

## Diagnóstico tardío de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: oportunidades diagnósticas perdidas

### *Late diagnosis of HIV infection: missed diagnostic opportunities*

M. Rivero Marcotegui<sup>1</sup>, E. Layana Echezuri<sup>2</sup>, J. Repáraz Padrós<sup>1</sup>, C. Irigoyen Olaiz<sup>1</sup>, M.J. Arraiza Cruchaga<sup>1</sup>, J. Úriz Ayestarán<sup>1</sup>

#### RESUMEN

**Fundamento.** Analizar el porcentaje de pacientes con diagnóstico tardío (DT) de infección por VIH, sus factores de riesgo y las oportunidades perdidas para un diagnóstico más precoz.

**Material y métodos.** Se incluyó a 165 pacientes diagnosticados de infección por VIH entre 2009 y 2013 en Navarra. Mediante regresión logística se estudiaron los factores asociados con DT (CD4 <350 células/mm<sup>3</sup> o enfermedad definitoria de sida al diagnóstico). Se analizó la presencia de factores de riesgo e indicadores clínicos de una posible infección por VIH en los 5 años previos al diagnóstico.

**Resultados.** La prevalencia global de DT fue del 55% (90/165). Este porcentaje fue mayor en los pacientes inmigrantes que en los españoles, y en aquellos sin serología realizada previamente. Se observó una interacción entre la edad y el origen del paciente. En los españoles el riesgo de DT aumentó con la edad a partir de los 40 años (OR: 3,72; IC95%: 1,52-9,12) pero esto no ocurrió en los inmigrantes. De los 132 pacientes con atención médica en los años previos al diagnóstico, 20 (15%) tenían factores de riesgo clásicos documentados en la historia, 14 (11%) procedían de regiones con alta prevalencia de VIH y 46 (35%) habían presentado indicadores clínicos sin la realización de la serología.

**Conclusiones.** A pesar de los múltiples contactos con nuestro sistema sanitario, más de la mitad de los nuevos diagnósticos de infección por VIH se realizan tarde. Es necesario una mayor atención a los signos clínicos de la infección y, sobre todo, una mejor valoración del riesgo en pacientes asintomáticos.

**Palabras clave.** VIH. Diagnóstico tardío. Factores de riesgo. Enfermedad indicadora. Epidemiología.

#### ABSTRACT

**Background.** To analyse the percentage of patients with a late diagnosis (LD) of HIV infection, their risk factors and the missed opportunities for an earlier diagnosis.

**Methods.** One hundred and sixty-five patients diagnosed with HIV infection in Navarre between 2009 and 2013 were included. Logistic regression was used to study the factors associated with LD (CD4 <350 cells/mm<sup>3</sup> or AIDS defining disease at diagnosis). The presence of risk factors and clinical indicators of possible HIV infection in the 5 years preceding the diagnosis were analyzed.

**Results.** The global prevalence of LD was 55% (90/165). This percentage was greater in immigrant patients than in Spanish patients, and in those without previous serology tests. An interaction was observed between the age and origin of patients. In Spaniards the risk of LD rose with age after 40 years (OR: 3.72; 95%CI: 1.52-9.12) but this did not occur in immigrant patients. Of the 132 patients who had received medical care in the years prior to diagnosis, 20 (15%) had classical risk factors recorded in their history, 14 (11%) proceeded from regions with a high prevalence of HIV, and 46 (35%) had presented clinical indicators without a serology test being realized.

**Conclusions.** In spite of multiple contacts with our health system, over half of the new cases of HIV infection are diagnosed late. Greater attention to clinical signs is needed and, above all, a better evaluation of the risk in asymptomatic patients.

**Key words.** HIV. Late diagnosis. Risk factors. Indicator disease. Epidemiology.

An. Sist. Sanit. Navar. 2014; 37 (3): 329-338

1. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona
2. Servicio de Medicina Preventiva. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

Recepción: 22 de mayo de 2014

Aceptación provisional: 30 de junio de 2014

Aceptación definitiva: 28 de julio de 2014

#### Correspondencia:

María Rivero Marcotegui  
Servicio de Enfermedades Infecciosas  
Complejo Hospitalario de Navarra  
c/ Irunlarrea, 3  
31008 Navarra. España  
E-mail: mriverom@navarra.es

## INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ve dificultado porque en su fase aguda la infección pasa desapercibida como una viriasis común, en su fase crónica puede permanecer asintomática durante un largo período de tiempo y porque los comportamientos de riesgo, cuyo conocimiento es crucial para la sospecha clínica, no siempre son revelados. Así, se estima que en España, al igual que en el resto de Europa, el 30% de las personas infectadas por VIH no están diagnosticadas, y en diferentes estudios españoles publicados en los últimos años el porcentaje de pacientes en el que el diagnóstico se realiza tarde es muy elevado, oscilando entre el 29 y el 56% según la definición utilizada de diagnóstico tardío (DT)<sup>1-4</sup>.

En 2011, el grupo de trabajo europeo para el consenso de DT<sup>5</sup> lo definió como el que se realiza cuando el paciente presenta una cifra de linfocitos CD4 inferior a 350 células/mm<sup>3</sup> o una enfermedad definitoria de sida (EDS) independientemente del recuento de CD4, es decir, el realizado en un paciente que se tendría que haber beneficiado antes del tratamiento antirretroviral de haber estado diagnosticado. Adicionalmente, el grupo propuso la definición de enfermedad avanzada (EA) para los pacientes diagnosticados con una cifra de CD4 inferior a 200 células/mm<sup>3</sup> o una EDS.

