

# Diagnóstico tardío de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la Cohorte VACH (1997-2002)

Ramón Teira Cobo<sup>a</sup> / Ignacio Suárez Lozano<sup>b</sup> / Juan Miguel Santamaría Jáuregui<sup>a</sup> / Alberto Terrón Pernía<sup>c</sup> / Pere Domingo Pedrol<sup>d</sup> / Juan González García<sup>e</sup> / Jaime Cosín Ochaíta<sup>f</sup> / Esteban Ribera Pascuet<sup>g</sup> / Trinitario Sánchez<sup>h</sup> / Bernardino Roca Villanueva<sup>i</sup> / Pompeyo Viciano Fernández<sup>j</sup> / María Luisa García Alcalde<sup>k</sup> / Paloma Geijo Martínez<sup>l</sup> / Pepa Galindo Puerto<sup>m</sup> / Antonio Vergara Campos<sup>n</sup> / Fernando Lozano de León Naranjo<sup>o</sup> / Agustín Muñoz Sánchez<sup>p</sup> / Pablo Tebas<sup>q</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital de Basurto, Bilbao, España; <sup>b</sup>Unidad Clínica de Gestión de Enfermedades Infecciosas, Hospital Infanta Elena, Huelva, España; <sup>c</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital SAS, Jerez de la Frontera, España; <sup>d</sup>Sección de Enfermedades Infecciosas y Sida, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España; <sup>e</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital La Paz, Madrid, España; <sup>f</sup>Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España; <sup>g</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España; <sup>h</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España; <sup>i</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital General de Castellón, Castellón, España; <sup>j</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España; <sup>k</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital de Cabueñes, Gijón, España; <sup>l</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España; <sup>m</sup>Sección de Enfermedades Infecciosas y Sida, Hospital Clínico, Valencia, España; <sup>n</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico, Puerto Real, España; <sup>o</sup>Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España; <sup>p</sup>Unidad de Patología Infecciosa, Hospital Infanta Cristina, Badajoz, España; <sup>q</sup>Washington University School of Medicine, Saint Louis, Division of Infectious Diseases, Washington, Estados Unidos.

(Delayed diagnosis of HIV infection in the Spanish VACH cohort [1997-2002])

## Resumen

**Objetivo:** Estudiar la prevalencia del diagnóstico tardío (DT) de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y sus factores asociados.

**Métodos:** Estudio transversal sobre los pacientes incluidos en la cohorte VACH cuya infección por el VIH hubiese sido diagnosticada entre 1997 y 2002. Consideramos DT los casos diagnosticados de sida concomitantemente o dentro del primer mes desde la primera serología positiva, o con recuento de CD4<sup>+</sup> < 200/ml. Comparamos sus características epidemiológicas con las de los demás pacientes.

**Resultados:** De 2.820 nuevos casos de infección por el VIH, 506 (18%) tuvieron DT. Éstos difirieron del resto en su menor edad media, mayor carga viral y en su distribución por sexos (mayor proporción de hombres), situación laboral, antecedentes penitenciarios y grupo de riesgo. La mediana de supervivencia durante el seguimiento fue menor en el grupo de DT.

**Conclusiones:** El DT continúa siendo un problema preocupante por su magnitud y asociación con la mortalidad. Algunas características epidemiológicas proporcionan indicios para orientar futuros programas de información y prevención.

**Palabras clave:** VIH. Sida. Retraso diagnóstico. Transmisión sexual. Supervivencia.

## Abstract

**Objective:** To study the prevalence of delayed diagnosis of HIV infection and associated factors.

**Methods:** A cross sectional study of patients included in the Spanish VACH cohort who had been diagnosed with HIV infection between 1997 and 2002 was performed. Delayed diagnosis was defined as patients diagnosed with HIV infection and AIDS simultaneously or within the first month after the first positive serologic test, or those with a first CD4<sup>+</sup> cell count below 200/ml. The epidemiological characteristics of these patients were compared with those of the remaining patients.

**Results:** Of 2,820 new cases of HIV infection, delayed diagnosis was found in 506 (18%). These patients differed from the remaining patients in their lower mean age and higher HIV viral load, as well as in their distribution by sex (higher proportion of males), occupational status, history of incarceration in prison, and HIV-risk transmission group. The median survival during follow-up was significantly lower among AIDS patients with a delayed diagnosis.

**Conclusions:** Delayed diagnosis remains a cause for concern in our environment, due to its magnitude and its association with mortality. Some epidemiological characteristics provide clues to guide future programs directed at increasing information and improving prevention.

