

5.1. Profilaxis postexposición no ocupacional al VIH

La exposición no ocupacional al VIH se define como aquella situación en la que se produce un contacto accidental con sangre y / o de otros fluidos biológicos por vía sexual o parenteral fuera del ámbito estrictamente sanitario, mientras que se entiende por exposición ocupacional aquella exposición al VIH por parte de los profesionales sanitarios en el ejercicio de su profesión [1].

La creencia en que la profilaxis postexposición no ocupacional (PPENO) por el VIH puede evitar la infección se fundamenta en la plausibilidad biológica. Existen datos de eficacia y efectividad de la PPENO por el VIH en modelos animales [2-3], en la TV [4] y en el ámbito sanitario [5]. Como por motivos éticos no es posible realizar ensayos clínicos controlados y aleatorizados sobre la PPENO, se han realizado varios estudios observacionales que sugieren que puede ser eficaz [6-7]. Actualmente, en nuestro medio, existen unas recomendaciones estatales en cuanto a la gestión de estas exposiciones [1].

Con el fin de evaluar la viabilidad y la eficacia de la PPENO por el VIH, en 2001 se puso en marcha en España un proyecto de ámbito estatal sobre la PPENO, financiado por la Fundación “La Marató de TV3” y como parte integrante de un Registro Europeo (NONOPEP) con 14 países participantes, financiado por la Comisión Europea y coordinado por el CEEISCAT [8]. Una vez finalizado el proyecto el año 2005, en Cataluña se

Tabla 5.1.1. Distribución de los casos notificados según centro, 2001-2008.

Centro	N	%
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona	905	56,1
Hospital del Mar	261	16,2
Hospital General Universitari Vall d'Hebron	173	10,7
Ciudad Sanitaria Universitaria de Bellvitge	141	8,7
Hospital Universitari Joan XXIII	29	1,8
Hospital General de Granollers	28	1,7
Hospital Verge de la Cinta	22	1,4
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol	18	1,1
Hospital de Mataró	10	0,6
Hospital de Terrassa	10	0,6
Hospital Universitari Arnau de Vilanova	8	0,5
Hospital Creu Roja de Barcelona	3	0,2
Hospital Mutua de Terrassa	2	0,1
Cruz Roja de Cataluña	1	0,1
Hospital Provincial de Santa Caterina	1	0,1
Total	1.612	100,0

ha mantenido el Registro de exposiciones no ocupacionales al VIH de manera voluntaria [9].

El registro incluye exposiciones no ocupacionales al VIH, hayan o no recibido TAR, y se recoge, de forma anónima y voluntaria, información sobre las características de los individuos expuestos y fuentes de infección, características de la exposición, riesgo de infección según categorías (bajo, medio, alto), serologías y seguimiento clínico, TAR prescrito, así como, tolerancia y adherencia al mismo.

Los objetivos del registro son:

1. Describir la demanda y la práctica de la PPENO con fármacos anti-retrovirales en las personas VIH negativas.
2. Monitorizar la adecuación de la práctica clínica a las recomendaciones existentes respecto al uso de la PPENO.

3. Describir la adherencia y los efectos secundarios de la terapia antirretroviral en las personas VIH negativas que han recibido PPENO.

4. En este apartado se describen los casos notificados en Cataluña para el periodo 2001-2008.

Durante el período 2001-2008 se notificaron 1.612 casos en el registro, de los cuales el 59,1% eran hombres. En la **tabla 5.1.1** se puede ver la distribución de los casos según el centro notificante. La media de edad fue de 30 años (rango intercuartílico (RIC): 24-38) y la media de tiempo transcurrido entre la exposición y la primera consulta fue de 12,4 horas (RIC: 60-60). En 909 casos (56,4%) se prescribió PPENO. En el 63% (1.015) la exposición accidental fue por vía sexual, en el 31,6% (509) por vía parenteral y en el 5,4% (88) por otras exposiciones (**tabla 5.1.2**). La persona fuente fue identificada en 1.436 casos (89,1%). De estos, en un 82,1%

Tabla 5.1.2. Distribución de los tipos de exposición notificadas.

	N	%
Sexual		
Recepción anal	67	6,6
Inserción anal	99	9,8
Recepción vaginal	66	6,5
Inserción vaginal	125	12,3
Sexo oral	44	4,3
Sin especificar	614	60,5
Subtotal	1.015	63,0
Parenteral		
Pinchazo accidental	394	77,4
Agresión	42	8,3
Compartir material UDVP	3	0,6
Sin especificar	70	13,8
Subtotal	509	31,6
Otros		
Contacto sangre con piel no intacta	22	25,0
Mordisco humano	12	13,6
Contacto sangre con mucosas	9	10,2
Contacto sangre con piel intacta	12	13,6
Sin especificar	33	37,5
Subtotal	88	5,5
Total	1.612	100

Tabla 5.1.3. Distribución de los tratamientos y pautas según la categoría de riesgo de la exposición.

TAR	Categoría de riesgo							
	Alto		Medio		Bajo		Desconocido	
	N	%	N	%	N	%	N	%
No	47	21,5	101	27,4	405	64,3	150	38,0
Sí	172	78,5	267	72,6	225	35,7	245	62,0
Monoterapia	3	1,7	11	4,1	15	6,7	13	5,3
Biterapia	89	51,7	112	41,9	108	48,0	170	69,4
Triterapia	72	41,9	135	50,6	95	42,2	58	23,7
Quatro fármacos	7	4,1	8	3,0	7	3,1	4	1,6
Más de cuatro	1	0,6	1	0,4	0	0,0	0	0,0
Total	219		368		630		395	

el estado serológico inicial respecto al VIH era desconocido. Del total de exposiciones, en 1.217 (75,5%) constaba la evaluación del grado de riesgo de la exposición realizada por el mé-

dico notificante, distribuyéndose de la siguiente manera: 630 (51,7%) casos de bajo riesgo, 368 (30,3%) casos de riesgo medio y 219 (18%) casos de alto riesgo.

Las pautas de TAR prescritas fueron 2 fármacos en el 52,7%, 3 fármacos en el 39,6%, 4 o más fármacos en el 3,1%. En la [tabla 5.1.3](#) se puede ver la distribución de las pautas de tratamiento según el grado de riesgo. Cabe destacar que el 62% de los casos en que no constaba la evaluación del riesgo, se prescribió TAR, y que, en el 35,7% de los casos clasificados de bajo riesgo, también se les prescribió TAR.

Acudieron a la visita de seguimiento realizada un mes después de la primera visita 1.037 (64,3%) de los casos, un 71,3% de los que recibieron TAR y un 55,7% de los no tratados. A los seis meses acudieron 714 (44,3%) casos, un 45,0% y un 43,5% entre los que recibieron TAR y los que no, respectivamente.

En relación adherencia al TAR, entre los tratados y con constancia de alguna visita posterior, en 22 casos (3,5%) se interrumpió el tratamiento. En la [tabla 5.1.4](#) se pueden ver las causas de interrupción del tratamiento. Entre las personas expuestas que recibieron tratamiento y tuvieron alguna visita posterior, 169 (16,3%) presentaron algún efecto adverso. Los síntomas gastrointestinales fueron los más frecuentes (66,1%), seguido de los síntomas inespecíficos como malestar general y fatiga (11,3%) y de la afectación del sistema nervioso (10,2%). El resto de efectos adversos (12,4%) fueron fiebre, alteraciones cutáneas, alteraciones de las pruebas de laboratorio y del sistema genitourinario ([tabla 5.1.5](#)).

Durante este periodo, se han identificado 3 seroconversiones al VIH (0,3%) los años 2003, 2004 y 2005 respectiva-

Tabla 5.1.4. Causas de interrupción del tratamiento entre los tratados y seguidos a un mes.

Causas	Interrupciones	%
Efectos adversos	7	31,8
Persona fuente VIH negativa después de iniciar PEP	3	13,6
Decisión propia del paciente	5	22,7
Otras causas*	7	31,8
Total	22	

* Revaluación del médico, embarazo, interacciones con otras drogas.

Tabla 5.1.5. Número y tipo de efectos secundarios en las personas con TAR que acuden a una visita posterior.

Número de efectos secundarios por persona	N	%
Uno	84	49,4
Dos	62	36,9
Tres o más	23	13,7
Tipos de efectos secundarios		
Náuseas y/o vómitos	90	31,8
Diarrea	62	21,9
Malestar general y fatiga	32	11,3
Cefalea	19	6,7
Dolor abdominal	18	6,4
Otras alteraciones gastrointestinales	17	6,0
Otras alteraciones del sistema nervioso	10	3,5
Otros *	35	12,4

* Anorexia, fiebre, cólico renal y alteraciones de laboratorio.

mente. Se han producido en HSH con una relación sexual desprotegida que tenían un resultado negativo para el VIH en el momento de la consulta. Los 3 casos recibieron la triple combinación de AZT + lamivudina + nefinavir durante cuatro semanas sin interrupciones del tratamiento. El tiempo desde la exposición motivo de consulta y el inicio de la profilaxis fue de 2, 24 y 40 horas respectivamente. Todos ellos habían tenido otras exposiciones, uno de ellos antes y dos de ellos antes y después de la que motivó la consulta. En los tres casos la fuente era desconocida en cuanto al estado serológico respecto al VIH.

5.2. Proyecto para la informatización del seguimiento clínico-epidemiológico de la infección por el VIH y Sida (Cohorte PISCIS)

En el año 2011 se cumplirán tres décadas de la descripción de los primeros casos de infecciones oportunistas en personas previamente sanas que indujeron a pensar a la comunidad científica mundial sobre la aparición de una nueva enfermedad hasta esos momentos desconocida [10]. Desde entonces, los estudios observacionales han jugado

un papel fundamental en el estudio de la infección por VIH/SIDA. Temas tan relevantes como entender la historia natural de la infección, el intentar resolver la pregunta de cuándo iniciar oportunamente el TAR así como el explicar la progresión de la enfermedad durante la era del TARGA, entre muchos otros, han sido considerados mediante el desarrollo de este tipo de estudios epidemiológicos.

