

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina



**PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LOS
PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH NO
DIAGNOSTICADA QUE ACUDEN AL SERVICIO DE
URGENCIAS**

TESIS DOCTORAL

Alberto Pizarro Portillo



"Estamos en un momento apasionante de la respuesta al sida. Estamos construyendo el impulso hacia un futuro sostenible, equitativo y saludable para todos".

-Michel Sidibé-

Director Ejecutivo de ONUSIDA. Día mundial del sida 2015.

A mi familia.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero destacar a mis directores de tesis.

A la Dr^a. Carmen del Arco por todo el tiempo que le dedica, mediante la docencia en la universidad, mediante la investigación o en las sociedades científicas, a luchar por el reconocimiento de nuestra especialidad de Medicina de Urgencias y Emergencias, ejemplo de tesón y empeño para todos nosotros.

Al Dr. Ignacio Santos, al que admiro por su trabajo de tantos años en el cuidado y la investigación de los pacientes con infección por el VIH.

A ambos por haberme ofrecido la idea y la oportunidad de realizar este trabajo para su desarrollo en el no siempre sencillo ejercicio de la medicina en las urgencias hospitalarias.

Gracias por vuestra paciencia, comprensión y afecto.

A Paco Rodríguez Salvanés, no sólo por estar siempre dispuesto a ayudar en el campo del estudio estadístico y sus sugerencias, si no por su sabiduría vital y su cercanía. Ha sido un privilegio haber podido contar con él.

A todos mis compañeros del servicio de urgencias, especialmente a los médicos Ana del Rey, Mónica Negro, Raquel Caminero e Isabel López por su ayuda y su ánimo en la consecución de esta tarea; a Cristina Santiago por su comprensión a la hora de organizar las actividades del servicio y a todos los demás por su apoyo y colaboración.

A las enfermeras Ester Gallego, Yolanda López y Ester Sánchez por su profesionalidad y su entusiasmo sin el cual no podría haber llevado a cabo este trabajo.

A Ángela Gutiérrez residente de Medicina Interna que con su capacidad de trabajo y su entusiasmo, al igual que otros médicos en formación, nos motivan y nos inspiran para continuar con la labor docente en el Servicio de Urgencias.

A la Dra. Rajas, por su amistad y por ser para mí un ejemplo de superación y de buen hacer en el arte de la Medicina.

A Carlos Gilarranz, por estar siempre dispuesto a neutralizar con su humor, su inteligencia y su cariño mis agobios y desánimos y enfrentarse a cualquier eventualidad que pudiera hacerme tropezar durante estos años.

A mi familia, especialmente a mis hermanas Celia y Marta por su presencia y el tiempo dedicado a cuidar de los demás y a mi madre por habernos inculcado el valor del esfuerzo y el deseo del estudio; a mi padre "in memoriam".

Al resto de mi familia y amigos por su comprensión y el tiempo robado a su compañía.

Por último, a los pacientes, verdadero objeto de nuestros esfuerzos que, hasta en la peor de las circunstancias, como es el proceso agudo de enfermar, están dispuestos a colaborar con los profesionales que les atienden.

ÍNDICE

ÍNDICE

I. Introducción.	4
1. Breve Introducción histórica.	5
2. Epidemiología.	7
2.1 Situación actual. Incidencia y Prevalencia.	7
2.2 Distribución geográfica.	10
2.3 Situación epidemiológica en Europa.	11
2.3.1 Región europea de la OMS.	11
2.3.2 Unión europea y Área Económica Europea.	13
2.3.3 La infección por VIH en España.	15
3. Historia natural de la infección por VIH y manifestaciones clínicas.	21
3.1 Impacto del tratamiento en la historia natural.	26
4. Infección por VIH no diagnosticada y diagnóstico precoz.	29
4.1 Introducción.	29
4.2 Infección por VIH no diagnosticada.	30
4.3 Diagnóstico precoz.	31
4.3.1 La situación en España.	33
4.3.2 Problemas del diagnóstico tardío.	36
5. Detección de la infección oculta por VIH.	40
5.1 "screening" de infección por VIH.	40
5.2 Distintas estrategias de detección.	42
5.2.1 "screening" universal.	42
5.2.2 Test dirigido.	44
5.2.3 Recomendaciones en España.	48
6. Detección de infección por VIH en los Servicios de Urgencias.	49

II. Justificación de nuestro trabajo y Objetivos.	54
III. Pacientes y Métodos.	57
1. Diseño del estudio.	58
2. Selección de pacientes.	58
3. Procedimiento.	59
4. Análisis de los datos.	61
5. Aspectos éticos.	62
IV. Resultados.	63
V. Discusión.	73
VI. Conclusiones.	102
VII. Bibliografía.	105
VIII. Anexos.	128
1. Consentimiento informado.	129
2. Hoja de recogida de datos.	131
3. Comunicaciones a Congresos.	132

I. INTRODUCCIÓN

1. Breve introducción histórica.
2. Epidemiología.
 - Situación actual: Incidencia y Prevalencia.
 - Distribución geográfica.
 - Situación epidemiológica en Europa.
3. Historia natural de la infección por VIH y manifestaciones clínicas.
 - Impacto del tratamiento en la historia natural.
4. Infección por VIH no diagnosticada y diagnóstico precoz.
5. Detección de la infección oculta por VIH.
 - "Screening" de infección por VIH.
 - Distintas estrategias de detección de infección oculta.
6. Detección de infección por VIH en los Servicios de Urgencias.

1. BREVE INTRODUCCIÓN HISTÓRICA.

En 1977 la Doctora Grethe Rask, aquejada de una extraña enfermedad caracterizada por intensa astenia y linfadenopatías generalizadas, moría debido a una infección por *Pneumocystis carinii* en el Rigshospitalet de Copenhague (1). La doctora Rask había estado trabajando en un hospital de la actual República Democrática del Congo cuando cayó enferma. En 1984 un análisis retrospectivo de las muestras sanguíneas conservadas confirmó que fue una de las primeras personas que murieron por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en Europa. Los estudios serológicos retrospectivos en muestras de suero almacenadas han identificado también casos más tempranos (1959) de transmisión autóctona del virus causante del síndrome en África Subsahariana (2).

El SIDA, sin embargo, no se describiría por primera vez hasta la primavera de 1981 cuando se empezaron a comunicar casos de aparición de infecciones y tumores poco frecuentes en personas jóvenes previamente sanas, concretamente en homosexuales de la ciudad de los Ángeles, Nueva York y San Francisco (3, 4). La evidencia de que el común denominador de todos estos pacientes era una inmunodeficiencia celular llevó a acuñar la descriptiva denominación del síndrome como SIDA. Dos años más tarde, en 1983, se describió el agente causal de la enfermedad al aislar un retrovirus citopático, el virus de la inmunodeficiencia humana tipo I (VIH-1) (5, 6). Al poco tiempo se comunicaron casos en receptores de transfusiones de sangre (7), en hemofílicos (8) y en usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) (9). Con el paso del tiempo, la infección por el HIV se convertiría en la última gran pandemia a la que ha tenido que hacer frente la humanidad.

Los orígenes exactos del virus causal son inciertos. La mayoría de los científicos aceptan que el VIH emergió probablemente en África a través de la transmisión entre especies de un lentivirus de los primates no humanos, con mutación y adaptación subsiguientes al hospedador humano. Ahora sabemos que cuando se reconoció por primera vez la epidemia de SIDA, había estado precedida en varias décadas por una epidemia de VIH silente en África.

No sería hasta 1996, con la aparición de los primeros inhibidores de la proteasa y la generalización de la terapia de combinación con tres fármacos antirretrovirales (terapia antirretroviral de gran actividad o TARGA), que cambiaría el pronóstico de la enfermedad de manera radical.

Más de 30 años después del primer diagnóstico, la enfermedad que tenía un 100% de mortalidad, se ha convertido en crónica -al menos en los países desarrollados- los afectados pueden llevar una vida normal y los tabúes y prejuicios que la rodeaban empiezan poco a poco a romperse.

Sin embargo, la expansión de la infección mediante la transmisión heterosexual en África subsahariana, la carga de infección oculta o no diagnosticada aún y el importante número de diagnósticos tardíos así como la dificultad del acceso a la terapia antirretroviral en países de ingresos bajos o medios hace que la prevalencia global de VIH no haya disminuido en la última década de manera significativa si bien hay diferencias regionales importantes en tendencia y modos de transmisión (10).

2. EPIDEMIOLOGÍA.

2.1 SITUACIÓN ACTUAL: INCIDENCIA Y PREVALENCIA.

Desde que empezó la epidemia alrededor de 78 (71-87) millones de personas se han infectado y hasta la fecha el VIH/SIDA se ha cobrado la vida de más de 39 millones de personas.

Desde los primeros casos descritos a principios de la década de los ochenta, el número de casos de SIDA aumentó de forma exponencial (11) hasta finales de la década de los 90, momento en que la introducción del TARGA los hizo descender por primera vez (12, 13).

El número de personas que viven con VIH se ha incrementado en los últimos años estando a finales de 2014 alrededor de 36,9 (34,3-41,4) millones (14). El 70% de ellos en el África subsahariana, 2,6 millones son niños, 2,1 millones son adolescentes y 4,2 millones son mayores de 50 años (15, 16). Esta importante cantidad de personas deriva de la progresiva disminución de la mortalidad por SIDA; debida ésta, a su vez, al incremento en los últimos años del tratamiento antirretroviral eficaz en aquellas zonas donde no se tenía acceso al mismo. (Fig 1)

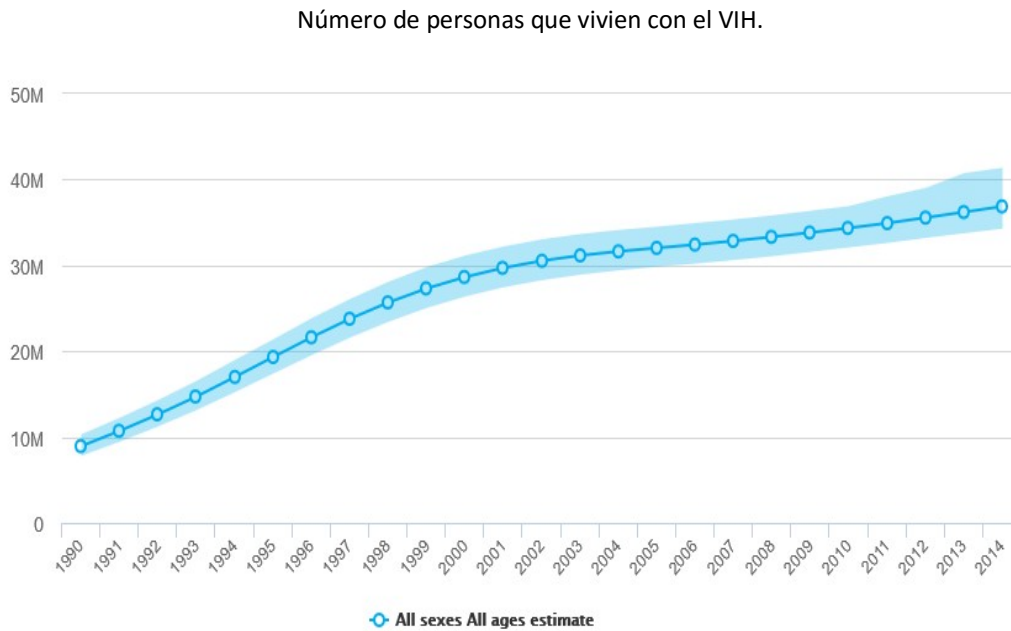


Figura 1.

Según estimaciones de la OMS y UNISIDA hubo 2,1 (1,9-2,4) millones de nuevas infecciones por VIH durante 2013 y 2,0 (1,9-2,2) en 2014, lo que supone una disminución del 38% y del 41% respectivamente si lo comparamos con los 3,4 (3,1-3,7) millones de nuevas infecciones de 2001 (16).(Fig. 2).

De las 5.600 nuevas infecciones por VIH que ocurrieron cada día en 2014 alrededor del 95% ocurren en países de ingresos bajos o medios, el 66% en el África subsahariana. Entre los mayores de 15 años el 48% se produce en mujeres y hasta el 30% en jóvenes de 15 - 24 años.

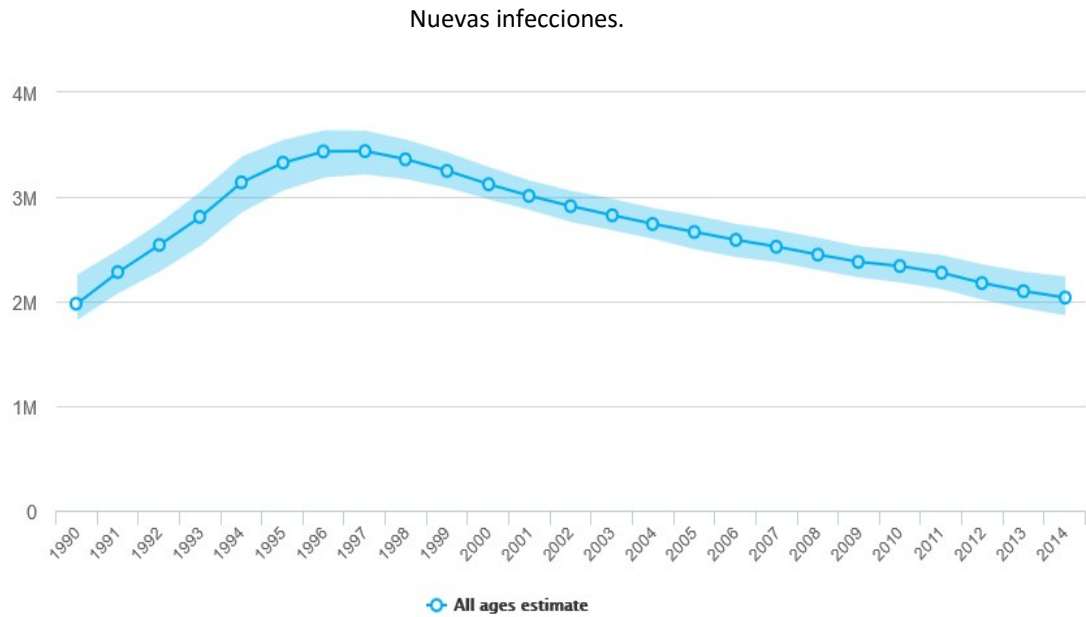


Figura 2

Sólo en 2014 murieron 1,2 millones (980.000-1,6 millones) de personas en relación a VIH/SIDA. A pesar de la cifra, ha habido una sensible disminución de la mortalidad si lo comparamos con los 2,3 (2,1-2,6) millones de muertes de 2005. (Fig. 3)

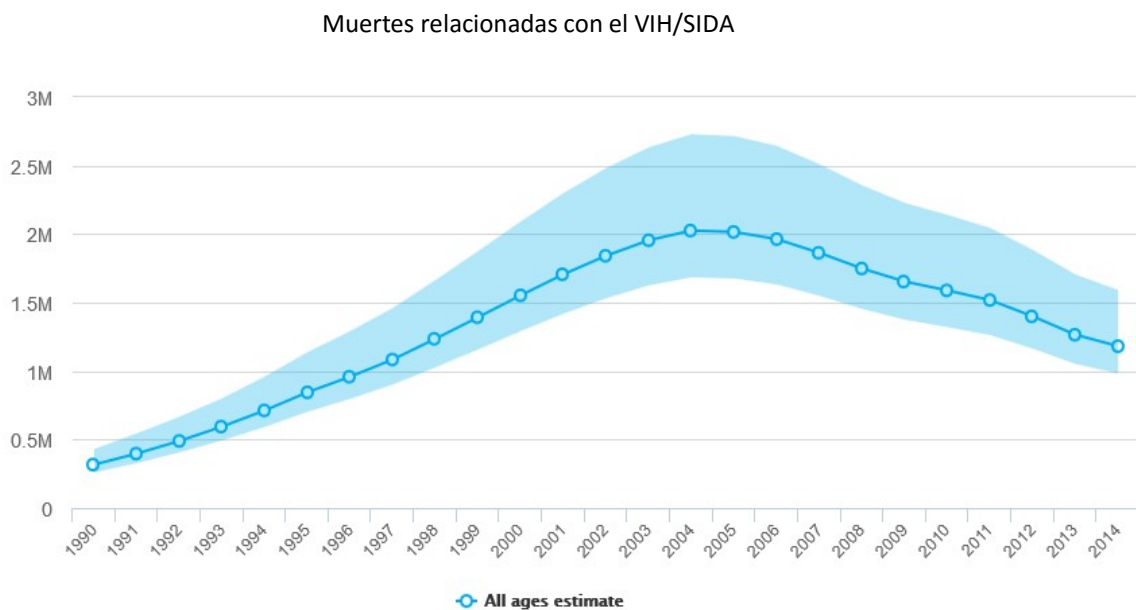


Figura 3

2.2 DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA:

La epidemia del VIH se ha ido propagando a todos los continentes, y en la última década con carácter emergente en los países de la antigua URSS, China y el subcontinente indio (17).

La prevalencia global de infección por VIH en la población de 15 a 49 años es del 0,8% [0,7 - 0,8] existiendo importantes diferencias regionales en el mundo, siendo los países de África subsahariana los que presentan cifras más altas, seguidos de los países pertenecientes a la antigua Unión Soviética y el Caribe (Fig. 4)(18).

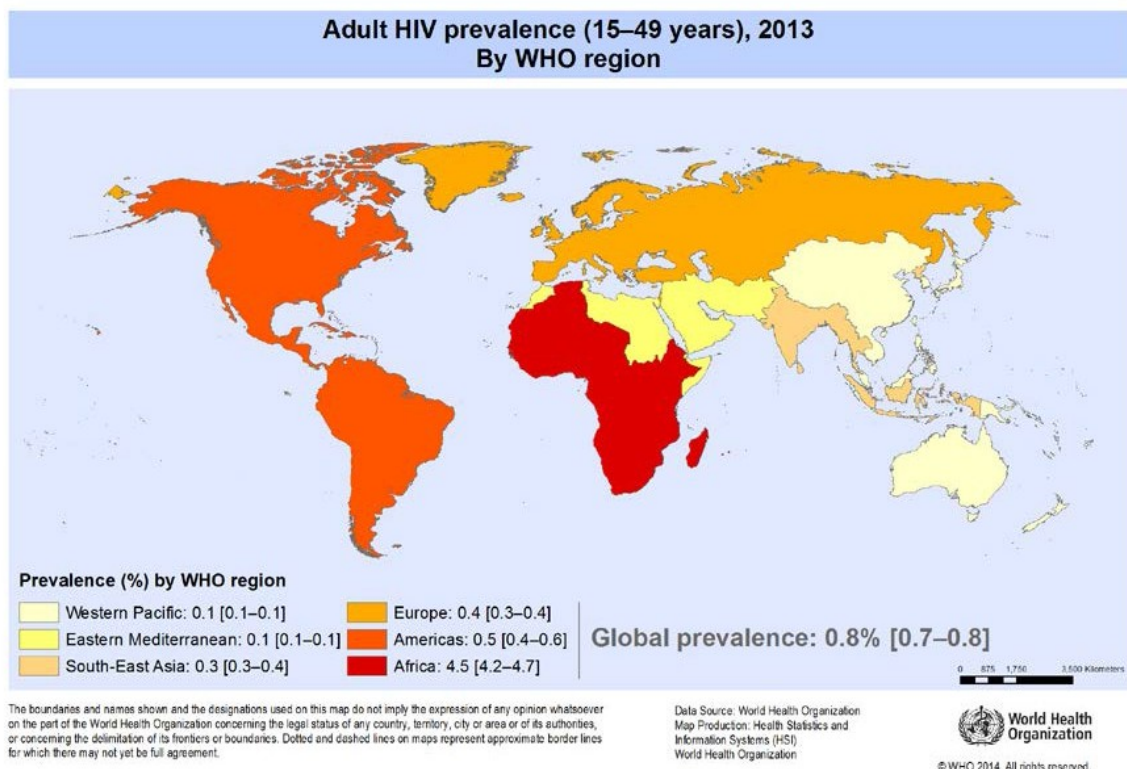


Figura 4

En África subsahariana 1 de cada 20 adultos está infectado, de forma que el 69 % de la población mundial con VIH vive aquí. (Fig.5)

Número estimado de adultos y niños que viven con el VIH | 2014

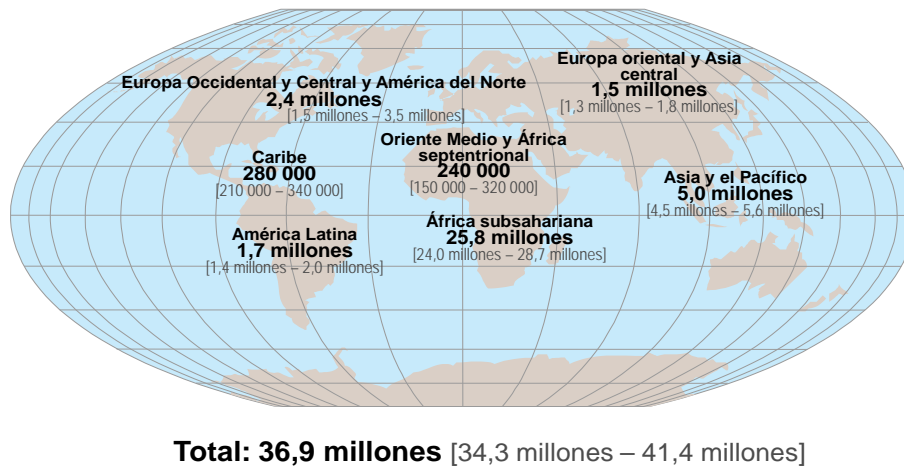


Figura 5

2.3 SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA EN EUROPA:

2.3.1 Región europea de la OMS:

En 2013 registraron en la región europea de la OMS 136.235 casos, de éstos, 3 de cada 4 (107.078) se contabilizaron en los países del este de la región, mientras que 31.013 lo fueron en los países del centro y del oeste de la región europea (19).

En 2014 la cifra de nuevos diagnósticos de infección por VIH ha sido aún mayor con 142.000 casos, el número más alto de nuevos diagnósticos en un año desde que comenzaron los registros en los años 80 y el 77% de los casos se diagnosticaron en el este de la región europea (20).

Hay amplias diferencias regionales, con tasas de incidencia muy diferentes según zonas, siendo mucho mayor en la zona este de la región europea de la OMS. (Fig.6) Mientras que en la zona oeste de la región ha habido un descenso en el número de nuevos casos entre el 2004 y el 2013 del 20%, en la zona más oriental se ha incrementado el nº de casos un 80%. El nº de muertes relacionadas con el SIDA también se vio incrementado en esta misma zona un 58% en el periodo de tiempo 2006-2012, de forma que murieron casi 12 veces más en la zona oriental con respecto a las otras dos zonas de la región (21).

La infección por VIH todavía se concentra en poblaciones clave. Los grupos más afectados fueron usuarios de drogas inyectadas (UDI) y sus parejas sexuales en el este, y hombres que practican sexo con hombres (HSH) junto con población que proviene de países con epidemia generalizada por VIH (prevalencia mayor del 1% en población general) en el oeste de Europa. La transmisión heterosexual, sin embargo, se ha convertido en el modo de transmisión predominante en la mayoría de los países del este de la región Europea de la OMS y actualmente representa el 66% de todas las nuevas infecciones allí.

New HIV cases in the WHO European Region

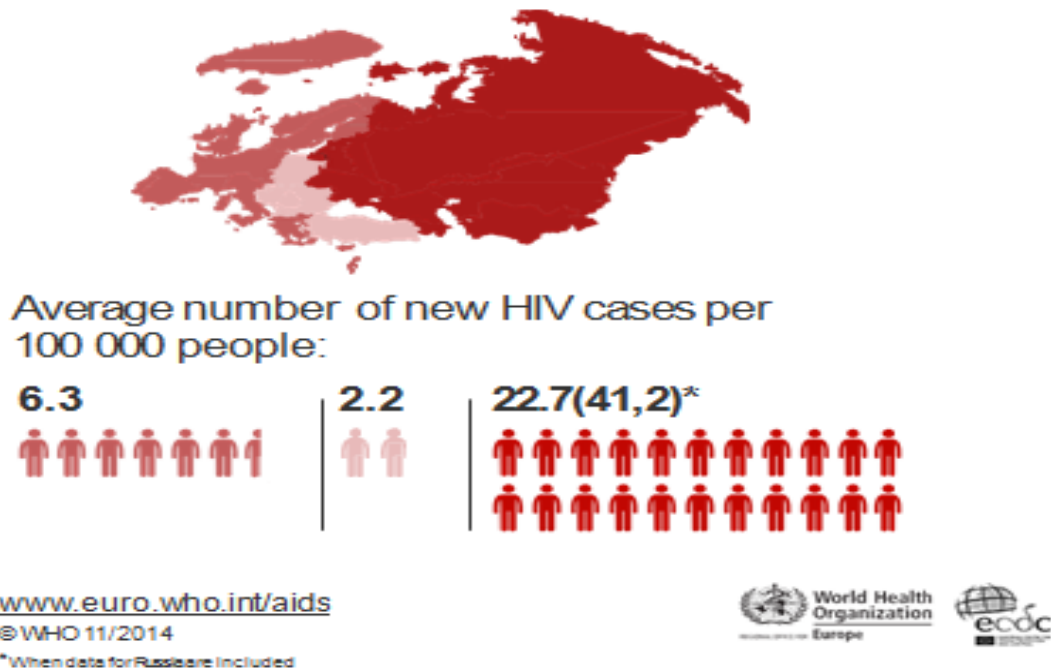


Figura 6

2.3.2 Unión Europea y Área económica europea. U.E/EEA:

La infección por VIH continúa siendo un problema destacado de salud pública (tabla 1) con evidencia suficiente de que persiste la transmisión en grupos de población específica sin signos claros de disminución en los últimos años. (Fig.7)

Tasa de nuevas infecciones por VIH, por año de diagnóstico en la UE/EEA, 2005-2014.

