* Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet* 2007; 370:407–413.
- 125 Crum-Cianflone N, Eberly L, Zhang Y, Ganesan A, Weintrob A, Marconi V, *et al.* Is HIV becoming more virulent? Initial CD4 cell counts among HIV seroconverters during the course of the HIV epidemic:1985-2007. *Clin Infect Dis* 2009;48:1285–92.
- 126 Robbins GK, Spritzler JG, Chan ES, Asmuth DM, Gandhi RT, Rodriguez BA, *et al.* Incomplete Reconstitution of T Cell Subsets on Combination Antiretroviral Therapy in the AIDS Clinical Trials Group Protocol 384. *Clin Infect Dis* 2009; 48:350–361.
- 127 Jain V, Hartogensis W, Bacchetti P, Hunt PW, Hatano H, Sinclair E, *et al.* Antiretroviral Therapy Initiated Within 6 Months of HIV Infection Is Associated With Lower T-Cell Activation and Smaller HIV Reservoir Size. *J Infect Dis* 2013; 208:1202–1211.
- 128 Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, *et al.* Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA* 2016; 316:171.

- 129 Kelley CF, Barbour JD, Hecht FM. The Relation Between Symptoms, Viral Load, and Viral Load Set Point in Primary HIV Infection. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45:445–448.
- 130 Phillips AN, Gazzard B, Gilson R, Easterbrook P, Johnson M, Walsh J, *et al.* Rate of AIDS diseases or death in HIV-infected antiretroviral therapy-naive individuals with high CD4 cell count. *AIDS* 2007; 21:1717–1721.
- 131 HIV-CAUSAL Collaboration, Ray M, Logan R, Sterne JAC, Hernández-Díaz S, Robins JM, *et al.* The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS* 2010; 24:123–137.
- 132 Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC, *et al.* Effect of Early versus Deferred Antiretroviral Therapy for HIV on Survival. *N Engl J Med* 2009; 360:1815–1826.
- 133 Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, *et al.* Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med* 2011;365:493-505.
- 134 TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, *et al.* A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015; 373:808–822.
- 135 Lucas GM, Eustace JA, Sozio S, Mentari EK, Appiah KA, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of HIV-1-associated nephropathy: a 12-year cohort study. *AIDS* 2004; 18:541–6.
- 136 Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, Chmiel JS, Buckner K, Tedaldi EM, *et al.* Low CD4+ T cell count is a risk factor for cardiovascular disease events in the HIV outpatient study. *Clin Infect Dis.* 2010;51:435-47.
- 137 Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, *et al.* CD4+ Count–Guided Interruption of Antiretroviral Treatment. *N Engl J Med* 2006; 355:2283–2296.

- 138 Borges ÁH, Neuhaus J, Babiker AG, Henry K, Jain MK, Palfreeman A, et al. Immediate Antiretroviral Therapy Reduces Risk of Infection-Related Cancer During Early HIV Infection. *Clin Infect Dis* 2016; 63:1668–1676.
- 139 Bower M, Palmieri C, Dhillon T. AIDS-related malignancies: changing epidemiology and the impact of highly active antiretroviral therapy. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19:14–9.
- 140 Álvarez Cabo D, Alemany A, Martínez Sesmero JM, Moreno Guillén S. Atención sanitaria e impacto económico. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018; 36:19–25.
- 141 Martínez Martínez-Colubi M. Presentadores tardíos de la infección por VIH en España. Consecuencias médicas e impacto económico. Tesis Doctoral, 2012. Universidad Complutense de Madrid; 2012. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/17306/>.
- 142 Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública. Documento marco sobre cribado poblacional, 2010. [Citado 19 ago 2019]. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/Cribado_poblacional.pdf
- 143 Coward S, Leggett L, Kaplan GG, Clement F. Cost-effectiveness of screening for hepatitis C virus: a systematic review of economic evaluations. *BMJ Open* 2016; 6:e011821.
- 144 World Health Organization (WHO). Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016. [Citado 25 ago 2019]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/205035/9789241549615_eng.pdf?sequence=1
- 145 Yu A, Spinelli JJ, Cook DA, Buxton JA, Kraiden M. Mortality among British Columbians testing for hepatitis C antibody. *BMC Public Health* 2013; 13:291.
- 146 Janjua NZ, Chong M, Kuo M, Woods R, Wong J, Yoshida EM, et al. Long-term effect of sustained virological response on hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C in Canada. *J Hepatol* 2017; 66:504–513.
- 147 El-Serag HB. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2011; 365:1118–1127.

- 148 Samji H, Yu A, Kuo M, Alavi M, Woods R, Alvarez M, *et al.* Late hepatitis B and C diagnosis in relation to disease decompensation and hepatocellular carcinoma development. *J Hepatol* 2017; 67:909–917.
- 149 The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). UNAIDS 2016–2021 Strategy. On the Fast-Track to end AIDS, 2016. [Citado 26 ago 2019]. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20151027_UNAIDS_PCB37_15_18_EN_rev1.pdf
- 150 Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, Janssen RS, Taylor AW, Lyss SB, *et al.* Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports* 2006; 55:1–17; quiz CE1-4.
- 151 Sullivan AK, Raben D, Reekie J, Rayment M, Mocroft A, Esser S, *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:e52845.
- 152 US Preventive Services Task Force. Screening for HIV: Recommendation Statement. *American Family Physician* 2014. [Citado 28 ago 2019]. Disponible en: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/human-immunodeficiency-virus-hiv-infection-screening>
- 153 Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Guía de Recomendaciones para el diagnóstico Precoz del VIH en el ámbito sanitario, 2014. [Citado 30 ago 2019]. Disponible en: http://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/GUIA_DX_VIH.pdf
- 154 Burke RC, Sepkowitz KA, Bernstein KT, Karpati AM, Myers JE, Tsoi BW, *et al.* Why don't physicians test for HIV? A review of the US literature. *AIDS* 2007; 21:1617–24.
- 155 Saltzman SP, Stoddard AM, McCusker J, Moon MW, Mayer KH. Reliability of self-reported sexual behavior risk factors for HIV infection in homosexual men. *Public Health Rep* 1987; 102:692–7.