Con el fin de resolver interrogantes de este tipo y entender el comportamiento de la epidemia con las ventajas que ofrecen los estudios de cohorte, se creó el Proyecto para la Informatización del Seguimiento Clínico-epidemiológico de la Infección por VIH y Sida (Cohorte PISCIS). Este proyecto inicialmente fue concebido con el diseño de una aplicación informática que, a manera de historia clínica sistematizada, recolectara la información necesaria y que fuera posible traducir mediante programas informáticos especiales (FIPSE, 3084/99). De esta forma se intentaba crear una red de información clínico-epidemiológica entre los principales centros hospitalarios que ofrecen atención clínica especializada a pacientes que viven con la infección (FIPSE, 36354/02) en Cataluña y Baleares.

El proyecto PISCIS se constituyó desde entonces como un estudio de cohorte prospectivo y multicéntrico conformado por pacientes seropositivos mayores de 16 años de edad y que han sido visitados por primera vez en algunos de los principales centros hospitalarios (9 en Cataluña y 1 en Baleares) a partir del 1 de enero de 1998 [11]. Los principales datos recolectados en la cohorte son recogidos de forma

Tabla 5.2.1. Descripción de los pacientes en el momento de su inclusión en la cohorte PISCIS, entre enero de 1998 y octubre de 2009.

	Total Cohorte PISCIS (n=11.359 n (%))	Nuevos diagnósticos (n=7.023) n (%)
Sexo (hombres)	8.778 (77,2)	5.515 (79,1)
Edad en el ingreso		
<35	4.942 (43,5)	3.248 (46,3)
35-55	5.766 (51,0)	3.259 (46,4)
> 55	568 (5,0)	442 (6,3)
Grupo de transmisión		
HSH	3.652 (32,4)	2.743 (39,4)
Heterosexual	3.122 (27,7)	2.297 (33,0)
UDVP	3.504 (31,1)	1.327 (19,0)
Otros	991 (8,8)	586 (8,4)
Naif en el ingreso	6.934 (61,0)	5.320 (75,8)
CD4+ basal		
<200	2.692 (32,0)	1.737 (32,8)
200-350	1.794 (21,3)	1.106 (20,9)
>350	3.932 (46,7)	2.451 (46,3)
CD4+ basal (media) (1)	325 [152-525]	322 [141-521]
HIV1-RNA basal (log10) (media) (1)	4,4 [3,0-5,1]	4,6 [3,7-5,2]
Coinfección VHC	2.684 (37,3)	1.279 (27,0)
Coinfección VHB *	659 (6,9)	438 (7,5)
Diagnóstico de SIDA en el ingreso	2.352 (20,7)	1.287 (18,3)
Personas-año de seguimiento	47.936	29.446
En seguimiento	7.167 (63,4)	4.857 (69,7)
Exitus	1.041 (9,2)	502 (7,2)

* Excluyendo SDU. / (1) Media [RIC].

prospectiva desde el año 2000 y retrospectivamente desde el año 1998.

Desde el 1 de enero de 1998 hasta el 31 de octubre de 2009 la Cohorte PISCIS reclutó un total de 11.359 personas, con una media de seguimiento de 51 meses. Entre el total de personas reclutadas, 8.778 fueron hombres (77,2%), el grupo de transmisión informado más frecuente fue

el de HSH (32,4%), seguido del grupo de usuarios de drogas (31,1%) y el heterosexual (27,7%).

Entre el total de pacientes reclutados, se identificaron 7.023 pacientes (61,8%) con nuevo diagnóstico de infección por VIH/SIDA, siendo éstos, aquellos pacientes en los que el tiempo entre el momento del diagnóstico y la fecha de su inclusión en la cohorte

te fue inferior a un año. Las principales características epidemiológicas y clínicas del total de pacientes reclutados en la Cohorte PISCIS y del grupo de nuevos diagnósticos se describen en la [tabla 5.2.1](#).

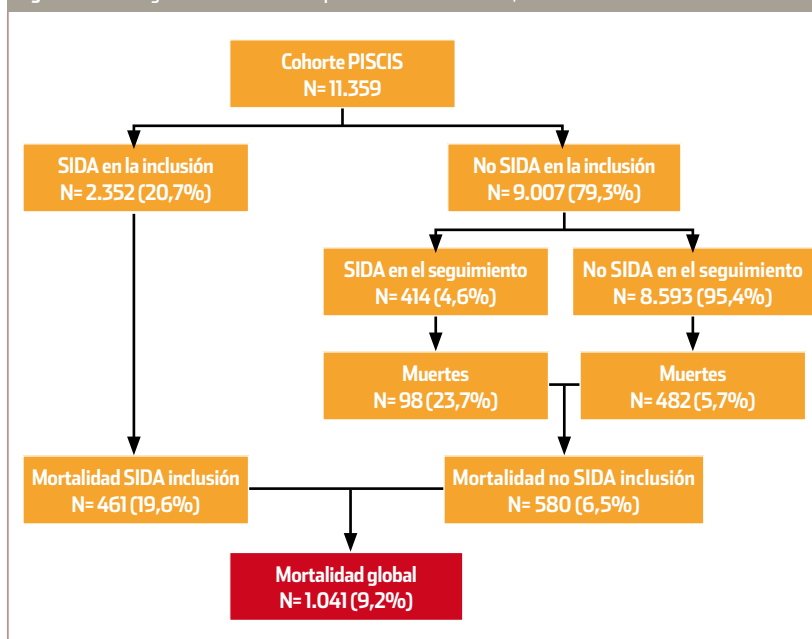
5.2.1. Progresión de la Infección por VIH

La evolución clínica de la infección por VIH al diagnóstico de sida y a la muerte se presenta en la [figura 5.2.1](#). Del total de 11.359 pacientes, 2.352 (20,7%) ya presentaban o habían presentado una enfermedad indicativa de sida. De los 9.007 pacientes que no presentaron evento marcador definitorio de SIDA en el momento de la inclusión en la cohorte (79,3%), 414 (4,6%) desarrollaron una enfermedad definitiva de sida durante el seguimiento. Un total de 1.041 personas (9,2%) murieron durante el periodo de estudio, siendo la mortalidad más elevada en los que presentaban sida en el momento de inclusión (19,6%) respecto a los asintomáticos (6,5%).

5.2.2. Tratamiento de la infección por VIH

Desde mediados de la década de los 90s, con el inicio de TARGA, diversos estudios observacionales demostraron el cambio favorable de la historia natural de la infección. Sin embargo, el momento óptimo de inicio de tratamiento ha sido siempre objeto de debate permanente. En los últimos 15 años, las guías internacionales de manejo del VIH han oscilado desde proponer el inicio muy temprano del tratamiento, en gran parte estimuladas por la publicación de los

Figura 5.2.1. Progresión de la infección por VIH. Cohorte PISCIS, 1998-2009.



primeros modelos propuestos de erradicación de la infección a corto plazo [12], hasta diferirlo el mayor tiempo posible. Este último hecho fue motivado probablemente por la aparición de serios efectos adversos al TAR en el contexto de tener que continuar necesariamente esta terapia de manera prácticamente indefinida al comprobarse la persistencia de la replicación viral en los reservorios celulares [13].

En la actualidad, tanto el perfil mejorado de toxicidad en ciertas pautas [14], la mayor efectividad de los nuevos medicamentos, como la evidencia otorgada por algunos estudios sobre el comportamiento similar de la mortalidad de las personas seropositivas que responden adecuadamente al tratamiento con la población general no infectada [15], han determinado que se proponga nuevamente el inicio temprano del tratamiento. La cohorte PISCIS ha contribuido a esta discu-

sión y en una reciente publicación, mediante análisis estadísticos específicos, pudo concluir que el mejor momento para el inicio de TARGA es antes que el recuento de células CD4+ disminuya por debajo de 350 [16].

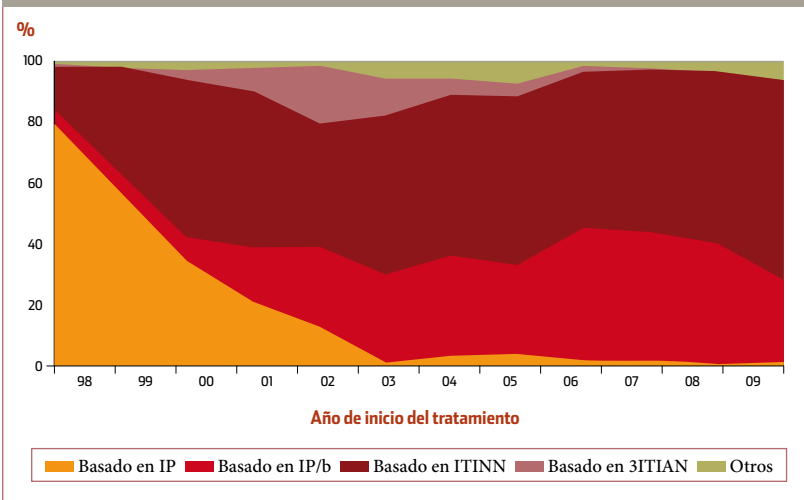
Entre el total de los pacientes reclutados en la cohorte, 9.178 (80,7%) recibieron TAR en algún momento durante su seguimiento. Entre ellos, 5.447 (59,4%) eran naif al tratamiento y lo iniciaron por primera vez en algunos de los hospitales PISCIS. Aunque, con la aparición de nuevos medicamentos más potentes en los últimos años, se hace cada vez más difícil utilizar la clásica definición de TARGA (mínimo tres medicamentos de por lo menos dos clases distintas de familias), manteniendo este concepto, encontramos que el 96,2% de los pacientes naif utilizaron un esquema que cumplía estos criterios de TARGA. El 75% de los pacientes ini-

Tabla 5.2.2. Descripción de los pacientes naif que inician tratamiento en la Cohorte PISCIS, entre enero de 1998 y octubre de 2009.