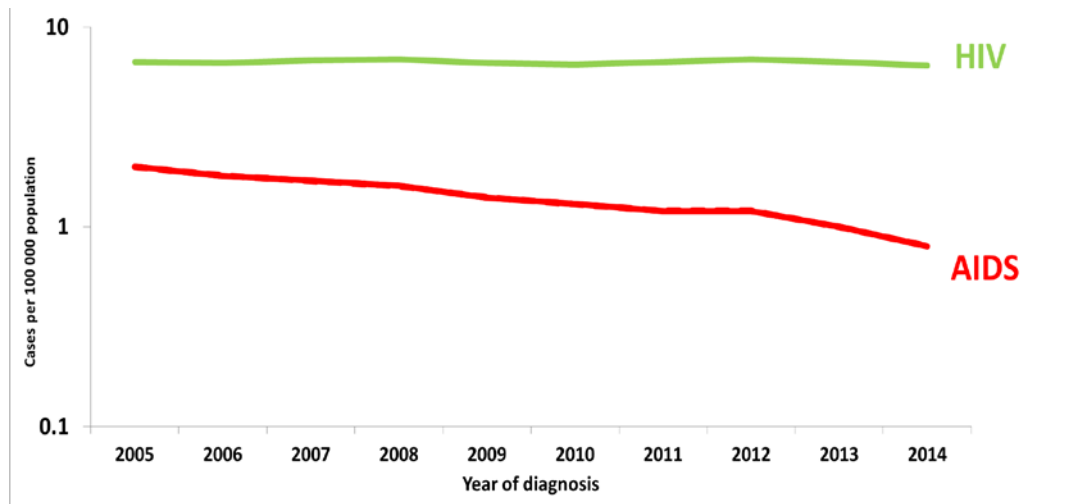


Figura 7. Source: ECDC/WHO (2015). HIV/AIDS Surveillance in Europe, 2014

La epidemia de VIH en la UE/EEA es heterogénea:(20)

- La mayor parte de los casos se produce entre HSH.
- Más de un cuarto de los casos (28%) entre heterosexuales se produce en población procedente del África Subsahariana de áreas de epidemia generalizada aunque el número de casos entre esta población está disminuyendo en los últimos años y es responsable de que el número de casos total entre heterosexuales esté bajando.
- Hasta el 37% de los diagnósticos de VIH en 2014 fue en población originaria de otros países distintos al que declaraba la infección.
- El número de casos entre UDI ha descendido en la pasada década a pesar de que hubo en los últimos años un rápido incremento de transmisión entre esta población en países como Grecia, Rumanía y los países Bálticos.
- Casi la mitad de los casos (47%) fue diagnóstico tardío: $CD4 < 350/mm^3$

Tabla 1: En la siguiente tabla se resume la **situación epidemiológica durante 2014:**

Características de los casos declarados		EU/EEA
Número de nuevos diagnósticos de VIH		29.922
Diagnósticos por 100 000 habitantes		5.9 (6.4)*
Porcentaje en edades de 15-24 años		11.1%
Proporción hombre/mujer		3.3
Modo de transmisión (porcentaje)		
Heterosexual		33%
Hombres que practican sexo con hombres		42%
UDI		4%
Desconocido		20%
Madre-hijo		<1%

* Corregido por retraso de notificación. Source: ECDC/WHO (2015). HIV/AIDS Surveillance in Europe, 2014

2.3.3 La infección por VIH en España:

En el año 2013 se notificaron en España 3.278 nuevos diagnósticos de VIH, lo que supuso una tasa de 10,3/100.000 habitantes (22). En 2014 se notificaron 3.366 nuevos diagnósticos lo que supone una tasa de 7,25/100.000. Tras corregir por retraso de notificación se estima que la tasa para 2014 quedará en 9,34/100.000. Las tasas de nuevos diagnósticos de VIH son similares a las de otros países de la región Europea de la OMS, aunque superiores a la media de los países de Europa Occidental y del conjunto de la Unión Europea (23). El 84,7% eran hombres y la mediana de edad fue de 35 años. (fig. 8)

Nuevos diagnósticos de VIH. Distribución edad y sexo. España, año 2014.

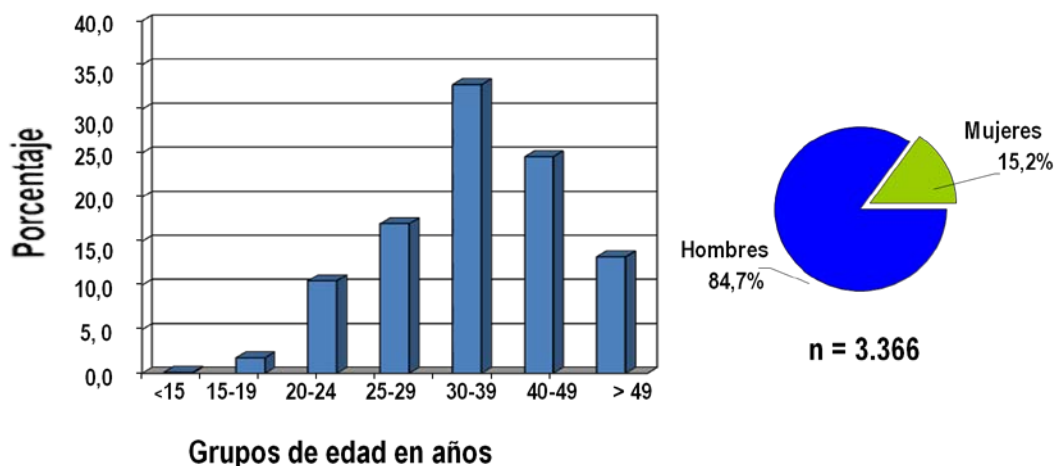


Figura 8. Fuente: Plan nacional sobre el sida. ISCIII. 2015

En casi el 80% de los nuevos diagnósticos la transmisión de VIH fue por vía sexual. La transmisión en hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres fue la más frecuente, 53,9%, seguida de la heterosexual, 26,0%.(Fig.9)

Nuevos diagnósticos de VIH. Modo de transmisión. Año 2014

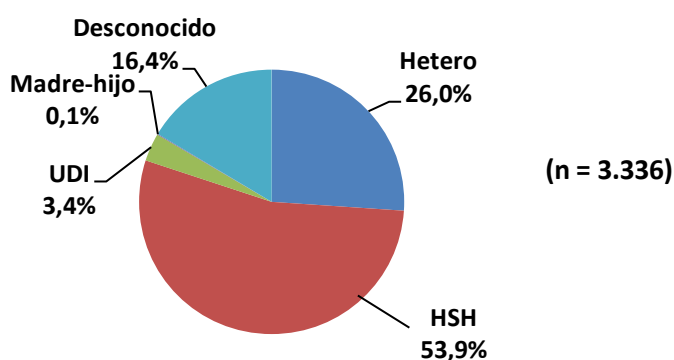
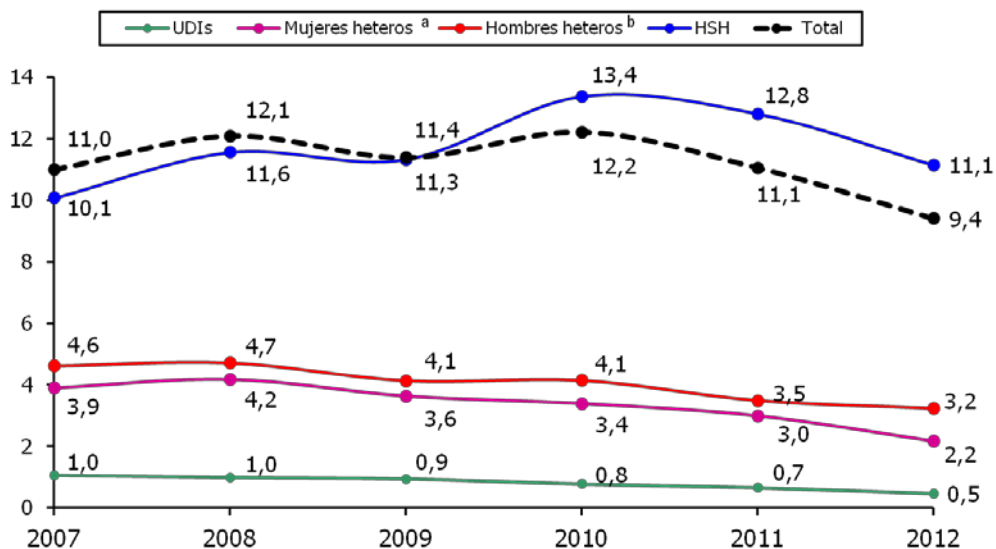


Figura 9. Fuente: Plan nacional sobre el sida. ISCIII. 2015

Se aprecian diferentes tendencias en los nuevos diagnósticos según las categorías de transmisión. Así en el grupo de UDI se observó durante el periodo 2007 al 2012 un descenso progresivo en las tasas (1/100.000 frente a 0,5/100.000 respectivamente)(24), tendencia que continuó durante 2013 y 2014 con una tasa de 0,2/100.000 (dato no corregido por retraso de notificación) (23).

En la transmisión heterosexual los casos descienden a costa de un decremento en mujeres y se mantienen estables en hombres. Aumentaron claramente los nuevos diagnósticos en HSH (10,1/100.000 hombres en 2007 frente a 11,1 en 2012). (Fig.10) Sin embargo las tasas tienden a mantenerse estable en niveles altos durante 2013 y 2014. (Fig.11)

Tasas de nuevos diagnósticos de VIH, por año de diagnóstico y categoría de transmisión. España*, 2007-2012 Datos sin corregir por retraso en notificación.

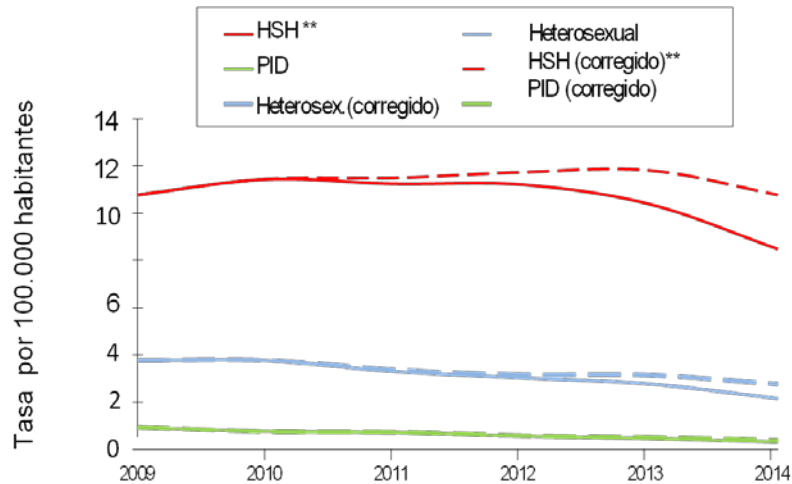


*Asturias, Baleares, Canarias, Cataluña, Ceuta, Extremadura, Galicia, La Rioja, Madrid, Navarra, y País Vasco. a Tasa por 100.000 mujeres b Tasa por 100.000 hombres

Figura 10. Fuente: Plan nacional sobre el sida. ISCIII. 2015

Tasa de nuevos diagnósticos de VIH anuales según modo de transmisión.

España*, 2009-2014 Datos corregidos por retraso en la notificación



**Tasa por 100.000 hombres

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

Figura 11. Fuente: Plan nacional sobre el sida. ISCIII. 2015

En el año 2014, el 32% de los nuevos diagnósticos de infección por el VIH se realizó en personas originarias de otros países. Tras el origen español, el segundo origen más frecuente de las nuevas infecciones fue el latinoamericano con un 15,1%. Cabe destacar que en el caso de las mujeres más del 50% de los nuevos diagnósticos eran inmigrantes. (Fig. 12) El porcentaje de personas diagnosticadas cuyo país de origen no es España aumentó de forma progresiva en la primera mitad de la década del 2000, pero las cifras se estabilizaron en la segunda mitad y a partir de 2010 parece haberse iniciado un descenso. En los subsaharianos el 82,7% adquirió la infección a través de la transmisión heterosexual, frente al 19,9% que representa en los españoles.

Nuevos diagnósticos de VIH. Zona de origen. España, año 2014. Datos no corregidos por retraso de notificación. n=3.366

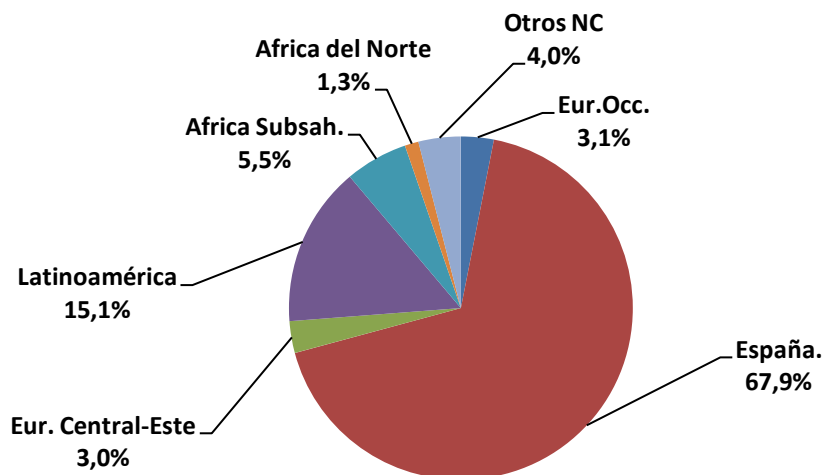


Figura 12. Fuente: Plan nacional sobre el sida. ISCIII. 2015

Desde el inicio de la epidemia en España se han notificado un total de 84.679 casos de sida. Tras alcanzar su cenit a mediados de la década de los 90, el número de casos notificados ha experimentado un progresivo declive, que supone un 88,7% desde 1996 (año previo a la generalización del TARGA) hasta 2013. En el año 2014 el número ha seguido disminuyendo y se estima que se diagnosticaron 557 casos, no habiéndose diagnosticado ningún caso de sida pediátrico. Con respecto al 2013, en el año 2014, los casos descendieron un 26,7%. (Fig. 13).

Hasta 1997 la aparición de casos de sida en personas nacidas fuera de España estuvo por debajo del 3%, pero desde entonces ha subido progresivamente hasta alcanzar el 28,6% en 2014. En este último año, el 44,9% de estas personas extranjeras procedía de Latinoamérica, y el 26% de África Subsahariana.

Casos de sida en España* por sexo.

Registro Nacional de Sida. Datos corregidos por retraso en la notificación

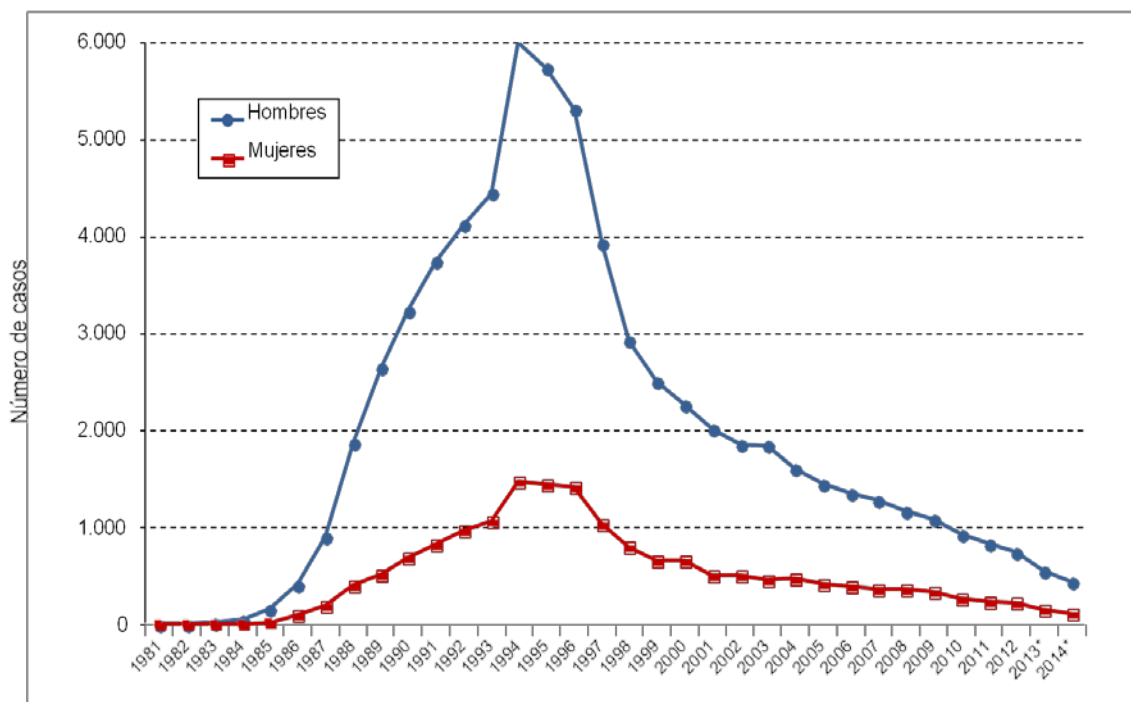


Figura 13. Fuente: Plan nacional sobre el sida. ISCIII. 2015

3. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VIH Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

La infección por el VIH es una enfermedad progresiva que conduce a la destrucción completa de la inmunidad celular representada por los linfocitos CD4+ y finalmente provoca la muerte del individuo infectado. Desde su descubrimiento el aprendizaje y entendimiento del funcionamiento del virus ha sido continuo. La complejidad de su ciclo vital y la replicación persistente del mismo dentro de las células huésped explican la disminución progresiva de las células CD4+ y el avance de la enfermedad. Hay un descenso específico de los linfocitos T helper CD4+ que resulta en una inversión del cociente linfocitos T CD4+/CD8+ y una desregulación de la producción de anticuerpos por los linfocitos B (25, 26).

La respuesta inmune a ciertos antígenos empieza a disminuir y el huésped falla en dar la respuesta adecuada a la infección oportunista de organismos normalmente poco patógenos. Debido a que la alteración afecta a la inmunidad celular preferentemente, las infecciones tienden a ser no bacterianas: fúngicas y víricas.

Las definiciones de caso y la clasificación de la infección por VIH en diferentes estadios han ido cambiando según ha ido avanzando nuestro conocimiento.

En 1982 los CDC desarrollaron una definición de caso basado en manifestaciones epidemiológicas, inmunológicas y clínicas de los primeros grupos de casos, definiéndose *síndrome de inmunodeficiencia adquirida* o SIDA como la aparición de una enfermedad, al menos moderadamente asociada con un defecto de la inmunidad celular, que ocurre en un enfermo sin causa conocida de déficit inmunitario (27, 28).

En 1985 se modificó la definición de SIDA para incluir los nuevos conocimientos en infecciones oportunistas y tumores, así como la necesidad de la presencia de anticuerpos frente a HTLV-III (29).

En 1993 se establece la clasificación que seguimos utilizando hoy en día y que se basa en el número de CD4 + y en diferentes manifestaciones clínicas para categorizar el estadio de la enfermedad por VIH (30)(tabla 2).

La infección clínica por VIH se desarrolla en tres fases que no siempre tienen la misma expresión sintomática: fase aguda de seroconversión, infección crónica asintomática o mínimamente sintomática y la fase final de SIDA. (Fig.14)

La fase aguda se caracteriza por una rápida y amplia viremia plasmática en relación a la diseminación expansiva del virus que se observa entre los días 4 y 11 desde la entrada del virus por las mucosas. Durante esta fase se establece una reserva pro viral en células que persisten infectadas, los macrófagos, y que liberan de forma continua virus. Parte de estas partículas virales reponen los reservorios y otras continúan infectando de forma activa (31, 32). En este punto la carga viral es típicamente muy alta y el número de linfocitos CD4+ desciende de manera importante en el huésped. Con la aparición de los anticuerpos anti VIH y la respuesta de los linfocitos CD8+, la carga viral desciende y se estabiliza en niveles más bajos de manera que el número de linfocitos CD4+ retorna al rango de normalidad aunque con un nivel ligeramente inferior al anterior de la infección.

La seroconversión puede tardar desde unas pocas semanas a varios meses. La clínica durante este periodo puede incluir fiebre, síntomas pseudogripales, linfadenopatías y exantema. Estos síntomas aparecen en aproximadamente la mitad de los pacientes infectados con el VIH.

Tabla 2. Clasificación por categorías de la Infección por VIH.

Recuento CD4+	Categorías clínicas		
	A Infección aguda Infección asintomática o LGP	B Infección sintomática no A o C	C Condiciones indicadoras de SIDA
(1) ≥ 500 cel/mm ³	A1	B1	C1
(2) 200-499/mm ³	A2	B2	C2
(3) $< 200/\mu$ L	A3	B3	C3

En azul las condiciones que definen SIDA.

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

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

Categoría C: (complicaciones definitorias de sida): Neumonía por *Pneumocystis carinii* (actualmente *P. jirovicii*), toxoplasmosis encefálica o pulmonar, histoplasmosis diseminada o extra pulmonar, coccidiomicosis diseminada, tuberculosis extra pulmonar, tuberculosis pulmonar*, Síndrome caquetizante, Sarcoma de Kaposi, Micobacteriosis atípica diseminada o extra pulmonar, criptococosis extra pulmonar, diarrea por más de 1 mes por *Cryptosporidium* o *Isospora belli*, candidiasis de esófago, tráquea, bronquios o pulmón, Citomegalovirus fuera de ganglios, bazo o hígado, Herpes simplex de más de 1 mes o visceral, Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), encefalopatía por VIH, neumonía bacteriana recurrente*, Coccidioidomicosis diseminada o extra pulmonar, Salmonelosis sistémica recurrente no tífica, carcinoma de cérvix invasivo*, linfoma de Burkitt o equivalente, linfoma inmunoblástico o equivalente, linfoma cerebral primario. * Categorías clínicas incorporadas a la nueva definición de sida en 1993, y aceptadas por la OMS para Europa.

Curso clínico de los marcadores CD4+ y CV durante la infección por VIH.

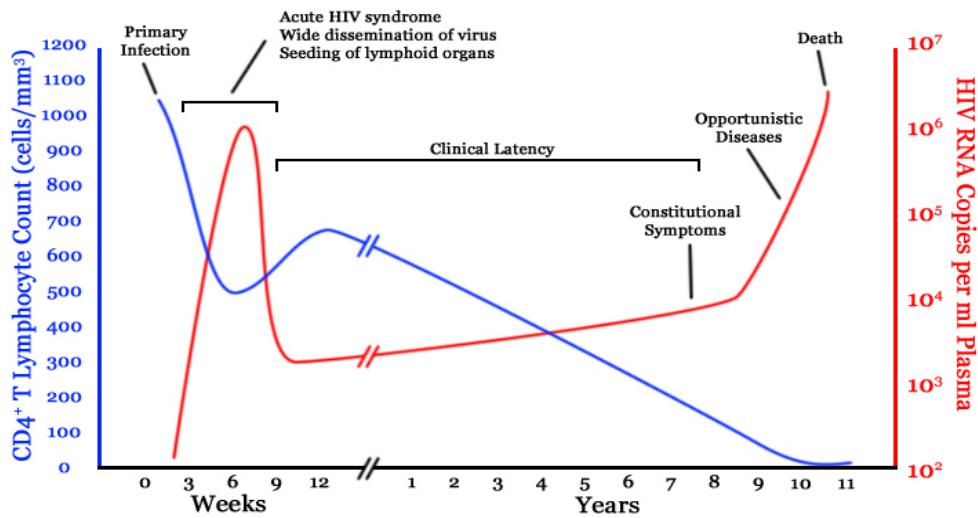


Figura 14.

Durante la segunda fase, las personas infectadas presentan síntomas leves o ninguno durante algunos años que pueden ser una década o más. La replicación vírica continúa (33) y la respuesta inmune contra el virus es efectiva y vigorosa. En algunos pacientes la linfadenopatía generalizada persistente es el único signo de infección. Durante esta fase la carga viral, sin tratamiento, tiende a persistir en niveles relativamente estables, pero los linfocitos CD4+ disminuyen progresivamente. No hay una evidencia definitiva de que el tratamiento durante las fases iniciales del periodo asintomático sea efectivo. Sin embargo, si se espera a fases tardías la respuesta al tratamiento es menos efectiva y la reconstitución inmune menos potente.

La fase final de SIDA se produce cuando el sistema inmunológico está suficientemente dañado con la consiguiente aparición de enfermedades oportunistas, típicamente cuando el recuento de CD4+ cae por debajo de 200/μL. Sin embargo hay infecciones que pueden aparecer con un número mayor de linfocitos a la vez que hay pacientes que con recuentos más bajos de 200 CD4+ / μL permanecen relativamente sanos.

El mecanismo inicial de control inmunológico del VIH parece deberse a los linfocitos T CD8+ citotóxicos. La respuesta celular de los linfocitos T se correlaciona con el mantenimiento de la carga viral estable y por tanto con la progresión (34). Aunque los anticuerpos contra el VIH se detectan, su efecto neutralizador no es suficiente para producir un control inmunológico de la infección.

El papel de las células NK (Natural Killer) puede ser importante en el control inicial del VIH. Las mutaciones de escape que se detectan implican presión inmunológica sobre el virus por parte de las células NK (35).

Incluso después de empezar el tratamiento y conseguir una supresión efectiva de la carga viral, los pacientes con recuento de CD4+ bajos tienen alto riesgo de infecciones oportunistas. En general persiste alto riesgo para infecciones y otras enfermedades indicadoras de SIDA durante los 6 primeros meses de terapia antirretroviral. (36) Así lo pone de manifiesto un estudio observacional de 20.730 pacientes con VIH en Uganda donde se detectó que, entre los pacientes con más de seis meses de seguimiento tras el inicio del tratamiento, el recuento de CD4+ previo al comienzo de la terapia persistía como predictor de mortalidad (37).

El pronóstico en pacientes con VIH no tratados es malo, con una mortalidad mayor del 90%. El tiempo promedio desde la infección hasta la muerte es de 8-10 años, aunque hay suficiente variabilidad individual como para que el rango vaya de 1 año a supervivencias prolongadas sin progresión a SIDA. Muchas variables están implicadas en la variabilidad en la progresión incluyendo ser heterocigoto para la mutación delta32 del gen que codifica el receptor CCR5 (38), el estado mental (39), abuso concomitante de drogas o alcohol, superinfección con otra variante del VIH, estado nutricional y la edad (40, 41). Una vez que la infección progresa a SIDA, la supervivencia es menor de 2 años si el paciente no recibe tratamiento.

En las personas en los que la infección no progresa puede que no desarrollen SIDA en 15 o más años, aunque en muchos hay alteraciones de laboratorio sugerentes de descenso de CD4+ o disfunción de los mismos (42, 43).

3.1 Impacto del tratamiento en la historia natural:

El uso apropiado de combinaciones de los tratamientos antirretrovirales disponibles y la profilaxis para las infecciones oportunistas mejoran dramáticamente la supervivencia y desciende lógicamente el riesgo de infecciones (44).

La introducción del tratamiento antirretroviral combinado y la aparición de los inhibidores de la proteasa en 1995-1996 marcó un antes y un después en la historia natural de la enfermedad (45). Sackoff et al. encontraron que entre 1999 y 2004 la tasa de mortalidad relacionada con la infección por el VIH en la ciudad de Nueva York descendía cada año 50 muertes por 10.000 pacientes con SIDA, con un descenso también, más modesto, en la tasa de mortalidad no relacionada con el VIH entre la misma población de enfermos (46).

Estudios de los CDC y de EuroSida han demostrado la disminución de todas las enfermedades definitorias de SIDA salvo el cáncer de cuello de útero y los linfomas no Hodgkin (LNH). En un estudio de 6.036 pacientes con infección por VIH, que habían conseguido supresión del VIH con el tratamiento antirretroviral, los investigadores encontraron que la incidencia de LNH permanecía alta y muy por encima de la incidencia en pacientes VIH negativos. La alta incidencia se observó incluso en pacientes con CD4 >200cel/ μ l siendo el riesgo más alto cuando la carga viral estaba por encima del límite de detección (50 copias/mL) (47).

Claramente ha habido un aumento de la supervivencia desde la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) (48), siendo éste el responsable también del cambio en las causas de mortalidad, que ha pasado a ser debida a enfermedades crónicas como la hepatopatía crónica viral o etílica, neoplasias no definatorias de SIDA, EPOC, enfermedad coronaria etc (49, 50).

En un estudio británico que analizaba la expectativa de vida en aquellos pacientes tratados con TARGA en la década de 2000-2010 se comprobó que la supervivencia era superponible a la población general si se conseguía un número de CD4+ cerca de la normalidad y una carga viral indetectable (51).

El TARGA ha sido también responsable de la aparición de nuevos síntomas secundarios a la reconstitución del estado inmunológico consistentes en reacciones inflamatorias o formas clínicas atípicas debido al empeoramiento paradójico de infecciones preexistentes al comienzo del tratamiento (52). La medicación también está asociada a efectos adversos que pueden contribuir a la morbi-mortalidad de los pacientes sobre todo por el uso de algunas combinaciones de tratamiento como los inhibidores de la proteasa que pueden causar anomalías del perfil lipídico o incluso lipodistrofia y ser causa de disminución de la calidad de vida (diarrea, astenia, insomnio, fiebre). No obstante han ido apareciendo en los últimos años fármacos igual de efectivos pero mejor tolerados y que requieren menor número de pastillas habiendo incluso combinaciones en una sola pastilla.

