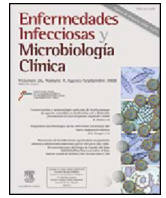




# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

## Cambios en las características clínico-epidemiológicas de los nuevos casos de infección por el VIH-1 en Castellón (España) y su repercusión en la presentación tardía (1987-2011)



Carlos Mínguez-Gallego<sup>a,\*</sup>, Enrique J. Vera-Remartinez<sup>b</sup>, Monica Albert-Coll<sup>c</sup>, M. Concepción Roldán-Puchalt<sup>c</sup>, Manuel Aguilar-Climent<sup>c</sup>, Rosa E. Rovira-Ferrando<sup>c</sup>, Jorge Andrés-Soler<sup>a</sup>, Belén Roig-Espert<sup>c</sup>, María Penadés-Vidal<sup>c</sup> y Jorge Usó-Blasco<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna/Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario General de Castellón, Castelló de la Plana, Castellón, España

<sup>b</sup> Servicios Médicos, Centro Penitenciario Castellón I, Castelló de la Plana, Castellón, España

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario General de Castellón, Castelló de la Plana, Castellón, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 5 de junio de 2013

Aceptado el 16 de abril de 2014

On-line el 12 de julio de 2014

#### Palabras clave:

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana  
Epidemiología  
Diagnóstico tardío  
Retraso diagnóstico

#### Keywords:

Human immunodeficiency virus infection  
Epidemiology  
Late presentation  
Late testing

### R E S U M E N

**Objetivo:** Describir la evolución de las características clínico-epidemiológicas en una cohorte de pacientes infectados por el VIH-1 en Castellón (España), y su repercusión en la presentación tardía.

**Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo en el que se revisaron datos de la primera visita de pacientes infectados por el VIH-1 que consultaron desde 1987 a 2011.

**Resultados:** Durante el periodo de estudio se produjeron importantes cambios en las características de los 1.001 pacientes que consultaron por primera vez. La edad media pasó de ser de unos 30 años antes de 1996, a situarse alrededor de los 35 tras el periodo 2000-2002. El porcentaje de extranjeros pasó de ser <2% antes de 1997 a representar el 50% en el periodo 2009-2011, y el de transmisión por drogas parenterales del 92,3% antes de 1988 a <20% tras el periodo 2003-2005, con un descenso paralelo en la coinfección por VHC. La presentación tardía no experimentó cambios significativos, con una media del 47,1% en el periodo estudiado. Los factores asociados a este retraso en solicitar asistencia fueron: mayor edad, diagnóstico realizado a nivel hospitalario, mayor demora en el tiempo estimado entre infección y diagnóstico serológico, y en el tiempo entre diagnóstico serológico y primera visita.

**Conclusión:** En nuestro entorno, la epidemiología del VIH-1 ha cambiado considerablemente desde el inicio de la epidemia. El progresivo retraso en el diagnóstico serológico es una importante causa de la escasa variación en el porcentaje de presentaciones tardías, y evidencia el escaso impacto de las estrategias de diagnóstico precoz.

© 2013 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

## Changes in clinic-epidemiological characteristics of new cases of HIV-1 infection in Castellón (Spain), and its impact on delayed presentation (1987-2011)

### A B S T R A C T

**Objective:** To describe the trend of the clinical and epidemiological characteristics of a cohort of HIV-1 infected patients in Castellón (Spain), and its impact on the delayed presentation.

**Methods:** Data from HIV-1 infected outpatients presenting for care for the first time between 1987 and 2011 were retrospectively analyzed.

**Results:** There have been significant changes in the characteristics of the 1001 newly presented patients during the period studied. An increase in the mean age was observed (increasing from about 30 years before 1996, to approximately 35 after the 2000-2002 period), as well as an increase in the percentage of immigrants (<2% before 1997, to 50% in the 2009-2011 period), and a decline in the proportion

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [cminguez@comcas.es](mailto:cminguez@comcas.es) (C. Mínguez-Gallego).

of intravenous drug use as the main transmission route (changing from being 92.3% before 1988 to below 20% after the 2003-2005 period), together with a decrease in the proportion of hepatitis-C coinfection. The rate of late presentation has not significantly changed, being 47.1% in the period studied. Factors associated with this late presentation were: older age, hospital diagnosis, an increased delay between estimated infection time and diagnosis, and between diagnosis and initial presentation.

**Conclusions:** The epidemiology of HIV-1 infection in our area has dramatically changed since the beginning of the disease. The increasing delay between estimated infection time and diagnosis is an important cause of the lack of variation in the late presentation rate, and highlights the low impact of early diagnosis strategies.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

## Introducción

La asistencia a los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) ha experimentado considerables cambios desde que este virus se dio a conocer en 1981. Estos cambios se han producido fundamentalmente en el área terapéutica, convirtiendo una enfermedad subaguda de mortalidad elevada en un proceso crónico cuya supervivencia se aproxima cada vez más a la de la población general<sup>1</sup>. Pero también se han producido cambios importantes en otros aspectos del control de esta enfermedad, como el rápido desarrollo de complicaciones en algunas comorbilidades crónicas de gran prevalencia en la población infectada<sup>2</sup>, y la creciente incidencia en pacientes relativamente jóvenes de patologías propias de edades más avanzadas<sup>3</sup>. Además, las características epidemiológicas de las nuevas infecciones por el VIH-1 también parecen ser distintas a las de hace 30 años<sup>4</sup>.

Conocer estos cambios epidemiológicos y los factores asociados al retraso en la primera visita es especialmente importante para reorientar los programas de prevención de nuevas infecciones, promover el diagnóstico precoz y prever el impacto de la enfermedad en los recursos sanitarios<sup>5</sup>. Hasta hace poco tiempo, el método global de vigilancia epidemiológica de la infección por el VIH-1 establecido en España era el de la declaración obligatoria de los casos de sida, y este sistema ya no es útil para conocer la prevalencia y las características de las nuevas infecciones, porque la eficacia del tratamiento antirretroviral condiciona que en muchas ocasiones la fase de sida no llegue a desarrollarse. En España no existen datos globales sobre las nuevas infecciones, ya que únicamente se notifica de forma individualizada el diagnóstico del VIH-1 en algunas comunidades autónomas<sup>6</sup>. La Comunidad Valenciana no ha contado con un registro de nuevos casos de infección por el VIH-1 hasta principios de 2011<sup>7</sup>, y por ello es necesario utilizar otra metodología de trabajo para obtener datos sobre las variaciones epidemiológicas ocurridas en nuestro entorno más cercano.