El retraso en el diagnóstico de la infección, y por tanto de su tratamiento, conlleva un aumento del riesgo de progresión a sida y de mortalidad temprana<sup>6</sup>, y desde un punto de vista epidemiológico aumenta la probabilidad de transmisión de la infección debido a la replicación viral no controlada en los pacientes no tratados<sup>7</sup>.

El conocimiento “a tiempo” del estado serológico con respecto al VIH es por lo tanto un aspecto prioritario en salud pública, si bien existen estrategias diferentes para intentar aumentar la realización de la serología de VIH y la alerta de la población. La recomendación en Europa es realizar la prueba de VIH a personas con prácticas de riesgo y/o con determinadas enferme-

dades o condiciones clínicas (ej: herpes zoster, dermatitis seborreica, hepatitis B o C) asociadas a una prevalencia de VIH no diagnosticado >0,1% (prueba del VIH guiada por enfermedades indicadoras)<sup>8,9</sup>.

En este artículo se estudia la proporción de pacientes con DT, su tendencia temporal y los factores asociados al mismo en pacientes diagnosticados de infección por VIH en los últimos 5 años en Navarra, y se analizan las oportunidades perdidas para un diagnóstico más precoz de la infección.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo de los pacientes diagnosticados de infección por VIH entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2013 atendidos en el servicio de Enfermedades Infecciosas del Complejo Hospitalario de Navarra (CHN).

Se recogieron variables sociodemográficas (sexo, fecha y lugar de nacimiento, y tiempo de estancia en España en los pacientes inmigrantes), variables de diagnóstico de VIH (fecha de diagnóstico, mecanismo de transmisión, especialista que solicitó la serología y el motivo principal de la solicitud, realización previa de serología de VIH y fecha de la última serología negativa con documentación en la historia clínica) y variables clinicoanalíticas basales en el momento del diagnóstico (cifra de linfocitos CD4 y de carga viral, estadio clínico según la clasificación de los CDC adaptada por la OMS para Europa, procesos oportunistas asociados al VIH y mortalidad temprana).

## Definiciones

DT: cifra de CD4 <350 células/mm<sup>3</sup> o EDS en el momento del diagnóstico de la infección ( $\pm$  3 meses), excluyendo la infección en fase aguda.

EA: subgrupo de pacientes con DT que presentan una cifra de CD4 <200 células/mm<sup>3</sup>.

Mortalidad temprana: la relacionada con el VIH y en los 3 meses siguientes al diagnóstico.

Para identificar posibles oportunidades diagnósticas perdidas se revisó en la historia clínica la atención prestada al paciente en cualquier nivel asistencial (hospitalización, urgencias, consulta especializada, atención primaria) en los 5 años precedentes al diagnóstico. En los pacientes con serología negativa documentada en los 5 años previos al diagnóstico, se revisó la historia desde 6 meses después de la fecha de la serología negativa. Se recogió específicamente la existencia de los

factores de riesgo y de las condiciones clínicas reflejadas en la tabla 1, en las que se recomienda realizar la serología de VIH por estar vinculadas con la infección. Se estimó la fecha presunta de la infección asumiendo que ocurrió, de acuerdo con los datos de la colaboración de seroconvertidores CASCADE, 1,19, 4,19 y 7,93 años antes de la primera serología positiva en pacientes con CD4 <500 células/mm<sup>3</sup>, <350 células/mm<sup>3</sup> y <200 células/mm<sup>3</sup>, respectivamente<sup>11</sup>.

**Tabla 1.** Indicaciones para la realización de serología de VIH\*

| Indicadores clínicos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Factores de riesgo                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• ETS</li> <li>• Linfoma, de cualquier tipo</li> <li>• Hepatitis B o C (aguda o crónica)</li> <li>• Herpes zoster</li> <li>• Candidiasis oral/vaginal sin toma de antibióticos</li> <li>• Dermatitis seborreica</li> <li>• Pérdida de peso no explicada</li> <li>• Diarrea crónica (&gt; 4 semanas) no explicada</li> <li>• Leucopenia/trombopenia (&gt; 4 semanas) inexplicada</li> <li>• Cáncer o displasia anal/cervical</li> <li>• Enfermedad neumocócica invasiva</li> <li>• Fiebre sin causa aparente</li> <li>• Linfadenopatía idiopática</li> <li>• Candidemia</li> <li>• Leishmaniasis visceral</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Parejas sexuales de personas infectadas por VIH</li> <li>• Varones homosexuales</li> <li>• Tener antecedentes o ser UDVP</li> <li>• Trabajadoras sexuales</li> <li>• Oriundos de países con alta prevalencia de VIH**</li> <li>• Pacientes que solicitan la prueba</li> </ul> |

\* Además de las enfermedades definitorias de sida, incluyendo la tuberculosis.

\*\* >1% en la población general (véase la lista de ONUSIDA sobre la prevalencia estimada<sup>10</sup>).