A los tratamientos más antiguos se han ido, además, añadiendo otros con diferentes dianas terapéuticas fruto de la investigación que ha llevado a un conocimiento más profundo del virus. Así se han obtenido inhibidores de la entrada del virus en las células, inhibidores de la fusión e inhibidores de la integrasa.

Todos estos avances han hecho que se hayan modificado los criterios de tratamiento. Y así en Estados Unidos se pasó a considerar, en 2011, que el umbral de inicio del TARGA debía estar en 500 células/ μ l en vez de 350 células/ μ l recomendando así mismo subirlo de 200 a 350 células/ μ l en los países con menor número de ingresos y riqueza. Este nuevo enfoque hizo que el número de personas a tratar aumentara considerablemente al igual que la necesidad de cribar para VIH con el fin de detectar antes la infección y poder tratarla en estados más tempranos (53). Posteriormente en 2013 las recomendaciones de la OMS se situaron en esta dirección recomendando el dintel de 500 células/ml en todos los países pero dando prioridad a los pacientes con menos de 350 CD4+(54). En 2015, las nuevas guías globales de prevención y tratamiento sugieren que el tratamiento antirretroviral se debería iniciar en todos los pacientes infectados independientemente del número de linfocitos CD4 en el momento del diagnóstico (55, 56).

4. INFECCIÓN POR VIH NO DIAGNOSTICADA Y DIAGNÓSTICO PRECOZ.

4.1 Introducción (57):

La infección por VIH sigue una evolución crónica que condiciona un empeoramiento progresivo del sistema inmunitario del paciente, que en ausencia de tratamiento, lleva al desarrollo de sida y a la muerte. Aunque durante la infección aguda se produce cierta sintomatología, a menudo, esta fase pasa inadvertida, lo que provoca que en un gran número de casos el diagnóstico se haga cuando la persona ha sufrido un deterioro importante de la inmunidad.

Hay diversas razones por las que, tanto a los responsables de salud pública como a los médicos, preocupan las personas que estando infectadas por VIH desconocen su situación.

En primer lugar hay un porcentaje de pacientes que se diagnostican en estadios no precoces de la infección, por lo que ya tienen un deterioro del sistema inmunológico y, al no haber sido detectado pronto en la evolución de la infección, no se han beneficiado del tratamiento antirretroviral de alta eficacia y su probabilidad de desarrollar sida y de morir aumenta con respecto a los pacientes diagnosticados y tratados tempranamente. Por otro lado, estas personas pueden transmitir la infección sin saberlo habiéndose estimado que hasta el 54% de las nuevas infecciones por VIH, pudieron ser debidas al 25% de personas infectadas que desconocían que lo estaban en EE.UU a mediados de la década pasada (58). Además, el coste del tratamiento y cuidado de los enfermos con diagnóstico tardío es mucho mayor que si se les diagnostica en estados precoces (59).

Por estos motivos es fácil imaginar que la carga de enfermos por VIH que desconocen su situación, y que también se conoce como "infección o epidemia oculta", se haya convertido en una prioridad por los responsables del control del VIH en todo el mundo.

4.2 Infección por VIH no diagnosticada:

En Estados Unidos, donde se han hecho varios estudios para determinar la fracción de epidemia oculta, se han encontrado cifras variables dependiendo del año, metodología y grupo de población estudiado que van entre el 20 al 44% (58, 60, 61).

En un estudio realizado por los Centros para el Control de las Enfermedades (CDC), en 2008 y en 21 ciudades de E.U, entre hombres que tenían relaciones sexuales con otros hombres (HSH) se encontró una prevalencia global de infección sin diagnosticar del 44%, siendo mayor entre jóvenes y en los pertenecientes a minorías étnicas (62). En cuanto a la población general y tras una política activa de búsqueda de la epidemia oculta de infección el porcentaje de población infectada que no sabe que lo está ha disminuido al 16% en 2013 y se estima en el 12,8% en 2014 (63, 64).

En lo que a la Región Europea de la OMS se refiere, la información existente a este respecto es escasa. Hay estimaciones realizadas a partir de un trabajo publicado en 2008 que arroja una cifra del 30% de infección oculta por VIH para el conjunto de la U.E, con variaciones según el país, oscilando desde el 15% en Noruega a más del 50% en Polonia. En el conjunto de la región europea de la OMS, excluyendo la U.E, la fracción no diagnosticada podría alcanzar el 65% (65).

En España se estima que entorno al 30% de las personas infectadas no lo saben (66). Cifras aún mayores se hallaron en sendos estudios realizados en nuestro país. Uno de ellos se llevó a cabo entre 1998 y 2000 entre personas que solicitaron asistencia en centros de infecciones de transmisión sexual (ITS) encontrándose que el 38% de ellos desconocían su situación (67). El otro, realizado posteriormente, entre los casos de sífilis y gonorrea diagnosticados entre julio de 2005 y diciembre de 2008 en 15 centros de ITS e instituciones penitenciarias.

En este caso el 11,1% estaban co-infectados con VIH, y de éstos, el 34,1% desconocían que lo estaba (68).

En este estudio también se encontró que el desconocimiento era mayor en los menores de 35 años y en aquellos que referían una relación bisexual no protegida como mecanismo de transmisión más probable de la sífilis y/o gonococia comparados con los homosexuales y era menor entre aquellos que ya habían tenido un episodio previo al actual de ITS.

4.3 Diagnóstico precoz:

El nivel de CD4+ al diagnóstico se ha venido utilizando como indicador de diagnóstico precoz. El consenso de 2011 recomendaba iniciar tratamiento cuando el nivel de CD4 fuera inferior a 350 cel/ μ l (69) por lo que se utilizó ese dintel para definir, por contraposición a estado precoz, el diagnóstico tardío (DT); así mismo, cuando la cifra de CD4 es inferior a 200 cel/ μ l al diagnóstico o el diagnóstico de VIH coincide con el de sida se habla de enfermedad avanzada (EA).

El interés en definir diagnóstico tardío venía de las consecuencias que implicaban este estado de inmunidad a distintos niveles: médicos, sociales y económicos; máxime cuando el arsenal terapéutico con el que se cuenta es cada vez mayor lo que hace más grave aún que el diagnóstico no se haga de forma precoz.

El diagnóstico tardío se traduce en pérdida de oportunidad para iniciar a tiempo el tratamiento antirretroviral y con ello conseguir una buena restauración (o evitar pérdida) de la respuesta inmunológica por lo que la probabilidad de desarrollar sida y morir aumenta.

Esto queda bien reflejado en la siguiente gráfica (figura 15) según el estudio de Nakagawa (70). No pudiéndose, así mismo, con el retraso en el diagnóstico, evitar algo tan trascendente como la propagación de la enfermedad.

Gráfica de Kaplan-Meier de probabilidad de muerte por todas las causas según estado inmunológico al diagnóstico de infección por VIH.

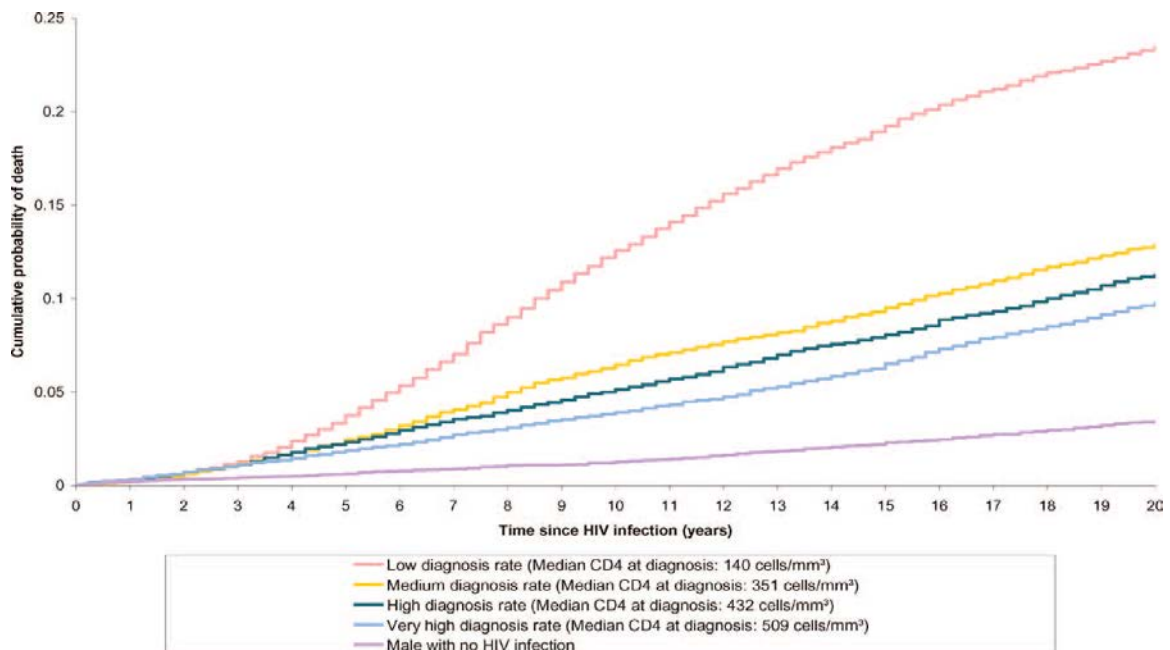


Figura 15.

4.3.1 La situación en España:

El 85,9% de los nuevos diagnósticos de VIH en el año 2014 disponían de información sobre la primera determinación de linfocitos CD4 realizada tras el diagnóstico. La mediana de CD4 fue de 370 (176-379). El porcentaje de enfermedad avanzada fue del 27,7% y el de diagnóstico tardío de 46,2%. (Fig. 16). Al ser analizado según el sexo y modo de transmisión, el DT es máximo en el grupo de usuarios de drogas inyectadas (75%), seguido por el de casos de transmisión heterosexual en hombres (58,6%), y transmisión heterosexual en mujeres (55,3%) (23).

Nuevos diagnósticos de VIH. Diagnóstico tardío España*, año 2014

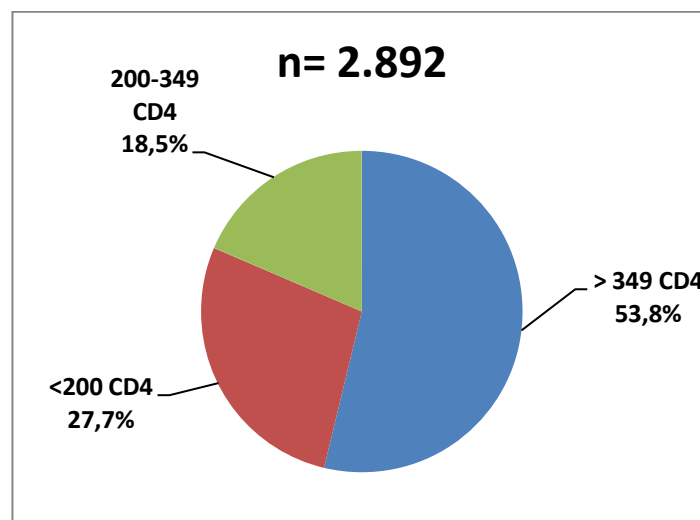
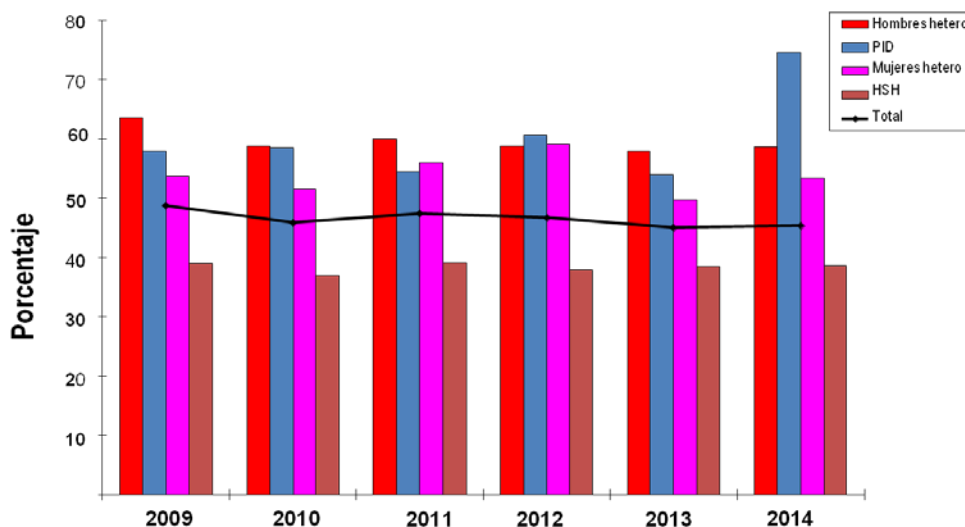


Figura 16. Fuente: Plan nacional sobre el sida. ISCIII. 2015

Los hombres que tienen sexo con hombres con un 39,5% son el grupo con menor DT; 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% del total). El DT aumenta también con la edad, pasando de un 30,5% en el grupo de 20 a 24 años, hasta un 66,1% en los mayores de 49 años.

Al analizar la evolución del porcentaje de DT a lo largo del periodo de los últimos años se observa un leve descenso en el conjunto de los datos, desde el 50% en el año 2007 al 47% en 2012, el 46,6% en 2013, o el 46,2% en 2014, que no es estadísticamente significativo. Tampoco se observan descensos al desagregar por categoría de transmisión (Fig. 17)

Nuevos diagnósticos de VIH. Diagnóstico tardío (<350CD4) según categoría de transmisión y año de diagnóstico. España*, 2009-2014.



* Asturias, Baleares, Canarias, Cataluña, Ceuta, Extremadura, Galicia, La Rioja, Madrid, Navarra y País V.

Figura 17. Fuente: Plan nacional sobre el sida. ISCIII. 2015

El hecho de que en el grupo de hombres que tienen sexo con hombres el diagnóstico tardío se dé en menor porcentaje que en otros grupos se ha explicado tradicionalmente porque este grupo es consciente del riesgo de padecer la enfermedad con lo que se realiza con más frecuencia la prueba del VIH, casi de manera rutinaria. Esto subraya la importancia de expandir y normalizar la realización de la prueba del VIH para detectar la infección en sus estadios más tempranos en otros grupos poblacionales.

En cuanto al continente europeo el estudio COHERE es uno de los pocos estudios que investiga la presentación tardía y su impacto en el diagnóstico de SIDA y mortalidad. Según este estudio desde 2000 a 2010/11 el diagnóstico tardío disminuyó ligeramente del 57,3% al 51,7%.

La disminución fue más marcada en los países del centro y el norte de Europa entre homosexuales y entre mujeres y hombres heterosexuales pero se incrementó en mujeres heterosexuales y en UDI varones del sur de Europa y tanto en hombres como mujeres UDI en el este del continente. El diagnóstico tardío se asoció con un incremento de la tasa de SIDA/muerte en el primer año del diagnóstico con amplia variación según la zona regional del continente (71).

4.3.2. Problemas del diagnóstico tardío:

* **Mayor morbimortalidad:** el diagnóstico tardío se relaciona con un aumento de eventos de sida así como enfermedades cardiovasculares, fracaso renal, pancreatitis, hepatopatías e infartos cerebrales (72). Por ello la indicación es clara sobre la necesidad de tratar a todos los pacientes con sintomatología relacionada con la infección por el VIH (eventos clínicos B o C de la clasificación de los CDC de 2003, incluyendo la nefropatía por VIH), puesto que el tratamiento se relaciona con mejoría de la supervivencia.

En cuanto a los pacientes asintomáticos los resultados de diferentes ensayos clínicos indican que el riesgo de progresión y/o muerte es mayor cuando se inicia el TAR con cifras de linfocitos CD4+ inferiores a 350 cel/ μ l que cuando se inicia con cifras por encima de ésta (73, 74). Sin embargo distintos estudios han hecho modificar esta recomendación previa en los pacientes asintomáticos.

Así, en algunos estudios, se describe que el riesgo de progresión y/o muerte es mayor cuando se inicia el TARGA entre 250-350 CD4+/ μ l que con 350-450 CD4+/ μ l (75) o en la cohorte HIV-CAUSAL (76) donde el riesgo de progresión a sida o muerte fue mayor cuando se inició el TARGA con menos de 350 linfocitos CD4+/ μ l que cuando se inició entre 350 y 500 / μ l.

También en el estudio *CASCADE Collaboration* iniciar tratamiento entre 350 y 500/ μ l disminuyó la mortalidad en comparación con la de los pacientes que lo iniciaron con cifras de CD4+ inferiores a 350/ μ l (77).

Todos estos datos favorecieron la recomendación de iniciar TARGA con menos de 500 CD4+/ μ l (78). Posteriormente se puso sobre la mesa la necesidad de tratar a los pacientes asintomáticos por encima de esa cifra. Los resultados obtenidos en algunos estudios así parecieron aconsejarlo (79, 80).

Más actualmente, en 2015, el ensayo clínico internacional y aleatorio START (siglas del inglés "Strategic Timing of Antiretroviral Treatment) financiado por los Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos ha hallado pruebas convincentes de que los beneficios de comenzar la terapia antirretrovírica inmediatamente después del diagnóstico superan con creces los riesgos de esperar a que los niveles de CD4 caigan por debajo de 350 células/mm³ (81).

En esta misma dirección apuntan los hallazgos del ensayo TEMPRANO realizado en África sobre tratamiento antirretroviral en fases tempranas de la enfermedad y sobre la profilaxis antituberculosa con 6 meses de isoniacida demostrando menor desarrollo de enfermedad severa incluso en pacientes con CD4 por encima de 500 cel/mm³ (82).

***Mayor transmisibilidad:** El diagnóstico precoz impediría muchas de las nuevas infecciones. De nuevo en diversos estudios ha quedado patente que el diagnóstico de VIH provoca en los afectados, por el simple hecho de saberlo, cambios en los comportamientos implicados en la transmisión a otras personas VIH negativas: dejando de ejercer la prostitución, utilizando preservativos o evitando el intercambio de jeringuillas (83, 84).

En EE.UU, se encontró que la tasa de transmisión de personas que desconocían su estado de VIH positivo, estimada en un 6,9%, era tres veces y medio mayor que la de las personas que sí conocían su enfermedad (58, 85).

Además, el incremento de la población tratada en cada vez estadios más precoces se ha relacionado con disminución de las tasas de transmisión y por tanto, de la disminución de nuevas infecciones puesto que conlleva la disminución de los niveles de RNA viral en sangre y otros fluidos corporales de las personas infectados (86, 87). En este sentido varios estudios han demostrado que el TAR reduce drásticamente la transmisión del VIH en parejas sero-discordantes independientemente de la orientación sexual de dichas parejas (88-90).

***Coste económico:** el diagnóstico tardío y en estadios avanzados implica la utilización de mayores recursos sanitarios en la atención de pacientes que a menudo presentan eventos definitivos de sida y tienen mayor morbilidad. Recursos que implican mayores costes y que pueden evitarse si se diagnostica en fases más precoces, como demostró un estudio canadiense de 2004 en el que el coste medio anual del seguimiento y tratamiento de pacientes diagnosticados con cifras de CD4+ inferiores a 200/ μ l era, al menos, el doble que en aquellos que tenían más de 350 células/ μ l (59). La mayor diferencia del coste se produjo por el gasto en hospitalización que fue hasta 15 veces mayor en el primer grupo.

Los mismos autores en 2008 publicaron un análisis de la evolución del gasto durante 9 años en el que encontraron que éste permaneció estable a pesar del aumento de los tratamientos antirretrovirales a pacientes con cada vez mayor número basal de CD4+. En este estudio el único grupo que había aumentado el gasto eran los pacientes con enfermedad muy avanzada (91).

Los autores concluyeron que incrementar el número de diagnósticos tempranos mediante la realización de test para VIH con el consiguiente aumento en el número de tratamientos antirretrovirales podría potencialmente reducir los costes asociados a los diagnósticos tardíos y a los ingresos hospitalarios.

En la misma línea Schackman et al en 2002 demostró que el tratamiento en estadios precoces se ajustaba mejor a un buen perfil de coste-efectividad que retrasar el tratamiento y que los posibles efectos secundarios del mismo no cambiaban este resultado y no justificaban limitar el acceso al tratamiento en estadios tempranos (92).

Así mismo Long et al en 2010 en EE.UU encuentra que el incremento del número de test por VIH mediante la expansión del "*screening*" a poblaciones con diferente perfil de riesgo para la infección por VIH (distintas prevalencias de infección), con el consiguiente aumento del número de tratamientos antirretrovirales, ofrece el mayor beneficio sanitario y es coste-efectivo (93).

Podríamos resumir así que el diagnóstico en fases tempranas permite el acceso al tratamiento antirretroviral de manera precoz. Esto a su vez deriva, en primer lugar, en un beneficio individual por el aumento en la esperanza de vida de los enfermos y en segundo lugar un beneficio colectivo derivado de la disminución del número de contagios y del mejor aprovechamiento de los recursos sanitarios: mejor coste-efectividad (94).

5. DETECCIÓN DE LA INFECCIÓN OCULTA POR VIH.

5.1 "Screening" de infección por VIH:

Distintos estudios y modelos americanos han estimado que una gran proporción de las nuevas infecciones por VIH derivan del contagio desde aquellos que estando infectados desconocen su situación (58, 61). Además, tan sólo un 20 a un 30%, porcentaje de infectados que no saben que lo están, son responsables de hasta la mitad de las nuevas infecciones. En la última década numerosas organizaciones responsables de política sanitaria han centrado su esfuerzo en hacer tomar conciencia de que disminuir la fracción de pacientes que desconocen que están infectados es luchar por disminuir la epidemia en la población general.

Generalizar la realización del test del VIH en la población es una estrategia de salud pública que se basa en que la infección por VIH presenta las características exigibles a cualquier enfermedad para llevar a cabo un programa de "screening" (95): a) La infección por el VIH es una enfermedad grave que puede diagnosticarse antes de que se desarrollen los síntomas; b) puede detectarse mediante un test fiable, barato y de manera no invasiva; c) los pacientes infectados pueden ganar años de vida si el tratamiento se inicia en fases tempranas antes de desarrollar síntomas y d) el coste del "screening" es razonable en relación al beneficios que se consiguen para la población. Además se sabe que funciona porque el cribado a todas las embarazadas se ha mostrado más efectivo que la realización del test basado en factores de riesgo para detectar infección VIH no conocida en las embarazadas y prevenir la transmisión perinatal (96).

Distintos estudios americanos realizados en la última década han estimado que la realización de "screening" voluntario para VIH es coste-efectivo incluso cuando la prevalencia de infección es baja (97, 98) de manera que en poblaciones en las que la prevalencia de infección VIH no diagnosticada es $\geq 0,1\%$ (99) el "screening" es tan coste-efectivo como cualquier otro de los programas habituales de cribado como el cáncer de colon, cáncer de mama o hipertensión (100, 101).

Otros estudios europeos han coincidido en estas estimaciones; como el estudio francés realizado por Yazdanpanah Y. et al.(102) en 2010 en Francia, en el que encuentra que la realización del test del VIH de forma rutinaria en la población general de 18 a 69 años, al menos una vez, aumenta la supervivencia y es comparable en coste efectividad a otras intervenciones de "screening" recomendadas en Europa occidental. (Fig.18)

Effect of undiagnosed HIV prevalence on the cost effectiveness a one-time routine, voluntary HIV test vs. "current practice".

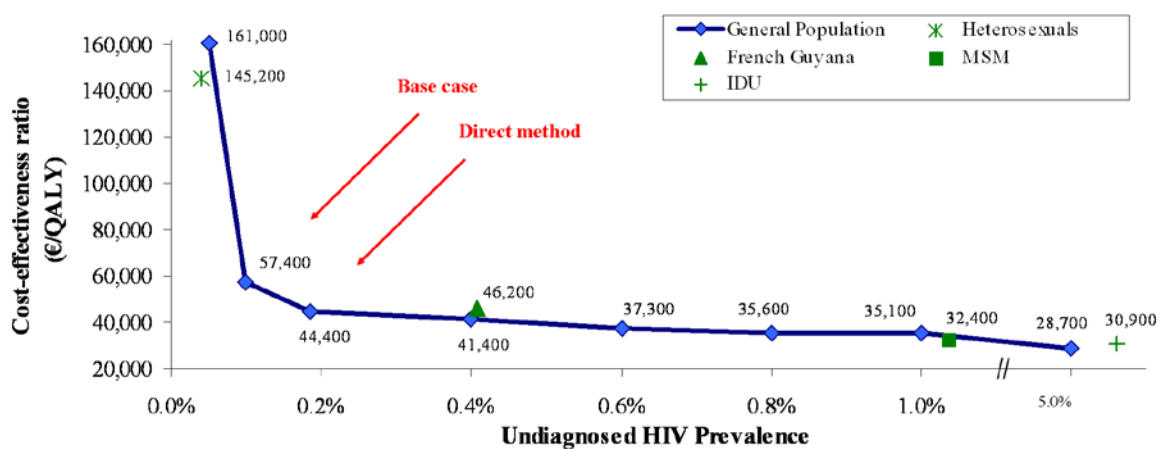


Figura 18

5.2 Distintas estrategias de detección de infección oculta:

5.2.1 Realización del test de manera rutinaria: "screening" universal.

Basada en estas últimas consideraciones los CDC americanos publican en 2006 una recomendación general de realizar en todos los centros de atención sanitaria, incluidos los servicios de urgencias, la prueba del VIH a cualquier paciente, entre los 13 y los 64 años, independientemente de su motivo de consulta y factores de riesgo para la adquisición de infección por VIH.

Se recomendaba, además, la realización de la prueba después de que el paciente fuera informado de que se iba a proceder a obtener la muestra, salvo que el paciente dijera expresamente que no (estrategia "opt-out" en contraposición al la estrategia "opt-in" en la que el paciente se le pide consentimiento expreso para realizar la prueba antes de la misma) y se aconsejaba no requerir consentimiento informado escrito ni vincular el test a consejo sanitario de prevención (103).

Esta recomendación se debía mantener mientras la prevalencia de infección por VIH oculta o no diagnosticada fuera $\geq 0,1\%$.

En los años siguientes diversas sociedades científicas americanas se adhieren a esta propuesta. Así en 2008, The American Congress of Obstetricians and Gynecologists lo adapta y lo recomienda para todas las mujeres entre 19 y 64 años y fuera de ese rango de edad para aquellas con factores de riesgo para infección por VIH (104) En 2009 the American College of Physicians (105) aconseja que los clínicos realicen de forma rutinaria el test del VIH y en el mismo año la sociedad americana de enfermedades infecciosas lo recomienda para todos los adultos sexualmente activos (106).

Y en 2011, la academia americana de pediatría indicará , a su vez, ofrecer de manera rutinaria el test a todos los adolescentes entre los 16 y los 18 años al menos una vez si la prevalencia de VIH en la comunidad es mayor del 0,1% (107).

Con pequeñas variaciones en el intervalo de edad la academia americana de médicos de familia también se suma a la recomendación para adolescentes y adultos de 18 a 65 años. En atención primaria, Sanders et al en 2010 ya señala que el "screening" rutinario realizado mediante test rápido para VIH y ligado a un breve y rápido consejo sanitario realizado por enfermería es factible y coste-efectivo (108). En este ámbito, para pacientes más jóvenes o más mayores de ese intervalo de edad también lo recomiendan cuando tienen un riesgo incrementado de infección por VIH. Así Sanders et al demuestran que es coste-efectivo realizarlo en mayores de 55 a 75 años cuando la prevalencia de infección por VIH es $> 0,1\%$, y la pareja tiene conductas de riesgo (109).

No sería hasta el año 2013 que el grupo especial de los servicios preventivos americanos, los U.S Preventive Services Task Force o USPSTF, aceptaría el screening universal formulado unos años antes por los CDC para todo el territorio estadounidense como recomendación con alta certeza de que el beneficio de la medida era sustancial: recomendación grado A aplicándolo a la población comprendida entre 15 y 65 años (110).