El objetivo de este trabajo es describir los cambios en el tiempo de las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes que acuden por primera vez a una consulta médica para el control de su infección por el VIH-1, así como analizar los tiempos estimados de demora diagnóstica y asistencial que pueden condicionar una presentación tardía.

## Métodos

### Diseño, población y ámbito del estudio

Estudio descriptivo de corte transversal para la recogida de datos y de series temporales para analizar su tendencia. Se recogieron de forma retrospectiva los datos correspondientes a la primera visita de todos los pacientes que solicitaron atención por presentar una serología positiva confirmada para el VIH-1, desde el primer caso diagnosticado en nuestro centro hasta diciembre de 2011. El periodo de recogida de datos se extendió desde junio de 2006 a

marzo de 2012. Se seleccionaron únicamente los pacientes atendidos por primera vez en nuestra unidad y que previamente no habían seguido control alguno de su infección por el VIH-1 en otro centro.

El estudio se llevó a cabo en la consulta monográfica de VIH/sida de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Castellón, que comenzó a funcionar en marzo de 1987. Esta Unidad es el centro de referencia de 3 de los 4 departamentos de salud de la provincia de Castellón (cubriendo una población media en los últimos 25 años de unos 460.000 habitantes, y una población a enero de 2011 de unos 570.000 habitantes)<sup>8</sup>, proporcionando atención especializada a aproximadamente el 75% de los pacientes mayores de 15 años infectados por el VIH de estos departamentos. No se incluyeron en el estudio los pacientes de los 2 centros penitenciarios establecidos en la provincia atendidos por nuestra Unidad.

Con respecto al acceso a las historias clínicas, se garantizó la disociación de los datos personales de los pacientes, de modo que la información obtenida no pudiera ligarse en modo alguno con la persona de la que provenía. Los investigadores del estudio que accedieron a las historias clínicas se comprometieron a respetar la confidencialidad de los datos de los pacientes y velar por que se cumpliera con lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, y el reglamento 1720-2007 que la desarrolla.

### Variables y definiciones

Se recogieron de las historias clínicas las siguientes variables: fecha de la primera visita, edad, sexo, año de diagnóstico de la infección por el VIH-1, área geográfica de origen, lugar de detección de la infección (hospital vs. ambulatorio), mecanismo de transmisión del VIH-1 y estadio de la enfermedad en el momento de la primera visita según la clasificación de la CDC de 1993. También se recogieron los resultados de las determinaciones en esta visita de los linfocitos CD4 y de las serologías frente a los virus de la hepatitis C (VHC) y de la hepatitis B (VHB).

Para analizar el tiempo transcurrido entre la infección y la solicitud de atención especializada se realizó una estimación utilizando las siguientes variables:

*Tiempo entre infección y primera visita* ( $T_{I-PV}$ ). Estimación del tiempo en años transcurrido entre la infección y la primera determinación de CD4, mediante la fórmula propuesta por Samet et al.<sup>9</sup> (basada en una cifra inicial estimada en 800 CD4, y un descenso medio anual estimado en 60 CD4/ $\mu$ l):

$$T_{I-PV} = (800 - \text{cifra de CD4 en la primera determinación}) / 60$$

En caso de que la cifra inicial de CD4 fuera  $\geq 800$ , se consideró que la infección tuvo lugar el mismo año que la primera visita ( $T_{I-PV} = 0$ ).

*Tiempo entre diagnóstico serológico y primera visita* ( $T_{DS-PV}$ ). Tiempo en años transcurrido entre la primera serología positiva frente al VIH-1 y la primera visita.

Tiempo entre infección y diagnóstico serológico ( $T_{I-DS}$ ). Tiempo en años entre el momento estimado de infección y la primera serología positiva frente al VIH-1:

$$T_{I-DS} = T_{I-PV} - T_{DS-PV}$$

Siguiendo los criterios establecidos en el reciente consenso europeo, se consideró «presentación tardía» (PT) cuando la cifra de linfocitos CD4 en la primera determinación era  $< 350$  células/ $\mu\text{l}$  o el paciente ya presentaba una enfermedad definitoria de sida independientemente de su cifra de CD4, y «enfermedad por el VIH avanzada en la primera visita» (EAP) cuando la cifra de linfocitos CD4 en la primera determinación era  $< 200$  células/ $\mu\text{l}$  o el paciente ya presentaba una enfermedad definitoria de sida independientemente de su cifra de CD4<sup>10</sup>. Para evitar confusiones en la terminología hemos utilizados las expresiones PT o EAP (traducción literal de los términos anglosajones «late presentation» y «presentation with advanced HIV disease») en vez de los más habituales «diagnóstico tardío» o «enfermedad avanzada al diagnóstico», para diferenciarlos del retraso en el verdadero diagnóstico o diagnóstico serológico («late diagnosis»).

#### Análisis estadístico

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de las variables, considerando para las variables cuantitativas las medias con sus correspondientes intervalos de confianza al 95%, y para las variables cualitativas sus frecuencias absolutas y relativas.

En segundo lugar se realizó un estudio comparativo de las variables estudiadas según el momento de la primera visita, que se dividió arbitrariamente en periodos trianuales. Se utilizó el test de la t de Student para las cuantitativas, o el test de chi cuadrado ( $\chi^2$ ) y el test de Fisher cuando fue necesario en las variables cualitativas.

El estudio de la tendencia temporal de las variables cuantitativas se realizó utilizando un modelo de regresión lineal simple, considerando como variables dependientes las características de los pacientes y como variable independiente el periodo de tiempo (serie temporal codificada en trienios). En el caso de variables cualitativas, la tendencia temporal se analizó mediante la prueba de chi cuadrado de tendencia lineal ( $\chi^2_L$ ).