	Naif que inician tratamiento (n=5.447) n (%)
Sexo (hombres)	4.273 (78,6)
Edad en el ingreso	
<35	2.502 (45,9)
35-55	2.585 (47,5)
>55	341 (6,3)
Grupo de transmisión	
HSH	1.940 (35,7)
Heterosexual	1.722 (31,7)
UDVP	1.407 (25,9)
Otros	366 (6,7)
CD4+ inicio tratamiento	
<200	1.665 (42,9)
200-350	1.425 (32,8)
>350	1.056 (24,3)
CD4+ inicio tratamiento (media) (1)	231 [103-346]
HIV1-RNA inicio tratamiento (log10) (media) (1)	4,9 [4,3-5,4]
Coinfección VHC	1.036 (31,0)
Coinfección VHB*	455 (7,6)
Diagnóstico de SIDA en el ingreso	1.160 (21,3)
Inician TARGA	4.924 (96,2)
Esquema TARGA en el inicio	
Basado en IP	1.036 (21,0)
Basado en IP/b	1.276 (25,9)
Basado en ITINAN	2.252 (45,7)
Basado en 3ITIAN	247 (5,0)
Otros	113 (2,3)
Personas-año de seguimiento	26.583
En seguimiento	3.972 (72,9)
Exitus	464 (8,5)

* Excluyendo el Hospital de Son Dureta. / (1) Media [RNG].

Figura 5.2.2. Evolución anual de la pauta de inicio de TAR en los pacientes de la Cohorte PISCIS (1998-2009).



ciaron TAR con un recuento basal de células CD4+ por debajo de 350 y el 21,3% ya habían presentado alguna enfermedad marcadora de SIDA. El esquema preferido para el inicio de tratamiento fue el basado en inhibidores de la transcriptasa inversa no-análogos de nucleósido (ITINN), con un 45,7%, seguido por el esquema basado en inhibidores de proteasa potenciados (IP/b) (25,9%), adicionados ambos esquemas con la columna vertebral consistente en 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITIAN) (tabla 5.2.2). En la figura 5.2.2 se observa la evolución por año del régimen utilizado como primer esquema en la cohorte.

5.3. Estudio clínico epidemiológico de los niños y madres expuestos al VIH y/o a los fármacos antirretrovirales (Proyecto NENEXP)

El proyecto NENEXP (FIPSE 36535/05) es un estudio de cohorte multicéntrico de mujeres embarazadas VIH positivas y sus hijos, coordinado por el CEEISCAT, que se inició en enero de 2000 y que ha contado con el soporte de FIPSE en sucesivas renovaciones (FIPSE 3081/99; FIPSE 36352/02). Este proyecto ha aportado conocimiento sobre la evolución de la TV del VIH en Cataluña, así como de la evolución de la infección en mujeres embarazadas en los últimos años.

Los principales objetivos del proyecto NENEXP son:

- Determinar y monitorizar la tasa de TV del VIH y sus determinantes en Cataluña.
- Identificar y monitorizar la aparición de efectos adversos del uso de TAR en la gestación, parto y periodo neonatal sobre la gestante, feto y recién nacido; a corto, mediano y largo plazo.

- Describir el perfil sociodemográfico de las mujeres infectadas por el VIH que no recibieron atención prenatal hasta el momento del parto.
- Identificar los factores maternos, de la gestación y del recién nacido relacionados con la aparición de efectos adversos del TAR en los niños expuestos durante la gestación, parto y las primeras semanas de vida.

Actualmente, los hospitales participantes son: Hospital de Sant Joan de Déu (Esplugues de Llobregat), HUGTiP (Badalona), Hospital de la Vall d'Hebró (Barcelona), Hospital del Mar (Barcelona), Hospital de Mataró (Mataró), Hospital de Granollers (Granollers), Hospital Arnau de Vilanova (Lleida), Hospital Parc Taulí (Sabadell), y durante el año 2008 se incorporaron el Hospital Joan XXIII (Tarragona) y el Hospital Universitari Sant Joan de Reus. En conjunto, las unidades obstétricas y pediátricas de estos centros atienden la mayor parte de las gestantes infectadas por el VIH y sus hijos.

En este estudio se recoge información de todos los recién nacidos en los centros participantes que hayan estado expuestos al VIH y/o a tratamiento terapéutico o profiláctico con antirretrovirales durante el embarazo, el parto o los 28 días posteriores al nacimiento, así como de sus respectivas madres. Los datos recogidos hacen referencia al TAR y al seguimiento clínico de el embarazo y parto de las mujeres infectadas por el VIH, así como del TAR (sea o no profiláctico), el seguimiento clínico y analítico de sus hijos a largo plazo. Los controles del niño se hacen de

Figura 5.3.1. Evolución de la tasa de TV en Cataluña. Proyecto NENEXP, 2000-2009.

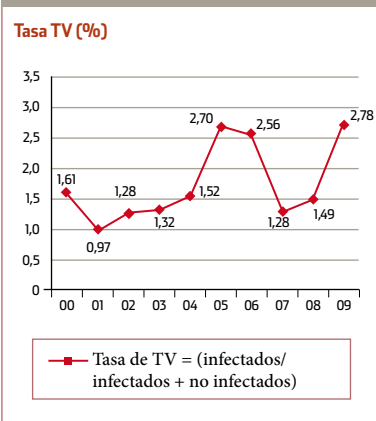
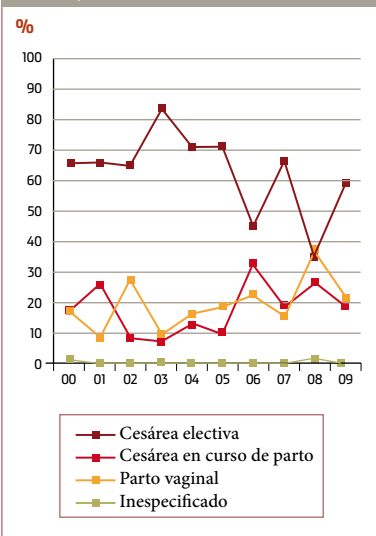


Figura 5.3.2. Evolución de la vía de parto en los hijos de madres VIH positivas. Proyecto NENEXP, 2000-2009.



forma prospectiva a intervalos regulares (nacimiento, 2 y 6 semanas, 3, 6, 12, 18 y 24 meses y posteriormente 1 control cada año), y en ellos se recoge información referente a la profilaxis antirretroviral, a su estado de salud (crecimiento y enfermedades) y también a los resultados de las pruebas diagnósticas de la infección por el VIH (así como otros datos analíticos y resultados de pruebas

Tabla 5.3.1. Momento del diagnóstico de infección de VIH a la madre.

Momento del diagnóstico	Núm. de gestaciones	%
Antes del embarazo	624	80,31
Durante el embarazo	128	16,47
En el parto	11	1,42
Postparto	12	1,54
Sin información	2	0,26
Total gestaciones	777	100,00

complementarias). Aquí se presentan resultados correspondientes a los 10 hospitales de Cataluña que participaban en el estudio hasta el año 2009.

Hasta el 31 de diciembre de 2009, se han recogido datos de 803 niños fruto de 806 embarazos de 683 madres en Cataluña.

Respecto al país de origen de las madres, el 61% eran españolas, el 21% eran de fuera y el 18% no constaba el país de origen. Entre las extranjeras, el 69% eran del África Subsahariana, el 34% de Latinoamérica y el 13% de otros países de la (UE).

La tasa de transmisión en el conjunto de niños incluidos fue del 2,26%. La **figura 5.3.1** muestra la evolución de la tasa de TV en los últimos 9 años en Cataluña. Es necesario destacar que entre los años 2000 y 2008 se han identificado un total de 18 madres que fueron diagnosticadas de la infección en el momento del parto o posteriormente y que, por lo tanto, no han tomado ninguna de las medidas prenatales para prevenir la transmisión del VIH.

Respecto al momento en qué la infección por el VIH fue diagnosticada a la madre: el 80% de las madres sabían su estado de infección antes del embarazo, el 16% lo conocieron durante

el embarazo, un 1,42% en el momento del parto y el resto, un 1,80% lo supieron después del parto o bien se desconocía si lo sabían o no **tabla 5.3.1**.

Se administró TAR durante el embarazo a 597 de las 683 mujeres embarazadas (87,4%), de las cuales, el 85% fue con TARGA. La edad gestacional media al nacimiento fue de 37,08 semanas, con un RIC entre 36,92 y 37,25 semanas. En 492 niños (61,2%) el parto se realizó con cesárea electiva, en 138 (17,1%) por cesárea durante el transcurso del parto y en 151 (18,1%) por vía vaginal, sin que se puedan apreciar tendencias definidas a lo largo del periodo del estudio (**figura 5.3.2**). La profilaxis antirretroviral posterior al parto fue iniciada antes de las 48 horas de vida en 753 niños (95%). La lactancia materna la realizaron 8 recién nacidos.