Otros países en Europa adoptaron parecidas estrategias como Reino Unido, que a partir de 2008, establece la realización rutinaria del test en todos los ámbitos sanitarios que atiendan población con prevalencia de infección oculta $> 0,2\%$ (111, 112) o Francia que recomienda desde 2009 la realización del test al menos una vez en la vida para todo el mundo de entre 15 y 70 años, además de anualmente para HSH, UDI, y heterosexuales procedentes de África Subsahariana y el Caribe que tengan múltiples parejas (113).

5.2.2 Realización del test de manera dirigida: cribado de infección por VIH según indicadores:

A través de la European AIDS Clinical Society (EACS) a partir de 2008 se trabajó en otra propuesta que perseguía el mismo fin: aumentar el número de diagnósticos de infección de VIH entre aquellos que desconocían que estaban infectados y hacerlo en estadios más precoces de la infección. Se asumió entonces que la política recomendada por los CDC americanos podía no ser adecuada para Europa toda vez que los sistemas sanitarios eran distintos; de manera que en la mayoría de los países europeos el acceso al sistema sanitario era gratuito y habitualmente universal aunque había gran disparidad en las prestaciones ofrecidas en el cuidado a los pacientes infectados por VIH entre los distintos países.

Además, el estigma asociado a la enfermedad permanecía siendo importante en muchos países, por lo que el "screening" universal del VIH podría no ser aceptable para muchos gobiernos en aquella época (114). Clásicamente también se ha aducido que los profesionales sanitarios han alegado falta de tiempo para llevar a cabo un test universal y rutinario a todos sus pacientes, y que junto a la percepción de que la infección por VIH es excepcional, el conflicto teórico de pedir o no consentimiento o la falta de entrenamiento para llevarlo a cabo podría derivar en una escasa implantación o fracaso del "screening" universal (115, 116).

En 2012, en la asamblea de Copenhague, se llevó a cabo la conferencia de la iniciativa europea para el VIH donde se introdujo una nueva manera de abordar la búsqueda activa de nuevos diagnósticos de infección por VIH (117) coincidiendo con la iniciativa de los CDC en que en aras de normalizar la realización del test, el consejo sanitario extenso pre test no debería hacerse como tampoco un consentimiento escrito separado y tan sólo un pequeño resumen informativo previo podría ser suficiente.

En cambio, a diferencia de la propuesta americana, la iniciativa europea propuso que la realización rutinaria del test debería centrarse en ciertas condiciones clínicas con un exceso de riesgo de tener la infección por VIH lo que debería proporcionar un mayor porcentaje de seropositividad que si se realizara de manera universal y por tanto mejor relación coste-beneficio en términos de salud pública y mayor justificación para su implantación de manera extensa.

Se sabe que ciertas condiciones clínicas ocurren más frecuentemente en individuos infectados por VIH porque, o bien comparten un modo común de transmisión, o porque su aparición se ve facilitada por las características deficiencias inmunológicas asociadas a la infección por VIH.

Hay poca evidencia, sin embargo, de la prevalencia de infección por VIH en individuos con estado serológico desconocido para el VIH que se presentan con esas condiciones clínicas. Si la prevalencia de infección oculta por VIH en tales condiciones clínicas fuera superior al 0,1% podría estar justificado la realización rutinaria de la serología de VIH a quien padeciera algunas de esas condiciones clínicas convirtiéndose entonces en indicadoras de posible infección por VIH (114).

En este sentido el estudio HIDES 1 (HIV Indicator diseases across Europe Study) (118) ha tratado de identificar qué condiciones clínicas con exceso de riesgo para la infección por VIH podrían funcionar como indicadores de infección y por tanto podrían servir de guía para la realización del test de VIH a los individuos que los presentaran.

Este estudio logra demostrar lo acertado del diagnóstico basado en indicadores como un método efectivo en identificar infección por VIH no diagnosticada y potencialmente en estados más precoces de la enfermedad.

Estos resultados seguirán siendo evaluados en la fase 2 del estudio Europa de enfermedades indicadoras de VIH (HIDES 2) (119).

Teniendo en cuenta estas consideraciones la iniciativa europea elabora unas listas de indicadores que deberían inducir al clínico, independientemente del nivel asistencial en el que se encuentre, a realizar a los pacientes que los presenten el test del VIH (120, 121).

Estos indicadores están divididos en tres categorías: 1. Enfermedades que son definitorias de SIDA; 2: Enfermedades asociadas a una prevalencia de VIH no diagnosticada $\geq 0,1\%$; y 3: Enfermedades en las que no identificar la presencia del VIH puede tener implicaciones adversas importantes para el tratamiento clínico de la persona (tabla 3).

En cualquiera de los dos abordajes sigue describiéndose múltiples dificultades para la implantación de cualquier método de cribado para VIH fundamentalmente debido a la falta de propuesta por el médico, bien por desconocimiento de las recomendaciones, bien por la percepción de incomodidad del paciente al realizarse el test o falta de tiempo en consulta (122, 123).

Conscientes de esta múltiples barrera para llevar a cabo un buen programa de cribado, actualmente la Sociedad Española Interdisciplinaria del Sida, SEISIDA, lleva a cabo un estudio cuyo objetivo general es el diagnóstico precoz de la infección por VIH a través de la formación de médicos de atención primaria de diversas CC.AA y como objetivo específico tiene el sensibilizar a los médicos de atención primaria sobre la necesidad de realizar un diagnóstico precoz de VIH mediante una estrategia "opt out" (124).

Tabla 3. Definiciones de enfermedades indicadoras y recomendaciones de pruebas de VIH.

1. Enfermedades que son definitorias de SIDA en PVVIH*

Prueba recomendada a encarceladamente:	<p>Neoplasias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cáncer cervical • Linfoma no-Hodgkin • Sarcoma de Kaposi <p>Infecciones bacterianas</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>, pulmonar o extrapulmonar • Complejo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) o <i>Mycobacterium kansasii</i>, diseminado o extrapulmonar • <i>Mycobacterium</i>, otras especies o especies no identificadas, diseminado o extrapulmonar • Neumonía, recurrente (2 o más episodios en 12 meses) • Septicemia por salmonella, recurrente <p>Infecciones víricas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retinitis por citomegalovirus • Citomegalovirus, otras (excepto hígado, bazo, glándulas) • Herpes simplex, úlcera(s) > 1 mes/bronquitis/neumonitis • Leucoencefalopatía multifocal progresiva <p>Infecciones parasitarias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxoplasmosis cerebral • Criptosporidiosis diarrea, > 1 mes • Isosporiasis, > 1 mes • Leishmaniasis atípica diseminada • Reactivación de tripanosomiasis americana (meningoencefalitis o miocarditis) <p>Infecciones micóticas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> • Candidiasis, esofágica • Candidiasis, bronquial/ traqueal/ pulmonar • Criptococosis, extrapulmonar • Histoplasmosis, diseminada/ extrapulmonar • Coccidioidomicosis, diseminada/ extrapulmonar • Penicilliosis, diseminada
--	---

3. Enfermedades en las que no identificar la presencia de infección por VIH puede tener implicaciones adversas importantes para el tratamiento clínico de la persona

Proponer la prueba:	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades que requieren una terapia inmunosupresora agresiva: <ul style="list-style-type: none"> • Cáncer • Trasplante • Enfermedad autoinmune tratada con terapia inmunosupresora • Lesión cerebral primaria ocupando espacio. • Púrpura trombocitopénica idiopática/ trombótica
---------------------	--

2a. Enfermedades asociadas a una prevalencia de VIH no diagnosticado $\geq 0,1^{}$**

Prueba recomendada a encarceladamente:	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones de transmisión sexual • Linfoma maligno • Cáncer/ displasia anal • Displasia cervical • Herpes zoster • Hepatitis B o C (aguda o crónica) • Enfermedad similar a mononucleosis • Leucocitopenia/trombocitopenia inexplicable que dure >4 semanas • Dermatitis seborreica/exantema • Enfermedad neumocócica invasiva • Fiebre inexplicable • Candidemia • Leishmaniasis visceral • Gestación (implicaciones para el feto)
--	--

2b. Otras enfermedades de las que se considera que es probable que tengan un prevalencia de VIH no diagnosticado $> 0,1\%$

Proponer la prueba:	<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer pulmonar primario • Meningitis linfocítica • Leucoplasia oral vellosa • Psoriasis grave o atípica • Síndrome de Guillain-Barré • Mononeuritis • Demencia subcortical • Enfermedad semejante a esclerosis múltiple • Neuropatía periférica • Pérdida de peso inexplicable • Linfadenopatía inexplicable • Candidiasis oral inexplicable • Diarrea crónica inexplicable • Insuficiencia renal crónica inexplicable • Hepatitis A • Neumonía adquirida en la comunidad • Candidiasis
---------------------	--

* Basado en el sistema de clasificación CDC y OMS

5.2.3 Recomendaciones en España:

Desde mediados del año 2014, el ministerio de sanidad opta por tener en cuenta los dos abordajes arriba mencionados para aumentar el número de diagnósticos de VIH y disminuir la prevalencia de epidemia oculta. De manera que recomienda la realización de la prueba del VIH en cualquier nivel asistencial incluidos los **servicios de urgencia** en personas que presenten alguna de las **enfermedades o indicadores** expuestos en el punto anterior (tabla 3) o bien de manera dirigida a aquellos que presenten ellos mismos o sus parejas alguna exposición de riesgo o procedan de países con alta prevalencia (>1%). tabla 4.

Tabla 4. Países con prevalencia de VIH>1% en adultos de 15 a 49 años según el informe global de ONUSIDA. Datos del año 2011.

África sub-sahariana	Angola, Benín, Botsuana, Burkina Faso, Burundi, Camerún, Chad, Congo, Costa de Marfil, Etiopía, Guinea Ecuatorial, Gabón, Gambia, Ghana, Guinea, Guinea-Bissau, Kenia, Lesoto, Malawi, Mali, Mauritania, Mozambique, Namibia, Nigeria, República Central Africana, República Unida de Tanzania, Ruanda, Sierra Leona, Sudáfrica, Sudán del Sur, Suazilandia, Tanzania, Togo, Uganda, Zambia, Zimbabue
Europa Central y del Oeste	Estonia
Sur y sudeste asiático	Tailandia
Oriente Medio y Norte de África	Djibuti
Caribe	Bahamas, Haití, Jamaica, Trinidad-Tobago
Latinoamérica	Belice, Guyana

Fuente: Adaptado de ONUSIDA. *Informe de ONUSIDA sobre la epidemia mundial de sida. 2012.*

Así mismo recomienda el "screening" rutinario en el ámbito de atención primaria a las personas sexualmente activos y que están entre los 20-59 años, debiendo cumplir además que se les vaya a extraer sangre por cualquier motivo y que residan en provincias con tasas elevadas de nuevos diagnósticos (125).

6. Detección de infección por VIH en los servicios de Urgencias.

Los CDC americanos señalaron los puntos de atención urgente como un lugar clave en la realización del test de VIH de manera rutinaria partiendo de la base de que los pacientes demandan atención en estos lugares por múltiples motivos, la mayoría no relacionados con la propia infección por el virus, y por tanto los pacientes no van buscando expresamente la realización del test.

La realización de la prueba en este contexto identificaría muy probablemente la infección en fase asintomática y más precozmente. En este sentido Prabhu et al. encuentran que se puede avanzar en la prevención de la infección VIH mediante "screening" en los servicios de urgencia, donde es una medida coste-efectiva porque los pacientes se detectan en estadios menos avanzados, y que si se inicia TAR en fases con CD4+ =500 cel/ μ l en estos pacientes, la realización rutinaria del test es además una medida de ahorro (126).

Por otro lado la realización del test de manera rutinaria reduce el estigma asociado a la búsqueda de factores de riesgo para la infección, es decir, hay más pacientes dispuestos a realizarse el test si se hace a todo el mundo sin una investigación expresa de sus factores de riesgo. Factores de riesgo que por otro lado algunos pacientes no perciben tener (103). Además, dado que el número de visitas a los servicios de urgencia se incrementa año tras año (127), algunos expertos y organizaciones sanitarias defienden que los servicios de urgencia participen en dispensar prestaciones preventivas como puede ser el "screening" de VIH (128, 129).

Otros autores postulan que, en teoría, los departamentos de urgencia son lugares ideales para la realización de un programa de "screening" universal puesto que es el punto por el que un porcentaje alto de individuos entran en el sistema nacional de salud, incluidos aquellos individuos que no tienen seguro médico o tarjeta sanitaria, muchos de los cuales además tienen mayor riesgo de tener infección por VIH (130).

La estrategia "opt-out" que implica notificar al paciente que se le realizará el test durante su visita a urgencias salvo que específicamente exprese lo contrario permite además ahorrar tiempo y energía, recursos que pueden resultar de vital importancia en los ya de por sí saturados servicios de urgencia. En este contexto, la estrategia tradicional de pedir consentimiento informado por escrito y por separado, "opt-in", ha demostrado que dificulta conseguir un número importante de pacientes testados, bien por la percepción del paciente de no estar en riesgo para la infección o no ser ese el motivo de derivación desde atención primaria, lo que hace que rechacen la prueba por no considerarla oportuna o conveniente (131, 132) o bien porque al personal sanitario que atiende al paciente le reste tiempo en su trabajo y termine rechazando su realización de manera rutinaria (133).

Sin embargo, a pesar de que las recomendaciones anteriores se idearon para facilitar la realización del test de manera rutinaria y aún implementando una estrategia de "screening" sin consentimiento explícito ni consejo sanitario asociado, en algunos estudios se ha demostrado que podría haber dificultades para su desarrollo por parte del personal sanitario que ha de llevarlo a cabo. Entre las razones esgrimidas están que piensen que no hay privacidad suficiente para llevarlo a cabo, que a ciertos pacientes se les perciba como de no riesgo y por tanto innecesario su cribado rutinario, falta de entrenamiento por parte del personal o alta ocupación de los servicios de urgencia (116, 134).

A pesar de ello parece que en caso de que el programa de cribado rutinario se implemente estas barreras percibidas por el personal sanitario tienden a disminuir con el tiempo (135).

En aras, igualmente, de simplificar y de facilitar la realización del test en los servicios de urgencia, algunos estudios han constatado que si se utiliza un test rápido de VIH, en vez del test estándar en suero, que evita tanto la venopunción como una segunda visita a urgencias para conocer el resultado, se aumenta la cantidad de pacientes escrutados así como la probabilidad de recibir el resultado a los que dan positivo y de ser reclutados para su seguimiento y tratamiento sin que sea percibido por el personal sanitario como una barrera para la realización del resto de sus tareas asistenciales (136-138).

En la Comunidad de Madrid el grupo de Santiago Moreno et al encontraron una prevalencia de infección oculta por VIH en pacientes que se les pedía analítica desde atención primaria de 0,35% (IC 95% 0.13-0.57) (139). No hay trabajos publicados que hayan estimado prevalencia infección por VIH oculta en los servicios de urgencias en nuestro país anterior a nuestro trabajo.

Distintos estudios realizados en servicios de urgencia americanos y europeos (en Reino Unido y Francia principalmente) han arrojado prevalencias de infección oculta entre el 0,14 al 0,57% y por tanto por encima del porcentaje estimado como coste-efectivo del 0,1% para la realización de test rutinario de VIH (140, 141). Entre estos estudios se observan diferencias en el porcentaje de pacientes a los que finalmente se ofrece el test con respecto al total de población elegible para ser escrutados.

Estas diferencias parecen depender, por un lado, de si se aplica una estrategia con consentimiento explícito separado previo al test: "opt-in" versus estrategia sin él: "op-out", y por otro lado de si hay personal sanitario especialmente asignado a llevar a cabo el programa de cribado.

Así en la revisión que realiza Casalino y colaboradores (142) de algunos de estos estudios se muestra que el porcentaje de pacientes a los que finalmente se les realiza el test, con respecto al número teóricamente elegibles para ello, varía significativamente del 17,4% si se emplea personal extra especialmente dedicado al programa de cribado versus 6,7% si lo realiza el personal habitual de la urgencia. Así mismo, encuentra una variación significativa dependiendo de si se realiza consentimiento informado previo a la prueba 8,9% (de pacientes escrutados del total de pacientes elegibles) versus 27,9% si no se realiza. Además estos resultados se mantienen independientemente del sistema sanitario implicado.

De la misma manera independientemente del sistema sanitario, norteamericano o europeo, es decir fundamentalmente privado versus asistencia universal, se ha demostrado que el "screening" rutinario de VIH es viable y sostenible en el tiempo sin necesidad de incrementar el personal sanitario asignado propio de los servicios de urgencia (143-145).

No solamente un sistema de cribado rutinario para infección por VIH demuestra su capacidad para detectar infección oculta si no también la capacidad para el reclutamiento de esos enfermos para su seguimiento y tratamiento por parte de los especialistas de infecciosas. Motivo éste que debería ser el verdadero objetivo de la implantación de un programa de "screening" para infección por VIH.

De nuevo, Casalino en los servicios de urgencia de varios hospitales de París obtiene que hasta el 87% de los recién diagnosticados son finalmente seguidos y tratados (142) o hasta el 100% en el caso de los recién diagnosticados en un servicio de urgencias de Londres por Rayment y colaboradores (143).

Independientemente de lo expuesto en este último punto persiste la controversia de si en los servicios de urgencia realizar un test de VIH dirigido (según indicadores) a un determinado grupo de pacientes no resultaría más conveniente que la realización del test de manera universal lo que permitiría hacer menor número de test y presumiblemente con mayor porcentaje de positivos en aras de ahorrar recursos asistenciales y dinero en los frecuentemente saturados servicios de urgencia. Así lo defiende d'Almeida que aunque encuentra factible la realización del test de manera rutinaria en 29 servicios de urgencia del área metropolitana de París encuentra una prevalencia en el límite de la coste efectividad y además en pacientes de alto riesgo para infección por VIH y en estadios avanzados de la enfermedad (146) o Haukoos en un servicio de urgencias de Denver, Colorado, quien comparando el cribado rutinario con el realizado sólo por sospecha médica de infección encuentra que el primero detecta un número de infecciones nuevas no mucho mayor que el segundo método y los detecta en estadios avanzados de la enfermedad (147).

Sin embargo, un estudio realizado en un servicio de urgencias de Cincinnati (USA) Lyons y colaboradores no encontraron que el "screening" dirigido seleccionando los pacientes según una amplia lista de indicadores de infección por VIH fuera mejor en ahorrar número de test y aumentar el porcentaje de nuevos diagnósticos de infección oculta entre los pacientes cribados comparado con el "screening " universal y rutinario (148).

II. JUSTIFICACIÓN DE NUESTRO TRABAJO Y OBJETIVOS.

Un porcentaje importante de personas infectadas por VIH, que en España se estima alrededor del 30%, desconocen que lo están. Este porcentaje de enfermedad no diagnosticada es responsable, en cambio, de la mitad de las nuevas infecciones. En la mayoría de los países industrializados, además, la mitad de los pacientes recién diagnosticados de infección por VIH presentan diagnóstico tardío ($CD4^+ < 350/ml$). En este escenario la realización de la prueba del VIH se convierte en una parte fundamental en la lucha contra la epidemia del virus. Se hace necesario, por tanto, aumentar el número de personas a las que se realiza el test del VIH de manera que aumentando el número de diagnósticos entre la población que está infectada y no lo sabe se incrementa el número de pacientes subsidiarios de recibir tratamiento antirretroviral y probablemente en estadios más tempranos de la enfermedad.

El tratamiento del mayor número de pacientes posibles según las recomendaciones actuales de las guías de tratamiento antirretroviral, es una etapa crítica en la lucha contra la epidemia puesto que es clave en el control de la transmisión de la enfermedad.

Distintos organismos internacionales de salud pública recomiendan implantar métodos de cribado para infección por VIH de manera rutinaria en aquellas poblaciones con prevalencia de infección por VIH no diagnosticada o infección oculta $> 0,1\%$. Este porcentaje es el que distintos estudios americanos y europeos han demostrado que determina la coste-efectividad de la implantación del "screening" del VIH en una determinada población sanitaria.

El número de visitas a los servicios de urgencia en nuestro país se incrementan año a año, siendo los servicios de urgencia junto con atención primaria la principal puerta de entrada al sistema nacional de salud.

Además, en un porcentaje cada vez mayor en los últimos años, los servicios de urgencia son el único punto de contacto, al menos para algunos grupos de pacientes, con el sistema sanitario, bien por comodidad o bien, y en parte por la crisis económica, por carecer de seguro médico o tarjeta sanitaria. En este último caso por ser estos servicios los únicos lugares de atención gratuita a la que pueden acudir algunos pacientes que en muchos casos son los que más riesgo presentan de padecer la infección por VIH.

Se establece, en consecuencia, que conocer la prevalencia de infección por VIH no diagnosticada en nuestra población asistencial es esencial como paso previo para poder plantear y establecer una correcta política de "screening" y planificar su posible implantación.

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

1. Determinar la prevalencia de infección por VIH no diagnosticada entre los pacientes atendidos en el servicio de urgencias de nuestro hospital.
2. Describir las características de los pacientes que desconocían que estaban infectados por VIH y factores asociados al diagnóstico.
3. Conocer la viabilidad y la aceptación del cribado rutinario ("screening") del VIH entre los pacientes que acuden a urgencias.
4. Conocer la evolución de los pacientes que son diagnosticados en cuanto a su inclusión en programas de seguimiento y si realizan tratamiento posteriormente al diagnóstico.

III. PACIENTES Y MÉTODOS.

1. Diseño del estudio.
2. Selección de pacientes.
3. Procedimiento.
4. Análisis de los datos.
5. Aspectos éticos.

1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio descriptivo transversal y de base individual de medición de frecuencia.

2. SELECCIÓN DE PACIENTES:

La población en la que se centró el estudio estaba compuesta de pacientes con edad mayor de 15 y menor de 75 años que se atendían en el Servicio de Urgencias en el área de urgencias médicas ambulantes.

El periodo del estudio fue de 21 meses, desde mayo de 2011 hasta febrero del 2013. Durante este periodo a los pacientes que cumplían el rango de edad y se les iba a realizar una analítica sanguínea por su motivo de consulta, se les tomó además una muestra para realizar la prueba del VIH en sangre independientemente de sus síntomas o factores de riesgo de adquisición de infección por VIH.

Se excluyeron los pacientes previamente diagnosticados de infección por VIH y aquellos que por su presentación clínica de gravedad, enfermedad psiquiátrica descompensada o por barrera idiomática no podían asimilar la información que se les suministraba sobre la realización del estudio. Los pacientes sólo podían ser reclutados una vez durante el periodo del estudio independientemente del número de visitas al servicio de Urgencias.

3. PROCEDIMIENTO:

El estudio se llevó a cabo en un único centro de ámbito urbano: en el servicio de Urgencias del Hospital Universitario de La Princesa del área sanitaria 2 de Madrid. El hospital tiene operativas 450 camas. En la cartera de servicios del hospital no figura la asistencia pediátrica ni ginecológica. Las urgencias anuales están en torno a 90.000. Diariamente se atienden 250 pacientes de promedio en el servicio de urgencias.

Sólo se reclutaban pacientes en aquellos turnos de mañana, tarde o noche en los que desarrollaban su trabajo habitual el personal sanitario, médicos y enfermeras responsables del estudio.

En el momento en el que se procedía a obtener muestra de sangre a los pacientes para la analítica necesaria por su motivo de consulta se obtenía también una muestra de sangre para serología que se procesaba posteriormente salvo que explícitamente rechazaran su realización. En este momento se rellenaba un pequeño cuestionario donde se recogían datos socio-demográficos como el género, la edad, el país de origen, el nivel educativo alcanzado (estudios primarios, grado de secundaria, o estudios superiores); así como datos sanitarios como el motivo de consulta (signos o síntomas sugerentes de infección versus cualquier otro) o antecedentes de hepatitis, transfusiones, o realización de tatuajes o acupuntura. No se recogía información sobre uso de drogas intravenosas o hábitos sexuales.

En el anexo 1 se muestra el consentimiento informado escrito que se les daba a los pacientes y en el anexo 2 se muestra la hoja de recogida de datos.

En caso de que el paciente no aceptara la realización de la serología para VIH sólo se recogía el motivo de consulta.

Las muestras eran llevadas al laboratorio de microbiología del hospital para la realización de serología para VIH mediante test EIA de 4ª generación que detecta anticuerpos contra VIH-1, incluido subtipo O, y VIH-2 así como el antígeno p24 de la cápside viral. Los resultados positivos fueron confirmados mediante análisis "Western blot" (rgp 120, rgp 41, rHIV-2, rp 31, rp 24/26 (Chiron Riba HIV-1/HIV-2) en el laboratorio de referencia del sistema nacional de salud.

A los pacientes que no ingresaban y que daban positivo se les contactaba por teléfono para citarlos, informarlos y remitirlos al servicio de infecciosas para confirmación y seguimiento. Se advertía a los pacientes que si no eran llamados tenían que asumir que el resultado eran negativo (política de si no hay noticias, son buenas noticias). La información del resultado en cualquier caso quedaba registrada en su historial médico y accesible a su médico de atención primaria.

4. ANÁLISIS DE LOS DATOS:

El análisis estadístico se realizó en la Unidad de Apoyo Metodológico del Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) del Hospital Universitario de La Princesa.

Las variables estudiadas fueron cualitativas y se expresaron mediante su frecuencia en valor absoluto y su porcentaje correspondiente. En todos los casos se calcularon los intervalos de confianza al 95% de estas estimaciones con el método de la distribución binomial (A. Agresti. Categorical Data Analysis 2nd Ed. Wiley & sons Ed 2002). La comparación de las variables cualitativas se hizo mediante el test de χ^2 (chi cuadrado de Pearson), o el test de Fisher cuando fue necesario (en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5).

Como medida de asociación se presenta las odd ratio (OR, o razón de odds) ajustadas junto a sus intervalos de confianza al 95%. Un OR de 1 indica ausencia de relación entre dos variables, un $OR > 1$ indica una relación positiva y un OR de 0 a 1 indica relación negativa.

Para el control de los posibles efectos conjuntos de los diferentes factores se utilizó la regresión logística incondicionada construyéndose modelos en los que las variables fueron incluidas siempre que su asociación con la variable prevalencia de infección no conocida por VIH tuviese un p-valor en el análisis bivariado menor de 0,15. Finalmente se expresa el modelo que incluye a todas las variables que cumplían el criterio anteriormente descrito. (D. Hosmer, S. Lemeshow applied Logistic Regression Analysis. Wiley & sons Ed. 2002.)

Para todos los test se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$ aunque se presentaran los valores exactos.

Los análisis fueron realizados en SPSS y STATA v12.

5. ASPECTOS ÉTICOS:

El estudio fue aprobado por el CEIC (Comité ético de investigación clínica) del Hospital de La Princesa.

A los pacientes que cumplían los criterios de inclusión se les proporcionaba un breve texto informativo donde se exponían las razones epidemiológicas y sanitarias por las que se estaba llevando a cabo el estudio en el servicio de urgencias y en qué consistía el mismo. Se especificaba que se les obtendría una muestra de sangre para la realización de una serología de VIH y se les pedía su consentimiento para manejar la información derivada de su asistencia en el estudio.

IV. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio de 21 meses, desde mayo de 2011 a enero de 2013, ambos inclusive, acudieron al servicio de urgencias 151.103 pacientes en total, de los cuales 50.407 fueron atendidos en la zona de ambulantes y tenían entre 15 y 75 años. De estos, eran elegibles 26.491 por ser a los que se les pedía analítica por su motivo de consulta, condición indispensable para realizarles la serología de VIH. La edad media de los pacientes elegibles fue de 44,5 años, siendo el 42% hombres y el 58% mujeres.