Se intentaron identificar los factores asociados a la PT o a la EAP, así como los relacionados con una demora mayor o menor de un año entre el momento estimado de la infección y el del diagnóstico serológico, o entre el momento del diagnóstico serológico y de la primera visita. Para ello se realizó un análisis bivariente, incluyendo posteriormente las variables relevantes en un análisis multivariante. Ambos análisis se llevaron a cabo utilizando modelos de regresión logística binaria con procedimientos de inclusión por pasos hacia atrás (LR). Todos los cálculos fueron realizados con el paquete estadístico SPSS v.15, considerando como valor de significación estadística una  $p < 0,05$ .

## Resultados

### Datos globales

Durante el tiempo de estudio, 1.697 pacientes solicitaron atención para control de su infección por el VIH-1. De ellos, 1.001 (59%) nunca habían tenido controles previos y fueron los que se incluyeron en el estudio. Globalmente, el contagio se había producido a través del uso de drogas por vía parenteral (UDVP) en el 58,6% de los casos, por contactos heterosexuales (HTX) en el 26,2% y por relaciones sexuales entre hombres (HSH) en el 13%. El 73,3% de los pacientes eran varones, y la media de edad en el momento de la primera visita era de 32,1 años, cifra significativamente más alta entre los HSH y HTX con respecto a los UDVP (tabla 1). El 9,2% de los

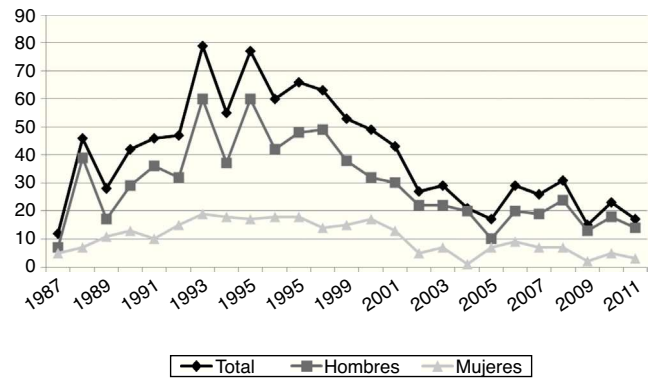


Figura 1. Distribución del número de pacientes por año de primera visita y sexo.

pacientes que consultaron por primera vez eran extranjeros, y su lugar de procedencia era en el 20% de los casos Europa occidental, en otro 20% Europa del este, en el 15% el norte de África, en el 14% países del África subsahariana, y el restante 31% eran originarios de Sudamérica.

El tiempo medio transcurrido entre el momento estimado de la infección y la primera visita era de 6,8 años (5,6 años entre la infección y el diagnóstico serológico y 1,6 años entre este diagnóstico de laboratorio y la primera visita). Más de la mitad de los pacientes (52%) cumplían criterios de PT, y el 34,8% de EAP. Otras características de la población estudiada, así como las diferencias según la vía de transmisión, se exponen en la tabla 1.

### Datos evolutivos

La incidencia de nuevos casos de infección por el VIH-1 durante el tiempo de seguimiento presenta una línea de tendencia globalmente decreciente, aunque con periodos bien diferenciados, formando una imagen en U invertida. Hasta 1993 se produjo un rápido incremento en el número de nuevos casos, alcanzando los 80 pacientes/año, seguido de una fase de meseta entre 1993 y 1997, que se continuó con un periodo de progresivo descenso, más rápido hasta 2002, y posteriormente con tendencia a la estabilización en torno a los 20 pacientes/año, cifra que se mantiene hasta la actualidad (fig. 1). Esta morfología de la gráfica se mantiene cuando se analizan por separado el sexo masculino y femenino, y no se aprecian cambios significativos a lo largo del tiempo en la proporción de cada uno de ellos (fig. 1; prueba de  $\chi^2_L$ :  $p = 0,58$ ).

Entre los cambios más significativos ocurridos en el tiempo, la media de edad de los pacientes ha aumentado 5 años en promedio (alrededor de 30 años antes de 1996 y cerca de 35 años posteriormente), con un importante descenso en el porcentaje de pacientes menores de 25 años y un incremento relativo en los mayores de 45 (fig. 2; prueba de  $\chi^2_L$ :  $p = 0,0001$ ). Asimismo, el porcentaje de pacientes UDVP ha ido disminuyendo progresivamente (92,3% antes de 1988, y solo el 8% en el trienio 2009-2011), mientras que la vía sexual se ha ido convirtiendo en la forma más habitual de transmisión, con predominio global de las prácticas heterosexuales, pero con un aumento progresivo de las homosexuales desde el año 2000, siendo en el último trienio analizado la vía más frecuente de transmisión (fig. 3; prueba de  $\chi^2_L$ :  $p = 0,0001$ ). En cuanto a la prevalencia de coinfecciones, la infección crónica por el VHB ha permanecido constante durante el tiempo de estudio (fig. 4; prueba de  $\chi^2_L$ :  $p = 0,15$ ), mientras que la presencia de una serología positiva frente al VHC ha seguido un descenso paralelo al de infectados por consumo de drogas parenterales, pasando de alrededor del 60% de coinfectados antes de 1999 al 14-15% después de 2006 (fig. 4; prueba de  $\chi^2_L$ :  $p = 0,0001$ ). Otro importante cambio producido durante el tiempo de estudio ha sido el del porcentaje