- 156 Gerbert B, Bronstone A, McPhee S, Pantilat S, Allerton M. Development and testing of an HIV-risk screening instrument for use in health care settings. *Am J Prev Med* 1998; 15:103–113.
- 157 Haukoos JS, Lyons MS, Lindsell CJ, Hopkins E, Bender B, Rothman RE, *et al.* Derivation and validation of the Denver Human Immunodeficiency Virus (HIV) risk score for targeted HIV screening. *Am J Epidemiol* 2012; 175:838–46.
- 158 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.
- 159 Raben D, Mocroft A, Rayment M, Mitsura VM, Hadziosmanovic V, Stoecker ZM, *et al.* Auditing HIV testing rates across Europe: Results from the hides 2 study. *PLoS One* 2015; 10:e0140845.
- 160 Pérez Elías MJ, Gómez-Ayerbe C, Pérez Elías P, Muriel A, Alberto SD de, Martínez-Colubi M, *et al.* Development and Validation of an HIV Risk Exposure and Indicator Conditions Questionnaire to Support Targeted HIV Screening. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95:e2612.
- 161 Gomez-Ayerbe C, Elías MJP, Muriel A, Elías PP, Cano A, Diaz A, *et al.* Incremental cost per newly diagnosed HIV infection (NDHI): routine (RTS), targeted (TTS), and current clinical practice testing strategies (CPTS). *J Int AIDS Soc* 2014; 17:19606.
- 162 d'Almeida KW, Kierzek G, de Truchis P, Le Vu S, Pateron D, Renaud B, *et al.* Modest Public Health Impact of Nontargeted Human Immunodeficiency Virus Screening in 29 Emergency Departments. *Arch Intern Med* 2012; 172:12.
- 163 Klein PW, Messer LC, Myers ER, Weber DJ, Leone PA, Miller WC. Impact of a Routine, Opt-Out HIV Testing Program on HIV Testing and Case Detection in North Carolina Sexually Transmitted Disease Clinics. *Sex Transm Dis* 2014; 41:395–402.
- 164 Bokhour BG, Saifu H, Bidwell Goetz M, W, Fix GM, Burgess J, *et al.* The role of evidence and context for implementing a multimodal intervention to increase HIV testing. *Implement Sci* 2015; 10:22.

- 165 Haukoos JS, Hopkins E, Bucossi MM. Routine opt-out HIV screening: more evidence in support of alternative approaches? *Sex Transm Dis* 2014; 41:403–6.
- 166 Jesús Pérez Elías M, Gomez-Ayerbe C, Muriel A, Eugenia Calonge M, Diaz A, Pérez Elías P, *et al.* Comparison of routine versus targeted HIV testing strategies: coverage and estimated missed infections in emergency room and primary care centre. *J Int AIDS Soc* 2014; 17:19671.
- 167 Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Lam BP, Mishra A. Knowledge about infection is the only predictor of treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2013; 20:550–555.
- 168 U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis C: Why Baby Boomers Should Get Tested. [Citado 19 ago 2019]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/knowmorehepatitis/Media/PDFs/FactSheet-Boomers.pdf>
- 169 Health EA, Scotland P, Dr G, Corson S, *et al.* Global Hepatitis Programme Guideline development for Hepatitis C virus Screening, Care and Treatment in low-and middle-income countries PICO 1: Testing A systematic review and meta-analysis of targeted HCV antibody testing interventions, 2013. [Citado 1 sep 2019]. Disponible en: www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html
- 170 Fernández-López L, Folch C, Majó X, Gasulla L, Casabona J. Implementation of rapid HIV and HCV testing within harm reduction programmes for people who inject drugs: a pilot study. *AIDS Care* 2016; 28:712–716.
- 171 Sullivan AK, Raben D, Reekie J, Rayment M, Mocroft A, Esser S, *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:e52845.
- 172 Pavie J, Rachline A, Loze B, Niedbalski L, Delaugerre C, Laforgerie E, *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; 5:e11581.
- 173 Türklab. Info in vitro diagnostic test. Anti-HIV Test, WB/S/P. Instrucciones de uso. [Citado 1 sep 2019]. Disponible en: <http://www.cromakit.es/pdfs/inserts/IHIV02.pdf>

- 174 Kant J, Möller B, Heyne R, Herber A, Böhm S, Maier M, *et al.* Evaluation of a rapid on-site anti-HCV test as a screening tool for hepatitis C virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25:416–420.
- 175 Martínez-Sanz J, Rodríguez Albarrán J, Torralba M. Late diagnosis of HIV infection: Missed diagnostic opportunities. *Med Clin (Barc)* 2019;152:466-7.
- 176 Chambers LA, Rueda S, Baker DN, Wilson MG, Deutsch R, Raeifar E. Stigma , HIV and health : a qualitative synthesis. *BMC Public Health* 2015; 15:848.
- 177 Menacho I, Sequeira E, Muns M, Barba O, Leal L, Clusa T, *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; 14:33–37.
- 178 Lungu N. Patient acceptability and feasibility of HIV testing in emergency departments in the UK – a systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J* 2017; 34:A860.1-A860.
- 179 Elías MJP, Gomez-Ayerbe C, Muriel A, Calonge ME, Diaz A, Elías PP, *et al.* Comparison of routine versus targeted HIV testing strategies: coverage and estimated missed infections in emergency room and primary care centre. *J Int AIDS Soc* 2014; 17:19671.
- 180 Martínez-Sanz J, Muriel A, Gómez-Ayerbe C, Vivancos Gallego MJ, Sanchez Conde M, Pérez-Elías P, *et al.* Higher knowledge on HIV predicted a better performance in HIV testing. The DRIVE03 study. *28th ECCMID, #00373, Madrid, April 2018*
- 181 del Campo S, Gomez Ayerbe C, Vivancos Gallego M, Moreno Zamora A, Casado Osorio J, Loza de Bobadilla E, *et al.* HIV linkage to care: impact of a proactive intervention in a health area of Spain. HIV Drug therapy. Glasgow, 24-27 Oct 2016. Abstract 329.
- 182 Wenrich MD, Curtis JR, Carline JD, Paauw DS, Ramsey PG. HIV Risk Screening in the Primary Care Setting. Assessment of Physicians' Skills. *J Gen Intern Med* 1997; 12:107–113.
- 183 Burke RC, Sepkowitz KA, Bernstein KT, Karpati AM, Myers JE, Tsoi BW, *et al.* Why don't physicians test for HIV? A review of the US literature. *AIDS* 2007; 21:1617–1624.