ETS: enfermedad de transmisión sexual; UDVP: usuario de drogas por vía parenteral.

## Análisis estadístico

Se realizó un estudio descriptivo en el que las variables categóricas se describen mediante distribución de frecuencias y las numéricas en mediana y rango intercuartílico (RIC). La edad fue analizada como variable dicotómica, con un punto de corte en los 40 años. Posteriormente, se realizó un análisis bivariado para determinar la relación de cada una de las variables con la presencia o no de DT mediante la prueba

de Chi-cuadrado para las variables categóricas y mediante la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis para las numéricas. Las variables con  $p < 0,10$  en el análisis bivariado se incluyeron en un modelo de regresión logística para identificar las asociadas de forma independiente con el DT, ajustando por factores de confusión (edad, zona geográfica de origen, prueba de VIH previa negativa). El análisis se realizó con el programa SPSS versión 20.0.

## RESULTADOS

En el servicio de Enfermedades Infecciosas del CHN se atendieron 173 pacientes con un nuevo diagnóstico de infección por VIH entre 2009 y 2013, de los que 8 se excluyen de este análisis por no disponer de la cifra basal de linfocitos CD4 en el momento del diagnóstico (estos pacientes presentan una distribución similar en sus características sociodemográficas y vía de transmisión a la de la muestra analizada). En la tabla 2 se recogen las características de los 165 pacientes incluidos en el estudio. Los pacientes fueron principalmente varones (73,3%), españoles (57,6%) e infectados por transmisión sexual (88,5%). La zona de origen de los pacientes inmigrantes fue principalmente Latinoamérica/Caribe (34/70) y África subsahariana (25/70), siendo la mediana

de tiempo de estancia en Navarra previa al diagnóstico mayor en los latinoamericanos que en los subsaharianos (60 vs 18 meses;  $p=0,012$ ). La mediana de edad al diagnóstico fue de 40 años (RIC: 32-50) en españoles, 33 años (RIC: 27-38) en latinoamericanos y 30 años (RIC: 25-35) en subsaharianos. Se diagnosticaron en la fase aguda de la infección 4 pacientes (2,4%), y 26 (15,8%) presentaron una EDS en el momento del diagnóstico, siendo la más frecuente la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* ( $n=10$ ). La mediana de CD4 en el momento del diagnóstico fue 303 células/mm<sup>3</sup> (RIC: 135-519), sin diferencias significativas durante los años del estudio. En 120 pacientes (72,7%) no se documentó la realización de ninguna otra serología de VIH previa a la positiva; de éstos, 23 (19,2%) tuvieron un diagnóstico de sida en el momento del diagnóstico de la infección.

**Tabla 2.** Características basales de los nuevos diagnósticos de infección por VIH, según año de diagnóstico

| Características                               | Año de diagnóstico |                  |                  |                  |                  |                    |
|-----------------------------------------------|--------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
|                                               | 2009<br>n=37 (%)   | 2010<br>n=35 (%) | 2011<br>n=31 (%) | 2012<br>n=23 (%) | 2013<br>n=39 (%) | Total<br>n=165 (%) |
| <b>Sexo</b>                                   |                    |                  |                  |                  |                  |                    |
| Hombre                                        | 23 (62,2)          | 25 (71,4)        | 25 (80,6)        | 18 (78,3)        | 30 (76,9)        | 121 (73,3)         |
| Mujer                                         | 14 (37,8)          | 10 (28,6)        | 6 (19,4)         | 5 (21,7)         | 9 (23,1)         | 44 (26,7)          |
| <b>Edad al diagnóstico (años)*</b>            | 35 (28-40)         | 41 (31-50)       | 38 (30-41)       | 35 (28-41)       | 35 (30-46)       | 36 (29-44)         |
| <b>País de origen</b>                         |                    |                  |                  |                  |                  |                    |
| España                                        | 17 (45,9)          | 26 (74,3)        | 17 (54,8)        | 13 (56,5)        | 22 (56,4)        | 95 (57,6)          |
| Otros                                         | 20 (54,1)          | 9 (25,7)         | 14 (45,2)        | 10 (43,5)        | 17 (43,6)        | 70 (42,4)          |
| <b>Modo de transmisión</b>                    |                    |                  |                  |                  |                  |                    |
| Homosexual                                    | 13 (35,1)          | 7 (20,0)         | 16 (51,6)        | 8 (34,8)         | 19 (48,7)        | 63 (38,2)          |
| Heterosexual                                  | 23 (62,2)          | 20 (57,1)        | 11 (35,5)        | 12 (52,2)        | 17 (43,6)        | 83 (50,3)          |
| UDVP                                          | 0 (0,0)            | 3 (8,6)          | 3 (9,7)          | 1 (4,3)          | 2 (5,1)          | 9 (5,4)            |
| No sabe/no contesta                           | 1 (2,7)            | 5 (14,3)         | 1 (3,2)          | 2 (8,7)          | 1 (2,6)          | 10 (6,1)           |
| <b>Linfocitos CD4 al diagnóstico</b>          |                    |                  |                  |                  |                  |                    |
| < 200 células/mm <sup>3</sup>                 | 14 (37,8)          | 15 (42,9)        | 11 (35,5)        | 9 (39,1)         | 9 (23,1)         | 58 (35,2)          |
| 200-349 células/mm <sup>3</sup>               | 6 (16,2)           | 5 (14,3)         | 6 (19,4)         | 7 (30,4)         | 9 (23,1)         | 33 (20,0)          |
| ≥ 350 células/mm <sup>3</sup>                 | 17 (45,9)          | 15 (42,9)        | 14 (45,2)        | 7 (30,4)         | 21 (53,8)        | 74 (44,8)          |
| <b>Carga viral al diagnóstico</b>             |                    |                  |                  |                  |                  |                    |
| < 100.000 copias/mL                           | 21 (56,8)          | 16 (45,7)        | 19 (61,3)        | 15 (65,2)        | 22 (56,4)        | 93 (56,4)          |
| ≥ 100.000 copias/mL                           | 16 (43,2)          | 19 (54,3)        | 12 (38,7)        | 8 (34,8)         | 17 (43,6)        | 72 (43,6)          |
| <b>Evento sida al diagnóstico</b>             | 7 (18,9)           | 7 (20,0)         | 4 (12,9)         | 4 (17,4)         | 4 (10,3)         | 26 (15,8)          |
| <b>Tiempo desde la última prueba de VIH**</b> |                    |                  |                  |                  |                  |                    |
| < 1 año                                       | 1 (2,7)            | 3 (8,6)          | 2 (6,5)          | 2 (8,7)          | 5 (12,8)         | 13 (7,9)           |
| 1-3 años                                      | 5 (13,5)           | 0 (0,0)          | 2 (6,5)          | 1 (4,3)          | 4 (10,3)         | 12 (7,3)           |
| 3-5 años                                      | 3 (8,1)            | 2 (5,7)          | 4 (12,9)         | 0 (0,0)          | 3 (7,7)          | 12 (7,3)           |
| > 5 años                                      | 0 (0,0)            | 2 (5,7)          | 3 (9,6)          | 2 (8,7)          | 1 (2,6)          | 8 (4,8)            |
| <b>Mortalidad temprana</b>                    | 1 (2,7)            | 3 (8,6)          | 0 (0,0)          | 1 (4,3)          | 3 (7,7)          | 8 (4,8)            |