Durante los primeros 5 días de vida se diagnosticaron anomalías congénitas a 50 (6,22%) de los recién nacidos incluidos en la cohorte. Para la definición de dichas anomalías se siguió la 9a edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades. La mayor parte de las anomalías detectadas son leves o bien se corrigen espontáneamente con el paso del tiempo. Por grupos, las más frecuentes son las músculo-esqueléticas, el aparato genitourinario y las del cierre del foramen

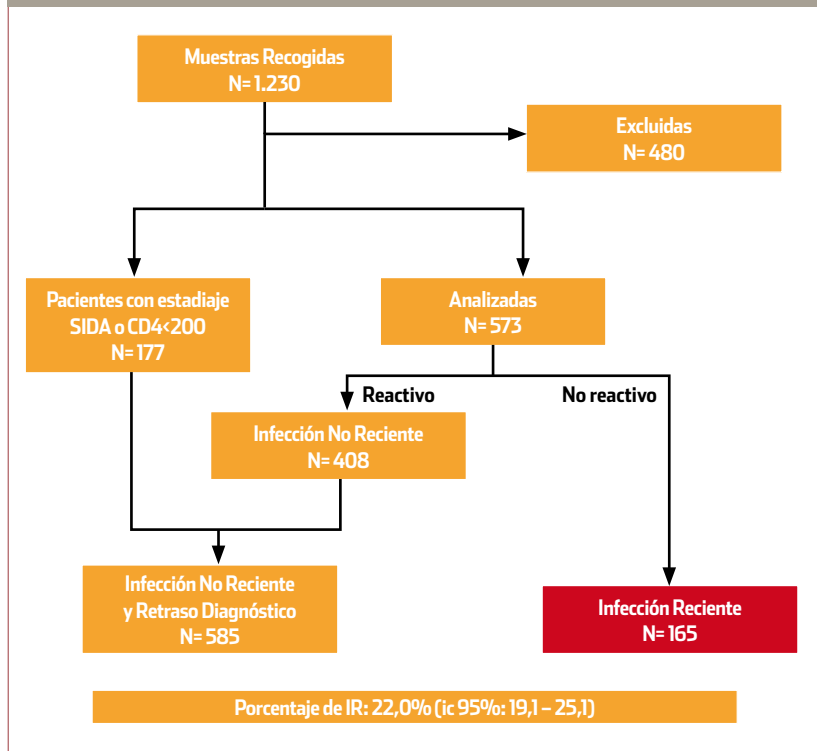
oval. Estos hallazgos no son significativamente mayores que en la población general, y no difieren de las descritas en poblaciones similares [17-18]. Se tienen que interpretar en el contexto de los controles a los cuales son sometidos estos niños, hecho que facilita el diagnóstico de anomalías que podrían haber pasado desapercibidas.

5.4. Infecciones recientes por el VIH: AERIVIH (2006-2007)

La identificación de las nuevas infecciones proporciona una estimación más precisa de la dinámica actual de la epidemia, siendo esta información más útil para diseñar estrategias de intervención apropiadas. Dado que los nuevos diagnósticos de VIH pueden incluir infecciones que ocurrieron algunos años antes del diagnóstico, éstos no reflejan la magnitud y tampoco las características de las nuevas infecciones. Con este objetivo, en 1998 se describió el algoritmo estandarizado para recién infectados (STARHS: Serological Testing Algorithm for Recent HIV seroconversiones) como una herramienta para diferenciar las infecciones recientes (IR), de menos de 170 días desde la seroconversión (con un IC 95% de 144 a 200 días), de las no recientes [19].

Desde que se describió la técnica por primera vez en Europa, muchos países incorporan la técnica STARHS en sus sistemas de vigilancia del VIH [20-25]. En Estados Unidos, los CDC también tienen implementado un sistema nacional de vigilancia de la epidemia por VIH, en el que está incorporado la técnica STARHS [26]. Desde el año

Figura 5.4.1. Algoritmo para la identificación de muestras con IR.



2001 el CEEISCAT y el Servicio de Microbiología del HUGTiP, participan en el programa de control de calidad externo de la técnica STARHS coordinado por los CDC, con resultados 100% satisfactorios.

Por otra parte, el CEEISCAT ha coordinado el proyecto AERI-VIH (Algoritmo Estandarizado para Recién Infectados por el VIH), estudio en el que se ha utilizado la técnica STARHS (Vironostika-LS) para identificar los individuos recién infectados entre los nuevos diagnósticos de infección por el VIH. Las muestras analizadas eran nuevos diagnósticos conocidos de VIH, durante el periodo de tiempo de 2003 a 2005, y eran provenientes de laboratorios de atención primaria, hospitalarios, centros de cribado alternativos/ONGs, y un centro de ITS (pro-

yecto n°: 022.010, Marató TV3) [27]. De acuerdo con los resultados de este estudio, el porcentaje de IR entre los nuevos diagnósticos de VIH ha sido del 19,2%. La mayoría de personas con IR eran hombres (79,8%), con una edad mediana de 33,1 años, y 62,5% se dieron entre HSH. Los inmigrantes suponen un 26,5% de los individuos con IR, la mayoría son provenientes de Sur América. Entre los individuos con IR, al menos el 16,5% reportaron algún diagnóstico de otra ITS durante el año previo al diagnóstico de VIH. Este estudio ha demostrado que la implementación de la STARHS en nuestro medio es factible y, como consecuencia, a partir del 2006 se ha incluido el STARHS en el SIVES. La monitorización de las IR se está implementando de forma sistemática en los centros que participaron en el proyecto AERI-VIH (2003-

Figura 5.4.2. Porcentaje de IR, por sexo.

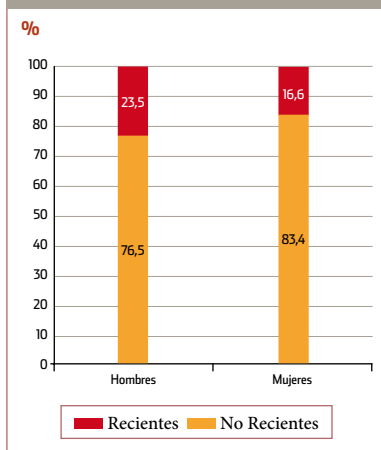


Figura 5.4.3. Porcentaje de IR, según origen.

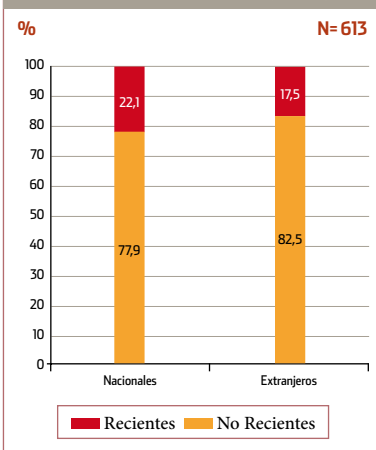


Figura 5.4.4. Porcentaje de IR, por grupos de edad.

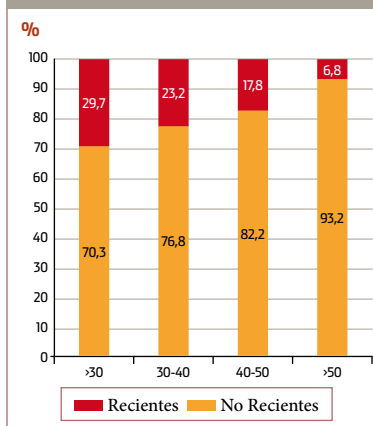


Figura 5.4.5. Porcentaje de IR, por grupo de transmisión.

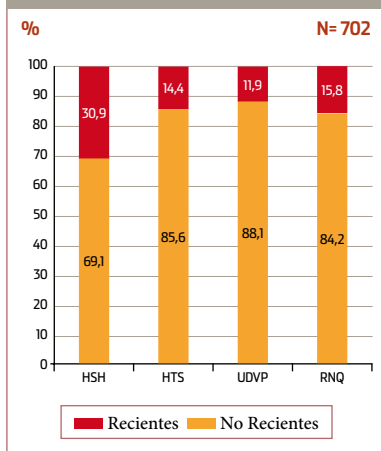
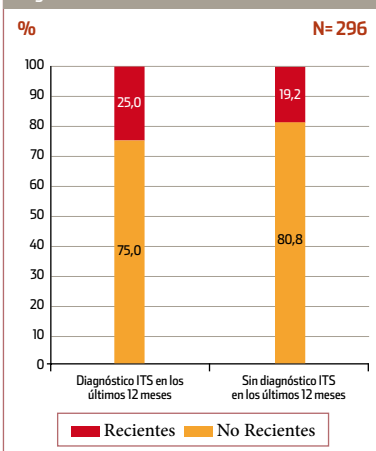


Figura 5.4.6. Porcentaje de IR, según diagnóstico de ITS en los últimos 12 meses.



2005) y que, voluntariamente, han decidido mantener su participación a partir de 2006. El Servicio de Microbiología del HUGTiP continúa realizando el análisis de las muestras en este nuevo periodo. Los centros participantes en el nuevo proyecto AERI-VIH son catorce hospitales catalanes y ocho centros de cribado alternativos. De entre los 14 hospitales, nueve ya participaban en el proyecto PISCIS. Por otra parte, los ocho centros de cribado alternativos también forman parte de la red de centros participantes en el pro-

yecto DEVO (Declaración Voluntaria del VIH) y que, junto con el consejo asistido, ofrecen la detección de anticuerpos de manera voluntaria, gratuita, anónima y confidencial [28].

Durante el 2006 y el 2007 se recogieron 1.230 muestras VIH positivas, de las cuales, se excluyeron 480 muestras que no cumplían los criterios de inclusión. De las muestras no excluidas, 177 casos correspondían a pacientes con criterios de retraso diagnóstico (recuentos de CD4 inferiores a 200, o

criterios clínicos de sida), por lo que no se analizaron. En total, se analizaron 573 muestras, 408 resultaron infecciones no recientes y 165 IR. El porcentaje global de IR ha sido del 22,0% (IC 95%: 1,19 - 1,25) (figura 5.4.1). Por año de diagnóstico, el porcentaje de IR en 2006 fue del 18,7% (IC 95%: 14,6 - 23,4), y en 2007 fue del 24,5% (IC 95%: 20,5 - 28,9). Las características de los nuevos diagnósticos, según sean IR se describen en la tabla 5.4.1. El 78,3% de los nuevos diagnósticos son hombres, el 19,6% son de origen inmigrante (el 44,2% procedentes de Sudamérica) y el 48,8% de los casos son HSH. La mediana de edad es 35,6 (RIC: 29,4 - 43,4) y el 39,7% de los nuevos diagnósticos están en la franja de edad comprendida entre 30 y 40 años. Se ha podido obtener información sobre diagnósticos de ITS durante los 12 meses previos al diagnóstico de VIH en 296 casos, y un 12,2% habían sido diagnosticados de alguna ITS durante los 12 meses previos al diagnóstico.