- 184 Wagner AC, Hart TA, Mcshane KE, Margolese S, Girard TA. Health Care Provider Attitudes and Beliefs About People Living with HIV : Initial Validation of the Health Care Provider HIV / AIDS Stigma Scale (HPASS). *AIDS Behav* 2014; 18:2397–2408.
- 185 Wagner AC, Maclean R. Preliminary investigation of the STBBI Stigma Scale: Description and pilot results. *Can J Public Heal* 2017; 108:e368–e373.
- 186 Whyte J, Abell N, Ph D, Brown KM, Cesnales NI. Measuring Stigma Among Health Care and Social Service Providers : The HIV / AIDS Provider Stigma Inventory. *AIDS Patient Care STDS* 2011; 25:673-82.
- 187 Simmons EM, Brown MJ, Slye K, Ma M, Sutton MY, Mclellan-lemal E. Barriers and Facilitators to Testing in Primary Care Among Health Care Providers. *J Natl Med Assoc* 2011; 103:432–438.
- 188 Newman R, Katchi T, Karass M, Gennarelli M, Goutis J, Kifayat A, *et al.* Enhancing HIV Pre-exposure, Prophylaxis Practices via an Educational Intervention. *Am J Ther* 2018; 26:e462-e468.
- 189 Wood BR, McMahan VM, Naismith K, Stockton JB, Delaney LA, Stekler JD. Knowledge, Practices, and Barriers to HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) Prescribing Among Washington State Medical Providers. *Sex Transm Dis* 2018; 45:452–458.
- 190 Pillay TD, Mullineux J, Smith CJ, Matthews P. Unlocking the potential: Longitudinal audit finds multifaceted education for general practice increases HIV testing and diagnosis. *Sex Transm Infect* 2013; 89:191–6.
- 191 Myers JJ, Bradley-springer L, Dufour MK, Koester KA, Beane S. Supporting the Integration of HIV Testing Into Primary Care Settings. *J Public Health (Bangkok)* 2012; 102:25–32.
- 192 For E, Care THE, Patients OFH, The IN, Highly OF, Antiretroviral A. EXPENDITURES FOR THE CARE OF HIV-INFECTED PATIENTS IN THE ERA OF HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY. 2001; 344:817–823.
- 193 Paparello J, Zeller I, While A. Meeting the complex needs of individuals living with HIV : a case study approach. *Br J Community Nurs.* 2014;19:526-33.

- 194 Casanova Carrillo C, Casanova Carrillo P. El control comunitario de los pacientes con el VIH. Papel e importancia de la labor de enfermería. *Index Enferm* 2006; 15:34–37.
- 195 Font R, Fernandez E, Male RT, Del MM, Bover C, Ligeró C, *et al.* Perfil de la enfermera especialista en pacientes VIH en Cataluña Profile of the specialist nurse in HIV patients in Catalonia. 2013; 6:35–44.
- 196 Pita-fernández S, Pertega-díaz S. Attitudes of Nursing and Auxiliary Hospital Staff Toward HIV Infection and AIDS in Spain. *J Assoc Nurses AIDS Care* 2004; 15:62–69.
- 197 Plan Nacional sobre el Sida - S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2016: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Madrid; Nov 2017. [Citado 2 sep 2019]. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH_SIDA_2017_NOV2017.pdf
- 198 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), Abstract-No: PS8/7. Belgrade, Serbia, 2011.
- 199 Sobrino-Vegas P, García-San Miguel L, Caro-Murillo AM, Miró JM, Viciano P, Tural C, *et al.* Delayed diagnosis of HIV infection in a multicenter cohort: prevalence, risk factors, response to HAART and impact on mortality. *Curr HIV Res* 2009; 7:224–30.
- 200 Sobrino P, De L, Noguero I. Late diagnosis of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy : consequences for AIDS incidence. *AIDS* 2002; 16:1945-51.
- 201 Espinel M, José M, Cabeza-de-vaca C, Arranz B, Miguel J, Garcia-soltero J. La prueba del VIH orientada por condiciones indicadoras: oportunidades perdidas para adelantar el diagnóstico de la infección en hombres que tienen sexo con hombres. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018; 36:465-71.
- 202 Agustí C, Montoliu A, Mascort J, Carrillo R, Almeda J, Elorza JM, *et al.* Missed opportunities for HIV testing of patients diagnosed with an indicator condition in primary care in Catalonia, Spain. *Sex Transm Infect* 2016; 95:387–392.

- 203 Gargallo-bernad C, Sangrós-gonzález FJ, Arazo-garcés P, Martínez-álvarez R, Malo-aznar C, Gargallo-bernad A, *et al.* Oportunidades perdidas en el diagnóstico de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana en la Comunidad de Aragón. Importancia del diagnóstico tardío. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2019; 37:100-8.
- 204 Cayuelas-Redondo L, Menacho-Pascual I, Noguera-Sánchez P, Goicoa-Gago C, Pollio-Peña G, Blanco-Delgado R, *et al.* Solicitud de VIH en condiciones indicadoras en atención primaria: resultados de una colaboración. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33:656–662.
- 205 UK Government Web Archive. Proportion of HIV diagnoses where CD4 count is <350 at time of diagnosis. London: Health Protection Agency, 2012. Citado 2 sep 2019]. Disponible en: <http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/Infecti onsAZ/>.
- 206 Health EA, Scotland P, Dr G, Corson S, *et al.* Global Hepatitis Programme Guideline development for Hepatitis C virus Screening, Care and Treatment in low-and middle-income countries PICO 1: Testing A systematic review and meta-analysis of targeted HCV antibody testing interventions, 2013. [Citado 4 sep 2019]. Disponible en: www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html
- 207 Gely Vila C. Estrategias de Cribado para la eliminación de la Hepatitis C. *Enferm Endosc Dig.* 2018;5:1-3.
- 208 Crespo J, Eiros Bouza JM, Blasco Bravo AJ, Lázaro de Mercado P, Aguilera Guirao A, García F, *et al.* The efficiency of several one-step testing strategies for the diagnosis of hepatitis C. *Rev Española Enfermedades Dig* 2019; 111:10-6.
- 209 Asociación Española para el Estudio del Hígado. Posicionamiento de la AEEH para la eliminación de la Hepatitis C en España. [Citado 6 sep 2019]. Disponible en: <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2018/02/Posicionamiento-de-la-AEEH-para-la-eliminación-de-la-Hepatitis-C-en-España.pdf>
- 210 Younossi Z, Blissett D, Blissett R, Henry L, Younossi Y, Beckerman R, *et al.* In an era of highly effective treatment, hepatitis C screening of the United States general population should be considered. *Liver Int* 2018; 38:258–265.

- 211 Lazarus J, Safreed-Harmon K, Thursz M, Dillon J, El-Sayed M, Elsharkawy A, *et al.* The Micro-Elimination Approach to Eliminating Hepatitis C: Strategic and Operational Considerations. *Semin Liver Dis* 2018; 38:181–192.
- 212 AEHVE - Alianza para la Eliminación de las Hepatitis Víricas en España. 21 Recomendaciones para la Eliminación de la Hepatitis C en España en 2021. [Citado 4 sep 2019]. Disponible en: <http://aehve.org/download/21-recomendaciones-la-eliminacion-la-hepatitis-c-espana-2021/>
- 213 Bruguera M, Forn X. Hepatitis C en España. *Med Clin (Barc)* 2006; 127:113–117.
- 214 Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW. Aging of Hepatitis C Virus (HCV)-Infected Persons in the United States: A Multiple Cohort Model of HCV Prevalence and Disease Progression. *Gastroenterology* 2010; 138:513-521.e6.
- 215 Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco. I Encuesta de Seroprevalencia de la Comunidad Autónoma del País Vasco. Vitoria- Gasteiz: Gobierno Vasco; 2011. [Citado 5 sep 2019]. Disponible en: http://www.euskadi.eus/gobierno-vasco/contenidos/informacion/vacunas_epidem/es_4330/adjuntos/seroprevalencia.pdf
- 216 Calleja-Panero JL, Llop-Herrera E, Ruiz-Moraga M, de-la-Revilla-Negro J, Calvo-Bonacho E, Pons-Renedo F, *et al.* Prevalence of viral hepatitis (B and C) serological markers in healthy working population. *Rev Esp Enferm Dig*; 105:249–54.
- 217 Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH (gTt-VIH). Chemsex y hepatitis C : una guía para profesionales sanitarios. Barcelona; 2017. [Citado 9 sep 2019]. Disponible en: http://www.sidastudi.org/es/registro/a53b7fb35a776666015cf4b_cd06d0da0.
- 218 Zhang Q, Qi W, Wang X, Zhang Y, Xu Y, Qin S, *et al.* Epidemiology of Hepatitis B and Hepatitis C Infections and Benefits of Programs for Hepatitis Prevention in Northeastern China: A Cross-Sectional Study. *Clin Infect Dis* 2016; 62:305–312.
- 219 European Centre for Disease Prevention and Control. Thematic report: continuum of HIV care. Monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2017 progress report. Stockholm: ECDC; 2017. [Citado 10 sep 2019]. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/publications->