\* Mediana (rango intercuartílico). / \*\* Si aplicable. / UDVP: usuario de drogas por vía parenteral.

**Tabla 3.** Motivo principal de solicitud de la serología de VIH

|                                                                | Total<br>n=163 |
|----------------------------------------------------------------|----------------|
| • Ser parejas sexuales de personas infectadas por VIH          | 11             |
| • Ser homosexual                                               | 17             |
| • Tener antecedentes o ser UDVP                                | 3              |
| • Ser trabajadora sexual                                       | 2              |
| • Ser oriundo de un país con alta prevalencia de VIH           | 7              |
| • A petición del paciente                                      | 10             |
| • Padecer una ETS                                              | 16             |
| • Gestación                                                    | 7              |
| • Hepatitis B o C (aguda o crónica)                            | 6              |
| • Sospecha clínica de síndrome retroviral agudo                | 10             |
| • Diagnóstico de una enfermedad definitoria de sida (evento C) | 18             |
| • Síntomas no definitorios de sida (evento B)*                 | 30             |
| • Linfadenopatía idiopática                                    | 10             |
| • Donación de sangre o estudio preoperatorio                   | 7              |
| • Varios**                                                     | 9              |

\* Trastornos hematológicos (n=10), candidiasis oral/vaginal sin toma de antibióticos (n=5), dermatitis seborreica (n=5), pérdida de peso no explicada (n=4), herpes zoster (n=2), enfermedad neumocócica invasiva (n=2), diarrea crónica no explicada (n=1), carcinoma cervical in situ (n=1).

\*\* Estudio rutinario (n=3), micosis fungoide (n=1), enfermedad de Castleman (n=1), psoriasis (n=1), contracepción (n=1), esterilidad (n=1), inicio de terapia inmunosupresora (n=1).

ETS: enfermedad de transmisión sexual; UDVP: usuario de drogas por vía parenteral.

En la tabla 3 se refleja el motivo principal que llevó a la petición de la serología de VIH en los 163 pacientes con dicha información, prueba que fue solicitada por atención primaria en 71 pacientes y por atención especializada en 92.

El 80% de los pacientes habían tenido atención médica en los 5 años previos al diagnóstico, con una mediana de 6 visitas médicas por paciente (RIC: 4-9).

### Prevalencia y factores de riesgo de diagnóstico tardío

El DT ocurrió en 90 de los 165 nuevos diagnósticos (54,5%; IC95%: 46,6-62,3), de los cuales 57 (34,5%; IC95%: 27,3-42,3) se

presentaron como EA. No se observaron variaciones significativas en el porcentaje de DT durante el período de estudio, ni diferencias en función del sexo, la vía de transmisión o la existencia de atención sanitaria previa (Tabla 4). El porcentaje de DT tendió a aumentar con la edad a partir de los 40 años (OR: 1,80; IC95%: 0,93-3,46;  $p=0,079$ ) y fue significativamente mayor en los pacientes inmigrantes que en los españoles (OR: 2,00; IC95%: 1,06-3,77;  $p=0,031$ ). Por el contrario, tener una serología previa negativa documentada se asoció a un menor riesgo de DT (OR: 0,30; IC95%: 0,15-0,62;  $p=0,001$ ). La mortalidad temprana fue superior en los DT que en los tempranos (8,9% *vs* 0%;  $p=0,008$ ).