**Key words:** HIV infections. AIDS. Diagnostic delay. Sexual transmission. Survival.

**Correspondencia:** Dr. Ramón Teira Cobo.

Enfermedades Infecciosas Hospital de Basurto. Avda. Montevideo, 18. 48013 Bilbao. Bizkaia. España.

Correo electrónico: retira@hbas.osakidetza.net

Recibido: 24 de marzo de 2005.

Aceptado: 28 de junio de 2006.

## Introducción

La detección precoz de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es necesaria para el control y la prevención de la diseminación de la epidemia en la comunidad, así como para la aplicación de intervenciones dirigidas a mejorar el pronóstico de los individuos afectados.

En los últimos años, coincidiendo con un descenso en la incidencia de sida en los países de nuestro entorno, se ha comunicado cierto incremento en la proporción de diagnósticos simultáneos de sida e infección por el VIH<sup>1-3</sup>. La identificación de este problema, de su magnitud y de las características de los individuos diagnosticados en fases avanzadas de su enfermedad, debería aportar una valiosa información para ayudar a desarrollar nuevos programas de intervenciones destinados a reducir su impacto.

El objetivo de este trabajo es determinar la proporción de diagnósticos de infección por el VIH en fases avanzadas (diagnóstico tardío [DT]) y describir sus características, en los pacientes de la Cohorte VACH.

---

## Métodos

El Grupo Español de Estudios Multicéntricos VACH se constituyó en 2000, por la asociación de 16 clínicas, para crear una cohorte de pacientes infectados por el VIH que permitiera una investigación basada en la práctica clínica (Cohorte VACH). Los criterios de inclusión y la metodología han sido descritos previamente<sup>4,5</sup>. La cohorte está formada por más de 11.000 pacientes atendidos en 19 hospitales ubicados en 15 localidades de 9 comunidades autónomas (ver hospitales relacionados en filiación de autores junto con Hospital Juan XXIII, Tarragona; Hospital La Fe, Valencia, y Hospital de Granelles). Los datos se recogen de manera uniforme en una aplicación informática común (AC&H®). Se identifican los casos de sida según la definición aceptada en Europa<sup>6</sup>. Las determinaciones de CD4 y carga viral se realizan aproximadamente cada 4-6 meses. Los hospitales de la Cohorte VACH atienden al 15% de la población española. Las comisiones de investigación de los centros participantes han aprobado el estudio y se solicita la autorización de todos los participantes.

Para el presente estudio se ha seleccionado a los sujetos de la cohorte diagnosticados de infección por el VIH entre enero de 1997 y diciembre de 2002. Se define como DT a los sujetos cuyo recuento de linfocitos CD4 en el instante del diagnóstico fue inferior a 200 células/ml, y aquellos cuyo intervalo entre el diagnóstico de infección por el VIH y el de sida fue menor de 31 días.

Se realiza un análisis descriptivo de la distribución de DT según una serie de variables sociodemográficas y clinicoepidemiológicas, usando porcentajes para las variables cualitativas, y medias con desviaciones estándares (DE) para las cuantitativas. Se compara la distribución de las variables cualitativas en los grupos de estudio mediante pruebas de la  $\chi^2$  y las medias de las variables cuantitativas mediante la prueba de la *t* de Student. Se calcula la mediana de supervivencia para las muertes ocurridas en cada uno de los grupos de estudio, mediante las curvas de Kaplan-Meier, y se comparan los resultados mediante la prueba de Mantel-Cox (de rangos logarítmicos). Los cálculos se efectuaron en el programa SPSS 11.0 para Windows. Se ajusta un modelo de regresión logística para comprobar la persistencia de las asociaciones observadas entre diferentes variables y el DT en el análisis univariante, al controlar el efecto de los otros potenciales predictores.

---

## Resultados

Cumplían los criterios de inclusión 2.820 pacientes. De ellos, 506 (18%) habían tenido DT: 311 tenían sida clínicamente definido y los restantes 195 tenían un recuento de linfocitos CD4<sup>+</sup> < 200 × 10<sup>6</sup>/l. Otros 515 desarrollaron sida clínico durante el seguimiento. Así, 38% de los diagnósticos de sida correspondieron a DT. Dos mil cincuenta y un pacientes (73%) eran hombres, 1.639 (58%) habían adquirido el VIH en contactos sexuales, y 1.022 (47%) por compartir agujas para el consumo de drogas intravenosas.