- data/thematic-report-continuum-hiv-care
- 220 Croxford S, Yin Z, Burns F, Copas A, Town K, Desai S, *et al.* Linkage to HIV care following diagnosis in the WHO European Region: A systematic review and meta-analysis, 2006-2017. *PLoS One* 2018; 13:e0192403.
- 221 Howes N, Lattimore S, Irving WL, Thomson BJ. Clinical Care Pathways for Patients With Hepatitis C: Reducing Critical Barriers to Effective Treatment. *Open Forum Infect Dis* 2016; 3:ofv218.
- 222 Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, Falck-Ytter Y, Holtzman D, Teo C-G, *et al.* Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945-1965. *MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports* 2012; 61:1–32.
- 223 Hepatitis C Screening Guideline Development Group. Background to recommendation 20: General population or birth cohort screen. Dublin: Health Protection Surveillance Centre; 2017. [Citado 10 sep 2019]. Disponible en: http://www.hpsc.ie/a-z/hepatitis/hepatitisc/guidance/backgrounddocuments/Recommendation_20_General_population_or_birth_cohort.pdf
- 224 Ruggeri M, Coretti S, Gasbarrini A, Cicchetti A. Economic Assessment of an Anti-HCV Screening Program in Italy. *Value Heal* 2013; 16:965–972.
- 225 Mena A, Moldes L, Meijide H, Cañizares A, Castro-Iglesias Á, Delgado M, *et al.* Seroprevalence of HCV and HIV Infections by Year of Birth in Spain: Impact of US CDC and USPSTF Recommendations for HCV and HIV Testing. *PLoS One* 2014; 9:e113062.
- 226 de la Fuente L, Suarez M, Belza M, Vallejo F, García M, Alvarez R, *et al.* Human immunodeficiency virus testing uptake and risk behaviours in Spain. *J Epidemiol Community Heal* 2009; 63:552–8.
- 227 Sanders GD, Bayoumi AM, Sundaram V, Bilir SP, Neukermans CP, Rydzak CE, *et al.* Cost-Effectiveness of Screening for HIV in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med* 2005; 352:570–585.

- 228 Paltiel A, Weinstein M, Kimmel A, Seage G, Losina E, Zhang H, *et al.* Expanded Screening for HIV in the United States — An Analysis of Cost-Effectiveness. *N Engl J Med* 2005; 352:586–95.
- 229 Nguyen M, Herrine S, Laine C, Ruth K, Weinberg D. Description of a New Hepatitis C Risk Assessment Tool. *Arch Intern Med* 2013; 165:2013–2018.
- 230 Zuure F, Davidovich U, Kok G, Depla A, Hoebe C, van den Hoek A, *et al.* Evaluation of a risk assessment questionnaire to assist hepatitis C screening in the general population. *Euro Surveill* 2010; 15:pii=19539.
- 231 McGinn T, O'Connor-Moore N, Alfandre D, Gardenier D, Wisnivesky J. Validation of a Hepatitis C Screening Tool in Primary Care. *Arch Intern Med* 2008; 168:2009–2013.
- 232 Esteban-Vasallo MD, Morán-Arribas M, García-Riolobos C, Domínguez-Berjón MF, Rico-Bermejo J, Collado-González S, *et al.* Targeted rapid HIV testing in public primary care services in Madrid . Are we reaching the vulnerable populations ? *Int J Infect Dis* 2014; 19:39–45.
- 233 Fernández-balbuena S, Belza MJ, Zulaica D, Martínez JL, Marcos H, Rifá B, *et al.* Widening the Access to HIV Testing: The Contribution of Three In-Pharmacy Testing Programmes in Spain. *PLoS One* 2015; 10:e0134631.
- 234 Fernández-Balbuena S, Marcos H, Pérez-Rubio A, Hoyos J, Belza M, de la Fuente L. The rapid test in Spanish pharmacies: a novel programme to reach heterosexual men? *HIV Med* 2015; 16:362–369.
- 235 Gorostiza I, Elizondo López de Landache I, Braceras Izaguirre L. Programa de cribado de VIH / sida en las oficinas de farmacia en la Comunidad Autónoma del País Vasco. *Gac Sanit* 2013; 27:164–166.
- 236 de la Fuente L, Delgado J, Hoyos J, Belza MJ, Álvarez J, Gutiérrez J, *et al.* Increasing Early Diagnosis of HIV through Rapid Testing in a Street Outreach Program in Spain. *AIDS Patient Care STDS* 2009; 23:625–629.

- 237 Hoyos J, de la Fuente L, Fernández S, Gutiérrez J, Elena M, García de Olalla P, *et al.* La oferta de la prueba rápida del VIH en la calle dentro del ámbito universitario: ¿una estrategia prioritaria? *Gac Sanit* 2012; 26:131–137.
- 238 Autotest VIH. Folleto de Instrucciones. Número de referencia publicitaria ANSM: 15/04/AAZAVIH/GP/002. [Citado 11 sep 2019]. Disponible en: http://www.autotest-sante.com/medias/fichiers/notice_es.pdf.
- 239 Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Guía de actuación farmacéutica en la dispensación de productos sanitarios para autodiagnóstico del VIH, 2017. [Citado 6 sep 2019]. Disponible en: <https://www.portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/categorias/Documents/2018-Guia-diagnostico-precoz-VIH.pdf>
- 240 Oliva G, Almazán M, Guillén M. Prueba de detección rápida de la infección por VIH. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d’Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2009. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2007/03. [Citado 9 sep 2019]. Disponible en: <http://www.sidastudi.org/resources/inmagicimg/DD8702.pdf>
- 241 Greenwald J, Gr B, Pincus J, Branson B. A rapid review of rapid HIV antibody tests. *Curr Infect Dis Rep* 2006; 8:125–131.
- 242 European Centre for Disease Prevention and Control. Public health guidance on HIV, hepatitis B and C testing in the EU/EEA: An integrated approach. Stockholm: ECDC; 2018. [Citado 11 sep 2019]. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/public-health-guidance-hiv-hepatitis-b-and-c-testing-eueea>
- 243 Moreno S, Ordobás M, Sanz JC, Ramos B, Astray J, Ortiz M, *et al.* Prevalence of undiagnosed HIV infection in the general population having blood tests within primary care in Madrid, Spain: Table 1. *Sex Transm Infect* 2012; 88:522–524.
- 244 World Health Organization. Definition of key terms. Consolidated ARV guidelines, June 2013. [Citado 12 sep 2019]. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/intro/keyterms/en/>