Se obtuvo muestra de sangre de 1.722 pacientes, un 6,5% del total de elegibles. En 21 casos se rechazó la realización del test por parte del paciente y en 19 casos más no se pudo finalmente realizar la serología por distintos motivos. En total se realizaron 1.682 serologías y fueron positivas 12. De los 1.682 pacientes a los que se le realizó finalmente la serología un 45% fueron hombres y la edad media resultó ser de 43,9 [IC95%:43,2-44,6] años. El 31% de los pacientes había nacido fuera de España, el 74% de ellos en Iberoamérica.

De todos los resultados positivos 2 fueron falsos positivos y en 10 pacientes se diagnosticó de infección por VIH, resultando una prevalencia de infección por VIH no conocida de 0,6% [IC95%:0,23-0,96%]. Extrapolando a toda la población elegible que acudió a urgencias durante ese periodo el número de nuevos diagnósticos de VIH estaría en 159 casos.

De los 974 pacientes a los que se preguntó por la realización de serología para VIH previa, sólo se la habían realizado el 36,34%. No hubo diferencias en éste porcentaje por sexo. Sólo el 19% se había realizado serología al VIH en los dos últimos años.

La prevalencia de infección VIH por género, origen, edad, nivel de estudios, antecedentes y motivo de consulta se recogen en la tabla 5.

Prevalencia y características de los pacientes con infección por VIH no diagnosticada que acuden al Servicio de Urgencias

	Muestra N (%)	Pacientes con infección por VIH no conocida (N=10)	Prevalencia [IC95%]
Género:			
Hombre:	757 (45)	8	1,06 [0,3-1,8]
Mujerera:	925 (55)	2	0,22 [0,0-0,51]
Lugar de nacimiento:			
España:	1.166 (69)	5	0,43 [0,05-0,8]
Latinoamérica:	368 (22)	3	0,82 [0,0-1,7]
Otros:	148 (9)	2	1,35 [0,0-3,2]
Lugar de nacimiento:			
España:	1.166 (69)	5	0,43 [0,05-0,8]
Otros:	516 (31)	5	0,97 [0,31-2,2]
Edad en años:			
15-25	221 (13)	1	0,45 [0,0-1,3]
26-35	368 (22)	2	0,54 [0,00-1,2]
36-50	479 (28)	7	1,46 [0,38-2,5]
51-65	452 (27)	0	0,0
> 65	161 (10)	0	0,0
Nivel educativo:			
Estudios básicos:	509 (30)	1	0,20 [0,0-0,6]
Estudios medios:	484 (29)	4	0,83 [0,1-1,6]
Estudios superiores:	681 (40)	5	0,73 [0,09-1,4]
Motivo de consulta:			
Probable infección:	513 (31)	7	1,36 [0,3-2,4]
Otros:	1.166 (69)	3	0,26 [0-0,5]
Antecedentes de:			
Transfusión:	226 (13)	1	0,44 [0-1,3]
Hepatitis:	180 (11)	3	1,67 [0-3,5]
Tatuajes:	239 (14)	4	1,67 [0,04-3,3]
Piercings:	259 (15)	2	0,77 [0-1,8]
Acupuntura:	216 (13)	2	0,97 [0-2,2]
No desea conocer el resultado de la serología:	9 (0,2)	1	11,1 [0-33]
Serología previa en los 2 últimos años.	182 (19)	2	1,1 [0,13-3,9]
Visita Médico AP en la semana previa:	625 (37)	6	0,96 [0,1-1,7]
Visita Médico AP en los últimos 6 meses:	964 (57)	3	0,32 [0-0,7]
Total:	1.682 (100)	10	0,6 [0,23-0,96]

Tabla 5. Prevalencia de infección por VIH no conocida en pacientes que acuden a urgencias.

De los diez pacientes que tuvieron serología positiva al VIH, seis de ellos habían visitado a su MAP (médico de atención primaria) en los 7 días previos a su valoración en urgencias y tres de estos ya presentaban síntomas, cuando visitaron a su médico de cabecera, de lo que fueron en un caso una primo-infección por VIH que cursó como sd. Mononucleósico, en otro un exantema que fue diagnóstico de varicela y en el tercero de una estomatitis herpética. Excluyendo a los 3 pacientes con primo-infección, otros 6 habían tenido contacto en distintos niveles asistenciales entre las últimas 5 semanas y los 6 meses previos al diagnóstico. Cuatro pacientes ingresaron en el hospital, uno con primoinfección por VIH y el motivo de ingreso en éste fue una meningitis linfocitaria, en otro paciente el motivo de ingreso fue la coincidencia de una primoinfección herpética con gíngivo-estomatitis severa que impedía la ingesta oral. Los otros 2 ingresos fueron por neumonía neumocócica y por colangitis respectivamente. Los tres últimos casos eran pacientes con inmunosupresión severa en el momento del diagnóstico. Tres de los diez pacientes tenían infección por VIH asintomática. Según la información contenida en su historia clínica, de los 10 nuevos diagnósticos de VIH, el 50% ocurrió entre varones heterosexuales.

La edad media de los pacientes con diagnóstico de infección por VIH fue de 39,3[IC95%:33,0-45,6] años y el 70% de ellos tenía una edad comprendida entre los 36 y los 50 años. No hubo diferencia significativa en la edad media entre los diagnosticados de nueva infección VIH y el resto de los pacientes analizados que resultaron negativos. Dos de los nuevos diagnósticos fueron en mujeres. En la tabla 6 se pueden ver algunos de estos datos comparándolos con los obtenidos a nivel estatal, siendo la edad media de los nuevos casos de infección por VIH muy parecida, al igual que el porcentaje de mujeres y la proporción elevada de diagnóstico tardío en el momento de detectar la nueva infección.

En nuestra serie en cambio hay un mayor porcentaje de diagnósticos en edades medias: grupo etario de 36-50 años que en nuestro caso es el 70% en comparación con el porcentaje de este grupo de edad a nivel nacional que es del 42%.

Variable	Muestra	España 2012
Mujer:	20%	16%
Edad media (años)	39,3	36
Grupo edad (36-50)	70%	42%
HSH:	30%	50%
Extranjeros:	50%	35%
Dco. tardío:	50%	48%

Tabla 6. Comparación de la muestra con los datos nacionales.

También nuestra serie tiene un mayor porcentaje de individuos nacidos fuera de España. Por el contrario el porcentaje de diagnósticos entre hombres que tienen sexo con hombres es sólo del 30% en nuestra serie en comparación con el porcentaje estatal en el que se describe un 50%.

En dos pacientes no se consiguió su seguimiento y control en consulta de infecciosas después de ser diagnosticados en el episodio que les llevó a urgencias. Entre los pacientes que sí fueron reclutados para su seguimiento posterior el diagnóstico tardío ocurrió en el 50%, todos ellos con enfermedad avanzada. Todos estos iniciaron tratamiento antirretroviral de alta eficacia. Las características de estos 10 pacientes se muestran en las tablas 7 y 8.

Prevalencia y características de los pacientes con infección por VIH no diagnosticada que acuden al Servicio de Urgencias

Datos demográficos

					Motivo de Consulta:	Antecedentes:				
Origen	genero	edad	Nivel Educativo			Transfusión	hepatitis	Tatuaje	Piercings	Acupuntura
1	España	H	49	Medios	Fiebre y Exantema	No	No	No	No	No
2	España	H	49	Básicos	Dolor torácico	No	Sí	No	No	No
3	Latinoam.	H	45	Superiores	Infección respiratoria	No	No	No	No	Sí
4	Otro	H	35	Superiores	Diarrea aguda	No	No	No	No	No
5	España.	H	20	Superiores	Amigdalitis y adenopatías	No	No	Sí	No	No
6	Otro	H	37	Medios	Exantema y febrícula	No	No	Sí	No	No
7	Latinoam.	M	34	Medios	Dolor abdominal y fiebre.	No	No	No	No	No
8	España	M	40	Medios	Sincope	No	No	Sí	Sí	No
9	Latinoam.	H	46	Superiores	Lesión cutánea y febrícula	Sí	Sí	Sí	Sí	No
10	España.	H	38	Superiores	Edema pierna	No	Sí	No	No	Sí

Tabla 7. Características de los Pacientes diagnosticados de infección por VIH en el servicio de Urgencias.

Uso servicios

médicos

Visita MAP (última semana)	Contacto médico previo (de 1 a 6 meses antes)	Juicio clínico:	Ingreso		*CD4 c/ml.
No	No	Primoinfección VIH. Meningitis linfocitaria.	Si	Heterosexual	391/646
No	Sí. MAP Y ESPECIALISTA.	Dolor torácico inespecífico	No	Heterosexual	117 (28 meses después)
Sí. Infección respiratoria	Sí. MAP. Candidiasis oral	Neumonía neumocócica	Sí	Heterosexual	6
No	No	Primoinfección VIH. Exantema y diarrea	No	HSH	328/820
Sí	Sí. URGENCIAS y MAP Infección respiratoria	Sd.mononucleosico. Primoinfección VIH	No	HSH	297/634
Sí	No	varicela	No	Heterosexual	170
Sí	Sí. MAP y ESPECIALISTA. Candidiasis oral/genital	colangitis	Sí	Mujer Heterosexual	9
No	Sí. MAP Candidiasis genital.	Sincope vasovagal	No	Mujer Heterosexual	105 (22 meses después)
Sí	Sí. MAP	Estomatitis herpética	Sí	HSH	127
Sí	Sí. MAP. Varicela VHC+. Ex-UDI	TVP	No	Heterosexual	1332

Tabla 8. Características de los Pacientes diagnosticados de infección por VIH en el servicio de Urgencias.

* Primera determinación de CD4/segunda determinación en seguimiento en consulta externa en caso de primoinfección.

El diagnóstico de infección por VIH no conocida fue más frecuente en los nacidos fuera de España, con una prevalencia estimada de 0,97% (IC95% 0,31-2,24), que entre los nacidos en nuestro país, 0,43% (IC95% 0,05-0,8). También el diagnóstico fue más frecuente en el grupo etario de entre los 36 y los 50 años con una prevalencia para este grupo de edad de 1,46 (IC95% 0,38-2,53), sin embargo en ninguna de estas dos variables, lugar de nacimiento y edad, las diferencias entre las distintas categorías fueron significativas ($p < 0,5$). Entre aquellos pacientes con antecedentes de hepatitis y tener o haber tenido tatuajes también la prevalencia de infección no diagnosticada por VIH fue más alta, 1,67% (IC95% $< 3,5$) y 1,67% (IC95% 0,04-3,3) respectivamente. De igual forma se obtuvieron prevalencias más altas que la prevalencia global entre aquellos que se habían realizado serología en los dos últimos años, 1,1% (IC95% 0,13-3,9), y entre los que habían visitado a su MAP en la última semana, 0,96% (IC95% 0,1-1,7); por el contrario entre aquellos que habían contactado con su MAP al menos una vez en los últimos 6 meses la prevalencia de infección fue menor que la prevalencia total, 0,32% (IC95% $< 0,7$). Tabla 5.

La *odds ratio* (OR) para diferentes factores asociados con infección no conocida por VIH en los pacientes que acudían al Servicio de Urgencias se muestran en la tabla 9. Ser hombre fue casi 5 veces más probable que se asociara con infección no conocida por VIH que ser mujer con un valor de "p" en el límite de la significación estadística. Lo mismo ocurre en el caso de no querer saber el resultado de la serología (OR > 23 , y "p" de 0,053) o con tener antecedentes personales de hepatitis (OR de 3,61), con valores muy cercanos a la significación). Tener antecedentes de tatuajes y que el paciente se presentara con signos o síntomas sugerentes de infección se asociaron significativamente a infección no diagnosticada por VIH.

En el estudio multivariante ser hombre se confirmó como factor asociado a tener infección por VIH, con una OR de 5,78 (IC95% 1,06-31,41). Tener síntomas o signos sugerentes de infección en el motivo de consulta con una OR de 8,14 (IC95%1,6-41,4), tener antecedentes de hepatitis y no desear conocer el resultado de la serología también se asociaron con tener infección no diagnosticada por VIH. Finalmente tener antecedentes de tatuajes siguió asociándose fuertemente con infección no diagnosticada por VIH con valores muy cercanos a la significación estadística. Por otro lado haber estado en contacto con atención primaria en los 6 meses previos a la obtención de serología pareció asociarse fuertemente con menos probabilidad de tener una serología positiva, con valores también muy cercanos a la significación estadística con una OR de 0,24 (IC95% 0,05-1,1).

Tabla 9. Factores de riesgo para vih no conocido entre los pacientes que acuden al Servicio de Urgencias.

	Odds Ratio(OR) [IC95%]	Valor de la P.	OR ajustado [IC95%]	Valor de la P.
Género:				
Hombre:	4,92 [0,97-47]	0,05	5,78 [1,06-31,41]	0,042
Mujer:	1,00			
Lugar de nacimiento:				
España:	1,00			
Latinoamérica:	1,90 [0,48-10,5]	0,38	NS	NS
Otros:	3,18 [0,37-12,4]	0,17		
Lugar de nacimiento:				
España:	1,00			
Todos los demás:	2,27 [0,65-7,8]	0,32	NS	NS
Edad en años:				
15-25	1,00			
26-35	1,20 [0,10-13]	0,88		
36-50	3,20 [0,39-27]	0,27	NS	NS
Nivel educativo:				
Estudios básicos:	1,00			
Estudios medios:	4,23 [0,47-38]	0,19	NS	NS
Estudios superiores:	3,75 [0,43-32]	0,23		
Motivo de consulta:				
Probable infección:	5,36 [1,2-32,2]	0,013	8,14 [1,6-41,4]	0,011
Otros:	1,00			
Antecedentes de:				
Transfusión:	0,71 [0,02-5,20]	0,99	NS	
Hepatitis:	3,61 [0,6-16,01]	0,08	5,53 [1,10-27,7]	0,037
Tatuajes:	4,07 [0,84-17,3]	0,04	3,96 [0,91-17,1]	0,066
Piercings:	1,38 [0,14-6,94]	0,65	NS	
Acupuntura:	1,70 [0,17-8,60]	0,37	NS	
No desea conocer el resultado de la serología:	23,29 [0,47-200]	0,053	151,5 [8,6-2632]	0,001
Serología previa en los 2 últimos años.	1,70 [0,22-8,71]	0,79	NS	NS
Visita Médico AP en la semana previa:	2,55 [0,6-12,3]	0,19	NS	NS
Visita Médico AP en los últimos 6 meses:	0,32 [0,05-1,4]	0,11	0,24 [0,05-1,1]	0,08

V. DISCUSIÓN

En la mayoría de los países industrializados la mitad de los pacientes con infección por VIH cuando acceden al sistema sanitario tienen infección tardía ($CD4+ < 350/mm^3$) y hasta un tercio presentan enfermedad avanzada ($CD4+ < 200/mm^3$) (22, 71). Además la presentación tardía está asociada con un exceso de riesgo de muerte (70) y un mayor coste (91, 149). Múltiples estudios americanos y europeos han establecido que la estrategia encaminada a aumentar el número de nuevos diagnósticos de infección por VIH, mediante la realización rutinaria del test, es coste-efectivo si la prevalencia de infección no diagnosticada es mayor del 0,1% (98, 99, 102).

Existen tres formas, en cualquier nivel asistencial y en los servicios de urgencia en particular, de afrontar el diagnóstico de infección por VIH. La primera de ellas sería la realización del test de VIH en pacientes que se presentan con enfermedades presumiblemente diagnósticas de SIDA; ésta ha sido tradicionalmente la que se ha venido haciendo en los servicios de Urgencia hospitalaria por la trascendencia que el resultado tenía para la decisión correcta sobre el tratamiento y el ingreso hospitalario. La segunda sería el test dirigido a los pacientes en los que el médico sospecha o sabe que pertenecen a colectivos con prácticas de riesgo, siendo una variante de ésta cuando el test se realiza a personas que se presentan con alguna condición clínica que se sepa o se presuma que está asociada a un exceso de riesgo para la infección por VIH (indicadores de infección). Esta variante es la actualmente propuesta por el centro europeo para la prevención y control de enfermedades desde 2012 (ECDC) (120). Y por último la opción propuesta desde EE.UU y los CDC desde 2006 de realizar el test de forma rutinaria a toda la población atendida ("screening") en cualquier nivel asistencial. Esta propuesta es finalmente aceptada y recomendada por el principal organismo en prevención y salud pública norteamericano (USPSTF) en 2103.

Este organismo recomienda además realizar un estudio piloto mediante el test rutinario en todos aquellos lugares asistenciales donde se desconozca la prevalencia de infección oculta de VIH con el fin de establecer la necesidad de instaurar un programa permanente de cribado salvo en aquellos casos en los que el estudio piloto no encuentre ningún paciente positivo después de cribar aproximadamente 4000 pacientes (110).

Muchos estudios se han focalizado en centros de atención urgente por la facilidad y la frecuencia con la que se visitan estos servicios incluso para patologías que podrían ser atendidas en otro nivel asistencial. Para algunos colectivos tras los recortes en sanidad de los últimos años por la crisis pueden ser estos servicios la única puerta de entrada al sistema nacional de sanidad.

Numerosos estudios, mayoritariamente llevados a cabo en EE.UU (133, 134, 136), Francia (142, 146) y Reino Unido(143, 150), han evaluado la viabilidad de llevar a cabo la realización rutinaria de la serología del VIH en los servicios de urgencia demostrando que la prevalencia de infección oculta se encontraba por encima del 0,1% que marca la coste efectividad de tal medida. Los resultados podrían ser diferentes en España donde no hay estudios de prevalencia de infección no diagnosticada en los Servicios de Urgencias. Nos pareció que la mejor forma de conocerla en nuestra urgencia era seguir las recomendaciones del USPSTF anteriormente citadas mediante el cribado rutinario expuesto en el anterior apartado de métodos (151). Hay que decir que en el momento de la realización de este trabajo aún no había recomendaciones sobre la expansión de la realización de la prueba del VIH en los distintos niveles asistenciales y en particular en los servicios de urgencia por parte del ministerio de sanidad español.

En nuestro estudio hemos encontrado una alta prevalencia de infección por VIH no conocida entre la población con edades compendiadas entre 15 y 75 años que acudían al servicio de urgencias de nuestro hospital (152, 153). Esta prevalencia de 0,6 % (IC95% 0,23-0,96) es algo mayor que la prevalencia global de infección por VIH que encontró una seroencuesta en España (excepto Cataluña) en 1996 (0,43%, IC95% 0,15-1,07%) (154) o de la prevalencia estimada por las autoridades sanitarias españolas y UNISIDA en las última década que la sitúa en el 0,4% (66).

Nuestro resultado es también algo más elevado que el encontrado por Santiago Moreno y colaboradores que hallaron una prevalencia en Madrid de infección de VIH no diagnosticada, entre población que acudía a atención primaria a hacerse analítica y a los que se realizó serología de manera sistemática ("screening" universal), de 0,35% (IC 95% 0,13-0,57). Así mismo, Menacho y colaboradores, también en el ámbito de atención primaria y en la ciudad de Barcelona, encuentran utilizando la misma estrategia de cribado, una prevalencia de infección oculta muy parecida de 0,3% (IC 95% 0,01-1,82) si bien hay que tener en cuenta en este estudio el escaso número de pacientes que se reclutaron lo que puede limitar el significado del resultado (155).

Lógicamente la prevalencia de infección por VIH entre pacientes que acuden a urgencias buscando atención sanitaria, independientemente del motivo, y en los que está justificada la extracción de muestra de sangre para analítica (condiciones para la obtención de serología en nuestro estudio) debe ser superior a la de la población general por cuanto es una población con otras características y condiciones socio-sanitarias. Incluso el perfil clínico es probablemente distinto y mayor en gravedad al de la población que acude a otros niveles asistenciales en busca de atención sanitaria, como, por ejemplo, en atención primaria.

En este sentido, Pérez-Elías y Colaboradores, en un estudio posterior al nuestro (156), realizaron la serología para VIH de manera rutinaria y compararon prevalencia de infección oculta de VIH en distintos niveles asistenciales encontrando diferencia significativa entre dicha prevalencia en atención primaria y en un servicio de urgencias hospitalario de Madrid: 0,26% versus 0,97% ($p=0,002$) siendo esta última más parecida a la que nosotros mismos hemos hallado en nuestro estudio.

En cuanto a trabajos realizados en Europa, en concreto en la región de Paris, hay diferencias de prevalencia según las diferentes zonas de salud, hospital de referencia y características de la población atendida. De este modo, D'almeida (146) encuentra una prevalencia de 0,14% (IC 95% 0,08-0,22) entre población de 18-64 años y por tanto en el límite de la coste-efectividad, si bien esto podría suponer, de generalizarse a todo el territorio francés, 56.000 infecciones por VIH no diagnosticadas (157). Una prevalencia superior y más parecida a la nuestra encuentra Casalino (142) también en el área de Paris en servicios de urgencia entre población de 18-70 años con resultado de 0,55 (IC 95% 0,46-0,79).

De igual manera otros trabajos realizados en servicios de urgencia de Reino Unido, donde se establece el "screening" universal si la prevalencia de infección oculta es mayor de 0,2%, han obtenido prevalencias de 0,48 (IC 95% 0,27-0,69) por Philips y col.(144), 0,32 (IC 95% 0,18-0,51) por Rymant (116) o de 0,28 por Bath (158) en el área de Londres.

En nuestro estudio sólo 21 pacientes (1,2%) rechazaron la propuesta de realización de la serología. Sin embargo el porcentaje de pacientes a los que se propuso la realización del test fue modesto. De los 26.491 pacientes que cumplían los criterios para la realización del test sólo se ofreció a 1.722, lo que supuso un 6,5% del total.

En Europa se han publicado porcentajes similares en Servicios de Urgencias como en el caso del estudio de Casalino y col. (142) en Francia (6,2%) o en centros de admisión urgente en Reino Unido donde Ellis S. y col. (159) consiguen también una cifra modesta aunque algo más elevada (12,7%). Igualmente en España Menacho (155) en el ámbito de atención primaria en aquellos pacientes a los que se aplica la estrategia de la realización rutinaria del test consigue ofrecérselo a tan sólo el 5,2% de los pacientes.

El porcentaje de test ofrecidos en los distintos estudios publicados de "screening" de infección por VIH no conocida en los servicios de urgencia sugiere que el porcentaje de test ofrecidos, aceptados y finalmente realizados varía según el diseño del estudio(140). De manera que las cifras son distintas dependiendo de si hay o no personal sanitario específico, y añadido al personal que atiende las urgencias de forma habitual, responsable de la realización del cribado sistemático de infección por VIH (160).

Así mismo el porcentaje puede variar dependiendo de la estrategia adoptada para la captación de pacientes para el estudio. Es decir si se utiliza una estrategia opt-in, en sus siglas en inglés, que requiera de consentimiento escrito por separado y consejo sanitario asociado al mismo o si se utiliza la estrategia opt-out, en la que el paciente es informado de que se le va a realizar la prueba salvo que explícitamente diga que no, encuadrando esta práctica en el consentimiento que otorga el paciente de manera implícita cuando acude a un servicio de urgencias para ser atendido.

Esta última es la estrategia recomendada por los CDC de EE.UU desde 2006 en aras a conseguir facilitar la realización del test del VIH y disminuir la carga de enfermedad oculta por VIH sobre todo en los servicios de urgencia que siempre tienden a la saturación y donde el tiempo requerido para los consentimientos informados puede ser disuasorio para la realización de cualquier "screening" por parte del personal sanitario encargado.

En otras palabras, el personal asistencial puede percibir la realización de un "screening" o cualquier otra actividad de prevención y salud pública como una barrera para la atención del paciente con enfermedades agudas (103).

Como se muestra en la tabla 10, modificada de Casalino y Haukoos (141, 142), el porcentaje de "screening" realizado a los pacientes publicado en los distintos trabajos depende de si hay personal sanitario específico destinado a llevar a cabo el estudio o no. Consiguiendo, si lo hay, un porcentaje del 17,4%, o, si no lo hay, y lo lleva a cabo el personal sanitario habitual, el porcentaje disminuye al 5,6% ($p < 0,001$). Así mismo, dependiendo de la estrategia utilizada, con consentimiento informado escrito y por separado (opt-in) o sin él (opt-out), se obtiene un porcentaje de "screening" del 7,52% versus 27,8% respectivamente ($p < 0,001$).

En esta comparativa se analizan distintos trabajos de diferentes países europeos y de EE.UU. Las diferencias en sus distintos sistemas sanitarios no parecen influir en el porcentaje de cribado universal de VIH en los servicios de urgencia.

Se debería hacer notar que tasas similares de realización del test de manera rutinaria no implican tasas similares de oferta a los pacientes ni de aceptación por su parte.

Tabla 10. Sumario de estudios de detección de infección oculta por VIH mediante la realización de test rutinario en distintos servicios de urgencias.

Primer autor o fuente	Año de publicación	Personal extra	Consentimiento	Nº elegibles	Nº testados	% testados	Prevalencia Infección VIH no dcada
MMWR NY	2007	No	Opt-in	72.948	1.288	1,8	1,5
MMWR La	2007	No	Opt-in	47.736	1.700	3,6	0,8
MMWR OAK	2007	Sí	Opt-in	66.731	6.368	9,5	1,0
Brown	2007	Sí	Opt-out	13.240	2.486	18,8	0,4
Lyss	2007	Sí	Opt-in	4.849	2.824	58,2	1,2
Silva	2007	Sí	Opt-in	3.030	1.428	47,1	0,6
Walenski	2008	Sí	Opt-in	2.356	854	36,2	0,6
White	2009	No	Opt-in	118.324	7.923	6,7	0,7
Haukoos	2010	No	Opt-out	28.043	6.933	24,7	0,2
Torres (F)	2011	No	Opt-in	52.542	3.623	6,9	0,9
Torres (C)	2011	Sí	Opt-in	27.913	1.300	4,7	0,8
White	2011	Sí	Opt-in	23.236	4.053	17,4	0,2
White	2011	Sí	Opt-out	26.757	4.679	17,4	0,4
sattin	2011	Sí	Opt-out	13.035	8.504	65,2	0,4
D'Almeida	2012	Sí	Opt-in	78.411	12.754	16,3	0,1
Casalino	2012	No	Opt-in	183.957	7.215	3,9	0,6
Resultados combinados de los Estudios:							
Sin personal extra y Opt-in		No	Opt-in	475.507	21.749	4,7	
Con personal extra y Opt-in		Sí	Opt-in	206.526	29.581	14,3	
Sin personal extra y Opt-out		No	Opt-out	28.043	6.933	24,7	
Con personal extra y Opt-out		Sí	Opt-out	53.032	15.669	29,5	

Si comparamos nuestros datos con otros trabajos bajo las mismas condiciones, es decir, sin personal extra y con consentimiento informado escrito, vemos que White y col. en 2009 (134) consiguen ofrecer el test al 38% de la población elegible pero sólo consigue realizarlo al 7%; igualmente Haukoos en sendos trabajos del 2012 y 2013 aún ofreciéndoselo al 97% y 67% respectivamente sólo consigue realizarlo en el 6% de los pacientes en el primero y en el 12% en el segundo.(140, 161). De forma similar Casalino en los servicios de urgencia de París, finalmente consigue realizar el test al 3,9% de los pacientes elegibles aunque se lo ofrece al 6,2%, inferior a la cifra conseguida por nosotros.

Dado el escaso porcentaje de pacientes a los que finalmente se les realiza el test cuando se utiliza la estrategia "opt-in" y la resistencia que podría suponer por parte de algunos servicios de urgencia el implantar la estrategia contraria, por dudas legales por ejemplo, se ha propuesto por algunos autores una solución intermedia que pasaría por la realización de un consentimiento informado muy resumido en el momento del triaje proporcionado por la enfermera sin necesidad de la intervención de un facultativo en este proceso. Esta estrategia llevada a cabo en algunos centros americanos ha permitido aumentar la oferta del test hasta un 47,7% de los pacientes (134).