**Tabla 4.** Prevalencia de diagnóstico tardío de la infección por VIH

| Características                      | Total nuevos diagnósticos | Diagnóstico tardío (%) | p     |
|--------------------------------------|---------------------------|------------------------|-------|
| <b>Año de diagnóstico</b>            |                           |                        |       |
| 2009                                 | 37                        | 21 (56,8)              | 0,496 |
| 2010                                 | 35                        | 19 (54,3)              |       |
| 2011                                 | 31                        | 16 (51,6)              |       |
| 2012                                 | 23                        | 16 (69,6)              |       |
| 2013                                 | 39                        | 18 (46,2)              |       |
| <b>Sexo</b>                          |                           |                        |       |
| Hombre                               | 121                       | 64 (52,9)              | 0,480 |
| Mujer                                | 44                        | 26 (59,1)              |       |
| <b>Edad al diagnóstico</b>           |                           |                        |       |
| ≤ 40 años                            | 107                       | 53 (49,5)              | 0,079 |
| > 40 años                            | 58                        | 37 (63,8)              |       |
| <b>País de origen</b>                |                           |                        |       |
| España                               | 95                        | 45 (47,4)              | 0,031 |
| Otros                                | 70                        | 45 (64,3)              |       |
| <b>Grupo de transmisión</b>          |                           |                        |       |
| Homosexual                           | 63                        | 33 (52,4)              | 0,966 |
| Heterosexual                         | 83                        | 46 (55,4)              |       |
| UDVP                                 | 9                         | 5 (55,6)               |       |
| No sabe/no contesta                  | 10                        | 6 (60,0)               |       |
| <b>Prueba de VIH previa negativa</b> |                           |                        |       |
| Sí                                   | 45                        | 15 (33,3)              | 0,001 |
| No                                   | 120                       | 75 (62,5)              |       |
| <b>Asistencia sanitaria previa</b>   |                           |                        |       |
| Sí                                   | 132                       | 71 (53,8)              | 0,696 |
| No                                   | 33                        | 19 (57,6)              |       |
| <b>Total</b>                         | 165                       | 90 (54,5)              |       |

UDVP: usuario de drogas por vía parenteral.

El análisis multivariante mostró la existencia de una interacción estadísticamente significativa entre la edad y el origen del paciente (Tabla 5). El incremento de riesgo de DT con la edad se apreció solo en los pacientes españoles, no en los inmigrantes. Por otra parte, aunque globalmente el riesgo de DT fue mayor en los inmigrantes que en los españoles este incremento de riesgo sólo se observó en los pacientes de hasta 40 años, pero no a partir de esta edad.

### Oportunidades clínicas perdidas para un diagnóstico más precoz

Los siguientes datos se refieren a los 132 pacientes con asistencia sanitaria previa al diagnóstico, de los que en 28 (21,2%)

se documentó la realización de serología de VIH (con resultado negativo) en los 5 años previos, con una mediana de tiempo entre ambas pruebas de 26 meses (RIC: 12-48); tenían serología realizada en los 12 meses previos al diagnóstico el 8,2% (4/49) de los homosexuales, 2,9% (2/68) de los heterosexuales, 0% (0/6) de los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) y el 11,1% (1/9) de los que no revelan la categoría de transmisión.

En la tabla 6 se refleja la prevalencia de pacientes con claras oportunidades para un diagnóstico más precoz. En un total de 65 pacientes (49,2%) se constató en la historia clínica la existencia de factores de riesgo y/o indicadores clínicos de una posible infección por VIH en los años preceden-

**Tabla 5.** Factores asociados con el diagnóstico tardío de la infección por VIH

| Características                           | Odds ratio ajustado (IC95%) | p     |
|-------------------------------------------|-----------------------------|-------|
| <b>Edad al diagnóstico</b>                |                             |       |
| Inmigrante > 40 <i>vs</i> Inmigrante ≤ 40 | 0,67 (0,19-2,33)            | 0,530 |
| Español > 40 <i>vs</i> Español ≤ 40       | 3,72 (1,52-9,12)            | 0,004 |
| <b>Origen</b>                             |                             |       |
| Inmigrante ≤ 40 <i>vs</i> Español ≤ 40    | 3,55 (1,50-8,40)            | 0,004 |
| Inmigrante > 40 <i>vs</i> Español > 40    | 0,64 (0,18-2,29)            | 0,493 |
| <b>Prueba de VIH previa negativa</b>      |                             |       |
| Sí                                        | 0,45 (0,21-0,99)            | 0,048 |
| No                                        | 1                           |       |

IC: intervalo de confianza.