- 245 World Health Organization. Global Hepatitis Programme. WHO guidelines on hepatitis B and C testing, 2017. [Citado 12 sep 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/hepatitis/publications/guidelines-hepatitis-c-b-testing/en/>
- 246 Lazarus J, Hoekstra M, Raben D, Delpech V, Coenen T, Lundgren J. The case for indicator condition-guided HIV screening. *HIV Med* 2013; 14:445-8.

VIII. ANEXOS

ANEXO I. Cuestionario OptTEST pre-docencia

Cuestionario PRE

Nº de cuestionario: _____



El cuestionario que se muestra a continuación está dirigido a obtener información relevante que ayude a mejorar el diagnóstico de VIH así como evaluar la eficacia del proyecto de formación de médicos de primaria en el que has decidido participar. Te pedimos que rellenes el cuestionario denominado PRE antes de recibir la sesión formativa y que rellenes la versión POST al terminar la sesión. Cumplimentarlo solo te llevará unos minutos y ayudará al equipo docente a mejorar la calidad del proyecto en el futuro. Muchas gracias por colaborar.

Nombre del Centro: _____

Fecha (dd/mm/aaaa): ____ / ____ / 2016 Ciudad: _____

Características del Centro: Médico de atención primaria
 Salud Laboral
 Otros: _____

Iniciales (nombre y apellido): _____

Año de nacimiento: _____

1. Sexo:
<input type="checkbox"/> Hombre
<input type="checkbox"/> Mujer

2. Edad (indicar con números, p. ej., 42):
_____ años

3. Grupo profesional (marcar):
<input type="checkbox"/> Médico
<input type="checkbox"/> Enfermero/a
<input type="checkbox"/> Auxiliar sanitario
<input type="checkbox"/> Flebotomista
<input type="checkbox"/> Técnico de laboratorio
<input type="checkbox"/> Personal de recepción/administrativo
<input type="checkbox"/> Asistente médico
<input type="checkbox"/> Otro: _____

4. ¿Ha ofrecido alguna vez una prueba de detección del VIH?
<input type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> No

¿Aceptó la mayoría?
<input type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> No

Marca tu opinión sobre las siguientes afirmaciones como corresponda:

VIH:	
5. Las personas con VIH sin diagnosticar pueden encontrarse bien y no presentar síntomas durante muchos años	<input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo
6. Si el VIH se diagnostica en una etapa temprana, se puede tratar de forma efectiva con medicación	<input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo

7. Las personas que viven con el VIH y que toman medicación tienen mucho menos probabilidad de transmitir su infección	<input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo
Pruebas de detección del VIH en general:	
8. Es importante que la gente sepa si está infectada o no por el VIH	<input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo
9. Solo se debería realizar una prueba de detección del VIH si el paciente lo pide	<input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo
10. Las pruebas de detección del VIH solo se deberían ofrecer a las personas con alto riesgo (por ejemplo, hombre que mantienen relaciones sexuales con otros hombres (HSH), personas que se inyectan drogas, profesionales del sexo, personas que pertenecen a grupos étnicos minoritarios/migrantes)	<input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo
11. Un folleto informativo o una breve conversación pre-prueba es suficiente antes de ofrecer la prueba de detección del VIH al paciente; no es necesario un consejo exhaustivo	<input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo
Pruebas de detección del VIH en tu servicio:	
12. Es recomendable ofrecer una prueba de detección del VIH a todos los pacientes con una de las enfermedades indicadoras - neumonía, - hepatitis B y C, - enfermedad similar a mononucleosis infecciosa	<input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo
13. Me preocupa que los pacientes puedan formular preguntas que no puedo responder	<input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo
14. Prefiero que los pacientes pidan la prueba de detección del VIH ellos mismos	<input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo
15. No creo que ofrecer las pruebas de detección del VIH sea aceptable para los pacientes	<input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo

16. No dispongo de tiempo para incluir las pruebas de detección del VIH como parte de la atención de los pacientes en este servicio de salud	<input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo
17. Precisaría formación adicional antes de ofrecer las pruebas de detección del VIH a los pacientes	<input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo
18. Me siento cómodo/a hablando sobre las pruebas de detección del VIH con los pacientes	<input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo
19. Las barreras del idioma impiden que a algunos pacientes se les ofrezca una prueba de detección del VIH	<input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo
20. Me preocupa que el hecho de ofrecer una prueba de detección del VIH tenga un efecto negativo sobre las opiniones de los pacientes acerca de nuestro servicio de salud	<input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo

21. Si tienes algún comentario sobre las pruebas de detección del VIH en su servicio, utiliza el recuadro siguiente:

22. Conoces y aplicas las Guías de Diagnóstico Precoz Españolas: Sí No

23. Preguntas a tus pacientes si tienen algún riesgo de haber adquirido la infección por VIH (exposiciones de riesgo o condiciones indicadoras)

Siempre A menudo A veces Pocas veces Nunca

24. Crees que sería útil si tuvieras algún sistema de precribado rápido, fácil y fiable que identifique a los pacientes que hay que realizar la prueba de VIH

Muy útil Algo útil Poco útil Nada útil

ANEXO II. Cuestionario post-docencia

Cuestionario POST

Nº de cuestionario: _____



El cuestionario que se muestra a continuación está dirigido a obtener información relevante que ayude a mejorar el diagnóstico de VIH así como evaluar la eficacia del proyecto de formación de médicos de primaria en el que has decidido participar. Una vez terminada la sesión, te pedimos que rellenes el cuestionario denominado POST. Cumplimentarlo solo te llevará unos minutos y ayudará al equipo docente a mejorar la calidad del proyecto en el futuro. Muchas gracias por colaborar.