En nuestro caso, el estudio se realizó no sólo sin personal adicional al habitual que trabajaba en el servicio de urgencias si no que sólo se implicó a un pequeño número del mismo. Es posible que con mayor participación de más personal el número de test ofrecidos hubiese sido mayor pero también la forma en la que se llevó a cabo es probable que mimetice mejor las condiciones reales de trabajo cotidiano en un servicio de urgencias.

Por otro lado, por motivos legales, el estudio tuvo que hacerse con consentimiento informado (opt-in) escrito al ser una condición legal para que fuera aprobado por el CEIC (Comité ético de investigación clínica) del hospital.

La ausencia de la necesidad de consentimiento informado escrito habría contribuido a una mayor proporción de test realizados y en menos tiempo. Bajo estas condiciones, con el propio personal del servicio y realizando "screening" rutinario como parte de la cartera de servicios ofrecida por Urgencias, con una hoja informativa y consentimiento verbal consigue Rayment en 2013 en R.U ofrecer el test al 14% de los pacientes (143), algo más del doble de lo conseguido por nosotros.

Las barreras asociadas a la realización del test de VIH en urgencias de manera universal: tiempo invertido en el mismo, la percepción de ser un problema excepcional tanto por parte de algunos profesionales sanitarios como de algunos pacientes, la ausencia de entrenamiento o la necesidad de consentimiento informado, etc, ha hecho que en algunos países de Europa desde 2011 y en España desde 2014 se haya propuesto la realización del test sólo a los pacientes que presenten algún indicador de infección por VIH (112, 125), lo que puede hacer disminuir el número de test a realizar y por tanto aumentar la proporción de infección oculta de VIH entre los pacientes a los que se realiza el test, aumentando la eficiencia de la prueba. Sin embargo esta medida lleva emparejada la pérdida de un importante porcentaje de nuevos casos de infección oculta que quedarían sin diagnosticar.

En nuestra serie, en concreto, tres pacientes (30%) habrían quedado sin diagnosticar a su paso por la urgencia puesto que no cumplían las condiciones para la realización del test según las recomendaciones de realizar el test si se presentan alguno de los indicadores publicados. (tabla 3)

Por otro lado, incluso en estudios donde no se ha utilizado consentimiento escrito (opt-out) y con personal de refuerzo para la realización del test de VIH como en el caso de David Philips en Reino Unido (144), aun teniendo una tasa de aceptación muy alta del 84%, ésta es menor que la conseguida por nosotros.

Nuestros resultados muestran gran aceptación y disponibilidad de los pacientes en participar en el "screening" de VIH mediante la realización de la serología en el Servicio de Urgencias.

Además, tanto la tasa de aceptación como la de reclutamiento posterior son importantes por cuanto fueron las cifras del 79% y el 75% respectivamente las condiciones, junto a la prevalencia de infección de al menos el 0,1%, que se señalaron por Yazdanpanah en su trabajo sobre coste-efectividad del "screening" (102).

En nuestro estudio aunque se propuso el test a un número relativamente bajo de pacientes, la tasa de aceptación entre aquellos a los que se propuso fue muy alta (99,2%) y superior a la de otros trabajos similares (84% en Servicio de Urgencias del sur de Londres por el grupo de D. Phillips y col.)(144) y el porcentaje de test realizados entre los que aceptaron finalmente también lo fue (99,1%) lo que hace que hayamos obtenido un porcentaje similar o superior a otros estudios que si bien consiguen ofrecérselo a mayor número de los pacientes elegibles, la aceptación del test resulta menor y el porcentaje final de población que es cribada es comparativamente más bajo (142, 143)

El éxito del reclutamiento para el seguimiento posterior en la consulta de Infecciosas es un dato importante en esta clase de estudios como el nuestro, se podría decir incluso que el objetivo principal de cualquier "screening", y la forma de medir su éxito, no es tanto el número de pacientes detectados, sino cuántos de estos pacientes son reclutados para su seguimiento en consulta. Así pudimos comprobar que de los diez pacientes, ocho siguieron de forma inicial bajo control en consultas. Los dos restantes, a pesar de los intentos reiterados por nosotros y por el servicio de infecciosas para su estudio inicial y tratamiento, no fueron reclutados. Más de dos años después de terminado el estudio estos dos pacientes serían diagnosticados de SIDA en nuestro Servicio de Urgencias e ingresados en planta.

El porcentaje de reclutamiento encontrado para seguimiento inicial (80%) en las consultas externas tras el diagnóstico es comparable al descrito en otros estudios (136) y se sitúa en el rango más alto que consiguen en la mayoría de los estudios americanos en los servicios de urgencias donde el porcentaje medio es del 76% (IC95%, 66%-84%),(162) y superior también al porcentaje de reclutamiento de 67% (IC95%, 54%-70%) cuando se trata de estudios de "screening" de VIH en otros centros no urgentes en EE.UU (163).

También es superior al encontrado en el estudio de d'Almeida en París (66,7%) (146) y ligeramente inferior al conseguido por Casalino (142) en los servicios de urgencias también en Paris (87%).

Resulta llamativo el porcentaje hallado en muchos de estos estudios, incluido el nuestro, porque aún siendo porcentajes elevados serían, a priori, esperables más altos toda vez que el cuidado del paciente infectado por VIH está cubierto en su totalidad por los sistemas nacionales de salud, al menos en Europa.

No sólo es importante el reclutamiento si no el inicio del tratamiento, objetivo último de los programas de diagnóstico activo de infección oculta por VIH. Según los datos de la encuesta hospitalaria de enfermos HIV/sida en España, la proporción de pacientes con TAR, ha aumentado paulatinamente desde el 77,8% en el año 2000 hasta el 92,3% en el 2014 (164).

En nuestra serie de pacientes recién diagnosticados, al 100% de los pacientes reclutados se les inició TAR con una correcta adherencia al mismo. Posteriormente también los dos pacientes que no se reclutaron en un principio lo están actualmente, si bien se ha perdido en el seguimiento uno de los pacientes iniciales.

Distintas agencias internacionales han recalcado lo importante que es la realización del test del VIH a la población adulta, al menos una vez, independientemente de la percepción del riesgo de padecer la infección. En este sentido es de destacar que en nuestra serie el 63,76% de los pacientes a los que se les preguntó explícitamente negaran haberse realizado la serología al VIH previamente a nuestro estudio. Porcentaje superior al que se describe en otro estudio español que lo sitúa en el 47%, con un porcentaje mayor en mujeres (60%) (165) lo que no ocurre en el nuestro donde el porcentaje de los que se realizan el test por primera vez es similar en ambos sexos. Por otro lado el porcentaje de pacientes con serología previa entre los que resultaron positivos en nuestro estudio fue del 43%, inferior a otros estudios como el d'Almeida en que este porcentaje llega a ser del 66,7% (146).

Se ha señalado que la escasa percepción de riesgo es la principal barrera para realizarse el test. De hecho, en un estudio español reciente se recoge que más de la mitad de las personas que no se habían realizado el test previamente adujeron tener la percepción de tener bajo riesgo para adquirir la infección (166). Si esta es la razón del porcentaje tan escaso de serología previa en nuestro estudio es algo que no podemos determinar.

La juventud y el bajo nivel educativo son otros dos factores que se han relacionado con menor tendencia a realizarse la serología previa. En nuestra serie, con una edad media superior a otros estudios similares y con la pertenencia a un distrito de alto nivel adquisitivo y educativo, es posible que estos factores tengan menos importancia en el relativo bajo porcentaje de pacientes con serología previa.

Como era de esperar, el porcentaje de ingresos fue mayor entre los pacientes que resultaron positivos, un 40%, si lo comparamos con el porcentaje de ingresos habitual entre todos los pacientes que acuden a urgencias que se sitúa ente el 10%-11% diario. De nuevo, esta diferencia se explica porque la población que elegimos para proponerles el test era aquella a la que se le iba a realizar analítica por su motivo de consulta y por tanto representa una población a priori más enferma que el conjunto de la población atendida en urgencias.

Se podría argumentar que la infección por VIH podría haberse detectado en aquellos pacientes que ingresaron durante su hospitalización en planta sin la necesidad del test realizado en el servicio de urgencias, sin embargo, la detección de la infección por VIH no tiene sólo sentido entre los pacientes dados de alta del servicio de urgencias a domicilio para su posterior estudio en la consulta externa de infecciosas, si no que igualmente puede resultar importante el resultado positivo de la serología entre los que no son dados de alta a domicilio si no que ingresan en planta por cuanto el resultado puede contribuir a explicar los síntomas y el motivo de ingreso iniciando de manera temprana la correcta orientación clínica del paciente (167).

Por otro lado un estudio americano encontró que los pacientes infectados que fueron hospitalizados después de un test rutinario en urgencia tenían una estancia de ingreso menos prolongada (media de 6 días) y menos morbilidad que aquellos a los que se les realizaba la serología durante su estancia en planta (media de 13 días) (168).

Más difícil es confiar que durante el ingreso se realice un test de VIH a los pacientes según prácticas de riesgo para la infección por VIH porque hasta el 65% de los pacientes que ingresan y son diagnosticados durante el ingreso, según un estudio americano, no declararon ningún comportamiento de riesgo para tal infección (169).

En nuestro caso, una de las pacientes ingresadas en la planta de digestivo por infección de vía biliar fue trasladada a infecciosas en 24 horas por el resultado de la serología obtenida en urgencias debido al "screening" y no motivada porque se sospechara que la afectación que presentaba la paciente fuera una complicación de la infección por VIH. La orientación clínica y el diagnóstico fueron rápidamente reconducidos.

En otros dos de los casos ingresados, meningitis linfocitaria y neumonía neumocócica, queremos creer que el diagnóstico de infección por VIH ayudó a orientar y mejorar el manejo de los pacientes.

En cualquier caso, aún siguiendo el razonamiento de algunos autores por el cual a los pacientes ingresados se les hubiese realizado el test de VIH en urgencias con fines diagnósticos independientemente de la existencia de un programa de cribado sistemático, es decir por sospecha de enfermedad directamente relacionada con el VIH, y quizá, por tanto, no deberían ser tenidos en cuenta para el cálculo de la prevalencia de infección por VIH no conocida, la prevalencia que hubiésemos hallado en nuestro estudio quedaría por encima del límite de 0,1% fijado como coste-efectivo: 0,36 % (IC95%, 0,13-0,77).

La infección aguda por VIH puede ser más común de lo que se sospecha habitualmente en los servicios de urgencia. Modelos matemáticos y estudios de "screening" mediante técnicas de detección de RNA-VIH indican que las infecciones agudas de VIH generalmente son entre el 5-20% de todos los nuevos diagnósticos de VIH (170). En programas de cribado en servicios de urgencia se ha descrito incluso en uno de cada cuatro diagnósticos nuevos de infección por VIH (171).

La trascendencia de detectar las primo-infecciones cuanto antes es debida a que las infecciones agudas por VIH son responsables de entre el 7 y el 50% de las transmisiones y subsecuentes infecciones. Su detección, en cambio, es a menudo notoriamente difícil debido a su sintomatología inespecífica que puede requerir en ocasiones un alto índice de sospecha.

En nuestro estudio, tres de los diez pacientes diagnosticados presentaron primo-infección por VIH según el servicio de infecciosas (casos 1, 4 y 5). Un porcentaje inferior al nuestro encuentra un estudio americano de prevalencia de infección por VIH no diagnosticada en urgencias (172) que con una prevalencia de infección de 0,9%, en el 7% de los casos correspondieron con infección aguda por VIH. Otro estudio también americano, en un centro de atención urgente, encontró que entre los pacientes con síntomas sugerentes de viriasis indeterminada la prevalencia de VIH fue del 2,2% y en el 44,5% de los casos diagnosticados resultó ser infección aguda por VIH (173). En consonancia con lo descrito en la literatura de que aproximadamente el 1% de las mononucleosis con anticuerpos heterófilos negativos corresponden a infecciones agudas por VIH (174), en nuestra serie uno de los diez pacientes (10%) se presentó con un cuadro similar a la mononucleosis.

Se estima que la prevalencia de infección por VIH entre los pacientes que se presentan con síndrome mononucleósico es mayor del 0,1% (175) motivo por el que se considera indicador de infección por VIH y está incluido en las recomendaciones europeas de cribado sistemático a quien lo presente. (tabla3) (118). Desafortunadamente la infección aguda por VIH sigue sin tenerse en cuenta como diagnóstico en los servicios de urgencia y atención primaria. El paciente de nuestra serie al que me he referido (caso 5) había estado tanto en atención primaria la semana previa como en el servicio de urgencias en los últimos 15 días sin que se le diagnosticara de infección por VIH.

Otro de nuestros pacientes (caso 9) se presentó con cuadro sugerente de viriasis aguda con faringitis y enantema vesicular y diagnosticado de probable gingivostomatitis herpética y había estado en atención primaria por esta sintomatología en los 20 días previos al diagnóstico de infección por VIH al menos en dos ocasiones sin que se le hubiese realizado serología para VIH. Dada la frecuente asociación de los cuadros clínicos sugerentes de viriasis aguda y de la estomatitis herpética con la infección por el VIH, éste sería otro de los diagnósticos que podrían haberse realizado con anterioridad.

En este mismo sentido es de señalar que sólo dos pacientes de los diez no habían tenido ningún contacto con otro nivel asistencial en ningún momento en los últimos 6 meses y por lo tanto se pueden considerar que los contactos previos con el sistema de salud en los ocho pacientes restantes fueron oportunidades perdidas de diagnosticar infección por VIH.

Este dato es más llamativo si tenemos en cuenta que a tres pacientes de los ocho que sí habían tenido contacto con atención primaria en los meses previos se les había valorado en dicho nivel asistencial por enfermedades claramente asociadas a infección por VIH: candidiasis oral en un varón (caso 3), candidiasis oral y vaginal en una mujer (caso 7) y por varicela y serología positiva a VHC en el último (caso 10). Oportunidades perdidas de diagnóstico previo se han constatado en otros estudios españoles tanto en atención primaria por el grupo de Santiago Moreno (139) como en distintos niveles asistenciales incluida la urgencia donde Pérez-Elías encuentra que hasta en un tercio de los pacientes era patente que el diagnóstico de infección por VIH se podría haber realizado previamente (176).

En este mismo estudio los autores encuentran que entre sus pacientes era más frecuente haberse realizado serología previa al VIH en aquellos que resultaron positivos, y además estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

También nosotros encontramos que la prevalencia de infección por VIH fue elevada entre los que se habían realizado la serología para el VIH en los dos últimos años: 1,1 (IC95%0,13-3,9). Haberse realizado serología en los dos últimos años era 1,7 veces más frecuente entre los que tuvieron serología positiva en urgencias pero sin significación estadística. Tabla 9.

La prevalencia de infección también fue mayor en nuestro estudio entre los pacientes que habían estado en atención primaria la semana previa al diagnóstico en comparación con la prevalencia global del estudio, 0,96 frente a 0,6.

De esta manera fue, más de dos veces y media, más frecuente el diagnóstico de VIH si se había estado en el médico de cabecera la semana anterior, algo lógico si pensamos que muchos de estos pacientes tenían sintomatología aguda o subaguda que les hizo consultar con su médico de atención primaria en un estado inicial del cuadro clínico pero que la persistencia de la misma es probable que les hiciera plantearse acudir al servicio de urgencias. En muchos de estos casos, además, la sintomatología estaba relacionada con la propia infección por VIH. No hubo, sin embargo significación estadística en esta asociación.

En sentido contrario, los pacientes que habían estado en contacto con atención primaria durante los últimos 6-7 meses tuvieron una prevalencia menor de infección por VIH en comparada con la global: 0,31(IC<0,66) y parecía estar fuertemente asociada esta condición con menor frecuencia de infección por VIH estando muy cercana a la significación estadística. tabla 9.

Esto de confirmarse podría tener que ver con que el mantener contacto con el médico de cabecera puede hacer que se diagnostiquen antes infecciones por VIH porque sean sintomáticas o porque se realice serología por otros motivos epidemiológicos en atención primaria y por tanto ya no sean susceptibles de ser diagnosticadas en otro nivel asistencial en comparación con los que no acuden a su médico y por tanto no han dado esa oportunidad de ser diagnosticados antes de su llegada al servicio de urgencias hospitalario.

En nuestra serie encontramos que ciertos grupos de pacientes presentaron una mayor prevalencia de infección por VIH. Estos grupos fueron: los hombres, las personas con edades comprendidas entre los 36 y los 50 años, los nacidos fuera de España, los que se presentaron con signos y/o síntomas sugerentes de infección aguda, los que no estaban interesados en saber su resultado, los que habían visitado a su médico recientemente y aquellos que se habían realizado serología previa en los dos últimos años. En todos estos grupos el límite inferior del IC95% fue mayor del 0,1 que, como he dicho más arriba, fija el límite de prevalencia más bajo; de manera que a partir de esa cifra se supone sería coste-efectivo un supuesto "screening" en poblaciones con una prevalencia igual o mayor a esa cifra. Tabla 5.

Es interesante que al comparar nuestra muestra de pacientes positivos con los nuevos diagnósticos a nivel nacional de 2012 el porcentaje de positivos en hombres heterosexuales en nuestra muestra sea del 50% frente al 30% y el porcentaje de extranjeros en nuestro caso también es mayor con un 50% frente al 35%. (tabla 6).

Podría especularse que la capacidad de detección en los servicios de urgencia de infección oculta entre población heterosexual es más elevada porque precisamente este colectivo es menos proclive a tener conciencia de riesgo y por tanto es menos probable que se hayan realizado serología previa, al contrario que la población homosexual que está más acostumbrada a realizarse el test y tiene más conciencia de poder usar todos aquellos recursos que en la comunidad existen orientados al diagnóstico precoz en este colectivo.

De la misma manera el porcentaje de extranjeros en nuestra serie puede que sea mayor por la misma razón, es probable que este colectivo tenga asumido que es más fácil, más rápido y sobretodo menos problemático desde el punto de vista burocrático la asistencia en urgencias (no es necesario el aportar documentación ni filiación a la seguridad social) que la utilización de cualquier otro nivel asistencia.

Con respecto a la edad media de los pacientes con infección por VIH detectados en nuestro estudio, ésta, 39,3 resultó menor que la edad media de los pacientes registrada en la encuesta hospitalaria en 2014 (164), con 45,9 años. Otro dato llamativamente distinto con nuestra serie es el porcentaje de pacientes con un país de origen distinto, un 15,6%, que si bien ha crecido desde el 4,1% en 2001, dista mucho del porcentaje en nuestra serie que llega al 50%. Hay que tener en cuenta al analizar estas diferencias que en realidad la encuesta hospitalaria se realiza sobre todos los pacientes ya diagnosticados que están siendo atendidos en un momento determinado y no a los nuevos diagnósticos como ocurre en nuestro estudio. Si comparamos el porcentaje de extranjeros en nuestro estudio con el de los nuevos diagnósticos a nivel nacional en 2012, en cambio, las cifras se asemejan, lógicamente, más que al compararlo con la encuesta hospitalaria. Tabla 6.

Ser hombre, presentar signos y/o síntomas sugerentes de infección aguda en el momento de acudir a urgencias y tener o haber tenido tatuajes se asoció significativamente a infección no conocida por VIH en el estudio bivariante, así mismo tener antecedentes de hepatitis y no estar interesado en saber el resultado de la serología se asociaron fuertemente también pero sin llegar a la significación estadística.

Analizando la OR ajustada siguieron estando asociadas significativamente con infección por VIH el ser hombre, el presentarse con una probable infección aguda, el no estar interesado en conocer el resultado de la serología así como tener antecedentes de hepatitis, quedando fuertemente asociados, sin llegar a la significación, tener o haber tenido tatuajes y no haber estado en contacto con el médico de atención primaria alguna vez en los últimos 6 meses. Tabla 9.

Algunos de estos hallazgos son comunes a otros estudios en urgencias. La prevalencia entre hombres es muy alta en todos y se asocia de manera significativa con tener infección por VIH no conocida tanto en estudios americanos como europeos, en consonancia con las características ya conocidas de la epidemia global por VIH.(136, 142, 172, 177). En los estudios realizados en España de características similares, en atención primaria también el diagnóstico fue más frecuente en hombres aunque sin significación estadística (139) y en otro sí hubo asociación estadísticamente significativa contemplando distintos niveles asistenciales incluida la Urgencia (176). También encontramos que la prevalencia de infección fue más del doble en los nacidos fuera de España en comparación con los nacionales pero no hubo asociación estadísticamente significativa con el lugar de nacimiento.

De nuevo el grupo de Santiago Moreno en atención primaria encontró que la prevalencia entre los nacidos fuera de España era también el doble sin encontrar asociación estadísticamente significativa, aunque el estudio de Pérez-Elías sí encontró que la prevalencia entre latinoamericanos era el triple que entre españoles y estas diferencias sí resultaron estadísticamente significativas (176).

No sorprende la asociación con antecedentes de hepatitis y tener tatuajes, ya que son ejemplos de mecanismos de transmisión comunes o modos de transmisión conocidos para la infección por VIH y que han servido en las estrategias previas, y distintas al cribado universal, de diagnóstico dirigido por factores de riesgo para encontrar nuevos casos de infección.

Algo parecido ocurriría con la asociación encontrada con presentarse en urgencias con signos y/o síntomas de infección aguda. Siendo hasta 8 veces más frecuente el diagnóstico entre los pacientes que cumplen ese criterio. De nuevo es factible que esté relacionado con los porcentajes elevados de infección por VIH entre los pacientes que padecen síntomas inespecíficos de viriasis, la elevada frecuencia con la que es debido a infección aguda por el propio VIH así como el número elevado de motivos de consulta que por este motivo se valoran en los Servicios de Urgencias.

No es de extrañar que en la estrategia de diagnóstico dirigido por indicadores, muchos de estos, se hayan obtenido de un amplio número de infecciones entre las que la prevalencia de VIH se sabe o se presupone que es al menos del 0,1%. La variable elegida en nuestro estudio y su resultado significativo de asociación no deja de ser sea una manera de subrayar lo acertado de esta estrategia de cribado.

Algo más sorprendente puede resultar la asociación encontrada entre no querer saber el resultado de la serología y la infección por VIH no diagnosticada. El no querer afrontar las consecuencias psicosociales del diagnóstico ha sido una causa señalada para no querer hacerse la serología y es posible que eso haya llevado a que algunos individuos que sospechen que puedan estar infectados no quieran conocer el resultado como han señalado algunos autores (178, 179).

Aunque la estrategia de utilizar un "screening" rutinario supone una buena manera de conocer la frecuencia con la que la infección oculta por VIH se puede dar y establecer si está por encima del 0,1% que marca la recomendación de establecer un programa de cribado sistemático, no es menos cierto que supone su implementación un importante esfuerzo en términos de tiempo y número de pacientes a los que hay que realizar la serología.

Varios autores han intentado sustituir el cribado rutinario por uno dirigido teniendo en cuenta datos socio-demográficos, clínicos y de factores de riesgo para la infección por VIH con la intención de realizar menos serologías y aumentar la proporción de pruebas positivas teniendo en cuenta las características halladas en sus pacientes durante una fase previa mediante la realización de un "screening" rutinario (180). Esta estrategia es similar a la propuesta desde organismos sanitarios europeos cuando proponen sólo realizar la serología en urgencias cuando se cumplen ciertos indicadores en un intento de acotar el número de pacientes a los que hay que realizar la serología ahorrando tiempo y costes.

En contra de esta opinión están aquellos que afirman que esta estrategia dirigida perdería casos. Sin embargo, en un estudio aleatorizado realizado en 2013 comparando ambas estrategias en un servicio de urgencias no consiguió demostrar que una consiguiera más diagnósticos ni fuera más barata que la otra (148).

A este respecto habría que señalar que si en nuestro trabajo sólo se hubiesen realizado la serología a quien cumpliera alguno de los indicadores arriba señalados, al menos tres pacientes no hubiesen sido diagnosticados por su motivo de consulta en urgencias, si bien es cierto que, repasando su historial clínico y sus revisiones de atención primaria, al menos dos de ellos podían haber sido diagnosticados previamente por sus antecedentes por haber presentado en el pasado alguno de los indicadores que recomiendan el cribado de infección por VIH, en concreto un episodio de candidiasis en la paciente número 8 y por tener una serología positiva a VHC el paciente número 10.

Nosotros no obtuvimos diagnósticos de infección por VIH en pacientes mayores de 50 años. Aunque la prevalencia de infección no diagnosticada previamente fue mayor en el grupo etario de 36 a 50 años, en concreto fue más de dos veces y media más frecuente el diagnóstico en esta edad que en la del grupo de 26 a 35 y más de tres veces si lo comparamos con el grupo de menores de 26 años, estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas. También este grupo de edad es en el que hay mayor número de nuevos diagnósticos acumulados a nivel nacional en 2012, siendo también escaso el número de diagnósticos en mayores de 50 años con apenas un 12%. Tabla 6.

El menor número de nuevos diagnósticos en edades más avanzadas es una constante en la mayoría de los estudios y estadísticas de países de nuestro entorno, de ahí que, por ejemplo, en las recomendaciones americanas la prueba rutinaria para VIH se recomiende a menores de 65 años y en España se recomiende hasta los 59 años.

En nuestro caso sólo realizando el test a los pacientes con 50 o menos años habríamos obtenido el mismo número de diagnósticos con un 36,5% menos de test realizados, lo que también tiene que ver probablemente con que la edad media de los pacientes que acuden a urgencias de nuestra área de salud es alta.

Aunque no se puede concluir con estos resultados que debiéramos realizar el test sólo a los menores de 51 años sí que parece lógico apuntar que de realizar "screening" rutinario en los Servicios de Urgencia, éste no tendría probablemente que tener como objetivo los grupos etarios de mayores de 65 años e incluso algunos autores han apuntado que debido a la edad media elevada de los pacientes que utilizan con más frecuencia los servicios de urgencia, el "screening" universal en este nivel asistencial podría no ser un objetivo realista (159).

Resulta interesante señalar que también podríamos fijarnos un cribado, de infección por VIH no diagnosticada, dirigido, como alternativa al "screening" universal basado en las variables que nosotros hemos hallado asociadas a la infección en nuestros pacientes y de fácil determinación como son el sexo y el motivo de consulta sugerente de infección. Realizando la serología a todos los hombres y a aquellos pacientes con signos o síntomas sugerentes de infección habríamos detectado nueve de los diez pacientes que resultaron infectados por VIH con un 39% menos de serología realizadas.

En otros trabajos, como he dicho más arriba, han encontrado también que estas asociaciones con determinadas variables pueden hacer atractivo un cribado dirigido que ahorre tiempo y costes aún a expensas de perder algún porcentaje de infección por VIH oculta (180).

En Francia, en concreto apuntan que un cribado rutinario de todos los varones independientemente del grupo de riesgo a nivel nacional, dada que la prevalencia en este grupo es $>0,1\%$ sería una medida coste-efectiva y contribuiría a reducir el estigma de la realización de la serología entre hombres que no practican sexo con hombres (181).

Para algunos autores el implantar una detección de infección de VIH oculta, cuando atendiendo a las características del centro sanitario no es factible o deseable la realización de "screening" universal y rutinario, mediante la realización de un cribado dirigido, especialmente enfocado a ciertos indicadores o características socio sanitarias, podría ser una buena opción igualmente válida para aumentar el número de nuevos diagnósticos de infección por VIH no conocida (182).

Limitaciones del estudio:

Uno de los factores limitantes fue la proporción de pacientes elegibles que fueron finalmente testados que fue sólo del 6,35%, que si bien es similar a estudios con diseño parecido, pone de manifiesto la dificultad de llevar un estudio de "screening" en urgencias si sólo se implica un pequeño número de personal en su ejecución, tienen que compaginarlo con la práctica asistencial habitual de un servicio de urgencias en muchas ocasiones con importante saturación y se tiene que utilizar consentimiento escrito para llevarlo a cabo.