**Tabla 1**  
Características de la población estudiada según el mecanismo de transmisión

	Global (n = 1.001)	UDVP (n = 587)	HSH (n = 130)	HTX (n = 262)
Edad media, años (IC 95%)	32,1 (31,6 a 32,6)	29,8 (29,3 a 30,3)	35,2 <sup>a</sup> (33,6 a 36,9)	35,4 <sup>b</sup> (34,1 a 36,6)
Género: varones, n (%)	738 (73,3)	465 (79,2)	130 (100) <sup>a</sup>	125 (47,7) <sup>b,c</sup>
Origen: extranjeros, n (%)	92 (9,2)	12 (2,0)	29 (22,3) <sup>a</sup>	50 (19,1) <sup>b</sup>
Lugar de diagnóstico: hospitalario, n (%)	198 (19,8)	105 (17,9)	24 (18,5) <sup>a</sup>	63 (24,0) <sup>b,c</sup>
Serología VHC+, n (%)	504 (50,3)	449 (76,5)	9 (6,9) <sup>a</sup>	43 (16,4) <sup>b,c</sup>
Serología HBsAg+, n (%)	55 (5,5)	42 (7,2)	5 (3,8) <sup>a</sup>	7 (2,7) <sup>b</sup>
Infección VIH estadio C, n (%)	165 (16,5)	91 (15,5)	22 (16,9) <sup>a</sup>	47 (17,9) <sup>b</sup>
Recuento de CD4+, media de células/ $\mu$ l (IC 95%)	419,3 (398,5 a 440,2)	441,8 (415,1 a 468,5)	393,0 (337,7 a 448,2)	394,4 (351,9 a 436,8)
Tiempo medio Inf-DS, años (IC 95%)	5,6 (5,3 a 5,9)	4,7 (4,3 a 5,0)	6,8 <sup>a</sup> (6,0 a 7,5)	6,7 <sup>b</sup> (6,2 a 7,3)
Tiempo medio DS-PV, años (IC 95%)	1,6 (1,4 a 1,8)	2,3 (2,0 a 2,6)	0,6 <sup>a</sup> (0,3 a 0,9)	0,7 <sup>b</sup> (0,5 a 0,9)
Tiempo medio Inf-PV, años (IC 95%)	6,8 (6,6 a 7,1)	6,4 (6,1 a 6,8)	7,3 <sup>a</sup> (6,5 a 8,0)	7,3 <sup>b</sup> (6,8 a 7,9)
Diagnóstico tardío, n (%)	471 (47,1)	255 (43,4)	65 (50,0) <sup>a</sup>	136 (51,9) <sup>b,c</sup>
Enfermedad avanzada diagnóstico, n (%)	327 (32,7)	168 (28,6)	48 (36,9) <sup>a</sup>	98 (37,4) <sup>b,c</sup>

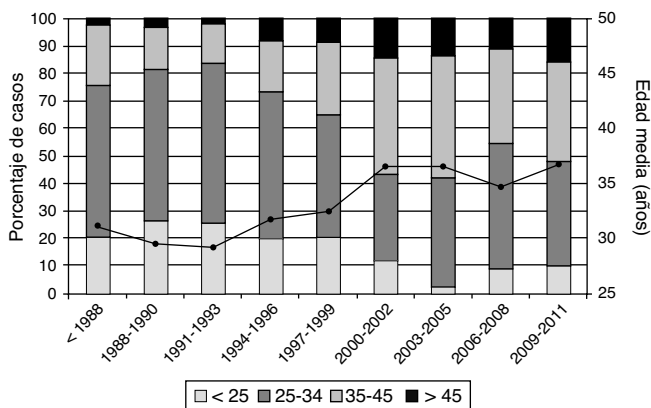
DS-PV: tiempo entre el diagnóstico serológico y la primera visita; HSH: contagio por prácticas homosexuales entre hombres; HTX: contagio por contactos heterosexuales; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; Inf-DS: tiempo estimado desde la infección hasta el diagnóstico serológico; Inf-PV: tiempo estimado entre infección y primera visita; UDVP: contagio por uso de drogas por vía parenteral.

La significación estadística se analizó mediante el test de la T-Student para las variables cuantitativas y el test de Ji-Cuadrado para las categóricas.

<sup>a</sup> Diferencias estadísticamente significativas entre UDVP y HSH.

<sup>b</sup> Diferencias estadísticamente significativas entre UDVP y HTX.

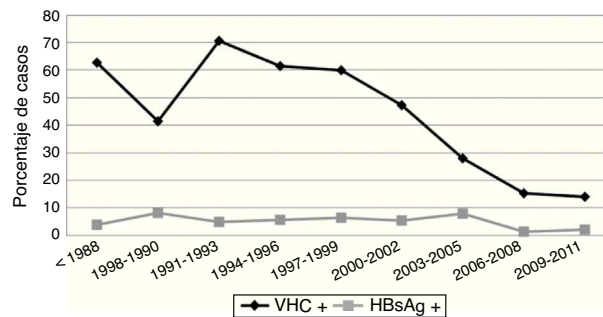
<sup>c</sup> Diferencias estadísticamente significativas entre HSH y HTX.



**Figura 2.** Evolución por trienio de primera visita de la edad de los pacientes. Eje principal (barras): porcentaje de pacientes en cada rango de edad (en años); eje secundario (línea): edad media de los pacientes.

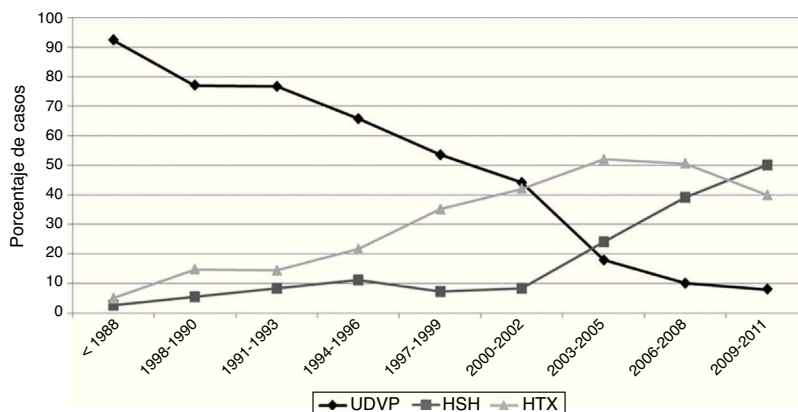
de inmigrantes, que ha pasado de ser anecdótico (inferior al 2% antes de 1997) a convertirse en una parte importante de las primeras visitas, representando a partir de 2006 entre el 35 y el 50% de los pacientes atendidos (fig. 5; prueba de  $\chi^2$ : p = 0,0001).

Los cambios a lo largo del tiempo de la situación inmunológica presente en la primera visita se ven reflejados en distintas variables.

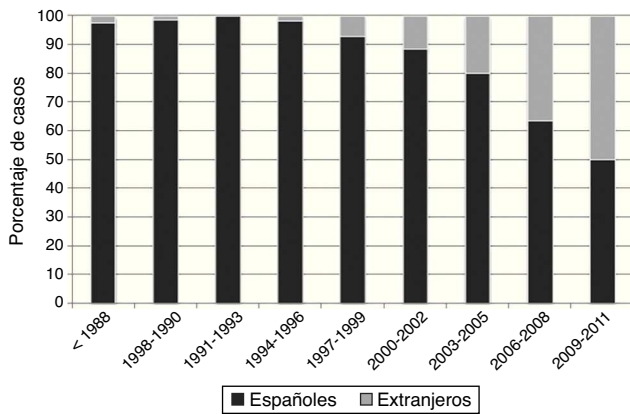


**Figura 4.** Evolución por trienio de primera visita de la prevalencia de pacientes con serología positiva frente al VHC y al VHB. HBsAg+: serología positiva frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; VHC+: serología positiva frente a anticuerpos del virus de la hepatitis C.