Los casos identificados como IR por el VIH, según la técnica STARHS,

Tabla 5.4.1. Características de los nuevos diagnósticos de VIH, según se hayan identificado como a IR (N=750).

	Total	Recientes	P
	N (%)	N (%)	
Sexo			
Hombres	587 (78,3)	138 (23,5)	0,106
Mujeres	163 (21,7)	27 (16,6)	
Origen (N=613)			
Nacionales	493 (80,4)	109 (22,1)	0,540
Extranjeros	120 (19,6)	21 (17,5)	
América del Sur	53 (44,2)	13 (24,5)	
Europa Central y Occidental	12 (10,0)	0 (0,0)	
Norte de África y Oriente Medio	5 (4,2)	1 (20,0)	
África Subsahariana	16 (13,3)	1 (6,3)	
Europa Oriental y Rusia	4 (3,3)	0 (0,0)	
Asia	2 (1,7)	2 (100,0)	
Desconocido	27 (22,5)	4 (14,8)	
Edad *			
<30	212 (28,3)	63 (29,7)	<0,005
30 - 40	298 (39,7)	69 (23,2)	
40 - 50	152 (20,3)	27 (17,8)	
>50	88 (11,7)	6 (6,8)	
Grupo de transmisión (N=702)			
HSH	343 (48,8)	106 (30,9)	<0,005
HTS	298 (42,5)	43 (14,4)	
UDVP	42 (6,0)	5 (11,9)	
RNC	19 (2,7)	31 (15,8)	
ITS** (N=296)			
Sí	36 (12,2)	9 (25,0)	0,503
No	260 (87,8)	50 (19,2)	

* Media y RIC. / ** Haber sufrido una ITS en los últimos 12 meses.

fueron más frecuentes entre los hombres (23,5%) (figura 5.4.2), los pacientes de origen autóctono (22,1%) (figura 5.4.3), los pacientes de edades inferiores a 30 años (29,7%) (figura 5.4.4), los HSH (30,9%) (figura 5.4.5) y pacientes diagnosticados con una ITS en los 12 meses previos al diagnóstico de VIH (25,0%) (figura 5.4.6). Las diferencias entre las proporciones fueron estadísticamente significativas en las variables edad y grupo de riesgo.

5.5. Monitorización de las resistencias transmitidas a los antirretrovirales en pacientes con infección reciente por el VIH (2003-2005)

A pesar del éxito de los TAR para hacer frente al VIH-1 [29], todavía hay un grupo de individuos con fracaso

terapéutico que están potencialmente en riesgo de transmitir virus resistentes. El fenómeno de las resistencias transmitidas, cuando un individuo se infecta con una cepa de VIH-1 con una o más mutaciones asociadas a resistencias a los antirretrovirales, supone una amenaza al éxito de las terapias antirretrovirales [30].

La vigilancia a nivel poblacional de las resistencias transmitidas en los pacientes con IR es un elemento esencial en la evaluación global de la resistencia a los antirretrovirales [31]. Los pacientes con IR con resistencias transmitidas actúan como fuentes de transmisión de variantes resistentes. La prevalencia de resistencias es mayor en pacientes con IR, provocado por una desaparición gradual de resistencias transmitidas de la cuasiespecie dominante a lo largo del tiempo. Por este motivo, la prevalencia de resistencias transmitidas en los pacientes con IR es un indicador sensible de las tasas de resistencias transmitidas actuales [30]. La vigilancia epidemiológica de las resistencias transmitidas nos proporciona información relevante para valorar y adecuar las recomendaciones terapéuticas en el contexto de TARGA.

En nuestro país, al igual que otros países de Europa occidental y América del Norte, el subtipo de VIH-1 más prevalente fue el B, aunque artículos recientes describen una progresión rápida de los otros subtipos no B [32]. El conocimiento de la prevalencia de subtipos no B en nuestro medio permitirá estimar cuáles son los problemas a la hora de utilizar tests diagnósticos y medidas de carga viral (CV) validados para subtipos B. Los objetivos de este estudio han sido

Tabla 5.5.1. Características epidemiológicas de los pacientes con mutaciones asociadas a resistencia.

	Total	Resistente	P
	182	20 (11,0) 95% CI: 6,8-16,5	
Sexo *			
Hombres	147	18 (12,2)	0,374
Mujeres	35	2 (5,7)	
Edad (años) (N=181) §			
<30	69	7 (10,1)	0,571
30 - 40	78	8 (10,3)	
40 - 50	21	2 (9,5)	
>50	13	3 (23,1)	
Grupo de transmisión *			
HSH	88	9 (10,2)	0,053
Heterosexual	41	6 (14,6)	
UDVP	24	5 (20,8)	
Otros/Desconocido	29	0 (0,0)	
Origen * (N=168) †			
Nacionales	128	10 (7,8)	0,019
Extranjeros	40	9 (22,5)	
Subtipo VIH-1 *			
B	147	12 (8,2)	0,030
No-B	35	8 (22,9)	
Área geográfica *			
Barcelona y AM	165	16 (9,7)	0,098
Resto de Cataluña	17	4 (23,5)	

* N (%). / † P valor calculado por 168 pacientes con información disponible. / § Media y RIC.

Barcelona y AM (Ámbito metropolitano: Barcelona, l'Hospitalet de Llobregat, Badalona, Sabadell, Mataró, Cornellà y Granollers. Resto de Cataluña: Lleida, Tortosa, Reus, Vic y Palamós.

estimar la prevalencia de resistencias transmitidas identificar los subtipos de VIH-1 en un grupo de pacientes con IR por VIH-1, identificados mediante la STARHS, en Cataluña, entre 2003 y 2005.

La población de estudio consistió en 182 muestras identificadas como IR, de las cuales 20 casos (11,0%) presentaban mutaciones asociadas a resistencia. Las características de los individuos con IR se describen en la **tabla 5.5.1**. La prevalencia de resistencias transmitidas fue más alta entre los inmigrantes (22,5% vs 7,8% en autóctonos, $p = 0,019$) (**figura 5.5.1**) y en pacientes con subtipos no B (22,9 vs 8,2% en subtipo B $p = 0,030$) (**figura 5.5.2**). Diez individuos (4,9%) tenían evidencia de resistencias transmitidas a los ITIAN, 6 (3,3%) a los ITINN, 2 (1,1%) a los inhibidores de la proteasa (IP), y sólo dos individuos (1,1%) presentaban mutaciones asociadas a resistencias a más de un tipo de fármaco. Las mutaciones más prevalentes se encontraron en el gen de la transcriptasa inversa: A62V (2,7%), K103N (2,7%) y M41L (1,6%) (**figura 5.5.3**).

Figura 5.5.1. Resistencias transmitidas, según origen.

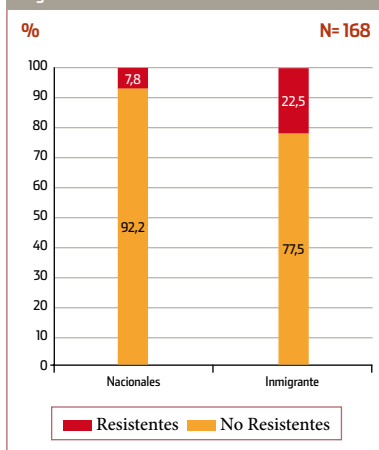
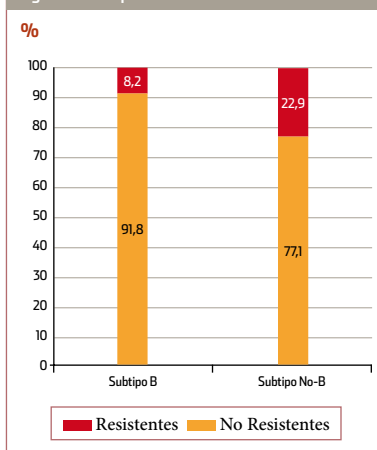
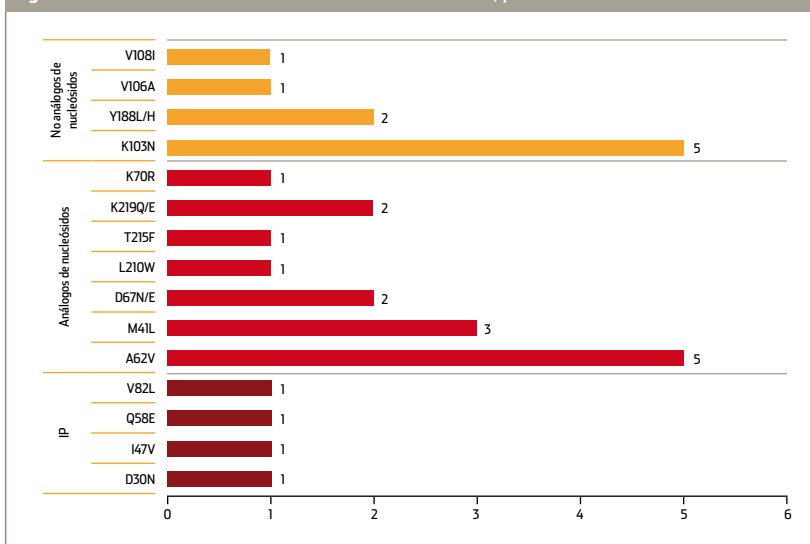


Figura 5.5.2. Resistencias transmitidas, según el subtipo de VIH-1.



Respecto a los subtipos de VIH-1, de las 182 secuencias analizadas, 35 (19,2%) se identificaron como subtipo no B. Por grupos de edad, los individuos entre 40 y 50 años presentaban una mayor prevalencia de subtipos no B (47,6%) (**figura 5.5.4**) respecto a los otros grupos. Por grupo de transmisión, los UDVP presentaban una mayor prevalencia de subtipos no B (41,7%) (**figura 5.5.5**). Entre los pacientes de origen inmigrante, un 30,0% estaban infectados por un subtipo no B (**figura 5.5.6**).