Aunque relacionada, la seroprevalencia de infección por VIH no diagnosticada en una determinada población no es necesariamente la misma que se obtendría de implementarse un programa de "screening" en esa misma población. Nuestros hallazgos pueden no estimar correctamente el número real de infecciones que se podrían detectar a través de un cribado rutinario y universal porque nosotros no se lo ofrecimos a todos los pacientes. De hecho, el grupo de pacientes que acuden a nuestro servicio de Urgencias y que requieren una analítica probablemente representan un subgrupo, dentro de todos los que vienen en busca de atención urgente, que está más enfermo y quizá también con mayor probabilidad de requerir ingreso. Por esto, la prevalencia que hemos obtenido puede que no sea generalizable a toda la población de pacientes que acude a nuestra urgencia y que incluiría a aquellos que no requieren analítica y es seguro, que de manera global, están menos enfermos. Aunque, por otro lado puede que el no realizar serología a los menos graves (no necesidad de analítica) se compense con el hecho de que tampoco realizamos serología a aquellos que por su gravedad y requerimientos de asistencia más urgente eran excluidos del estudio.

Otro grupo de pacientes que quizá pudieron quedar excluidos por ser pacientes a los que habitualmente no se les pide analítica en urgencias y por tanto en el estudio tampoco se les realizó el test del VIH fueron aquellos que acudieran por sospecha de ITS más comunes. El grupo de posibles mujeres gestantes también quedaron excluidas porque la frecuencia con la que acuden a nuestra urgencia este tipo de pacientes es limitada por carecer de atención gineco-obstétrica urgente en nuestro hospital.

Por otro lado está descrita la variación estacional de los diagnósticos de VIH no conocido, que es mayor en otoño e invierno (183). Como nuestro estudio se extendió 21 meses, de ser cierta esta variación estacional, se habría soslayado en gran medida.

De la misma manera, un factor potencial pero improbable que podría restar validez a nuestros hallazgos sería que hubiesen ocurrido cambios epidemiológicos sustanciales en la enfermedad por VIH en nuestro medio, pero no parece que haya habido estos cambios a la luz de los informes que sobre la misma edita el ministerio de sanidad de manera anual y que no refleja cambios importantes en la misma.

Por último, al ser un estudio que incluye solamente un servicio de Urgencias de un único hospital puede que los resultados no sean generalizables a otras áreas hospitalarias de Madrid con población en número y edad media distinta y además ser diferente a la de otras áreas de salud fuera de nuestra comunidad autónoma.

-

VI. CONCLUSIONES

1. Nosotros hemos encontrado una alta prevalencia de infección por VIH no diagnosticada entre los pacientes atendidos en el área ambulatoria de nuestro Servicio de Urgencias de un Hospital Urbano de tercer nivel. Estos datos están en la línea de la afirmación de que en nuestro país aún se estima que cerca del 30% de los pacientes infectados desconocen que lo están.
2. La prevalencia fue más alta entre los individuos nacidos fuera de España y en el grupo etario de los 36 a los 50 años, así como entre los que se habían realizado serología para VIH en los dos últimos años, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. No encontramos diagnósticos por encima de los 50 años.
3. Ser hombre, presentar signos o síntomas sugerentes de infección en el motivo de consulta, tener antecedentes de hepatitis y no querer saber el resultado de la serología se asoció a infección por VIH no conocida de manera estadísticamente significativa.
4. Un 30% de los nuevos diagnósticos fueron seroconversiones y por tanto altamente contagiosos y el 50% de los casos, en los que se dispuso cuantificación de CD4+ en el momento del estudio, fueron diagnósticos tardíos.
5. Si sólo se hubiese realizado "screening" basado únicamente en indicadores en vez de realizarse de manera universal y rutinaria se habrían diagnosticado un 30% menos de pacientes.

6. Hubo una alta aceptación por parte de los pacientes de la realización de la prueba del VIH de manera rutinaria y universal y se consiguió reclutar para su seguimiento y tratamiento de manera inicial al 80% de los pacientes, cifra ésta que se considera elevada y en consonancia con otros estudios similares en Urgencias.

7. Estos resultados aconsejan que los Servicios de Urgencias mejoren su estrategia de detección de infección oculta por VIH. Esta estrategia podría incluir la realización rutinaria, universal y voluntaria del test del VIH. Aunque el porcentaje de pacientes al que conseguimos proponer la realización del test de entre toda la población elegible fue escaso, la supresión de consentimiento informado escrito y explícito para la realización del test podría mejorar dicho porcentaje. Realizar el test del VIH a todos los pacientes que presenten alguno de los numerosos indicadores de infección por VIH que han sido publicados por organismos sanitarios españoles y europeos también supondría una mejora sustancial en la estrategia de aumentar el número de nuevos diagnósticos entre los pacientes que acuden a urgencias. En cualquier caso debemos ser conscientes de que el número de pacientes a los que habrá que proponer la realización del test será importante y que sólo si nos comprometemos a realizar cualquiera de las dos estrategias de manera sistemática tendremos éxito en el objetivo último que no es otro que avanzar hacia el control de la epidemia por VIH. Diagnosticar el mayor número posible de infección oculta por VIH y tratarla después es el único camino actualmente posible para conseguir la erradicación de la infección en las próximas décadas.

VII. BIBLIOGRAFIA

1. Bygbjerg IC. AIDS in a Danish surgeon (Zaire, 1976). *Lancet*. 1983;1(8330):925.
2. Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, Hooper E, Sharp PM, Ho DD. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. *Nature*. 1998;391(6667):594-7.
3. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1981;30(21):250-2.
4. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1981;30(25):305-8.
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(4599):865-7.
6. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983;220(4599):868-71.
7. Ammann AJ, Cowan MJ, Wara DW, Weintrub P, Dritz S, Goldman H, et al. Acquired immunodeficiency in an infant: possible transmission by means of blood products. *Lancet*. 1983;1(8331):956-8.
8. Berthier A, Chamaret S, Fauchet R, Fonlupt J, Genetet N, Gueguen M, et al. Transmissibility of human immunodeficiency virus in haemophilic and non-haemophilic children living in a private school in France. *Lancet*. 1986;2(8507):598-601.
9. Chaisson RE, Moss AR, Onishi R, Osmond D, Carlson JR. Human immunodeficiency virus infection in heterosexual intravenous drug users in San Francisco. *Am J Public Health*. 1987;77(2):169-72.
10. Kilmarx PH. Global epidemiology of HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2009;4(4):240-6.
11. Gayle HD, Hill GL. Global impact of human immunodeficiency virus and AIDS. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14(2):327-35.

12. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998;338(13):853-60.
13. Michaels SH, Clark R, Kissinger P. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1998;339(6):405-6.
14. Hoja Informativa 2015. In: ONUSIDA, editor. 2015.
15. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 2013.
16. The Gap Report. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 2014.
17. Vyas N, Hooja S, Sinha P, Mathur A, Singhal A, Vyas L. Prevalence of HIV/AIDS and Prediction of Future Trends in North-west Region of India: A six-year ICTC-based Study. *Indian J Community Med.* 2009;34(3):212-7.
18. GLOBAL HIV/AIDS RESPONSE: Epidemic update and health sector progress towards Universal Access. Progress Report 2011. WHO | UNAIDS | UNICEF. 2011.
19. European Centre for Disease Prevention and Control. WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2013. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2014.
20. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2014. Stockholm: ECDC, 2015.
21. HIV/AIDS surveillance in Europe 2012. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe., 2013.
22. Vigilancia Epidemiológica del VIH/sida en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida. Nov 2014. Madrid: S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII, Riesgo AdVdVyCd; 2014.

23. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Madrid.: S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología - ISCIII., 2015 Nov 2015. Report No.
24. Vigilancia epidemiológica del VIH/Sida en España. Sistema de información sobre nuevos diagnósticos de VIH. Registro Nacional de casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida. Año 2013. Madrid: S.G. de promoción de la Salud y Epidemiología/ Centro Nacional de Epidemiología-ISCIII. Area de Vigilancia de VIH y Conductas de Riesgo, 2013.
25. Frazer IH, Mackay IR, Crapper RM, Jones B, Gust ID, Sarngadharan MG, et al. Immunological abnormalities in asymptomatic homosexual men: correlation with antibody to HTLV-III and sequential changes over two years. *The Quarterly journal of medicine.* 1986;61(234):921-33. Epub 1986/10/01.
26. Schechter MT, Boyko WJ, Craib KJ, McLeod A, Willoughby B, Douglas B, et al. Effects of long-term seropositivity to human immunodeficiency virus in a cohort of homosexual men. *AIDS.* 1987;1(2):77-82. Epub 1987/07/01.
27. Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)--United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1982;31(37):507-8, 13-4. Epub 1982/09/24.
28. Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma among Haitians in the United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1982;31(26):353-4, 60-1. Epub 1982/07/09.
29. Update: acquired immunodeficiency syndrome--United States *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1985;34(18):4.
30. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults *MMRW Morb Mortal Wkly Rep.* 1992;41(RR-17).
31. Blankson JN, Persaud D, Siliciano RF. The challenge of viral reservoirs in HIV-1 infection. *Annual review of medicine.* 2002;53:557-93. Epub 2002/01/31.

32. Chun TW, Engel D, Berrey MM, Shea T, Corey L, Fauci AS. Early establishment of a pool of latently infected, resting CD4(+) T cells during primary HIV-1 infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998;95(15):8869-73. Epub 1998/07/22.
33. Ho DD, Moudgil T, Alam M. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 in the blood of infected persons. *N Engl J Med*. 1989;321(24):1621-5. Epub 1989/12/14.
34. Saez-Cirion A, Lacabaratz C, Lambotte O, Versmisse P, Urrutia A, Boufassa F, et al. HIV controllers exhibit potent CD8 T cell capacity to suppress HIV infection ex vivo and peculiar cytotoxic T lymphocyte activation phenotype. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(16):6776-81. Epub 2007/04/13.
35. Alter G, Heckerman D, Schneidewind A, Fadda L, Kadie CM, Carlson JM, et al. HIV-1 adaptation to NK-cell-mediated immune pressure. *Nature*. 2011;476(7358):96-100. Epub 2011/08/05.
36. Zoufaly A, an der Heiden M, Kollan C, Bogner JR, Fatkenheuer G, Wasmuth JC, et al. Clinical outcome of HIV-infected patients with discordant virological and immunological response to antiretroviral therapy. *The Journal of infectious diseases*. 2011;203(3):364-71. Epub 2011/01/07.
37. Mills EJ, Bakanda C, Birungi J, Yaya S, Ford N. The prognostic value of baseline CD4(+) cell count beyond 6 months of antiretroviral therapy in HIV-positive patients in a resource-limited setting. *AIDS*. 2012;26(11):1425-9. Epub 2012/04/25.
38. Michael NL, Louie LG, Rohrbaugh AL, Schultz KA, Dayhoff DE, Wang CE, et al. The role of CCR5 and CCR2 polymorphisms in HIV-1 transmission and disease progression. *Nature medicine*. 1997;3(10):1160-2. Epub 1997/10/23.

39. Creswell JD, Myers HF, Cole SW, Irwin MR. Mindfulness meditation training effects on CD4+ T lymphocytes in HIV-1 infected adults: a small randomized controlled trial. *Brain, behavior, and immunity*. 2009;23(2):184-8. Epub 2008/08/06.
40. Cao Y, Qin L, Zhang L, Safrit J, Ho DD. Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*. 1995;332(4):201-8. Epub 1995/01/26.
41. Levy JA. HIV pathogenesis and long-term survival. *AIDS*. 1993;7(11):1401-10. Epub 1993/11/01.
42. Pantaleo G, Menzo S, Vaccarezza M, Graziosi C, Cohen OJ, Demarest JF, et al. Studies in subjects with long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1995;332(4):209-16. Epub 1995/01/26.
43. Paroli M, Propato A, Accapezzato D, Francavilla V, Schiaffella E, Barnaba V. The immunology of HIV-infected long-term non-progressors--a current view. *Immunology letters*. 2001;79(1-2):127-9. Epub 2001/10/12.
44. Nesheim SR, Kapogiannis BG, Soe MM, Sullivan KM, Abrams E, Farley J, et al. Trends in opportunistic infections in the pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras among HIV-infected children in the Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study, 1986-2004. *Pediatrics*. 2007;120(1):100-9. Epub 2007/07/04.
45. Powderly WG, Landay A, Lederman MM. Recovery of the immune system with antiretroviral therapy: the end of opportunism? *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1998;280(1):72-7. Epub 1998/07/11.
46. Sackoff JE, Hanna DB, Pfeiffer MR, Torian LV. Causes of death among persons with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: New York City. *Annals of internal medicine*. 2006;145(6):397-406. Epub 2006/09/20.
47. Achenbach CJ, Buchanan AL, Cole SR, Hou L, Mugavero MJ, Crane HM, et al. HIV viremia and incidence of non-Hodgkin lymphoma in patients successfully treated with antiretroviral therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;58(11):1599-606. Epub 2014/02/14.

48. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, Frederick T, Bertolli J, Lindegren ML, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2000;30 Suppl 1:S5-14. Epub 2000/04/20.
49. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet*. 1998;352(9142):1725-30. Epub 1998/12/16.
50. Valdez H, Chowdhry TK, Asaad R, Woolley IJ, Davis T, Davidson R, et al. Changing spectrum of mortality due to human immunodeficiency virus: analysis of 260 deaths during 1995--1999. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2001;32(10):1487-93. Epub 2001/04/24.
51. May MT, Gompels M, Delpech V, Porter K, Orkin C, Kegg S, et al. Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy: UK cohort study. *AIDS*. 2014. Epub 2014/02/22.
52. Mori S, Levin P. A brief review of potential mechanisms of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV following antiretroviral therapy. *International journal of STD & AIDS*. 2009;20(7):447-52. Epub 2009/06/23.
53. Lodi S, Phillips A, Touloumi G, Geskus R, Meyer L, Thiebaut R, et al. Time from human immunodeficiency virus seroconversion to reaching CD4+ cell count thresholds <200, <350, and <500 Cells/mm(3): assessment of need following changes in treatment guidelines. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;53(8):817-25. Epub 2011/09/17.
54. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection.; 2013 www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013. [Accessed 26 January 2014]. Geneva: World Health Organization: World Health Organization. 2013.

55. Ryom L, Boesecke C, Gisler V, Manzardo C, Rockstroh JK, Puoti M, et al. Essentials from the 2015 European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the treatment of adult HIV-positive persons. *HIV medicine*. 2015. Epub 2015/11/10.
56. (OARAC) AWGOT/OARAC. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Services DoHaH; 2015.
57. Área de vigilancia de VIH y conductas de riesgo. diagnóstico tardío de la infección por VIH: Situación en España. . Madrid: Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida/Centro Nacional de epidemiología., 2011 2011. Report No.
58. Marks G, Crepaz N, Janssen RS. Estimating sexual transmission of HIV from persons aware and unaware that they are infected with the virus in the USA. *AIDS*. 2006;20(10):1447-50. Epub 2006/06/23.
59. Krentz HB, Auld MC, Gill MJ. The high cost of medical care for patients who present late (CD4 <200 cells/microL) with HIV infection. *HIV medicine*. 2004;5(2):93-8. Epub 2004/03/12.
60. Campsmith ML, Rhodes PH, Hall HI, Green TA. Undiagnosed HIV prevalence among adults and adolescents in the United States at the end of 2006. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53(5):619-24. Epub 2009/10/20.
61. Hall HI, Holtgrave DR, Mulsby C. HIV transmission rates from persons living with HIV who are aware and unaware of their infection. *AIDS*. 2012;26(7):893-6. Epub 2012/02/09.
62. Prevalence and awareness of HIV infection among men who have sex with men --- 21 cities, United States, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(37):1201-7. Epub 2010/09/25.
63. Hall HI, An Q, Tang T, Song R, Chen M, Green T, et al. Prevalence of Diagnosed and Undiagnosed HIV Infection--United States, 2008-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(24):657-62. Epub 2015/06/26.

64. Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Report 2014. 2014;26.
65. Hamers FF, Phillips AN. Diagnosed and undiagnosed HIV-infected populations in Europe. *HIV medicine*. 2008;9 Suppl 2:6-12. Epub 2008/07/02.
66. Informe de evaluación. Plan Multisectorial de VIH-SIDA 2008-2012. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad., Dirección General de Salud Pública Cel; 2013.
67. [HIV seroprevalence among patients attending sexually transmitted clinics in Spain, 1998-2000]. *Medicina clinica*. 2002;119(7):249-51. Epub 2002/09/19. Seroprevalencia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en pacientes de consultas de enfermedades de transmisión sexual, 1998-2000.
68. Grupo de trabajo sobre ITS. Diagnósticos de sífilis y gonococia en una red de centros de ITS: características clínico-epidemiológicas. Resultados julio 2005-diciembre 2008. . Centro Nacional de Epidemiología. 2010.
69. Antinori A, Coenen T, Costagliola D, Dedes N, Ellefson M, Gatell J, et al. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV medicine*. 2011;12(1):61-4. Epub 2010/06/22.
70. Nakagawa F, Lodwick RK, Smith CJ, Smith R, Cambiano V, Lundgren JD, et al. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. *AIDS*. 2012;26(3):335-43. Epub 2011/11/18.
71. Mocroft A, Lundgren JD, Sabin ML, Monforte A, Brockmeyer N, Casabona J, et al. Risk factors and outcomes for late presentation for HIV-positive persons in Europe: results from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study (COHERE). *PLoS medicine*. 2013;10(9):e1001510. Epub 2013/10/19.
72. Lucas SB, Curtis H, Johnson MA. National review of deaths among HIV-infected adults. *Clin Med*. 2008;8(3):250-2. Epub 2008/07/16.

73. Severe P, Juste MA, Ambroise A, Eliacin L, Marchand C, Apollon S, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med.* 2010;363(3):257-65. Epub 2010/07/22.
74. Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, Gatell JM, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *The Journal of infectious diseases.* 2008;197(8):1133-44. Epub 2008/05/14.
75. Sterne JA, May M, Costagliola D, de Wolf F, Phillips AN, Harris R, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet.* 2009;373(9672):1352-63. Epub 2009/04/14.
76. Cain LE, Logan R, Robins JM, Sterne JA, Sabin C, Bansi L, et al. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Annals of internal medicine.* 2011;154(8):509-15. Epub 2011/04/20.
77. CASACADE Collaboration. Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. *Archives of internal medicine.* 2011;171(17):1560-9. Epub 2011/09/29.
78. GeSIDA". PdEd. Documento de Consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, SIDA. PNse; 2014 Enero 2014.
79. 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(18):1815-26. Epub 2009/04/03.
80. 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(6):493-505. Epub 2011/07/20.

81. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(9):795-807. Epub 2015/07/21.
82. Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, Ouassa T, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med.* 2015;373(9):808-22. Epub 2015/07/21.
83. Brogly SB, Bruneau J, Lamothe F, Vincelette J, Franco EL. HIV-positive notification and behavior changes in Montreal injection drug users. *AIDS education and prevention : official publication of the International Society for AIDS Education.* 2002;14(1):17-28. Epub 2002/03/20.
84. Fox J, White PJ, Macdonald N, Weber J, McClure M, Fidler S, et al. Reductions in HIV transmission risk behaviour following diagnosis of primary HIV infection: a cohort of high-risk men who have sex with men. *HIV medicine.* 2009;10(7):432-8. Epub 2009/05/23.
85. Marks G, Crepaz N, Senterfitt JW, Janssen RS. Meta-analysis of high-risk sexual behavior in persons aware and unaware they are infected with HIV in the United States: implications for HIV prevention programs. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;39(4):446-53. Epub 2005/07/13.
86. Montaner JS, Lima VD, Barrios R, Yip B, Wood E, Kerr T, et al. Association of highly active antiretroviral therapy coverage, population viral load, and yearly new HIV diagnoses in British Columbia, Canada: a population-based study. *Lancet.* 2010;376(9740):532-9. Epub 2010/07/20.
87. Wood E, Kerr T, Marshall BD, Li K, Zhang R, Hogg RS, et al. Longitudinal community plasma HIV-1 RNA concentrations and incidence of HIV-1 among injecting drug users: prospective cohort study. *BMJ.* 2009;338:b1649. Epub 2009/05/02.
88. Del Romero J, Castilla J, Hernando V, Rodriguez C, Garcia S. Combined antiretroviral treatment and heterosexual transmission of HIV-1: cross sectional and prospective cohort study. *BMJ.* 2010;340:c2205. Epub 2010/05/18.

89. Cohen MS, Holmes C, Padian N, Wolf M, Hirschall G, Lo YR, et al. HIV treatment as prevention: how scientific discovery occurred and translated rapidly into policy for the global response. *Health Aff (Millwood)*. 2012;31(7):1439-49. Epub 2012/07/11.
90. Rodger A BT, Cambiano V, et al. HIV transmission risk through condomless sex if HIV+ partner on suppressive ART: PARTNER study. 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; . Boston, Massachusetts.2014.
91. Krentz HB, Gill MJ. Cost of medical care for HIV-infected patients within a regional population from 1997 to 2006. *HIV medicine*. 2008;9(9):721-30. Epub 2008/07/23.
92. Schackman BR, Freedberg KA, Weinstein MC, Sax PE, Losina E, Zhang H, et al. Cost-effectiveness implications of the timing of antiretroviral therapy in HIV-infected adults. *Archives of internal medicine*. 2002;162(21):2478-86. Epub 2002/11/20.
93. Long EF, Brandeau ML, Owens DK. The cost-effectiveness and population outcomes of expanded HIV screening and antiretroviral treatment in the United States. *Annals of internal medicine*. 2010;153(12):778-89. Epub 2010/12/22.
94. Nosyk B, Min JE, Lima VD, Hogg RS, Montaner JS. Cost-effectiveness of population-level expansion of highly active antiretroviral treatment for HIV in British Columbia, Canada: a modelling study. *The lancet HIV*. 2015;2(9):e393-400. Epub 2015/10/02.
95. Wilson JM, Jungner YG. [Principles and practice of mass screening for disease]. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana Pan American Sanitary Bureau*. 1968;65(4):281-393. Epub 1968/10/01. Principios y métodos del examen colectivo para identificar enfermedades.
96. Fehrs LJ, Hill D, Kerndt PR, Rose TP, Henneman C. Targeted HIV screening at a Los Angeles prenatal/family planning health center. *Am J Public Health*. 1991;81(5):619-22. Epub 1991/05/01.

97. Paltiel AD, Weinstein MC, Kimmel AD, Seage GR, 3rd, Losina E, Zhang H, et al. Expanded screening for HIV in the United States--an analysis of cost-effectiveness. *N Engl J Med*. 2005;352(6):586-95. Epub 2005/02/11.
98. Paltiel AD, Walensky RP, Schackman BR, Seage GR, 3rd, Mercincavage LM, Weinstein MC, et al. Expanded HIV screening in the United States: effect on clinical outcomes, HIV transmission, and costs. *Annals of internal medicine*. 2006;145(11):797-806. Epub 2006/12/06.
99. Walensky RP, Weinstein MC, Kimmel AD, Seage GR, 3rd, Losina E, Sax PE, et al. Routine human immunodeficiency virus testing: an economic evaluation of current guidelines. *The American journal of medicine*. 2005;118(3):292-300. Epub 2005/03/05.
100. 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(6):570-85. Epub 2005/02/11.
101. Brown J, Shesser R, Simon G, Bahn M, Czarnogorski M, Kuo I, et al. Routine HIV screening in the emergency department using the new US Centers for Disease Control and Prevention Guidelines: results from a high-prevalence area. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46(4):395-401. Epub 2007/12/14.
102. Yazdanpanah Y, Sloan CE, Charlois-Ou C, Le Vu S, Semaille C, Costagliola D, et al. Routine HIV screening in France: clinical impact and cost-effectiveness. *PloS one*. 2010;5(10):e13132. Epub 2010/10/27.
103. 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 Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control*. 2006;55(RR-14):1-17; quiz CE1-4. Epub 2006/09/22.

104. ACOG Committee Opinion. Routine human immunodeficiency virus screening. *Obstetrics and gynecology*. 2008;112(2 Pt 1):401-3. Epub 2008/08/02.
105. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Hopkins R, Jr., Owens DK. Screening for HIV in health care settings: a guidance statement from the American College of Physicians and HIV Medicine Association. *Annals of internal medicine*. 2009;150(2):125-31. Epub 2008/12/03.
106. Lubinski C, Aberg J, Bardeguez AD, Elion R, Emmanuel P, Kuritzkes D, et al. HIV policy: the path forward--a joint position paper of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America and the American College of Physicians. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;48(10):1335-44. Epub 2009/04/23.
107. Emmanuel PJ, Martinez J. Adolescents and HIV infection: the pediatrician's role in promoting routine testing. *Pediatrics*. 2011;128(5):1023-9. Epub 2011/11/02.
108. Sanders GD, Anaya HD, Asch S, Hoang T, Golden JF, Bayoumi AM, et al. Cost-effectiveness of strategies to improve HIV testing and receipt of results: economic analysis of a randomized controlled trial. *Journal of general internal medicine*. 2010;25(6):556-63. Epub 2010/03/06.
109. Sanders GD, Bayoumi AM, Holodniy M, Owens DK. Cost-effectiveness of HIV screening in patients older than 55 years of age. *Annals of internal medicine*. 2008;148(12):889-903. Epub 2008/06/19.
110. Moyer VA. Screening for HIV: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of internal medicine*. 2013;159(1):51-60. Epub 2013/05/24.
111. UK National Guidelines for HIV Testing British HIV Association, British Association for Sexual Health and HIV, British Infection Society., 2008.

112. Time to test for HIV: Expanding HIV testing in healthcare and community services in England.. Health Protection Agency, 2011.
113. Dépistage de l'infection par le VIH en France. Stratégies et dispositif de dépistage. Synthèse et recommandations. Haute Autorité de Santé. Recommendations de Santé Publique, 2009.
114. Gazzard B, Clumeck N, d'Arminio Monforte A, Lundgren JD. Indicator disease-guided testing for HIV--the next step for Europe? HIV medicine. 2008;9 Suppl 2:34-40. Epub 2008/07/02.
115. Scaling up HIV testing and counselling in the WHO European Region. WHO, 2010.
116. Rayment M, Thornton A, Mandalia S, Elam G, Atkins M, Jones R, et al. HIV testing in non-traditional settings--the HINTS study: a multi-centre observational study of feasibility and acceptability. PloS one. 2012;7(6):e39530. Epub 2012/06/30.
117. Raben D, Delpech V, de Wit J, Sullivan A, Lazarus JV, Dedes N, et al. Conclusions from the HIV in Europe Copenhagen 2012 Conference and ways forward: working together for optimal HIV testing and earlier care. HIV medicine. 2013;14 Suppl 3:1-5. Epub 2013/09/27.
118. 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(1):e52845. Epub 2013/01/24.
119. 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(11):e0140845. Epub 2015/11/13.
120. HIV Indicator Conditions: Guidance for Implementing HIV Testing in Adults in Health Care Settings. Copenhagen: Copenhagen University, 2012.