La cifra media de linfocitos CD4+ pasa de 406,7  $\text{cél}/\mu\text{l}$  antes de 1988 a 466,3, 472,2, 439,4, 334,4, 346,6, 420,5, 398,7 y 430  $\text{cél}/\mu\text{l}$  en los distintos trienios analizados, lo que supone un descenso de unas 10  $\text{cél}/\mu\text{l}$  por periodo, cambio estadísticamente significativo medido con el modelo de regresión lineal utilizado (p = 0,03). El porcentaje de pacientes diagnosticados de su infección por el VIH-1 durante un ingreso hospitalario era del 11,5% antes de 1988, y en los siguientes trienios del 14,8, del 19,4, del 19,3, del 18,4, del 31,6, del 28 y del 29,1%, y aunque fue únicamente del 12% en el periodo



**Figura 3.** Evolución por trienio de primera visita en el mecanismo de transmisión. HSH: contactos homosexuales; HTX: contactos heterosexuales; UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral.



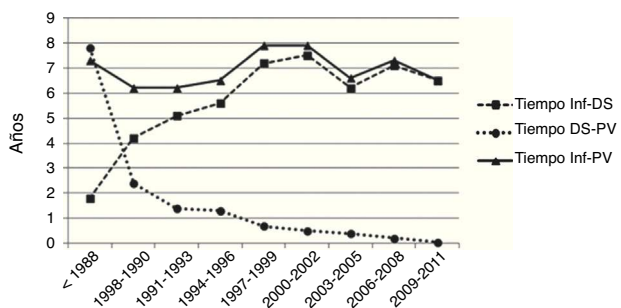
**Figura 5.** Evolución en la prevalencia de pacientes según su origen y trienio de primera visita.

2009-2011, la tendencia global es ascendente (prueba de  $\chi^2_L$ :  $p=0,0004$ ). Sin embargo, el resto de variables apenas han mostrado cambios: el porcentaje de pacientes que llegan a la primera visita con una enfermedad defintoria de sida (20,5-14,2-15,6-21,1-14,4-18,9-10-17,7-12%, respectivamente, en cada periodo analizado) muestra una tendencia estable (prueba de  $\chi^2_L$ :  $p=0,58$ ). Por su parte, la PT, presente antes de 1988 en el 59% de pacientes, pasó a ser del 47, del 48,9, del 47,2, del 61,6, del 63,2, del 48, del 53,2 y del 44% en el resto de trienios analizados (prueba de  $\chi^2_L$ :  $p=0,33$ ). Finalmente, la prevalencia de EAP se ha mantenido con variaciones en torno al 30% a lo largo del tiempo (45,1-29,4- 0,5-32,1-38-42,4-32,6-41,8-28,6%; prueba de  $\chi^2_L$ :  $p=0,57$ ).

Con respecto a la demora diagnóstica, mediante el modelo de regresión lineal simple utilizado, el tiempo estimado entre la infección y la primera visita ( $T_{I-PV}$ ) no ha experimentado cambios significativos con el paso de los años (fig. 6:  $p=0,054$ ), pero la duración de los 2 periodos en los que se divide ( $T_{I-DS}$  y  $T_{DS-PV}$ ) ha variado significativamente, y de forma inversa. Así, el tiempo estimado entre infección y diagnóstico serológico es cada vez más prolongado (fig. 6:  $p<0,0001$ ), y por el contrario el tiempo entre diagnóstico serológico y primera visita se ha acortado progresivamente (fig. 6:  $p<0,0001$ ).

#### Factores relacionados con la demora diagnóstica y asistencial

Cuando se analizan los factores potencialmente relacionados con un retraso en solicitar atención especializada, las variables asociadas a un mayor riesgo de PT y de EAP fueron: mayor edad, haberse realizado el diagnóstico a nivel hospitalario, mayor tiempo estimado entre la infección y el diagnóstico serológico, y entre el



**Figura 6.** Evolución por trienios del tiempo estimado transcurrido entre infección, diagnóstico y primera visita.

Tiempo DS-PV: tiempo medio entre diagnóstico serológico y primera visita; Tiempo Inf-DS: tiempo medio estimado entre infección y diagnóstico serológico; Tiempo Inf-PV: tiempo medio estimado entre infección y primera visita.

diagnóstico serológico y la primera visita. Estas asociaciones se mantuvieron en el análisis multivariante, y el riesgo de acceder a los recursos sanitarios de forma tardía resultó ser en torno a 5 veces mayor para los pacientes de más de 45 años con respecto a los menores de 25 (tabla 2). Así mismo, el riesgo de tener una PT era unas 4 veces mayor cuando la presentación ocurría por un ingreso hospitalario que cuando lo hacía de forma ambulatoria. Ni la vía de transmisión ni el origen geográfico de los pacientes se relacionó con este retraso en acudir a la primera visita.

En cuanto a los posibles factores relacionados con una demora mayor de un año en tener un diagnóstico serológico ( $T_{I-DS}$ ) o en la de acudir por primera vez a la consulta ( $T_{DS-PV}$ ), el contagio por UDVP se asoció significativamente a un diagnóstico serológico más precoz, pero también a un mayor retraso en solicitar atención para el control de la enfermedad, que si este se produjo por vía sexual. La condición de inmigrante no se asoció a una mayor demora en el diagnóstico serológico, pero sí a un menor tiempo en acudir a la consulta especializada (tabla 3).

#### Discusión

Este trabajo recoge datos de aproximadamente el 75% de los pacientes que consultaron por primera vez para control de su infección por el VIH en 3 de las 4 áreas de salud de la provincia de Castellón, y a efectos descriptivos puede considerarse representativo del conjunto de pacientes de la provincia. Los resultados obtenidos muestran que a lo largo del tiempo de duración de la epidemia se han ido produciendo importantes cambios clínicos y epidemiológicos que han modificado considerablemente el perfil de los nuevos pacientes.