**Tabla 6.** Factores de riesgo e indicadores clínicos previos al diagnóstico de la infección\*

| Indicadores                                        | Total n | Diagnóstico tardío n (%) | p     |
|----------------------------------------------------|---------|--------------------------|-------|
| <b>Factores de riesgo</b>                          |         |                          |       |
| <i>Homosexual/UDVP</i>                             |         |                          |       |
| Sí                                                 | 20      | 11 (55,0)                | 0,906 |
| No                                                 | 112     | 60 (53,6)                |       |
| <i>Oriundo de país con alta prevalencia de VIH</i> |         |                          |       |
| Sí**                                               | 14      | 8 (57,1)                 | 0,790 |
| No                                                 | 118     | 63 (53,4)                |       |
| <b>Indicadores clínicos</b>                        |         |                          |       |
| Sí***                                              | 46      | 30 (65,2)                | 0,054 |
| No                                                 | 86      | 41 (47,7)                |       |
| <b>Indicadores clínicos o factores de riesgo</b>   |         |                          |       |
| Sí                                                 | 65      | 41 (63,1)                | 0,035 |
| No                                                 | 67      | 30 (44,8)                |       |
| <b>Total</b>                                       | 132     | 71 (53,8)                |       |

\* Documentados en la historia clínica.

\*\* Guinea Ecuatorial (n=4), Nigeria (n=3), Congo (n=2), Ghana (n=2), Angola (n=1), Camerún (n=1), Togo (n=1).

\*\*\* Con un total de 62 indicadores: enfermedad de transmisión sexual (n=14), herpes zoster (n=9), candidiasis oral/vaginal sin toma de antibióticos (n=9), hepatitis B o C (n=8), dermatitis seborreica (n=7), linfadenopatía idiopática (n=4), pérdida de peso no explicada (n=3), diarrea crónica no explicada (n=2), trastornos hematológicos (n=2), carcinoma cervical in situ (n=1), tuberculosis (n=1), candidiasis esofágica (n=1), esofagitis herpética (n=1).

UDVP: usuario de drogas por vía parenteral.

tes al diagnóstico (factores de riesgo en 19, indicadores clínicos en 31 y en ambos 15) sin la realización en ese momento de la serología. En 20 pacientes (15,2%) constaba su pertenencia a los grupos clásicos de mayor riesgo de VIH (homosexuales y UDVP), aunque finalmente (en el momento del diagnóstico) fueron 55 (41,7%) los que se identificaron en estos grupos de riesgo, y a otros 14 pacientes (10,6%) procedentes de

regiones con alta prevalencia de VIH no se les realizó la serología hasta 42 meses (RIC: 6-57) después de su primera consulta médica en Navarra. Por otra parte, 46 pacientes (34,8%) habían presentado algún indicador clínico de infección por VIH con un total de 62 indicadores. La mediana de tiempo transcurrido desde el primer indicador hasta la realización de la serología fue de 15 meses (RIC: 4-35), siendo diagnóstica-

dos en los 12 meses siguientes a su primer indicador 22 de los 46 pacientes (47,8%). Se registraron en estos 46 pacientes un total de 248 procesos asistenciales desde el primer indicador hasta la serología diagnóstica (11 en hospitalización, 32 en urgencias, 88 en consulta especializada y 117 en atención primaria). Los pacientes que habían presentado indicadores clínicos tuvieron una cifra significativamente menor de CD4 en el momento del diagnóstico que los pacientes sin indicador (206 *vs* 381 células/mm<sup>3</sup>;  $p=0,021$ ) y mayor frecuencia, aunque en el límite de la significación estadística, de DT (65,2% *vs* 47,7%;  $p=0,054$ ) y de inmunosupresión severa ( $CD4 \leq 50$  células/mm<sup>3</sup>) (21,7% *vs* 9,3%;  $p=0,047$ ).

Se pudo estimar la fecha de infección en 29 de los 30 pacientes con DT y al menos un indicador clínico documentado; según nuestra estimación, los 29 estaban ya infectados en el momento del primer indicador clínico y su diagnóstico podría haberse anticipado una mediana de 17 meses (RIC: 5-35) si la serología se hubiera realizado en el momento de la enfermedad indicadora de VIH. En este grupo de pacientes la mediana de CD4 al diagnóstico fue 114 células/mm<sup>3</sup> (RIC: 21-199).

## DISCUSIÓN

A pesar de que el 80% de los pacientes de nuestro estudio habían tenido atención sanitaria en múltiples ocasiones en los años previos al diagnóstico de la infección, muchos fueron diagnosticados tarde en el curso de la enfermedad. La cifra mediana de linfocitos CD4 en nuestro estudio en el momento del diagnóstico fue 303/mm<sup>3</sup>, el 55% de los pacientes tuvieron un DT según la nueva definición europea y el 16% habían alcanzado un estadio sida en el momento en el que la infección fue diagnosticada. Este porcentaje tan elevado de DT es el publicado también en otros estudios recientes (españoles<sup>2,3</sup> y de otros países europeos<sup>12,13</sup>) que utilizaron la misma definición. Mientras que hace 20 años, en ausencia de tratamiento, la trascendencia de un retraso en el diagnóstico era mínima a nivel individual, hoy en día se traduce en una pérdida de oportu-

nidades para el tratamiento, con un impacto directo en el pronóstico del paciente infectado, además de para la disminución de la propagación de la infección.