121. Lazarus JV, Hoekstra M, Raben D, Delpech V, Coenen T, Lundgren JD. The case for indicator condition-guided HIV screening. *HIV medicine*. 2013;14(7):445-8. Epub 2013/03/14.
122. Zheng MY, Suneja A, Chou AL, Arya M. Physician barriers to successful implementation of US Preventive Services Task Force routine HIV testing recommendations. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care*. 2014;13(3):200-5. Epub 2014/01/21.
123. White BL, Walsh J, Rayasam S, Pathman DE, Adimora AA, Golin CE. What Makes Me Screen for HIV? Perceived Barriers and Facilitators to Conducting Recommended Routine HIV Testing among Primary Care Physicians in the Southeastern United States. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care*. 2015;14(2):127-35. Epub 2014/03/20.
124. Proyecto de formación y concienciación del diagnóstico precoz del vih en atención primaria. 2015.
125. Guía de Recomendaciones para el diagnóstico Precoz del VIH en el ámbito sanitario. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad., Sida PNs; 2014.
126. Prabhu VS, Farnham PG, Hutchinson AB, Soorapanth S, Heffelfinger JD, Golden MR, et al. Cost-effectiveness of HIV screening in STD clinics, emergency departments, and inpatient units: a model-based analysis. *PloS one*. 2011;6(5):e19936. Epub 2011/06/01.
127. Zaragoza Fernández M CFC, Saad Saad T, Morán Portero FJ, San José Pizarro S, Hernández Arenillas P. Evolución de la frecuentación en un servicio de urgencias hospitalario. *Emergencias*. 2009;21:339-45.
128. Bernstein SL, Haukoos JS. Public health, prevention, and emergency medicine: a critical juxtaposition. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2008;15(2):190-3. Epub 2008/02/16.

129. Haukoos JS, Lyons MS. Idealized models or incremental program evaluation: translating emergency department HIV testing into practice. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2009;16(11):1044-8. Epub 2010/01/08.
130. Torres M. Rapid HIV screening in the emergency department. *Emergency medicine clinics of North America*. 2010;28(2):369-80, Table of Contents. Epub 2010/04/24.
131. Merchant RC, Seage GR, Mayer KH, Clark MA, DeGruttola VG, Becker BM. Emergency department patient acceptance of opt-in, universal, rapid HIV screening. *Public Health Rep*. 2008;123 Suppl 3:27-40. Epub 2009/01/28.
132. White DA, Warren OU, Scribner AN, Frazee BW. Missed opportunities for earlier HIV diagnosis in an emergency department despite an HIV screening program. *AIDS patient care and STDs*. 2009;23(4):245-50. Epub 2009/03/06.
133. Haukoos JS, Hopkins E, Hull A, Dean C, Donahoe K, Ruzas CM, et al. HIV testing in emergency departments in the United States: a national survey. *Annals of emergency medicine*. 2011;58(1 Suppl 1):S10-6 e1-8. Epub 2011/06/28.
134. White DA, Scribner AN, Schulden JD, Branson BM, Heffelfinger JD. Results of a rapid HIV screening and diagnostic testing program in an urban emergency department. *Annals of emergency medicine*. 2009;54(1):56-64. Epub 2008/11/08.
135. Thomton A CR, Rayment M, Mguni S, Guidwani S, Rae C, et al. Patient and staff attitudes towards routine HIV testin programmes in general healthcare settings in London, UK. XVIII International AIDS Conference, Vienna.2010.
136. Lyss SB, Branson BM, Kroc KA, Couture EF, Newman DR, Weinstein RA. Detecting unsuspected HIV infection with a rapid whole-blood HIV test in an urban emergency department. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44(4):435-42. Epub 2007/01/17.

137. Freeman AE, Sattin RW, Miller KM, Dias JK, Wilde JA. Acceptance of rapid HIV screening in a southeastern emergency department. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2009;16(11):1156-64. Epub 2010/01/08.
138. Sohoni A, Gordon DM, Vahidnia F, White DA. Emergency department staff satisfaction with rapid human immunodeficiency virus testing. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2010;17(5):561-5. Epub 2010/06/12.
139. Moreno S, Ordobas 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. *Sexually transmitted infections*. 2012;88(7):522-4. Epub 2012/06/02.
140. Haukoos JS. The impact of nontargeted HIV screening in emergency departments and the ongoing need for targeted strategies. *Archives of internal medicine*. 2012;172(1):20-2. Epub 2011/10/26.
141. Haukoos JS, Lyons MS, White DA, Hsieh YH, Rothman RE. Acute HIV infection and implications of fourth-generation HIV screening in emergency departments. *Annals of emergency medicine*. 2014;64(5):547-51. Epub 2014/08/17.
142. Casalino E, Bernot B, Bouchaud O, Alloui C, Choquet C, Bouvet E, et al. Twelve months of routine HIV screening in 6 emergency departments in the Paris area: results from the ANRS URDEP study. *PloS one*. 2012;7(10):e46437. Epub 2012/10/12.
143. Rayment M, Rae C, Ghooloo F, Doku E, Hardie J, Finlay S, et al. Routine HIV testing in the emergency department: tough lessons in sustainability. *HIV medicine*. 2013;14 Suppl 3:6-9. Epub 2013/09/27.
144. Phillips D, Barbour A, Stevenson J, Draper S, Motazed R, Elgalib A. Implementation of a routine HIV testing policy in an acute medical setting in a UK general hospital: a cross-sectional study. *Sexually transmitted infections*. 2014;90(3):185-7. Epub 2013/12/05.

145. Arbelaez C, Block B, Losina E, Wright EA, Reichmann WM, Mikulinsky R, et al. Rapid HIV testing program implementation: lessons from the emergency department. *International journal of emergency medicine*. 2009;2(3):187-94. Epub 2010/02/17.
146. d'Almeida KW, Kierzek G, de Truchis P, Le Vu S, Pateron D, Renaud B, et al. Modest public health impact of nontargeted human immunodeficiency virus screening in 29 emergency departments. *Archives of internal medicine*. 2012;172(1):12-20. Epub 2011/10/26.
147. Haukoos JS, Hopkins E, Conroy AA, Silverman M, Bynny RL, Eisert S, et al. Routine opt-out rapid HIV screening and detection of HIV infection in emergency department patients. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2010;304(3):284-92. Epub 2010/07/20.
148. Lyons MS, Lindsell CJ, Ruffner AH, Wayne DB, Hart KW, Sperling MI, et al. Randomized comparison of universal and targeted HIV screening in the emergency department. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;64(3):315-23. Epub 2013/07/13.
149. Krentz HB, Gill MJ. The Direct Medical Costs of Late Presentation (<350/mm) of HIV Infection over a 15-Year Period. *AIDS research and treatment*. 2012;2012:757135. Epub 2011/09/10.
150. Burns F, Edwards SG, Woods J, Haidari G, Calderon Y, Leider J, et al. Acceptability, feasibility and costs of universal offer of rapid point of care testing for HIV in an acute admissions unit: results of the RAPID project. *HIV medicine*. 2013;14 Suppl 3:10-4. Epub 2013/09/27.
151. Pizarro A. Prevalence of Undiagnosed HIV Infection Derived from Opt-out Screening in an Urban Public Hospital Emergency Department in Madrid. Spain. 14 th EUROPEAN AIDS CONFERENCE. BRUSSELS. BELGIUM: EACS; 2013. p. 45-220.
152. Pizarro A. Prevalencia de infección por VIH no diagnosticada en pacientes que acuden al Servicio de Urgencias de un hospital público de Madrid. V Congreso Nacional de GESIDA y 7ª Reunión Docente de la RIS.: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. SEIMC.; 2013. p. 7-23.

153. Las 20 mejores comunicaciones al XXVI Congreso Nacional de la SEMES. Emergencias. 2014;26(4):323-40.
154. Castilla J, Pachon I, Gonzalez MP, Amela C, Munoz L, Tello O, et al. Seroprevalence of HIV and HTLV in a representative sample of the Spanish population. *Epidemiology and infection*. 2000;125(1):159-62. Epub 2000/11/01.
155. 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 medicine*. 2013;14 Suppl 3:33-7. Epub 2013/09/27.
156. M.J P-E. Prevalence of Hidden Hiv infection and prior sanitary contact in the drive study of voluntary routine hiv dagnosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(Especial Congreso. V Congreso Nacional de GESIDA y 7ª Reunión Docente de la RIS.).
157. Yazdanpanah Y, Walensky RP, Rozenbaum W, Yeni P, Paltiel AD. What is a modest public health impact? *Archives of internal medicine*. 2012;172(6):521-2; author reply 2-3. Epub 2012/03/28.
158. Bath R, Ahmad K, Orkin C. Routine HIV testing within the emergency department of a major trauma centre: a pilot study. *HIV medicine*. 2015;16(5):326-8. Epub 2015/01/22.
159. Ellis S, Graham L, Price DA, Ong EL. Offering HIV testing in an acute medical admissions unit in Newcastle upon Tyne. *Clin Med*. 2011;11(6):541-3. Epub 2012/01/25.
160. Walensky RP, Reichmann WM, Arbelaez C, Wright E, Katz JN, Seage GR, 3rd, et al. Counselor- versus provider-based HIV screening in the emergency department: results from the universal screening for HIV infection in the emergency room (USHER) randomized controlled trial. *Annals of emergency medicine*. 2011;58(1 Suppl 1):S126-32 e1-4. Epub 2011/06/28.

161. 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. *Annals of emergency medicine*. 2013;61(3):353-61. Epub 2013/01/08.
162. Leider J, Fetting J, Calderon Y. Engaging HIV-positive individuals in specialized care from an urban emergency department. *AIDS patient care and STDs*. 2011;25(2):89-93. Epub 2011/01/21.
163. Marks G, Gardner LI, Craw J, Crepez N. Entry and retention in medical care among HIV-diagnosed persons: a meta-analysis. *AIDS*. 2010;24(17):2665-78. Epub 2010/09/16.
164. Encuesta hospitalaria de pacientes con VIH/sida. Resultados 2014. Análisis de la evolución 2000-2014. . Madrid.: Centro Nacional de Epidemiología/Subdirección General de Promoción de la salud y Epidemiología., 2015.
165. Fernandez-Balbuena S, de la Fuente L, Hoyos J, Rosales-Statkus ME, Barrio G, Belza MJ. Highly visible street-based HIV rapid testing: is it an attractive option for a previously untested population? A cross-sectional study. *Sexually transmitted infections*. 2014;90(2):112-8. Epub 2013/11/16.
166. Hoyos J, Fernandez-Balbuena S, de la Fuente L, Sordo L, Ruiz M, Barrio G, et al. Never tested for HIV in Latin-American migrants and Spaniards: prevalence and perceived barriers. *Journal of the International AIDS Society*. 2013;16:18560. Epub 2013/05/15.
167. Clauss H, Collins JM, Eldakar-Hein S, Palermo B, Gentile N, Adige S, et al. Prevalence and characteristics of patients with undiagnosed HIV infection in an urban emergency department. *AIDS patient care and STDs*. 2011;25(4):207-11. Epub 2011/02/18.

168. Lubelchek R, Kroc K, Hota B, Sharief R, Muppudi U, Pulvirenti J, et al. The role of rapid vs conventional human immunodeficiency virus testing for inpatients: effects on quality of care. *Archives of internal medicine*. 2005;165(17):1956-60. Epub 2005/09/28.
169. Beckwith CG, Lally MA, Flanigan TP. Routine HIV testing among inpatients. *Archives of internal medicine*. 2002;162(19):2252-3; author reply 3. Epub 2002/10/24.
170. Branson BM, Stekler JD. Detection of acute HIV infection: we can't close the window. *The Journal of infectious diseases*. 2012;205(4):521-4. Epub 2011/12/31.
171. Geren KI, Lovecchio F, Knight J, Fromm R, Moore E, Tomlinson C, et al. Identification of acute HIV infection using fourth-generation testing in an opt-out emergency department screening program. *Annals of emergency medicine*. 2014;64(5):537-46. Epub 2014/06/28.
172. Zetola NM, Kaplan B, Dowling T, Jensen T, Louie B, Shahkarami M, et al. Prevalence and correlates of unknown HIV infection among patients seeking care in a public hospital emergency department. *Public Health Rep*. 2008;123 Suppl 3:41-50. Epub 2009/01/27.
173. Pincus JM, Crosby SS, Losina E, King ER, LaBelle C, Freedberg KA. Acute human immunodeficiency virus infection in patients presenting to an urban urgent care center. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003;37(12):1699-704. Epub 2003/12/23.
174. Rosenberg ES, Caliendo AM, Walker BD. Acute HIV infection among patients tested for mononucleosis. *N Engl J Med*. 1999;340(12):969. Epub 1999/03/27.
175. Hsu DT, Ruf M, O'Shea S, Costelloe S, Peck J, Tong CY. Diagnosing HIV infection in patients presenting with glandular fever-like illness in primary care: are we missing primary HIV infection? *HIV medicine*. 2013;14(1):60-3. Epub 2012/05/12.

176. M.J P-E. PREVALENCE OF HIDDEN HIV INFECTION AND PRIOR SANITARY CONTACT IN THE DRIVE STUDY OF VOLUNTARY ROUTINE HIV DIAGNOSIS. V Congreso Nacional de GESIDA y 7ª Reunión docente de la RIS: SEIMC; 2013. p. 24-90.
177. Christopoulos KA, Schackman BR, Lee G, Green RA, Morrison EA. Results from a New York City emergency department rapid HIV testing program. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;53(3):420-2. Epub 2010/03/02.
178. Christopoulos KA, Weiser SD, Koester KA, Myers JJ, White DA, Kaplan B, et al. Understanding patient acceptance and refusal of HIV testing in the emergency department. *BMC public health.* 2012;12:3. Epub 2012/01/05.
179. Brown J, Kuo I, Bellows J, Barry R, Bui P, Wohlgemuth J, et al. Patient perceptions and acceptance of routine emergency department HIV testing. *Public Health Rep.* 2008;123 Suppl 3:21-6. Epub 2009/01/28.
180. 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. *American journal of epidemiology.* 2012;175(8):838-46. Epub 2012/03/21.
181. Supervie V, Ndawinz JD, Lodi S, Costagliola D. The undiagnosed HIV epidemic in France and its implications for HIV screening strategies. *AIDS.* 2014;28(12):1797-804. Epub 2014/04/01.
182. Lyons MS, Lindsell CJ, Wayne DB, Ruffner AH, Hart KW, Fichtenbaum CJ, et al. Comparison of missed opportunities for earlier HIV diagnosis in 3 geographically proximate emergency departments. *Annals of emergency medicine.* 2011;58(1 Suppl 1):S17-22 e1. Epub 2011/06/28.
183. Brady KA, Berry S, Gupta R, Weiner M, Turner BJ. Seasonal variation in undiagnosed HIV infection on the general medicine and trauma services of two urban hospitals. *Journal of general internal medicine.* 2005;20(4):324-30. Epub 2005/04/29.

VIII. ANEXOS

Prevalencia de infección por VIH no diagnosticada en pacientes que acuden al Servicio de Urgencias.

Se ha visto que a pesar de las campañas informativas efectuadas una parte importante de la población que está infectada por el virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH) desconocen su condición lo que se traduce en un retraso en el inicio de las medidas terapéuticas y, lo que tiene mayor transcendencia social, la prolongación del riesgo de contagio a otras personas.

Los expertos plantean que sería deseable realizar una detección más activa de la situación de infectado y proponen que se realice la determinación a las personas que contactan con los sistemas sanitarios en cualquiera de sus niveles.

El Hospital Universitario de la Princesa ha iniciado una campaña de detección de infección por el VIH en las personas que consultan en el servicio de urgencias por considerar que éste es el único punto de contacto con los servicios sanitarios de una parte importante de la población.

Para ello durante los próximos meses **se realizará serología de VIH a los pacientes que acudan al servicio y se les deba realizar una extracción analítica por su motivo de consulta.**

Se avisará a las personas cuyos resultados hayan sido anómalos para que acudan a la consulta de infecciosas del hospital y completar el procedimiento de diagnóstico que exige una segunda determinación analítica.

A las personas con resultado negativo no se las avisará ya que los resultados están accesibles para su médico de cabecera en la historia clínica por el procedimiento habitual. No obstante pueden contactar con nosotros **para conocer la situación del análisis** en el teléfono: 91 (...) Dra ...; Dr. ... o 91(...) Dr.

Por tratarse de información muy sensible no se informará por teléfono ni a personas que no sean el propio interesado salvo que presenten autorización escrita del mismo.

Este documento solicita su permiso para incluir sus datos de contacto en el registro de pacientes y poder avisarle.

Toda la información se tratará con la confidencialidad que corresponde a la de la historia clínica y ud puede acceder a ella, rectificar, cancelar y oponerse a los datos que considere poniéndose en contacto con el servicio de Atención al Paciente del Hospital.

Deseo recibir la información acerca de mi serología

No deseo recibir información acerca de mi serología

Nombre y apellidos:

Fecha y Firma:

HOJA RECOGIDA DE DATOS SEROLOGÍA VIH EN URGENCIAS

Espacio para identificación del paciente.

País de nacimiento:

Nivel académico (estudios realizados):

Motivo de consulta:

Antecedentes de:

Trasfusión	sí	no
Hepatitis	sí	no
Tatuajes	sí	no
Piercings	sí	no
Acupuntura	sí	no

Visitas al centro de salud:

En la última semana	sí	no
En el último mes	sí	no
En los últimos 6 meses	sí	no

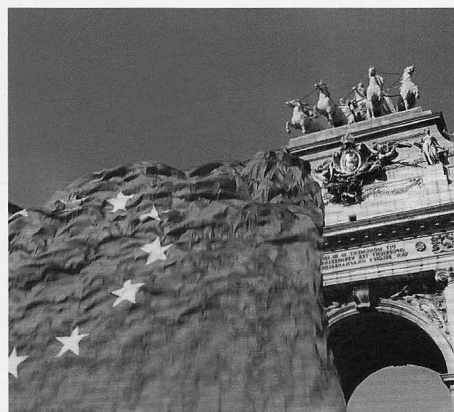
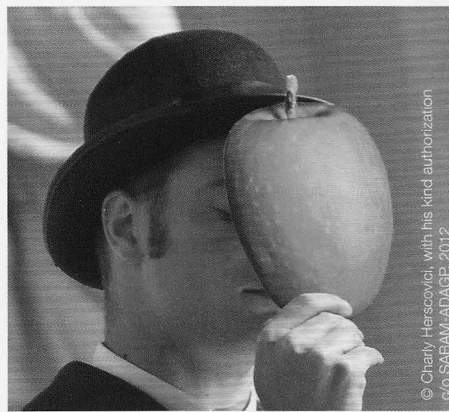
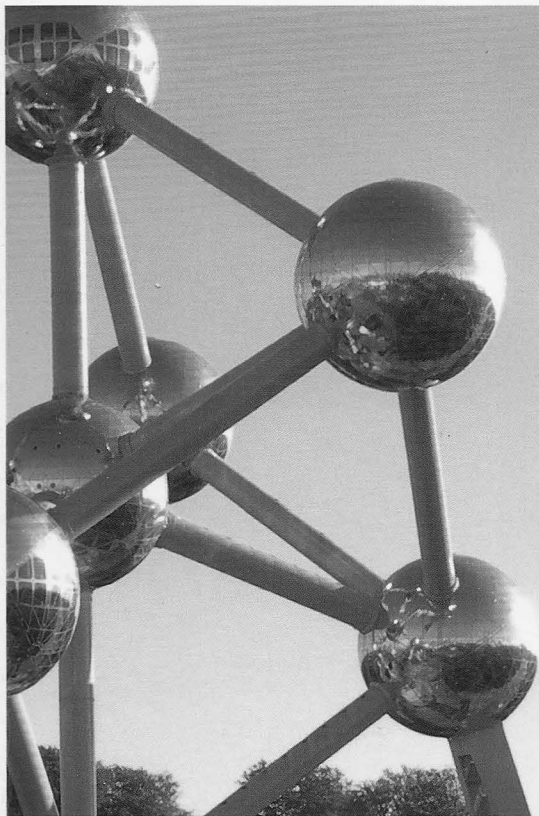
El paciente se niega a realizarse la serología sí no

Motivo de consulta si se niega a realizar la serología:

Serología al VIH previa sí no

Año aproximado de la serología previa:

Anexo 2.

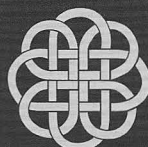


14th EUROPEAN AIDS CONFERENCE

OCTOBER 16 - 19, 2013
BRUSSELS · BELGIUM

ABSTRACT BOOK

WWW.EACS-CONFERENCE2013.COM



14th EUROPEAN
AIDS CONFERENCE
OCTOBER 16-19, 2013
BRUSSELS, BELGIUM



the higher proportion of MSM. Furthermore, this high proportion of MSM in the group of recently infected InzSurvHIV cases is similar as described for the German seroconverter study cohort. Additional HIV-genotyping of long-term infected cases might be necessary to allow a representative molecular surveillance of HIV.

PE21/12

HIV Seropositivity in Greek Blood Donors. 27 Years Experience in a Large Transfusion Service

S. Drosou¹, S. Valsami¹, G. Papadopoulos¹, M. Papachristodoulou¹, K. Kyriakis¹, L. Foudoulaki-Paparizos¹

¹General Hospital of Nikaia, Blood Transfusion Service, Nikaia Piraeus, Greece

Introduction: HIV is a transfusion-transmitted virus through infected blood. In Greece every blood donation is obligatory to be tested for presence of antibodies to HIV and since 2009 for HIV-RNA. All blood donors are pre-screened via a national questionnaire for HIV risk factors. According to the Hellenic CDCP data, Greece experienced a substantial upward shift in the number of reported HIV infections after 2000 and the two last years an extremely high increase observed in IDUs with in 2011 was approximately 16-fold greater than in 2010.

Aim: The aim of our study is to describe the epidemic rates and changes in two blood donors groups, voluntary unpaid and family/replacement in a large blood transfusion service, since the outset of the infection.

Material and methods: A twenty-seven year (1986-2012) comparative, retrospective epidemiologic study was carried out regarding HIV seroprevalence (EIA or CMIA, WB). The study population (n=607.060) consisted from 1) family/replacement donors (n=375.590) median age 37 years old (18-62) and 2) regular voluntary unpaid donors (n=231.470) median age 37 years old (17-66). Regular volunteer donors donate blood almost once every year (median rate 8.5 months), whereas replacement donors are sporadic. Data were analyzed by Prism 5 software.

Results: 69 out of 607,060 donations (0.011%) were found to be positive for HIV antibodies. The overall HIV seroprevalence estimates are (0.006%) (13/231,470) and (0.015%) (56/375,590) for regular voluntary and replacement/family donations, respectively. Over the 27 years, HIV seroprevalence within each donor subgroup remained statistically constant. A statistically significant lower rate was detected in regular voluntary donors as compared with family donors (p=0.0152, OR=0.38, 95%CI: 0.21-0.69).

Conclusions: There is a stable prevalence rate of HIV infection in both blood donors groups. The observed increase of HIV incidence in Greece is still limited in core groups, mainly IDUs and MSM.

PE21/13

HIV Acquisition in a Population of Sex Workers in Lisbon

A. Almeida^{1,2}, A. Brasileiro^{1,3}, J. Costa¹, M. Eusebio⁴, R. Fernandes¹

¹Positivo NGO, Lisbon, Portugal, ²Central Lisbon Hospital Centre, Medicine/Infectiology Outpatient Clinic, Lisbon, Portugal, ³Central Lisbon Hospital Centre, Dermatology Department, Lisbon, Portugal, ⁴KU Leuven, Division of Clinical and Epidemiological Virology, Leuven, Belgium

Objectives: To describe socio-demographic characteristics, background of substance abuse and history of sexually transmitted diseases (STD) in a population of commercial sex workers (CSW) in order to study possible associations with HIV prevalence and incidence.

Methods: Retrospective and descriptive cross-sectional study of a population of CSW attendees of a non-governmental organization (NGO) based in Central Lisbon providing healthcare, legal and social services. Data were analyzed based on a review of registration and appointment notes from 2008 to 2013.

Results: 151 CSW attended the NGO services, mean age 35.3, comprising 108 females, 23 males and 20 transgender. 55 were Portuguese, with 69% of migrants disclosing undocumented status. There were 13 new HIV infections (incidence rate 0.02) with a current prevalence of 19.2% (9.3% in females, 13% in males and 80% in transgender CSW). HIV prevalence was higher in undocumented compared to documented migrants (23% versus 15%), a difference which was not significant. Different literacy levels were not associated with variations in HIV prevalence. Alcohol and substance

abuse were associated with higher HIV prevalence (odds ratio 4.62 (CI 95% 1.41; 15.63) and 3.52 (CI 95% 1.02; 11.61)). Alcohol abuse among non-infected individuals decreased their chances of doing an HIV test (p=0.01). 17.2% had a history of at least one STD; syphilis was the most frequent, being also significantly associated with HIV co-infection (odds ratio 6.76 (CI 95% 1.99; 23.51)).

Conclusions: Prevalence of HIV was several orders of magnitude higher in transgender workers. Substance abuse and STD increased the possibility of a CSW acquiring HIV. Continuing effort directed at this population is needed to reduce the burden of new infections.

PE21/14

Prevalence of Undiagnosed HIV Infection Derived from Opt-out Screening in an Urban Public Hospital Emergency Department in Madrid, Spain

A. Pizarro¹, M. Negro¹, A. del Rey¹, I. López¹, R. Caminero¹, E. Gallego¹, Y. López¹, C. del Arco¹, I. Santos², F. Rodríguez³

¹Hospital Universitario de la Princesa, Emergency Department, Madrid, Spain, ²Hospital Universitario de la Princesa, Infectious Diseases Department, Madrid, Spain, ³Hospital Universitario de la Princesa, Biostatistics, Madrid, Spain

Objectives: Cost-effectiveness analyses support HIV screening in health care settings including emergency departments (EDs) when local undiagnosed HIV infection prevalence exceeds 0.1%. In Spain routine HIV testing is not incorporated in the EDs. To evaluate the potential for the implementation of routine screening we determined the prevalence of unknown HIV infection among patients seeking care in the fast track area of the ED.

Methods: The study was conducted at a single urban academic ED in Madrid. Patients aged 15-70 presenting to the fast-track area of the ED and who was getting a blood draw for other reasons was tested for HIV regardless of risks or symptoms. Stream pretest written information was given to patients notifying that the test was going to be normally performed unless the patient opted-out. Patients were excluded if they had known HIV diagnosis, had an acute psychiatric or unstable medical illness or if a language barrier existed. Plasma samples were sent to the hospital microbiology laboratory and screened for HIV with traditional 4th generation EIA test. Patients with positive results were referred to infectious diseases department for confirmatory testing and treatment.

Results: A total of 1,722 patients had blood drawn. Of these, 21 patients (1.2%) opted-out from the screening and 19 (1.1%) of the blood samples weren't eventually analyzed. The prevalence of undiagnosed HIV infection in the ED among 1,682 patients tested was 0.6% [95%CI: 0.23-0.96]. It was higher among foreign-born individuals 0.8% [0.0-1.7] than among born people in Spain 0.43% [0.05-0.8]. Male and middle-aged individuals 36-50 had a disproportionately higher positivity rate: 1.05% [0.33-1.79] and 1.46% [0.38-2.53%] respectively.

Conclusion: This ED had a high rate of undiagnosed HIV. Opt-out screening was highly accepted among patients. These results advise EDs and hospitals to implement routine screening to avoid as many missed HIV diagnoses as possible.

PE21/15

The First Description of the Molecular Epidemiology of HIV-1 in the Republic of Macedonia

M. Stevanovic¹, T. Conibear², A. Garcia-Diaz², M. Youle², V. Semenakova³, Z. Milenkovic³, S. Panov⁴, V. Mikic⁵, Z. Karadzovski⁵, D. Webster²

¹University Clinic for Infectious Diseases and Febrile Conditions, Department for HIV/AIDS, Skopje, Macedonia, the Former Yugoslav Republic of, ²Royal Free Hospital, London, United Kingdom, ³University Clinic for Infectious Diseases and Febrile Conditions, Skopje, Macedonia, the Former Yugoslav Republic of, ⁴Ss. Cyril and Methodius University, Faculty of Natural Sciences, Skopje, Macedonia, the Former Yugoslav Republic of, ⁵Institute for Public Health, Skopje, Macedonia, the Former Yugoslav Republic of

Objectives: R. Macedonia is a country of 2 million people on the Balkan Peninsula connecting Europe and Asia. The country has a low estimated rate of HIV infection but there are almost no published data. Furthermore, there is no information available about the molecular epidemiology in Macedonia even though the HIV