Desde el punto de vista epidemiológico, en el momento de la primera visita los pacientes siguen siendo predominantemente varones pero son unos 5 años mayores que al inicio de la epidemia, y la vía de contagio ha pasado a ser fundamentalmente sexual. Tanto el número absoluto como el porcentaje de pacientes extranjeros que han solicitado control en nuestra unidad han aumentado considerablemente. Este aumento ha sido consecuencia del importante flujo migratorio que se produjo a principios del presente siglo hacia España en general y la Comunidad Valenciana en particular, y aunque según datos del Instituto Nacional de Estadística esta llegada de población extranjera a nuestra Comunidad se ha frenado e incluso invertido a partir de 2009<sup>11</sup>, este descenso todavía no se ha reflejado en los nuevos pacientes infectados por el VIH, que en el último trienio analizado han supuesto prácticamente el 50% de todas las nuevas solicitudes de consulta.

Estos resultados coinciden con la situación que ya han reflejado trabajos llevados a cabo en otras zonas de España<sup>4,6,12-17</sup> pero que en general —exceptuando el de Condes et al.<sup>16</sup>— suelen ser estudios que abarcan cortos periodos de tiempo y que en su mayoría recogen datos anteriores a 2005.

Desde el punto de vista clínico, la situación de los pacientes al consultar por primera vez no ha variado significativamente. En cerca de la mitad de los infectados por el VIH el momento de la primera visita se puede considerar tardío según las definiciones actuales<sup>10</sup>, y coincide con una enfermedad defintoria de sida entre el 10 y el 20% de los casos. Nuestros resultados también son similares a los encontrados en trabajos de nuestro entorno con iguales definiciones<sup>6,18-20</sup>, y puede poner de manifiesto que los intentos en identificar precozmente a los pacientes infectados y proporcionarles tratamiento en una fase de mejor situación inmunológica no están teniendo éxito. Las consecuencias tanto individuales como poblacionales del retraso en la presentación son, por un lado, que estos pacientes tienen un peor pronóstico en términos de morbilidad<sup>21-23</sup>; por otro lado, representan un reservorio de la enfermedad con mayor potencial de contagio<sup>24</sup>, y finalmente suponen un aumento en los costes del tratamiento<sup>25</sup>.

**Tabla 2**  
Análisis bivariante y multivariante de los factores asociados a «presentación tardía» y a «enfermedad avanzada en la primera visita»

Variables	Presentación tardía						Enfermedad avanzada en la primera visita					
	Análisis bivariante			Análisis multivariante			Análisis bivariante			Análisis multivariante		
	OR	IC 95%	p	ORA	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	ORA	IC 95%	p
<i>Edad</i>												
Menos de 25 años	1			1			1			1		
Entre 25 y 34 años	2,17	1,49 a 3,17	<0,0001	2,02	1,34 a 3,06	0,001	2,58	1,61 a 4,11	<0,0001	1,98	1,31 a 3,00	0,001
Entre 35 y 45 años	3,62	2,37 a 5,52	<0,0001	3,11	3,24 a 13,20	<0,0001	5,57	3,39 a 9,16	<0,0001	3,03	1,89 a 4,88	<0,0001
Más de 45 años	7,77	4,12 a 14,68	<0,0001	6,54	3,24 a 13,20	<0,0001	7,75	4,13 a 14,54	<0,0001	6,30	3,12 a 12,75	<0,0001
<i>Diagnóstico</i>												
Ambulatorio	1			1			1			1		
Hospitalario	5,81	3,92 a 8,55	<0,0001	4,39	2,86 a 6,73	<0,0001	7,54	5,27 a 10,75	<0,0001	4,36	2,84 a 6,69	<0,0001
<i>Tiempo infección-diagnóstico</i>												
< 1 año	1			1			1			1		
≥ 1 año	6,34	4,37 a 9,18	<0,0001	8,60	5,59 a 13,23	<0,0001	4,01	2,68 a 5,99	<0,0001	8,71	5,66 a 13,41	<0,0001
<i>Tiempo diagnóstico-primera visita</i>												
< 1 año	1			1			1			1		
≥ 1 año	1,44	1,11 a 1,88	0,007	2,55	1,82 a 3,57	<0,0001	1,59	1,21 a 2,09	0,001	2,54	1,81 a 3,56	<0,0001
<i>Sexo</i>												
Varón	1			1			1			1		
Mujer	0,77	0,58 a 1,04	0,086	0,83	0,59 a 1,16	0,283	0,73	0,54 a 1,00	0,052	0,83	0,59 a 1,16	0,283
<i>Procedencia</i>												
Extranjero	1			Variable NO INCLUIDA en el modelo			1			Variable NO INCLUIDA en el modelo		
Español	1,11	0,71 a 1,72	0,647				1,03	0,65 a 1,64	0,891			
<i>Principales factores de riesgo</i>												
Uso de drogas por vía parenteral	1			Variable NO INCLUIDA en el modelo			1			Variable NO INCLUIDA en el modelo		
Prácticas heterosexuales	1,27	0,94 a 1,71	0,12				1,37	1,01 a 1,88	0,050			
Prácticas homosexuales	1,14	0,78 a 1,68	0,491				1,32	0,88 a 1,97	0,174			

IC 95%: intervalo de confianza al 95%; OR: odds ratio; ORA: odds ratio ajustada.

Para el análisis multivariante se utilizó un modelo de regresión logística binaria con inclusión por pasos hacia atrás (LR). Únicamente se incluyeron en el modelo las variables con una asociación estadísticamente significativa en el análisis bivariante y las consideradas relevantes por su influencia a pesar de no alcanzar significación estadística.