El número de nuevos casos de sida correspondientes a un DT no experimentó grandes variaciones durante el período de estudio: 49, 55, 56, 49, 49 y 37, respectivamente, de 1997 a 2002. Asimismo, el porcentaje respecto al total de casos de sida diagnosticados por año tampoco varió significativamente: 41, 43, 35, 36, 41 y 45% (prueba  $\chi^2$  de Mantel-Henszel para la tendencia lineal: 0,055; *p* = 0,81). Por otra parte, el porcentaje de nuevos diagnósticos de infección por el VIH simultáneos con un diagnóstico de sida fue del 13% en el trienio 1998-2000 y del 14% en 2001-2002.

Los pacientes con DT tenía una media de edad superior (40,3 frente a 34,1 años; diferencia: 6,1; intervalo de confianza [IC] del 95%, 5,1-7,1; *p* < 0,000) y, por definición, un recuento de linfocitos CD4 significativamente menor (66 frente a 393; diferencia: 327; IC del 95%, 301-352; *p* < 0,000) que el resto. La proporción de hombres en el grupo de DT era algo mayor. Destaca la alta proporción de casos adquirida por contacto heterosexual entre los pacientes con DT (el 46 frente al 38%; *p* = 0,001), y la menor por consumo de drogas por vía intravenosa (el 23 frente al 39%; *p* < 0,000). Las princi-

**Tabla 1. Características de 2.820 sujetos diagnosticados de infección por el VIH entre 1997 y 2002, según tuviesen o no un diagnóstico tardío**

	DT (n = 506)	Sin DT (n = 2.314)	p
Edad media (DE)	40,3 (11,3)	34,1 (9,7)	< 0,000 <sup>a</sup>
Media del recuento CD4	66 x10 <sup>6</sup> /l (57,8)	393 x10 <sup>6</sup> /l (287,3)	< 0,000 <sup>a</sup>
Media del log <sub>10</sub> [VIH-ARN]p	5,13 (0,94)	4,36 (1,16)	< 0,000 <sup>a</sup>
Varones	400 (80%)	1.651 (72%)	0,002 <sup>b</sup>
Situación laboral			< 0,000 <sup>b</sup>
Falta el dato	100 (20%)	465 (20%)	0,98 <sup>b</sup>
Empleados	210 (41%)	907 (49%)	0,36 <sup>b</sup>
Desempleados	112 (22%)	660 (36%)	0,004 <sup>b</sup>
Subsidiados	74 (15%)	190 (10%)	< 0,000 <sup>b</sup>
Hogar	10 (2%)	92 (5%)	0,04 <sup>b</sup>
Estancia en prisión	33 (6%)	343 (14%)	< 0,000 <sup>b</sup>
Nivel de estudios			0,75 <sup>b</sup>
Sin estudios	39 (7,7%)	173 (7,5%)	
Primarios	233 (46%)	1.078 (46,6%)	
Medios	97 (19,2%)	390 (16,9%)	
Superiores	30 (5,9%)	149 (6,4%)	
Falta el dato	107 (21,1%)	524 (22,6%)	
Grupo de riesgo			< 0,000 <sup>b</sup>
Falta el dato	4 (< 1%)	24 (1%)	0,79 <sup>b</sup>
HSH	115 (23%)	433 (19%)	0,04 <sup>b</sup>
CDVP	114 (23%)	885 (39%)	< 0,000 <sup>b</sup>
Heterosexual	229 (46%)	862 (38%)	0,001 <sup>b</sup>
Otros	44 (9%)	110 (5%)	< 0,000 <sup>b</sup>
Fallecidos en el seguimiento	56 (11%)	84 (4%)	< 0,000 <sup>b</sup>

CDVP: consumo de drogas por vía parenteral; DE: desviación estándar; DT: diagnóstico tardío de la infección por el VIH; HSH: hombres que tuvieron relaciones sexuales con otros hombres; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; [VIH-RNA]p: concentración plasmática de VIH-ARN en copias/ml.

<sup>a</sup>Prueba de la t de Student.

<sup>b</sup>Prueba de la  $\chi^2$ .

pales características sociodemográficas se resumen en la tabla 1. En la tabla 2 se presentan las variables asociadas al DT en el modelo de regresión logística.

De los pacientes con DT, 56 (11%) fallecieron durante el seguimiento, frente a 84 de entre los restantes sujetos (4%). En los pacientes con DT la mediana de días transcurridos entre el diagnóstico y la fecha del fallecimiento fue de 290 (IC del 95%, 150-429) en comparación con 596 en el grupo control (IC del 95%, 459-732) ( $p = 0,02$ ).