En nuestro estudio no hemos encontrado asociación entre el DT y el sexo o el modo de transmisión. En varios estudios previos se ha documentado que el DT afecta fundamentalmente a varones<sup>3,4</sup>, a UDVP o infectados por transmisión heterosexual<sup>2-4,12</sup>, a inmigrantes (en especial latinoamericanos y subsaharianos)<sup>2-4,12,13</sup>, y que aumenta con la edad<sup>2-4,12,13</sup>. Los argumentos utilizados para explicar el incremento del riesgo de DT con la edad han sido varios: una menor percepción del riesgo por parte de pacientes y de profesionales sanitarios conforme aumenta la edad<sup>13,14</sup>, una diferente historia natural de la enfermedad con una evolución más rápida en los pacientes de mayor edad<sup>15</sup> o bien, simplemente ser debido a que los pacientes más jóvenes han vivido menos años tras la infección y han tenido por lo tanto menor posibilidad de desarrollar DT que los mayores<sup>1</sup>. La interacción encontrada en nuestro estudio entre la edad y el origen del paciente (en los españoles el riesgo de DT aumenta con la edad pero esto no se observa en los inmigrantes) apoyaría esta última explicación porque los pacientes originarios de países donde la prevalencia de la infección es mayor adquieren la infección en edades más jóvenes y las diferencias entre las cohortes de nacimiento tienden a diluirse. Por otra parte, los pacientes latinoamericanos del estudio llevaban más tiempo en Navarra al ser diagnosticados (y con mayor probabilidad adquieren aquí la infección), mientras que los subsaharianos son el grupo con una estancia en Navarra más corta antes del diagnóstico (y con mayor probabilidad vienen infectados desde su país de origen). La procedencia del paciente es un factor de riesgo epidemiológico muy importante que debe ser recordado para solicitar serología de VIH a los pacientes que proceden de África subsahariana en la/s primera/s visita/s médica/s tras su llegada a Navarra. Esto hubiera permitido un diagnóstico más precoz en el 8% del total de los pacientes de nuestro estudio.



No realizar la serología de VIH inevitablemente lleva al DT. Para intentar aumentar la realización de la prueba se han desarrollado estrategias diferentes. En EEUU, los CDC desde el año 2006 recomiendan solicitar sistemáticamente la serología de VIH a todas las personas de entre 13 y 64 años cuando entren en contacto por cualquier motivo con el sistema sanitario<sup>16</sup>. En Europa se prioriza el uso restringido de la prueba a aquellos en los que la probabilidad de la infección es mayor, por haber estado potencialmente expuestos al VIH o presentar sintomatología compatible con la infección<sup>9</sup>. En ambas estrategias se recomienda repetir la serología, cada 6-12 meses, en pacientes con conductas de riesgo continuas. Independientemente de la política sanitaria que se adopte, nuestro estudio demuestra que existe un amplio margen de mejora para aumentar la realización de la serología, incluso en los grupos de población clásicamente considerados de mayor riesgo de VIH (homosexuales y UDVP). De los pacientes en los que hubo oportunidad por atención sanitaria previa, solo al 8% de los homosexuales y a ninguno de los UDVP se les había realizado serología de VIH en el año previo al diagnóstico. El problema, detectado también en otros estudios<sup>17-19</sup>, es básicamente la ausencia de esta información, y en menor medida, de acción (la solicitud de la serología) tras la información. La valoración del riesgo es más difícil en los pacientes que adquieren la infección por contacto heterosexual, el grupo por otra parte más numeroso de nuestro estudio, pero una mejor exploración de los riesgos de infección podría haber permitido un diagnóstico más precoz en otro 33% del total de los pacientes del estudio.

Estudios recientes han demostrado que la realización de la serología de VIH guiada por indicadores clínicos es un método eficaz para identificar la infección en estadios más precoces de la enfermedad<sup>13,20</sup>. Sin duda, una mejor atención clínica a los signos de una posible infección habría adelantado el diagnóstico en algunos pacientes de nuestro estudio, aunque quizás no lo suficiente como para evitar de forma

sustancial el DT según su definición actual. Sólo el 15% del total de pacientes habían presentado indicadores clínicos más de un año antes del diagnóstico. Por otra parte, aunque el diagnóstico podría haberse adelantado de mediana 17 meses en el 33% de los pacientes con DT, en el momento en el que estos pacientes presentaron el primer indicador clínico, su recuento de CD4 era ya probablemente lo suficientemente bajo como para no haber podido evitar el DT.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Entre los indicadores clínicos que hemos considerado se decidió no incluir debido a su poca especificidad uno de los considerados como tal, el síndrome mononucleósico (probablemente hemos subestimado las oportunidades perdidas de diagnóstico en pacientes atendidos durante la fase de seroconversión aguda) ni otros indicadores en los que se considera probable una prevalencia de VIH >0,1%. Otra limitación dependiente de la metodología del estudio es que la historia clínica puede no incluir datos relevantes para nuestro análisis, que pueden ser conocidos por el médico y no estar reflejados en la historia clínica. Tampoco podemos saber si tras el conocimiento del riesgo o del indicador clínico, la serología fue realmente recomendada por el médico pero rechazada por el paciente. Además, la exclusión de 8 pacientes por ausencia de información de datos analíticos ha supuesto una discreta pérdida de potencia estadística, aunque no es previsible que haya introducido sesgos dado que sus características son similares a las de la muestra analizada. Por último, aunque el servicio de Enfermedades Infecciosas del CHN es el de referencia en Navarra para estos pacientes y atiende a la mayor parte de los mismos, nuestros datos pueden no ser completamente extrapolables a la población total de pacientes con infección por VIH en Navarra.