Figura 5.5.3. Número de mutaciones asociadas a resistencias, por familia de fármacos.



5.6. Proyecto: “Sinergias entre la infección por el VIH y el virus del Papiloma humano: El cáncer de cérvix y su prevención en mujeres infectadas por el VIH”

El virus del virus del Papiloma humano (VPH) está considerado causa necesaria de lesiones premalignas y cáncer de cérvix. El ADN del VPH ha sido detectado en más del 99% de todos los casos de cáncer de cérvix [33]. El VPH es una ITS, y se ha asociado a factores de riesgo similares a otras ITS (múltiples parejas sexuales, inicio precoz de la activi-

dad sexual, relaciones sexuales con hombres con elevada promiscuidad, bajo estatus socioeconómico, no uso de métodos anticonceptivos de barrera....). Los papilomavirus se clasifican de acuerdo a su potencial oncogénico o la relación que tienen con el cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras. Así, aquellos que se relacionan con el cáncer cervical invasor se les llama de alto riesgo oncogénico (VPH-AR) y aquellos que se han aislado con mayor frecuencia de las lesiones intraepiteliales de bajo grado (LSIL, según la sigla inglesa) y de los condilomas acuminados se denominan de bajo riesgo oncogénico (VPH-BR). Los tipos de VPH-BR más comunes son los tipos 6 y 11, que se detectan con más frecuencia en verrugas genitales benignas y condilomas cervicales. Los VPH 16, 18, 31 y 45 son los tipos que se detectan más frecuentemente en las lesiones intraepiteliales de alto grado (HSIL) y el cáncer de cuello uterino, siendo el VPH 16 el tipo predominante en los casos de cáncer invasor de cuello de útero [34-36].

Figura 5.5.4. Distribución de subtipo de VIH-1, por grupos de edad.

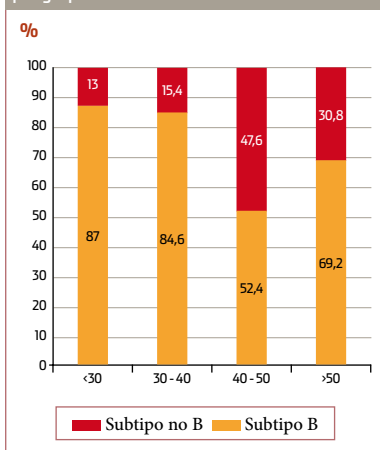


Figura 5.5.5. Distribución de subtipo VIH-1, por grupo de transmisión.

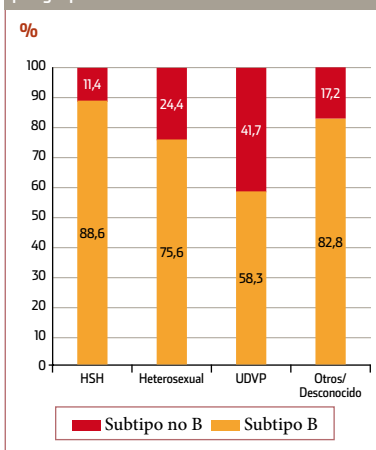
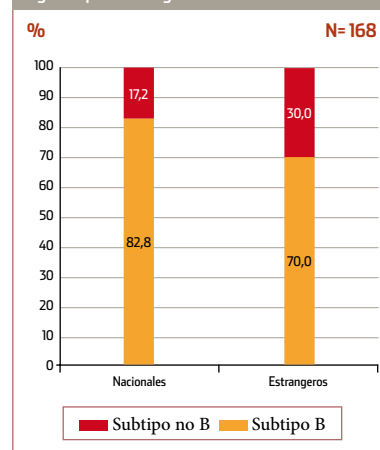


Figura 5.5.6. Distribución de subtipo de VIH-1, según el país de origen.



Las lesiones precursoras premalignas y el cáncer de cérvix siguen siendo un problema de salud pública aún no resuelto en las mujeres infectadas por el VIH. El carcinoma cervical invasivo, es una enfermedad definitoria de sida, incorporada a la nueva clasificación del año 1993. Las mujeres VIH positivas tienen una prevalencia más elevada de la infección por VPH y una elevada prevalencia de infección por múltiples tipos, comparado con las mujeres VIH negativas [37-40].

En 2007 el CEEISCAT inició un proyecto con el propósito de estudiar las sinergias entre el VIH y VPH para mejorar la prevención del cáncer de cérvix en nuestro medio, mediante el establecimiento de una cohorte de mujeres infectadas por el VIH. Se contó con la financiación de FIPSE (32620/06) y del Instituto de la Mujer que pertenece al Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales (81/06).

Los **objetivos** del proyecto eran:

- Identificar los factores asociados a la infección por VPH-AR y el desarrollo de lesiones cervicales.
- Estimar la prevalencia de la infección por el VPH-AR en las mujeres VIH positivas.
- Estimar la prevalencia de las lesiones cervicales en las mujeres VIH positivas.
- Describir la frecuencia y distribución de los tipos de VPH-AR en las mujeres VIH positivas.
- Describir las características clínico-epidemiológicas de las mujeres VIH positivas infectadas por VPH-AR.
- Describir el historial de cribado de las mujeres VIH positivas.

Se estableció una cohorte multicéntrica cerrada de seguimiento prospectivo de mujeres infectadas por VIH/Sida anidada en la cohorte PISCIS de seguimiento de pacientes infectados por el VIH. A efectos de los objetivos propuestos, se realizó un análisis transversal. La población de estudio fue de ámbito hospitalario. Los hospitales participantes fueron: Hospital Clínico-IDIBAPS (Barcelona), Hospital Universitario de Bellvitge (Hospitalet de Llobregat), Hospital

de Mataró (Mataró), Consorcio Sanitario Parc Taulí (Sabadell), HUGTiP (Badalona), Hospital General de L'Hospitalet (Hospitalet de Llobregat), Hospital de Palamós (Palamós), Hospital Comarcal del Alt Penedès (Vilafranca del Penedès) y Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona). Entre el mes de septiembre de 2007 y el mes de marzo de 2009 se reclutaron 479 pacientes VIH positivas. Los reclutamientos se realizaron en las unidades de VIH de cada uno de los hospitales participantes y las pacientes se derivaron al servicio de ginecología donde se visitaron al menos una vez y un máximo de 2

Figura 5.6.1. Algoritmo para la detección de la infección VPH y lesiones cervicales en las mujeres VIH positivas participantes en el estudio.

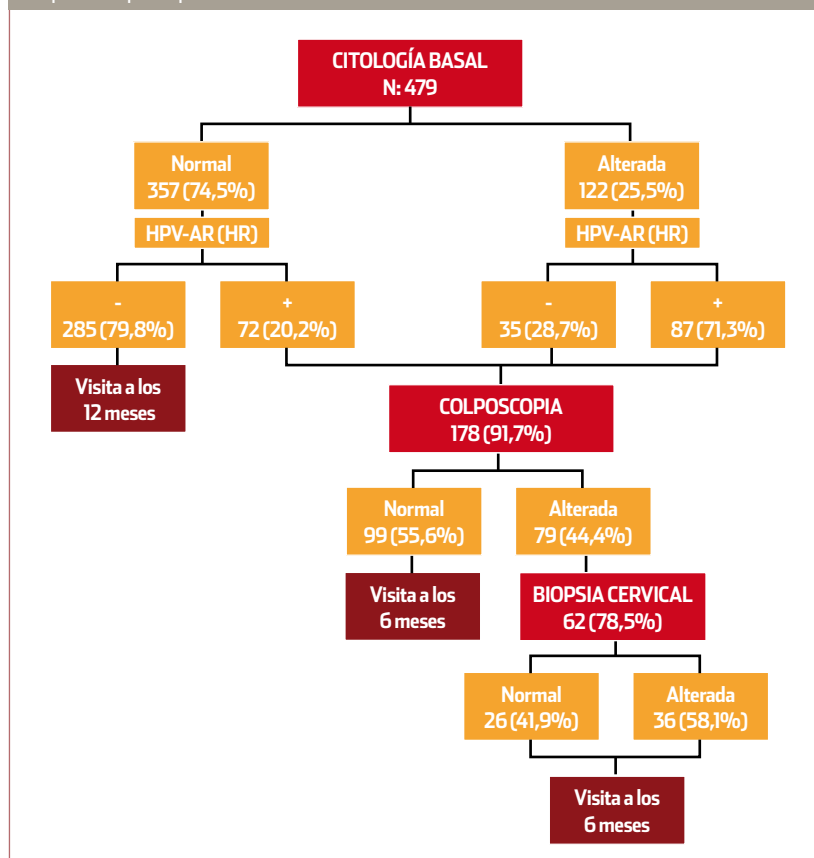


Tabla 5.6.1. Distribución porcentual de los genotipos de VPH.

Tipos de VPH-AR	
16	34 (23,0)
18	15 (10,1)
31	19 (12,8)
33	10 (6,8)
35	15 (10,1)
39	11 (7,4)
45	12 (8,1)
51	18 (12,2)
52	24 (16,2)
56	17 (11,5)
58	21 (14,2)
59	15 (10,1)
68	8 (5,4)
73	6 (4,1)
82	4 (2,7)
Tipos de VPH probable alto riesgo	
53	30 (20,3)
66	15 (10,1)

veces por año, siguiendo el algoritmo diagnóstico definido para el estudio (basado en el propuesto por el DS de la Generalitat de Catalunya). En cada visita se realizó una encuesta clínico-epidemiológica. A todas las pacientes se les realizó una revisión ginecológica y se obtuvo muestra endocervical para citología, determinación de la presencia de ADN de VPH (Cribado con Captura de híbridos 2ª generación, HC2, Digene) y genotipado del virus (Linear array de Roche). En los casos donde fue necesario, se realizó también una colposcopia y una biopsia cervical. En la figura 5.6.1 se puede ver algoritmo que se siguió durante el estudio.