## Discusión

De los pacientes diagnosticados entre 1997 y 2002 incluidos en la Cohorte VACH, el 18% correspondió a DT

**Tabla 2. Factores asociados con el diagnóstico tardío de la infección por el VIH en el modelo de regresión logística**

Característica	Odds ratio (IC del 95%)	p
Sexo		
Mujer	1	
Hombre	1,69 (1,30-2,20)	< 0,000
Estancia en prisión		
No	1	
Sí	0,51 (0,35-0,76)	0,001
Grupo de riesgo		
CDVP	1	
HSH	1,45 (1,07-1,95)	0,015
Heterosexual	2,63 (1,71-2,39)	< 0,000
Otros	1,83 (1,41-2,39)	< 0,000
Edad (años)		
< 45	1	
≥ 45	1,88 (1,46-2,42)	< 0,000

CDVP: consumo de drogas por vía parenteral; HSH: hombres que tuvieron relaciones sexuales con otros hombres; IC: intervalo de confianza; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

de infección por el VIH, los cuales, a su vez, supusieron el 38% de los diagnósticos de sida. En la mayoría de los casos se trataba de hombres (80%) con una edad media de 40 años, infectados a través de relaciones sexuales (69%). Teniendo en cuenta el número de pacientes incluidos en la Cohorte VACH y su dispersión geográfica creemos que nuestros datos pueden ser aproximativos a la situación de la epidemia a escala nacional.

El número de nuevos casos de sida correspondientes a DT no experimentó variaciones durante el período estudiado, como tampoco la proporción que representaron respecto al total de casos de sida diagnosticados en la Cohorte VACH. La magnitud del problema del DT en relación con los nuevos casos de sida ha seguido una peculiar curva en el tiempo en forma de U<sup>2</sup>. Algunos estudios realizados en los últimos años ochenta y primeros noventa comunicaron una tendencia decreciente<sup>7-9</sup>. El nadir se alcanzó a mediados de la pasada década<sup>10</sup> y se observa una pendiente creciente en la segunda mitad de dicha década<sup>1-3</sup>. Por ello, la alta proporción de pacientes de nuestra serie con un DT no debiera sorprender. Sin embargo, dicha proporción se mantiene en un nivel alto, pero estable, durante los 7 años estudiados. La proporción creciente de DT comunicada tanto por Castilla et al en España<sup>1</sup> como por Castelnovo et al<sup>3</sup> en Milán se debió a la incidencia decreciente de sida, en general, observada en el último tercio de la pasada década. La incidencia de sida en España se ha estabilizado desde 2000<sup>11</sup>, por lo que la estabilización del índice de DT en nuestra serie correspondiente a los últimos años resulta menos sor-

pendente, considerando como hecho principal la persistencia de un alto número de casos de DT.

Los pacientes con DT en nuestra serie diferían sistemáticamente del resto en la mayoría de las características sociodemográficas que tuvimos ocasión de analizar. La prevalencia en hombres fue discreta, pero significativamente superior que entre las mujeres, mientras que en el grupo que había adquirido la infección por consumo de drogas por vía parenteral fue menor que en el resto de grupos de riesgo. La edad media fue significativamente mayor. Estas asociaciones son prácticamente constantes en los estudios europeos sobre DT en relación con los casos de sida<sup>2,3,8,10</sup>, y se repiten frecuentemente en los ensayos que estudian el DT respecto a nuevos diagnósticos de infección por el VIH<sup>12-14</sup>. No hemos podido disponer de datos relativos a la raza, etnia o extranjería de nuestros pacientes (variables también sistemáticamente asociadas al DT cuando han sido estudiadas), ya que esta variable ha sido incorporada sólo recientemente en una actualización de la aplicación ACyH<sup>®</sup>. Por el contrario, nuestros datos confirman la observación previa de Castilla et al<sup>1</sup> de una asociación inversa del DT con el antecedente de estancia en centros penitenciarios.

El DT se asoció en nuestra experiencia con una mayor proporción de muertes en el seguimiento global. Además, entre los casos de mal pronóstico identificados a posteriori por haber fallecido, la supervivencia fue significativamente peor en el subgrupo con DT. Nuestra observación coincide con la información sobre la supervivencia de los casos con DT, disponible sólo en parte de los estudios. En definitiva, todos los precedentes de la era del tratamiento de gran actividad concuerdan en comunicar, mediante diferentes formas de valoración de la mortalidad, un peor pronóstico de los casos con DT<sup>1,7,8</sup>.