Nombre del Centro: _____

Fecha (dd/mm/aaaa): / / 2016 **Ciudad:** _____

Características del Centro: Médico de atención primaria
 Salud Laboral
 Otros: _____

Iniciales (nombre y apellido): _____ **Año de nacimiento:** _____

Marca tu opinión sobre las siguientes afirmaciones como corresponda:

VIH:	
5. Las personas con VIH sin diagnosticar pueden encontrarse bien y no presentar síntomas durante muchos años	<input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo
6. Si el VIH se diagnostica en una etapa temprana, se puede tratar de forma efectiva con medicación	<input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo
7. Las personas que viven con el VIH y que toman medicación tienen mucho menos probabilidad de transmitir su infección	<input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo
Pruebas de detección del VIH en general:	
8. Es importante que la gente sepa si está infectada o no por el VIH	<input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo
9. Solo se debería realizar una prueba de detección del VIH si el paciente lo pide	<input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo
10. Las pruebas de detección del VIH solo se deberían ofrecer a las personas con alto riesgo (por ejemplo, hombre que mantienen relaciones sexuales con otros hombres (HSH), personas que se inyectan drogas, profesionales del sexo, personas que pertenecen a grupos étnicos minoritarios/migrantes)	<input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo

11. Un folleto informativo o una breve conversación pre-prueba es suficiente antes de ofrecer la prueba de detección del VIH al paciente; no es necesario un consejo exhaustivo	<input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo
Pruebas de detección del VIH en tu servicio:	
12. Es recomendable ofrecer una prueba de detección del VIH a todos los pacientes con una de las enfermedades indicadoras - neumonía, - hepatitis B y C, - enfermedad similar a mononucleosis infecciosa	<input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo
13. Me preocupa que los pacientes puedan formular preguntas que no puedo responder	<input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo
14. Prefiero que los pacientes pidan la prueba de detección del VIH ellos mismos	<input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo
15. No creo que ofrecer las pruebas de detección del VIH sea aceptable para los pacientes	<input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo
16. Precisaría formación adicional antes de ofrecer las pruebas de detección del VIH a los pacientes	<input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo
17. Me siento cómodo/a hablando sobre las pruebas de detección del VIH con los pacientes	<input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo
18. Me preocupa que el hecho de ofrecer una prueba de detección del VIH tenga un efecto negativo sobre las opiniones de los pacientes acerca de nuestro servicio de salud	<input type="checkbox"/> Totalmente de acuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Ni de acuerdo ni en desacuerdo <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Totalmente en desacuerdo

Anexo III. Cuestionario de Riesgo de Exposición y Condiciones Indicadoras

CUESTIONARIO DRIVE03

Edad

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

Sexo V H

Pruebas VHC P N VIH P N

Etiqueta

Zona

Europa Occidental Europa Este Sudamérica Asia África Otros

Nivel de estudios

Sin estudios Básicos Medios Universitarios

		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? Sólo se considera seguro una pareja cerrada o si siempre se usa preservativo		
2	¿Ha tenido/tiene pareja con infección por VIH o VHC?		
3	¿Ha tenido/tiene relaciones homosexuales?		
4	¿Le han transfundido alguna vez antes de 1990?		
5	¿Ha utilizado/utiliza drogas ilícitas por vía intravenosa?		
6	¿Cree que ha podido tener algún riesgo para adquirir la infección por VIH/VHC por exposición?		

Señale si ha tenido o tiene:

7	Infección de transmisión sexual (sífilis, Gonorrea, uretritis chlamydia, herpes, linfogranuloma)		
8	Linfoma		
9	Cáncer o displasia anal/cervical		
10	Herpes Zóster		
11	Hepatitis B/C o enfermedad hepática no explicada		
12	Síndrome Mononucleósido		
13	Trombopenia/Linfopenia inexplicada		
14	Dermatitis Seborreica		
15	Fiebre no explicada		
16	Candidiasis oral o vaginal de repetición sin toma de antibióticos		
17	Leucoplasia vellosa oral		
18	Diarrea prolongada (>3 meses) no explicada		
19	Pérdida de peso no explicada		
20	Tuberculosis		
21	Neumonía		
22	¿Se ha realizado el test de VIH en los dos últimos años?		
23	¿Ha acudido a algún centro sanitario en los dos últimos años? Marque cuál		

Urgencias Médico Cabecera Especialistas Médico del trabajo

Rellenar huecos tanto como sea posible



ANEXO IV. Información y consentimiento informado DRIVE03



INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: *Comparación de dos Programas de Cribado de Infección por VIH/VHC, "Solo Educación y Soporte" frente a Educación y Soporte más recursos Externos".*

Se le pide que participe en este proyecto para conocer cuál de dos programas para realizar las pruebas de VIH/VHC que estamos estudiando es mejor (genera más nuevos diagnósticos de infección por VIH/VHC y en situación menos grave de la infección). En otros centros se está midiendo cuántas pruebas son realizadas y cuántos diagnósticos de Infección por VIH/VHC se consiguen utilizando los recursos disponibles y en este centro se mide lo mismo pero se están aportando pruebas rápidas y una enfermera/o que las realiza.

Razones para realizar el estudio

Los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y de la Hepatitis C (VHC) se transmiten fundamentalmente por tres vías: la sexual, la parenteral (UDVP-uso de drogas por vía parenteral-, transfusiones, pinchazos accidentales) y la vertical (de madre a hijo), siendo la vía sexual la forma de transmisión predominante en todo el mundo.

Las infecciones por VIH y VHC sin tratamiento evolucionan hacia el estadio de SIDA, con enfermedades graves y a cirrosis hepática/hepatocarcinoma, respectivamente, con importante reducción de la supervivencia del individuo. El hecho de que ambas (VIH,VHC) puedan pasar desapercibidas hasta que el paciente se encuentra en estadios evolucionados hace que alrededor de un 50% de los pacientes se diagnostiquen tardíamente .

En España se cree que hasta un 30% de las personas infectadas por el HIV lo desconocen, perpetuando así la transmisión. El hecho de no considerarse en riesgo para contraer esta enfermedad es uno de los motivos claros por los que el paciente no piensa en realizarse el test del VIH, y lo mismo sucede con el del VHC.

El tratamiento antirretroviral y el tratamiento con antivirales directos, son dos intervenciones sanitarias muy coste efectivas, cambiando la evolución clínica de los pacientes infectados y transformando la realidad de la infección del VIH de ser una

enfermedad mortal a una enfermedad tratable, en el caso de la Hepatitis C una enfermedad curable y erradicable.

Hoy en día las guías clínicas del tratamiento del VIH recomiendan el inicio de tratamiento antirretroviral a todos los pacientes diagnosticados y las de tratamiento de VHC a todos los pacientes con fibrosis hepática grado II y siempre que haya riesgo de transmisión.

Por esto creemos fundamental realizar una intervención que permita el diagnóstico precoz del VIH/VHC, ofreciéndole al paciente el seguimiento desde el primer momento de la infección así como el tratamiento antirretroviral o con antivirales de acción directa frente al VHC (AAD-VHC), únicas medida eficaz hasta este momento para controlar/curar la infección en los pacientes.