Se analizaron 479 muestras endocervicales (100% de las muestras recogidas) que se obtuvieron durante la primera visita de las pacientes participantes en el estudio. 159 muestras

Tabla 5.6.2. Características socio-demográficas de las mujeres coinfectadas por VIH y el VPH-AR.

Características socio-demográficas	Total n (%)	VPH + ALTO RIESGO n (%)
Edad (años)		
<30	37 (7,7)	22 (13,8)
30-40	164 (34,2)	57 (35,8)
>40	278 (58,0)	80 (50,3)
Lugar de nacimiento		
España	348 (72,7)	116 (73,0)
Otro país	131 (27,3)	43 (27,0)
Estado civil		
Soltera	133 (27,9)	51 (32,3)
Casada/con pareja	220 (46,2)	65 (41,1)
Viuda	53 (11,1)	21 (13,3)
Divorciada/separada	70 (14,7)	21 (13,3)
Nivel de estudios		
Sin estudios	32 (6,7)	9 (5,7)
Educación primaria	206 (43,2)	70 (44,3)
Educación secundaria	113 (23,7)	30 (19,0)
Formación profesional	71 (14,9)	29 (18,4)
Estudios universitarios	55 (11,5)	20 (12,7)
Situación laboral		
No trabaja	206 (43,0)	77 (48,4)
Empresaria	22 (4,6)	6 (3,8)
Profesional liberal	36 (7,5)	7 (4,4)
Asalariada	215 (44,9)	69 (43,4)

fueron positivas para la infección por VPH-AR (33,2% prevalencia) y 320 muestras fueron negativas (figura 5.6.1). Esta prevalencia es considerablemente más alta que en la población general y es consistente con otros estudios realizados en mujeres VIH positivas en Cataluña [38]. Se apreció una elevada prevalencia de lesiones cervicales tanto LSIL como HSIL, 13,8% y 3,8% respectivamente (figura 5.6.2). Entre las mujeres VIH positivas, aquellas que eran VPH positivas te-

nían una mayor prevalencia de lesiones cervicales, 35,2% de LSIL y 11,3% de HSIL. El 78% de las mujeres VIH positivas coinfectadas por VPH presentaban infecciones múltiples. Los tipos de VPH-AR más prevalentes fueron el 16, 52 y 53 con 23%, 16,2% y 20,3% respectivamente (tabla 5.6.1).

Con fecha de 31 de marzo de 2010, 331 pacientes (69,10%) habían acudido a una visita de seguimiento. La prevalencia de la infección por VPH-AR en la segunda visita fue de 33,53% (111/331). La prevalencia de las lesiones cervicales detectadas en las visitas de seguimiento fue de: 12,1%, 17,9% y 2,7% para células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS), LSIL y HSIL respectivamente.

Las características sociodemográficas de las pacientes coinfectadas con VPH-AR y el VIH se resumen en la tabla 5.6.2. La mayoría de las mujeres infectadas por VPH-AR eran mayores de 40 años (50,3%). El porcentaje de extranjeras fue de 27% y la mayor parte de las pacientes coinfectadas

Figura 5.6.2. Prevalencia de las lesiones cervicales de las mujeres VIH positivas participantes en el estudio.

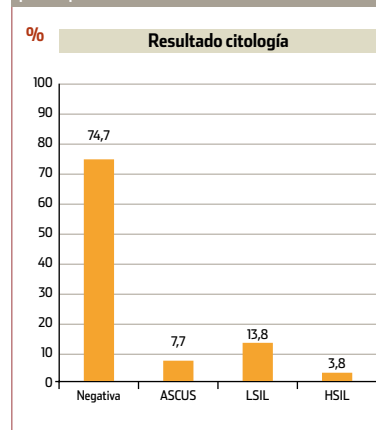


Tabla 5.6.3. Características conductuales de las mujeres coinfectadas por VIH y el VPH-AR.

Características conductuales	Total n (%)	VPH + ALTO RIESGO n (%)
Edad primera relación sexual (años)		
≤18	379 (79,5)	130 (82,3)
>18	98 (20,5)	28 (17,7)
Número de compañeros sexuales durante toda la vida		
1	46 (9,7)	9 (5,8)
2-3	121 (25,6)	39 (25,2)
4-5	89 (18,8)	34 (21,9)
6-10	76 (16,1)	27 (17,4)
11-20	74 (15,6)	22 (14,2)
+ de 20	67 (14,2)	24 (15,5)
Número de compañeros sexuales en los últimos 6 meses		
Ninguno	127 (27,3)	43 (27,9)
1	308 (66,1)	98 (63,6)
2-3	28 (6,0)	11 (7,1)
4-5	2 (0,4)	1 (0,6)
6-10	1 (0,2)	1 (0,6)
Frecuencia uso preservativo en los últimos 6 meses con el compañero estable		
Siempre	175 (58,7)	58 (61,1)
Regularmente	30 (10,1)	6 (6,3)
Ocasionalmente	36 (12,1)	11 (11,6)
Nunca	57 (19,1)	20 (21,1)
Frecuencia uso preservativo en los últimos 6 meses con el compañero ocasional		
Siempre	39 (63,9)	13 (61,9)
Regularmente	6 (9,8)	2 (9,5)
Ocasionalmente	4 (6,6)	1 (4,8)
Nunca	12 (19,7)	5 (23,8)

estaban casadas o se encontraban en pareja (41,1%). El 50% tenían un nivel de estudios que no superaba la primaria y en cuanto al tipo de trabajo que desarrollaban, el 48,4% declaró no trabajar en ese momento.

El 82,3% de las mujeres VPH-AR positivas inició sus relaciones sexuales antes de los 18 años. La mayoría tuvo sólo un compañero sexual durante los últimos 6 meses (63,6%). La frecuen-

Tabla 5.6.4. Historial de cribado por el cáncer de cérvix de las mujeres coinfectadas por el VIH y el VPH-AR.

Historial de cribado	Total n (%)	VPH + ALTO RIESGO n (%)
Número de citologías realizadas en la vida		
0	24 (5,2)	11 (7,2)
1	22 (4,8)	10 (6,5)
2-5	137 (29,7)	66 (43,1)
6-10	109 (23,6)	20 (13,1)
+11	169 (36,7)	46 (30,1)
Edad primera citología		
<25	297 (75,0)	102 (77,3)
25-35	75 (18,9)	23 (17,4)
>35	24 (6,1)	7 (5,3)
Frecuencia realización citología		
1 al año	210 (50,6)	60 (45,1)
Cada 2-3 años	105 (25,3)	30 (24,1)
Cada 4-5 años	39 (9,4)	16 (12,0)
Cada 6-10 años	34 (8,2)	14 (10,5)
Menos de 1 cada 10 años	27 (6,5)	11 (8,3)

cia de utilización del preservativo en los últimos seis meses, tanto con el compañero estable como con el esporádico, fueron similares 33,1% y 33,3% respectivamente (tabla 5.6.3).

Aunque la falta de adherencia a los programas de cribado para el cáncer de cuello de útero ha sido identificado como el factor atribuible más común en el desarrollo de cáncer cervical y que El Protocolo de Cribado por Cáncer de Cuello de Útero en Cataluña recomienda que las mujeres VIH positivas se realicen una citología anual o intervalos más cortos dependiendo si los niveles de CD4 están por debajo de 500 cel/mm³ o si presentan alteraciones citológicas [41-43], la cobertura de cribado para el cáncer de cérvix con que contaban las mujeres participantes en el estudio era baja (tabla 5.6.4).

Tabla 5.6.5. Características clínicas de las mujeres coinfectadas por el VIH y el VPH-AR.

Características clínicas	Total n (%)	VPH + ALTO RIESGO n (%)
Recuento de CD4		
<200	43 (9,5)	27 (17,9)
200-500	196 (43,1)	68 (45,0)
>500	216 (47,5)	56 (37,1)
Media de tiempo de tratamiento	90 meses	63 meses
CV		
<400	313 (74,5)	88 (64,7)
400-5.000	45 (10,7)	17 (12,5)
5.000-10.000	13 (3,1)	5 (3,7)
>10.000	49 (11,7)	27 (19,9)
Tratamiento actual	413 (86,2)	134 (84,3)
TARGA +	354 (85,7)	121 (90,3)
No TARGA	59 (14,3)	13 (9,7)
Tiempo Tratamiento (meses)		
<60	139 (33,7)	65 (48,5)
60-120	139 (33,7)	32 (23,9)
>120	135 (32,7)	37 (27,6)
Media de recuento de CD4±	480 (RIC: 331-702)	409 (RIC: 267-570)
Media de tiempo de tratamiento (meses) ±	90 (RIC: 43-132)	63 (RIC: 24-131)
Media de recuento de CV±	50 (RIC: 40-584)	50 (RIC: 40-4320)
Media tiempo infección VIH (meses) ±	119 (RIC: 59-191)	89 (RIC: 34-185)

En el presente estudio, el 54,9% mujeres coinfectadas no se realizaban una citología anualmente, el 41,2% mujeres sin historia de citología previa estaban infectadas por VPH-AR y el 23,5% presentaban anomalías citológicas.

La principal vía de transmisión del VIH de las mujeres coinfectadas era

la vía heterosexual con un 77,3%. La media de tiempo de infección por el VIH era de 89 meses. El 90,3% de las mujeres tomaban TARGA y la media de tiempo en tratamiento era de 63 meses. La media de CD4 y de CV era de 409 cel/mm³ y 50 copias/ml, respectivamente (tabla 5.6.5).