En conclusión, en ausencia de información sobre el coste-efectividad de la universalización de la serología de VIH en el sistema sanitario de nuestro entorno, nuestro estudio muestra que hay un amplio margen para reducir el retraso diagnóstico de la in-

fección por VIH mediante un mejor reconocimiento de los signos clínicos de infección, pero sobre todo con una mejor valoración del riesgo en pacientes asintomáticos.

## BIBLIOGRAFÍA

- OLIVA J, GALINDO S, VIVES N, ARRILLAGA A, IZQUIERDO A, NICOLAU A et al. Retraso diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28: 583-589.
- DE OLALLA PG, MANZARDO C, SAMBEAT MA, OCAÑA I, KNOBEL H, HUMET V et al. Epidemiological characteristics and predictors of late presentation of HIV infection in Barcelona (Spain) during the period 2001-2009. *AIDS Res Ther* 2011; 8: 22.
- VIVES N, CARNICER-PONT D, GARCÍA DE OLALLA P, CAMPS N, ESTEVE A, CASANOBA J. Factors associated with late presentation of HIV infection in Catalonia, Spain. *Int J STD AIDS* 2012; 23: 475-480.
- OLIVA J, Díez M, GALINDO S, CEVALLOS C, IZQUIERDO A, CEREJO J et al. Predictors of advanced disease and late presentation in new HIV diagnoses reported to the surveillance system in Spain. *Gac Sanit* 2014; 28: 116-122.
- ANTINORI A, COENEN T, COSTAGIOLA D, DEDES N, ELLEFSON M, GATELL J et al. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV Med* 2011; 12: 61-64.
- CASTILLA J, SOBRINO P, DE LA FUENTE L, NOGUER I, GUERRA L, PARRAS F. Late diagnosis of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy: consequences for AIDS incidence. *AIDS* 2002; 16:1945-1951.
- COHEN MS, CHEN YQ, MCCAULEY M, GAMBLE T, HOSEINIPUR MC, KUMARASAMY N et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 493-505.
- GAZZARD B, CLUMECK N, D'ARMINIO MONFORTE A, LUNDGREN JD. Indicator disease-guided testing for HIV—the next step for Europe? *HIV Med* 2008; 9: S34-S40.
- HIV en Europe initiative, HIV indicator conditions: guidance for implementing HIV testing in adults in health care settings. Disponible en: <http://hiveurope.eu> (Fecha de consulta el 15 de enero de 2014)
- AIDSInfo. Base de datos de AIDSInfo, ONUSIDA, 2012. Disponible en: <http://www.unaids.org/en/dataanalysis/datatools/aidsinfo> (Fecha de consulta el 15 de enero de 2014)
- LODI S, PHILLIPS A, TOULLOUMI G, GESKUS R, MEYER L, THIÉBAUT R et al. Time from human immunodeficiency virus seroconversion to reaching CD4+ cell count thresholds <200, <350, and <500 cells/mm<sup>3</sup>: assessment of need following changes in treatment guidelines. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 817-825.
- MOCROFT A, LUNDGREN JD, SABIN ML, MONFORTE AD, BROCKMEYER N, CASANOBA 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 Med* 2013; 10: e1001510.
- SCOGNAMIGLIO P, CHIARADIA G, DE CARLI G, GIULIANI M, MASTROIANNI CM, AVIANI BARBACCI S et al. The potential impact of routine testing of individuals with HIV indicator diseases in order to prevent late HIV diagnosis. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 473.
- CASTILLA J, LORENZO JM, IZQUIERDO A, LEZAUN ME, LÓPEZ I, MORENO-IRIBAS C et al. Characteristics and trends of newly diagnosed HIV-infections, 2000-2004. *Gac Sanit* 2006; 20: 442-448.
- BLANCO JR, CARO AM, PÉREZ-CACHAFEIRO S, GUTIÉRREZ F, IRIBARREN JA, GONZÁLEZ-GARCÍA J et al. HIV infection and aging. *AIDS Rev* 2010; 12: 218-230.
- BRANSON BM, HANDSFIELD HH, LAMPE MA, JANSSEN RS, TAYLOR AW, LYSS SB et al. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55 (RR-14): 1-17.
- KLEIN D, HURLEY LB, MERRILL D, QUESENBERY CP JR. Review of medical encounters in the 5 years before a diagnosis of HIV-1 infection: implications for early detection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32: 143-152.
- JENKINS TC, GARDNER EM, THRUN MW, COHN DL, BURMAN WJ. Risk-based human immunodeficiency virus (HIV) testing fails to detect the majority of HIV-infected persons in medical care settings. *Sex Transm Dis* 2006; 33: 329-333.
- DUFFUS WA, WEIS K, KETTINGER L, STEPHENS T, ALBRECHT H, GIBSON JJ. Risk-based HIV testing in South Carolina health care settings failed to identify the majority of infected individuals. *AIDS Patient Care STDS* 2009; 23: 339-345.
- SULLIVAN AK, RABEN D, REEKIE J, RAYMENT M, MOCROFT A, ESSER S et al. Feasibility and effectiveness of indicator condition-guided testing for HIV: results from HIDES I (HIV indicator diseases across Europe study). *PloS One* 2013; 8: e52845.