Un resultado positivo en la prueba rápida del VIH o del VHC tiene una alta sensibilidad y especificidad permitiendo dar el resultado en minutos al paciente. Aunque siempre en los resultados positivos se realizará posteriormente un estudio convencional para confirmar el primer resultado (ELISA y Western Blott para el VIH y un EIA para el VHC, con estudio de PCR-VHC). Si el paciente tiene prácticas de riesgo recientes para infectarse, siempre hay que considerar un periodo ventana en el que la prueba podría ser negativa y el paciente estar infectado, recomendándose repetir a los 3-6 meses desde la práctica de riesgo. Si hubiera un cuadro sugestivo de primo-infección se podría realizar una determinación de la carga viral de VIH o de la PCR-VHC.

Procedimientos del estudio, beneficios y perjuicios

En este estudio mientras está esperando a que su médico o enfermera le atienda o cuando ya ha sido atendido, se realizará la prueba rápida de VIH/VHC siguiendo un esquema de cribado dirigido consistente en realizar la prueba del VIH/VHC a aquellos pacientes que tengan algún riesgo para haber adquirido la infección por VIH/VHC, por haber podido estar en contacto con el virus o por la presencia de patologías relacionadas con esta enfermedad.

Para conocer este riesgo, usted rellenará inicialmente un **pequeño cuestionario totalmente anónimo** en el que se le preguntará si ha podido estar en contacto con el virus o si ha padecido alguna patología relacionada con la infección por VIH. Si el cuestionario resulta positivo para tener riesgo de infección por VIH o por VHC se le realizarán **la prueba rápida de VIH, la del VHC o las dos, en el mismo momento y se le dará el resultado**, éstas pruebas consisten en un pequeño pinchazo en la yema del dedo para obtener sangre, similar a la que se realiza para detectar el azúcar en sangre. Si ha contestado con sinceridad el cuestionario y resulta negativo no tendría prácticamente riesgo de tener infección por VIH/VHC y no es necesario realizar la prueba. Si esto no le dejara tranquilo puede pedir que se le realice la prueba a pesar de tener cuestionario negativo.

Los beneficios esperables de su participación son conocer su riesgo de infección VIH/VHC tras realizar el cuestionario, si tiene algún riesgo se realizará la prueba de VIH/VHC respectivamente, si resulta negativa, se quedará tranquilo/a de no estar infectado, salvo que la exposición de riesgo haya sido muy reciente en cuyo caso deberá, repetirse la prueba en 3-6 meses. Si la prueba resultara positiva será atendido en las 24-72h siguientes al servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Ramón y Cajal donde será realizada la confirmación de la infección, allí se descartará que no se trate de un falso positivo y se le atenderá y tratará como paciente si resulta positivo.

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. 1720/2007. 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.

El estudio se financia con fondos públicos y privados y el equipo investigador no recibirá compensación alguna por haber participado en el mismo. Todos los datos obtenidos de este estudio serán incluidos en una base de datos totalmente anonimizada.

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

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

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del estudio:
Comparación de dos Programas de Cribado de Infección por VIH/VHC, "Solo Educación y Soporte" frente a Educación y Soporte más recursos Externos"

Yo,

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

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

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

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Firma del Participante

Fecha

Firma del investigador que explicó el consentimiento informado

Fecha

ANEXO V. Hoja de trabajo DRIVE03

Hoja de trabajo colaborador de cribado

Colaborador

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Pegatina paciente	Resultado cuestionario positivo		Resultado pruebas positivo		Observaciones
	VIH	VHC	VIH	VHC	
Etiqueta					
Etiqueta					
Etiqueta					
Etiqueta					
Etiqueta					
Etiqueta					
Etiqueta					
Etiqueta					
Etiqueta					

Rellenar huecos tanto como sea posible



ANEXO VI. Publicaciones en revistas y comunicaciones enviadas a congresos

1. Martínez Sanz J, Pérez Elías MJ, Muriel A, Gómez Ayerbe C, Vivancos Gallego MJ, Sánchez Conde M, et al. **Outcome of an HIV education program for primary care providers: Screening and late diagnosis rates**. PLoS ONE 2019;14 (7): e0218380.
2. Martínez-Sanz J, Muriel A, Vivancos-Gallego MJ, Galán JC, Romero B, Rodríguez-Sagrado MA, Uranga A, Pérez Elías P, Barea R, Chamorro Escobar C, Herrero Delgado M, Pérez Elías MJ. **Prevalence of HCV infection in a health area of Madrid (Spain): the first step for microelimination**. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2019 [Accepted manuscript]
3. J. Martínez Sanz, F. Allona, M. Herrero Delgado, P. Pérez Elías, S. Ares Blanco, L. Polo Benito, Y. De La Fuente Cortés, R. Barea, J. Jiménez San Emeterio, M.D. Martín Álvarez, A. Cano Espín, F. Endrino Gómez, S. Manget Velasco, J. Castro Martín, A.B. Ramírez Puerta, I. Peña Sainz, N. Pertierra Galindo, J.C. Hernández Clemente, L.M. Campos Díaz, M.J. Pérez Elías. **Conocimientos y Barreras sobre el cribado de la infección por VIH (I-VIH) en el Área Sanitaria del Hospital Ramón y Cajal (AS-HRYC). Estudios DRIVE03-FOCO**. IX Congreso Nacional GeSIDA. Vigo, 28 noviembre – 1 diciembre de 2017.
4. J. Martínez Sanz, E. Loza, A. Muriel, A. Uranga, C. Gómez Ayerbe, M.J. Vivancos Gallego, M. Sánchez Conde, M.E. Calonge, C. Reyes Madrudejos, S. Del Campo Terrón, A. Rizos, M. Merino Alejandro, E. Menéndez Alonso, L. Martínez Fuente, M.Á. Seller Ripoll, G. Collada Holguera, J. Díaz Sánchez, M.J. Fuster, M.J. Galindo, M.J. Pérez Elías. **Influencia de los conocimientos y barreras sobre el VIH en las tasas de cribado y de nuevos diagnósticos de VIH (NDVIH). Estudios DRIVE03 y FOCO**. IX Congreso Nacional GeSIDA. Vigo, 28 noviembre – 1 diciembre de 2017.
5. Javier Martínez-Sanz, Alfonso Muriel, Cristina Gomez-Ayerbe, María J. Vivancos-Gallego, Matilde Sanchez- Conde, Pilar Perez Elias, Margarita Herrero-Delgado, Yolanda de la Fuente-Cortés, Rafael Barea, Elena Loza, María José Fuster, Juan Carlos Galán, Fernando Drona, Maria Jesus Perez-Elías, for the DRIVE03 Working Group. **Higher Knowledge On HIV predicted a better performance in HIV testing. DRIVE03 study**. 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Madrid, 21-24 Abril 2018.
6. Javier Martínez Sanz, Alfonso Muriel, Fernando Cerezal, Fernando Allona, Cristina Gómez-Ayerbe, María Jesús Vivancos-Gallego, Matilde Sánchez-Conde, Lidia Polo, Rafael Barea, Alba Mesa, Cristina Labrador, Patricia González, Clotilde Chamorro-Escobar, Pilar Pérez-Elías, Margarita Herrero-Delgado, María Jesús Pérez-Elías.