**Tabla 3**  
Análisis bivariante y multivariante de los factores asociados al tiempo estimado entre infección-diagnóstico y tiempo entre diagnóstico-primera visita

Variables	Tiempo desde la infección al diagnóstico (menos de un años vs. uno o más años)						Tiempo desde el diagnóstico a la primera visita (menos de un años vs. uno o más años)					
	Bivariante			Multivariante			Bivariante			Multivariante		
	OR	IC 95%	p	ORA	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	ORA	IC 95%	p
<i>Edad</i>												
< 25 años	1			1			1			1		
Entre 25 y 34 años	1,05	0,70 a 1,58	0,803	1,07	0,71 a 1,62	0,756	1,90	1,32 a 2,73	0,001	2,15	1,47 a 3,15	<0,0001
Entre 35 y 45 años	1,26	0,79 a 2,01	0,333	1,08	0,66 a 1,74	0,795	1,61	1,070 a 2,421	0,022	2,41	1,55 a 3,79	<0,0001
Más de 45 años	2,17	1,02 a 4,60	0,044	1,42	0,64 a 3,16	0,386	1,20	0,67 a 2,14	0,538	2,35	1,21 a 4,57	0,012
<i>Sexo</i>												
Varón	1			1			1			1		
Mujer	1,36	0,95 a 1,95	0,091	1,23	0,84 a 1,82	0,290	0,81	0,60 a 1,09	0,164	0,98	0,70 a 1,37	0,883
<i>Factores de riesgo</i>												
UDVP	1			1			1			1		
Prácticas heterosexuales	2,22	1,51 a 3,28	<0,0001	2,08	1,39 a 3,12	<0,0001	0,38	0,27 a 0,52	<0,0001	0,38	0,27 a 0,54	<0,0001
Prácticas homosexuales	1,83	1,12 a 2,98	0,015	1,91	1,17 a 3,13	0,010	0,24	0,15 a 0,38	<0,0001	0,23	0,14 a 0,38	<0,0001
<i>Procedencia</i>												
Autóctonos	1			1			1			1		
Extranjeros	0,60	0,33 a 1,09	0,093	0,86	0,46 a 1,61	0,645	3,50	1,98 a 6,18	<0,0001	2,15	1,18 a 3,92	0,013

IC 95%: intervalo de confianza al 95%; OR: odds ratio; ORA: odds ratio ajustada.

Para el análisis multivariante se utilizó un modelo de regresión logística binaria con inclusión por pasos hacia atrás (LR). Únicamente se incluyeron en el modelo las variables con una asociación estadísticamente significativa en el análisis bivariante y las que se consideraron relevantes por su influencia a pesar de no alcanzar significación estadística.

Los factores que en otros estudios se han visto asociados a este retraso en la solicitud de asistencia han sido una edad más avanzada, haber adquirido la infección por contactos heterosexuales, ser inmigrante y tener una baja situación socioeconómica<sup>18,19,26–28</sup>. De entre ellos, únicamente la edad aparece relacionada en nuestro trabajo con este retraso en la atención médica, pero no hemos encontrado una asociación con la vía de contagio o la inmigración. Los pacientes extranjeros no presentaron mayor riesgo de PT o de EAP que los autóctonos, lo que coincide en lo observado en otros trabajos realizados en España<sup>29</sup> y contrasta con estudios de otros países desarrollados, donde se aprecia el hecho contrario<sup>26</sup>. Esto podría explicarse por las características del sistema sanitario español, que hasta ahora ha puesto pocas trabas en proporcionar una cobertura universal. Las explicaciones de por qué otras variables incluidas en el análisis presentan una asociación significativa con la demora en consultar son más evidentes: tanto las definiciones de PT o de EAP como el tiempo estimado entre infección y diagnóstico serológico ( $T_{I-DS}$ ) utilizan la cifra de CD4+ en su definición, y por lo tanto su asociación es lógica; por otro lado, siguiendo la historia natural de la enfermedad es esperable que un retraso temporal en acudir a la primera visita ( $T_{DS-PV}$ ) se asocie a un mayor deterioro inmunológico, y finalmente, un ingreso hospitalario generalmente va asociado a un mayor deterioro clínico.

Aunque no hemos observado diferencias entre las distintas vías de contagio y el deterioro inmunológico en el momento de la primera visita, sí se aprecian cuando analizamos los factores que influyen en el tiempo transcurrido para obtener un diagnóstico serológico o para iniciar controles especializados. Al igual a lo observado en estudios previos<sup>28,30</sup>, los UDVP se caracterizan por ser diagnosticados de forma más precoz, pero tardan significativamente más en acudir a la primera consulta que los contagiados por vía sexual. En este sentido, los cambios temporales en la prevalencia de los distintos factores de riesgo indican que aunque el  $T_{I-PV}$  siga estando en torno a los 7 años, cada vez se tarda menos en acudir a la primera visita tras el diagnóstico serológico, mientras que el tiempo en obtener un diagnóstico serológico tras la infección ( $T_{I-DS}$ ) se ha ido alargando progresivamente. Esto probablemente refleja la falta de percepción de encontrarse en situación de riesgo entre los nuevos pacientes infectados.

Nuestro trabajo tiene varias limitaciones. En primer lugar, nuestra Unidad no recibe la totalidad de los pacientes de la provincia de Castellón, lo que impide presentar de manera fiable los datos de tasas de incidencia de primeras visitas a lo largo del tiempo. En segundo lugar, al tratarse de un estudio retrospectivo no hemos podido analizar algunas variables interesantes, como la situación socioeconómica, el nivel de estudios o las motivaciones que han propiciado los retrasos en consultar al especialista. Las variables analizadas son, por lo tanto, muy básicas, y figuraban en prácticamente todas las historias clínicas de los pacientes, o se pudieron recuperar de bases de datos informáticas de laboratorio. En los pocos pacientes en que faltaba algún dato (para ninguna variable el número de valores perdidos superaba el 6%), esto no influyó en los resultados del análisis estadístico. Por último, la estimación del momento de la infección, aunque descrita por otros autores, no ha sido suficientemente validada previamente y no es más que un intento de aproximación retrospectivo basándose en un deterioro inmunológico lineal, que posiblemente a nivel individual no sea válido, pero que al ser aplicado a amplios grupos de población puede resultar útil.