Es preciso tener en cuenta algunas limitaciones de este estudio. La cohorte está integrada por personas infectadas por el VIH atendidas en las consultas de los hospitales participantes. Por ello, la extrapolación a otras realidades asistenciales, como centros penitenciarios, o a pacientes que sólo acceden al sistema sanitario cuando presentan una complicación aguda, deben efectuarse con precaución. Nuestro estudio está realizado en España, con un sistema sanitario de acceso universal y gratuito, circunstancia que habría que tener en cuenta a la hora de generalizar sus conclusiones a otras poblaciones. Las pérdidas de datos y de seguimiento son las principales debilidades de los estudios de cohortes. A pesar de que nuestros estándares de calidad exigen no superar un 25% de datos perdidos, este posible sesgo debe de ser tenido en cuenta.

Considerando la importante contribución de los DT a la perpetuación de la epidemia de sida en nuestro medio, así como otras importantes repercusiones (su mortalidad y el incremento del riesgo de transmisión del

VIH derivado de su desconocimiento), sugerimos que los esfuerzos preventivos deberían incidir sobre los grupos de los que se ha reconocido un riesgo aumentado para presentar esta condición.

## Bibliografía

- Castilla J, Sobrino P, De La Fuente L, Noguer I, Guerra L, Parras F. Late diagnosis of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy: consequences for AIDS incidence. *AIDS*. 2002;16:1945-51.
- Girardi E, Sampaolesi A, Gentile M, Nurra G, Ippolito G. Increasing proportion of late diagnosis of HIV infection among patients with AIDS in Italy following introduction of combination antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000; 25:71-6.
- Castelnuovo B, Chiesa E, Rusconi S, Adorni F, Bongiovanni M, Melzi S, et al. Declining incidence of AIDS and increasing prevalence of AIDS presenters among AIDS patients in Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22:663-9.
- Suárez-Lozano I, Fajardo JM, Garrido M, Roca B, García-Alcalde ML, Geijo P, et al. Epidemiological trends of HIV infection in Spain: preventative plans have to be oriented to new target populations (Spanish VACH Cohort). *AIDS*. 2002;16:2496-9.
- Teira R, Suárez-Lozano I, Muñoz P, Viciano P, Lozano F, Galindo MJ, et al. Patrón epidemiológico de la infección por el VIH en 15 hospitales españoles: casos de nuevo diagnóstico incluidos en la Cohorte VACH en 2001 y 2002. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2005;23:213-7.
- European Centre for Epidemiological Monitoring of AIDS. 1993 revision of the European AIDS surveillance case definition. *AIDS Surveillance in Europe, Quarterly Report*. 1993;37:23-8.
- Gillieatt SJ, Mallal SA, French MA, Dawkins RL. Epidemiology of late presentation of HIV infection in Western Australia. *Med J Australia*. 1992;157:117-8.
- Porter K, Wall PG, Evans BG. Factors associated with lack of awareness of HIV infection before diagnosis of AIDS. *BMJ*. 1993;307:20-3.
- Poznansky MC, Coker R, Skinner C, Hill A, Bailey S, Whitaker L, et al. HIV positive patients first presenting with an AIDS defining illness: characteristics and survival. *BMJ*. 1995;311: 156-8.
- Couturier E, Schwoebel V, Michon C, Hubert JB, Delmas MC, Morlat P, et al. Determinants of delayed diagnosis of HIV infection in France, 1993-1995. *AIDS*. 1998;12:795-800.
- Vigilancia epidemiológica del sida en España. Registro Nacional de Casos de sida. Situación a 30 de junio de 2003. Informe semestral n.º 1. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, Secretaría del Plan Nacional sobre el sida; 2003.
- López De Munain J, Cámara MM, Santamaría JM, Zubero Z, Baraia-Etxaburu J, Muñoz J. Características clinicoepidemiológicas de los nuevos diagnósticos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)*. 2001;117: 654-6.
- Gaspar G, López-Gay D, Castilla V, Condes E. Grupo de estudio de la cohorte COMESEM. Características clinicoepidemiológicas de los pacientes recién diagnosticados de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:238.
- Zulaika D, Agirrebengoa K, Andía A, Arrizabalaga J, Bustillo JM, Cámara MM, et al. Características epidemiológicas de las nuevas infecciones causadas por el VIH comparadas con los casos de sida. La epidemia de VIH/sida en el País Vasco. *Gac Sanit*. 2004;18:145-9.