Cribado de infección por VIH y VHC. Estudio prospectivo aleatorizado para comparar un programa de educación frente a educación más recursos externos. Estudio DRIVE-03. XXII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Bilbao, 24-26 Mayo 2018.

7. Javier Martínez Sanz, Alfonso Muriel, Elena Loza, Almudena Uranga, Cristina Gómez Ayerbe, M^a Jesús Vivancos Gallego, Matilde Sánchez Conde, M^a Eugenia Calonge, Carmen Reyes Madrudejos, Santos Del Campo Terrón, Ana Sánchez, María Merino Alejandro, Emma Menéndez Alonso, Luis Martínez Fuente, M^a Ángeles Seller Ripoll, Gemma Collada Holguera, Julián Díaz Sánchez, M^a José Fuster, M^a José Galindo, M^a Jesús Pérez Elías. ***Evaluation of a training program on HIV for Primary Care Providers: impact on knowledge, barriers to HIV testing, screening rates and late diagnosis.*** HIV Drug Therapy. Glasgow, 28-31 Octubre 2018.
8. Javier Martínez Sanz, Pilar Pérez Elías, Margarita Herrero Delgado, Rafael Barea, Yolanda De La Fuente Cortés, M^a Jesús Vivancos Gallego, Ana Moreno Zamora, Sara Ares Blanco, Lidia Polo Benito, Alba Mesa, Cristina Labrador Manzanares, Patricia González, Clotilde Chamorro Escobar, Agustina Cano Espín, Alejandra Fernández Rivera, Cristina Santos Álvarez, Mario Rodríguez, Beatriz Romero, M^a Jesús Pérez Elías. ***Estimation of Hepatitis C Virus (HCV) infection prevalence in a Basic Health Area of Madrid (Spain).*** HIV Drug Therapy. Glasgow, 28-31 Octubre 2018.
9. Javier Martínez Sanz, Elena Loza, Alfonso Muriel, Almudena Uranga, Cristina Gómez Ayerbe, M^a Jesús Vivancos Gallego, Matilde Sánchez Conde, M^a Eugenia Calonge, Carmen Reyes Madrudejos, Santos Del Campo Terrón, Ana Rizos, María Merino Alejandro, Emma Menéndez Alonso, Luis Martínez Fuente, M^a Ángeles Seller Ripoll, Gemma Collada Holguera, Julián Díaz Sánchez, M^a José Fuster, M^a José Galindo, M^a Jesús Pérez Elías. ***Evaluación de un programa de formación sobre VIH en Atención Primaria: impacto inmediato en los conocimientos y barreras para el cribado.*** X Congreso Nacional GeSIDA. Madrid, 6-9 noviembre de 2018.
10. Javier Martínez Sanz, Fernando Allona, Margarita Herrero Delgado, Pilar Pérez Elías, Sara Ares Blanco, Lidia Polo Benito, Yolanda De La Fuente Cortés, Rafael Barea, Jesús Jiménez San Emeterio, M^a Dolores Martín Álvarez, Agustina Cano Espín, Francisco Endrino Gómez, Sonia Manget Velasco, Josefa Castro Martín, Ana Belén Ramírez Puerta, Inmaculada Peña Sainz, Nuria Pertierra Galindo, Juan Carlos Hernández Clemente, Luz M^a Campos Díaz, M^a Jesús Pérez Elías. ***Formación en VIH en un Área Básica de Salud: ¿Podemos mejorar la situación previa?.*** X Congreso Nacional GeSIDA. Madrid, 6-9 noviembre de 2018.
11. Javier Martínez Sanz, Alfonso Muriel, María Jesús Vivancos Gallego, Lidia Polo, Rafael Barea, Alba Mesa, Cristina Labrador, Clotilde Chamorro Escobar, Pilar Pérez Elías, Patricia González, Almudena Uranga, Margarita Herrero Delgado, Santiago Moreno,

María Jesús Pérez Elías. **Diagnóstico de VIH y Hepatitis C en Atención Primaria: impacto del cribado con test rápidos dirigido mediante un cuestionario de riesgo (estudio DRIVE03)**. XXIII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Madrid, 23-25 mayo de 2019.

12. Javier Martínez Sanz, Alfonso Muriel, María Jesús Vivancos Gallego, Lidia Polo, Rafael Barea, Alba Mesa, Cristina Labrador, Patricia González, Clotilde Chamorro Escobar, Pilar Pérez Elías, Cristina Santos Álvarez, Margarita Herrero Delgado, Santiago Moreno, María Jesús Pérez Elías. **Oportunidades perdidas para el diagnóstico de VIH: evaluación del riesgo de infección mediante el uso de un cuestionario en Atención Primaria**. XXIII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Madrid, 23-25 de mayo de 2019.
13. Javier Martínez Sanz, Alfonso Muriel, Cristina Gómez Ayerbe, Yolanda De La Fuente Cortés, Ana Sánchez, Matilde Sánchez Conde, Santos Del Campo, Beatriz Romero, Ana Moreno, María Jesús Vivancos Gallego, Mario Rodríguez, Carmen Quereda, Santiago Moreno, María Jesús Pérez Elías. **Cribado de hepatitis C dirigido mediante un auto-cuestionario en Atención Primaria: identificación de las preguntas clave**. XXIII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Madrid, 23-25 de mayo de 2019.
14. Javier Martínez-Sanz, Alfonso Muriel, Cristina Gomez-Ayerbe, Yolanda de la Fuente-Cortés, Ana Sánchez, Matilde Sanchez-Conde, Santos Del Campo, Beatriz Romero, Ana Moreno, María J. Vivancos-Gallego, Mario Rodríguez, Carmen Quereda, Santiago Moreno, Maria Jesus P. Elias, for the DRIVE study Group. **Self-reported risk factors to better predict HCV infection in general population**. 10th IAS Conference on HIV Science. México DF, 21-24 julio 2019.
15. Javier Martínez-Sanz, María J. Vivancos-Gallego, Matilde Sánchez-Conde, Ana Moreno, Santos del Campo, Alfonso Muriel, Beatriz Romero, Juan Carlos Galán, Pilar Pérez Elías, Almudena Uranga, Margarita Herrero-Delgado, Rafael Barea, Clotilde Chamorro Escobar, Santiago Moreno, María Jesús P. Elías. **Validación de un cuestionario de evaluación del riesgo de infección por virus de la hepatitis C en población general mayor de 50 años**. XI Congreso Nacional GeSIDA. Toledo, 10-13 diciembre de 2019.

Este estudio ha sido financiado gracias a las becas ISCIII (FIS) PI12/00995 y PI16/00551, Gilead 2016/0056 y MSSSI EC11/144.