La información sobre los cambios en las características de los pacientes infectados que inician un seguimiento médico de su enfermedad es imprescindible para conocer la situación de la epidemia y actualizar los consejos en nuevas campañas de prevención. Parece que se ha conseguido concienciar a la población infectada de la importancia de iniciar precozmente los controles médicos, pero cada vez se tarda más en tener un diagnóstico serológico, y

en demasiadas ocasiones el acceso al tratamiento llega en situaciones inmunológicamente desfavorables. Estos datos coinciden con los obtenidos en estudios similares del resto de España y de Europa occidental, y obligan a intensificar no solo los mensajes de protección en las relaciones sexuales, sino también las recomendaciones de extender la realización de pruebas diagnósticas a pacientes no incluidos en los tradicionales grupos de riesgo. Por otro lado, la creciente prevalencia de pacientes de edad avanzada y la cada vez menor presencia del VHC entre los infectados por el VIH-1 probablemente suponga en los próximos años un cambio en el perfil de las comorbilidades más prevalentes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Al Dr. Juan Bellido del centro de salud pública de Castellón por su valiosa lectura crítica del artículo.

## Bibliografía

- Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sørensen HT, et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med.* 2007;146:87–95.
- Battegay M, Elzi L. Morbidity and mortality in HIV-infected individuals – a shift towards comorbidities. *Swiss Med Wkly.* 2009;139:564–70.
- Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. *BMJ.* 2009;338:a3172.
- 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 Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:213–7.
- ONUSIDA/OMS. Grupo de Trabajo de ONUSIDA/OMS para la Vigilancia Mundial del VIH/sida e ITS. Vigilancia del VIH de segunda generación: el próximo decenio. Ginebra: ONUSIDA; 2000.
- Área de Vigilancia de VIH y Conductas de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH/sida en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida/Centro Nacional de Epidemiología. Madrid; Nov 2011 [consultado 2 Jun 2013]. Disponible en: [www.msc.es/g/novedades/docs/InformeVIH-sida\\_Junio2011.pdf](http://www.msc.es/g/novedades/docs/InformeVIH-sida_Junio2011.pdf)
- Diario Oficial de la Comunidad Valenciana. ORDEN 5/2011, de 14 de abril, de la Conselleria de Sanidad, por la que se crea el Sistema de Información de Nuevas Infecciones por VIH y Casos de Sida (SIVIH) de la Comunitat Valenciana [2011/4747]. DOCV 6508, 27 de abril de 2011, p. 16572-16574.
- Instituto Nacional de Estadística. Censos de población. Series históricas de población [consultado 8 Abr 2012]. Disponible en: [www.ine.es/inebmenu/indice.htm](http://www.ine.es/inebmenu/indice.htm)
- Samet JH, Freedberg KA, Savetsky JB, Sullivan LM, Stein MD. Understanding delay to medical care for HIV infection: The long-term non-presenter. *AIDS.* 2001;15:77–85.
- 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;12:61–4.
- Ortiz Cervelló F, León Ródenas P, Carbonell Asins JA, Ribera Lacomba J, Tortosa Nácher V, Simó Noguera CX, et al. Estudio de personas extranjeras en SIP 2010-2011 [consultado 17 Ago 2012]. Disponible en: [www.san.gva.es/docs/informe.extranjeros.sip.2010.pdf](http://www.san.gva.es/docs/informe.extranjeros.sip.2010.pdf)
- 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.
- Moreno C, Irisarri F, Urtiaga M, Solá J, Fernández C, Martínez V, et al. Vigilancia epidemiológica de las infecciones por el VIH/sida en Navarra entre 1985 y 2002. *An Sis Sanit Navar.* 2003;26:269–75.
- González-Celador R, Sacristán Salgado A, Valero LF, Sáenz-González MC. Epidemiología de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en la provincia de Salamanca (1985-2002). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22:272–8.
- 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;20:442–8.
- Condes E, Barros C, Merino F, Ruiz-Galiana J. Infección por el VIH en el adulto: cambios epidemiológicos durante 25 años (1983-2008) en una área de la Comunidad de Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:156–61.
- Díez M, Oliva J, Sánchez F, Vives N, Cevallos C, Izquierdo A, et al. Incidencia de nuevos diagnósticos de VIH en España, 2004-2009. *Gac Sanit.* 2012;26:107–15.

18. 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;28:583–9.
19. 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.
20. D'Arminio Monforte A, Cozzi-Lepri A, Girardi E, Castagna A, Mussini C, di Giambenedetto S, et al. Late presenters in new HIV diagnoses from an Italian cohort of HIV-infected patients: Prevalence and clinical outcome. *Antivir Ther.* 2011;16:1103–12.
21. Girardi E, Sabin CA, Monforte AD. Late diagnosis of HIV infection: Epidemiological features, consequences and strategies to encourage earlier testing. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;46 Suppl 1:S3–8.
22. Chadborn TR, Delpech VC, Sabin CA, Sinka K, Evans BG. The late diagnosis and consequent short-term mortality of HIV-infected heterosexuals (England and Wales, 2000–2004). *AIDS.* 2006;20:2371–9.
23. Wolbers M, Bucher HC, Furrer H, Rickenbach M, Cavassini M, Weber R, et al. Delayed diagnosis of HIV infection and late initiation of antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med.* 2008;9:397–405.
24. Moreno S, Mocroft A, Monforte A. Medical and societal consequences of late presentation. *Antivir Ther.* 2010;15 Suppl 1:9–15.
25. Krentz HB, Gill MJ. The direct medical costs of late presentation (<350/mm) of HIV infection over a 15-year period. *AIDS Res Treat.* 2012;2012:757135.
26. Zoufaly A, van der Heiden M, Marcus U, Hoffmann C, Stellbrink H, Voss L, et al. Late presentation for HIV diagnosis and care in Germany. *HIV Med.* 2012;13:172–81.
27. Sullivan AK, Curtis H, Sabin CA, Johnson MA. Newly diagnosed HIV infections: Review in UK and Ireland. *BMJ.* 2005;330:1301–2.
28. Keruly JC, Moore RD. Immune status at presentation to care did not improve among antiretroviral-naïve persons from 1990 to 2006. *Clin Infect Dis.* 2007;45:1369–74.
29. Sobrino-Vegas P, García-San Miguel L, Caro-Murillo AM, Miró JM, Viciano P, Tural C, et al. Delayed diagnosis of HIV infection in a multicenter cohort: Prevalence, risk factors, response to HAART and impact on mortality. *Curr HIV Res.* 2009;7:224–30.
30. Girardi E, Aloisi MS, Arici C, Pezzotti P, Serraino D, Balzano R, et al. Delayed presentation and late testing for HIV: Demographic and behavioral risk factors in a multicenter study in Italy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;36:951–9.