El factor asociado a la infección por VPH fue la edad (Odd ratio (OR): 0,9 IC 95%: 0,94-0,99), las mujeres menores de 35 años presentaban una mayor prevalencia de infección que las de edades superiores. Los factores asociados a presentar lesiones cervicales (ASCUS, LSIL y HSIL) fueron: Haber iniciado las relaciones sexuales antes de los 18 años (OR: 2,3 IC: 1,1-5,0) respecto a haber las iniciado después de los 18 años, presentar unos niveles de CD4 menores a 200 cel/mm³ (OR: 5,7; IC 95%: 2,2-14,8) y entre 200 a 500 cel/mm³ (OR: 1,8; IC 95%: 1,1-3,4) comparado con aquellas mujeres

Imagen 5.1. Test rápidos para la detección de anticuerpos contra el VIH.



con recuento de CD4 > 500 cel/mm³ y tener una CV del VIH > 10.000 copias/ml (OR: 3,1; IC: 1,4-6,9) comparado con aquellas que presentaban una CV < 400 copias/ml.

5.7. Cohorte de hombres que tienen sexo con hombres (HSH) seronegativos para el estudio del diagnóstico precoz del VIH y las ITS y sus determinantes (ITACA)

El proyecto ITACA es un estudio longitudinal que se inició en 2008 con la colaboración del centro BCN Checkpoint, centro alternativo con base comunitaria de detección del VIH y otras ITS para HSH. La finalidad del estudio es establecer una cohorte de HSH seronegativos a partir de la cual poder recoger información sociodemográfica, conductual y clínica de forma prospectiva, así como facilitar y promover la realización regular de la prueba del VIH tal y como han hecho estudios similares [44-45]. En 2008, el proyecto fue cofinanciado por el Ministerio de Sanidad y Consumo/ Plan Nacional sobre Sida, formando parte de los programas de prevención y control de la infección del VIH/Sida para ese año. A partir de 2009 y hasta la finalización del 2010, la principal fuente de financiación es la compañía farmacéutica Gilead.

Los objetivos generales que contempla son:

1. Contribuir en las actividades preventivas del VIH y otras ITS en el

Imagen 5.2. En el grupo de HSH se identifica el porcentaje más elevado de IR y, por lo tanto, es necesario seguir promoviendo la prueba del VIH en este colectivo.



centro alternativo BCN-CheckPoint dirigido a HSH.

2. Facilitar el diagnóstico precoz del VIH.
3. Valorar el impacto del consejo por iguales en la modificación de conductas de riesgo e identificar intervenciones preventivas potencialmente eficaces.
4. Crear una plataforma estable de HSH seronegativos para el desarrollo de intervenciones preventivas y programas de investigación dirigidos a esta población.
5. Realizar un estudio piloto en Cataluña en la monitorización del seroestatus y conductas de los HSH que sea extrapolable a otras áreas geográficas del territorio español.

En la visita basal y, cada 6 o 12 meses, en las visitas de seguimiento, se recoge información biológica para la detección de anticuerpos antiVIH y de la sífilis a través de prueba rápida en sangre (determine VIH ½ y determine Sífilis *Treponema pallidum*, respectivamente) y se recoge información sociodemográfica, conductual y de conocimientos de los participantes en la cohorte a través de un cuestionario específico que complementa el asesor, posteriormente a la realización de la prueba y del consejo asistido.

Desde la introducción, en 2006, de la prueba rápida en centros alternativos en Cataluña, la demanda del test del VIH no ha dejado de aumentar y BCN-Checkpoint es un buen exponente, pasando de 281 a 1.513 pruebas anuales (el 2006 y 2009 respectivamente). En 2007 BCN-Checkpoint concentró el 10% del total de pruebas positivas del VIH notificadas en Barcelona.

El número total de pruebas de detección del VIH realizadas en la cohorte ITACA desde el 1 de diciembre de 2008 hasta el 31 de diciembre de 2009, ha sido de 2.323, con una retención correspondiente a las visitas de seguimiento desde diciembre de 2009 del 77,9%. El total de positivos que no pueden seguir dentro de la cohorte fue de 4 casos a finales de 2009.

Con los datos disponibles actualmente, cabe destacar el notable aumento del número de pruebas realizadas a BCN-Checkpoint desde la introducción de la prueba rápida en 2006 a la elevada retención de la cohorte ITACA de HSH seronegativos.

➤ Los estudios longitudinales son un complemento necesario para el conocimiento exhaustivo de la historia natural del VIH y otras ITS.

➤ El seguimiento clínico de los pacientes es uno de los puntos débiles en el cumplimiento de las recomendaciones actuales de la PPE, ya que sólo la mitad de los casos (independientemente del riesgo de la exposición y de la indicación de TAR) acuden al control de los seis meses. Haría falta reforzar las medidas para asegurar el seguimiento completo en todos los casos.

➤ Durante el periodo de estudio, se identificaron tres seroconversiones que, después de un estudio minucioso, no se pudieron atribuir a un error en la PPE prescrita. Es esencial recordar que esta práctica se tiene que utilizar en situaciones de excepcionalidad y que en ningún momento puede desplazar a la prevención primaria del VIH, que tiene que continuar siendo una prioridad, en intervenciones comunitarias e individuales.

➤ La vía de transmisión más frecuente entre los pacientes incluidos en la cohorte PISCIS es la vía sexual, siendo el grupo de transmisión HSH el más común, tanto en el total de la cohorte, como en los nuevos diagnósticos. Es importante, por tanto, fortalecer la prevención en este colectivo promoviendo el uso del preser-

vativo, así como el acceso a la prueba del VIH.

➤ Una quinta parte de los pacientes reclutados en la cohorte PISCIS ya manifiestan una enfermedad definitiva de SIDA o la han presentado como antecedente al momento de la inclusión en la cohorte. Debe promoverse el diagnóstico precoz de la infección para poder acceder al tratamiento y para adoptar las medidas preventivas necesarias para evitar la transmisión del virus y posibles reinfecciones.

➤ Después del descenso que supuso la introducción de la profilaxis antirretroviral durante el embarazo y el resto de medidas preventivas, la tasa de TV se ha estabilizado en los últimos años, con un valor alrededor del 2%. A pesar de todo, con los recursos disponibles en nuestro medio hay aún margen de mejora y hará falta, por lo tanto, mantener los esfuerzos preventivos.

➤ La llegada de poblaciones inmigrantes procedentes de países con alta prevalencia de la infección por el VIH puede introducir variaciones sensibles en el escenario de la TV en nuestro país. Es necesario dirigir nuevos esfuerzos a la identificación de poblaciones especialmente vulnerables y a las intervenciones que les garanticen el acceso a las medidas de prevención.

➤ Las anomalías congénitas encontradas en niños expuestos a TAR

durante el embarazo no parecen justificar, ni por su frecuencia ni por su gravedad, cambios en las pautas de profilaxis antirretroviral o TAR en la madre.

➤ Los resultados obtenidos de la incorporación del STARHS en el SIVES han mostrado que el algoritmo es una herramienta útil para poder describir las características epidemiológicas de las infecciones que se están produciendo actualmente en nuestro medio. Por otro lado, la identificación de los factores asociados a las IR pueden incorporarse a los diferentes programas y campañas de prevención y control del VIH y las ITS, contribuyendo así a disminuir el número de nuevas infecciones por estas patologías.

➤ En el grupo de HSH se identifica el porcentaje más elevado de IR (30,9%). El mayor riesgo de IR entre los HSH puede tener una doble interpretación: por un lado es conocido que se realizan más la prueba del VIH (incrementando la probabilidad de ser identificados como IR), pero también se ha observado un incremento de las conductas de riesgo y las ITS, hecho que supondría una mayor incidencia del VIH en este grupo. Un dato clave para interpretar los resultados sería conocer el patrón de testage de nuestra población de estudio.

➤ La prevalencia de resistencias transmitidas en pacientes con IR en Cataluña (11%) son similares a las observadas en otros estudios reali-

zados en otras regiones de España y Europa. Reforzar los mensajes de prevención en personas VIH positivas y asegurar el correcto cumplimiento de los tratamientos será importante para disminuir este porcentaje en el futuro.

➤ Los pacientes inmigrantes e infectados por subtipos no B presentan una mayor prevalencia de mutaciones asociadas a resistencias, y sugieren que éstos ya se encuentran circulando actualmente en nuestro medio.

➤ Para la monitorización correcta de estos parámetros (prevalencia de resistencias transmitidas y de subtipos) es clave la sistematización de la vigilancia epidemiológica de las resistencias a los antirretrovirales.

➤ El número elevado de mujeres VIH positivas mal cribadas por el cáncer de cérvix, así como la elevada prevalencia de la infección por VPH-AR y lesiones cervicales, hace imprescindible potenciar el cribado en esta población. A las mujeres VIH positivas, este cribado tendría que complementarse con técnicas diagnósticas que permitan detectar las infecciones asintomáticas por VPH.

➤ Considerando la elevada prevalencia de infección detectada en mujeres VIH positivas por VPH 16, genotipo causante de aproximadamente el 60% de los casos de cáncer cervical, se recomienda la va-

cunación de esta población una vez se haya demostrado la efectividad, seguridad e inmunogenicidad de la vacuna anti-VPH en las mujeres VIH positivas.

➤ A pesar de no disponer de resultados concluyentes del proyecto ÍTACA, la elevada retención de la cohorte corrobora el potencial de los centros alternativos para promover la prueba rápida del VIH e introducir el consejo asistido, como estrategias que tienen la finalidad de mejorar el diagnóstico precoz y disminuir las conductas de riesgo respectivamente.

Bibliografía

[1] Polo R, Aguirrebengoa Ibarguren K, Vives N, coordinadores. Recomendaciones de la SPNS/GESIDA/AEP/CEEIS-CAT/SEMP sobre la profilaxis postexposición frente al VIH, VHB y VHC en adultos y niños (enero 2008) [Internet]. Madrid: Gesida; 2008. [acceso 22 febrero 2010]. Disponible en: http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesida_dcyrc200801_profilaxispostexposicion.pdf

[2] Tsai CC, Emau P, Follis KE, Beck TW, Benveniste RE, Bischofberger N, et al. Effectiveness of post inoculation (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine treatment for prevention of persistent simian immunodeficiency virus SIV infection depends critically on timing of initiation and duration of treatment. *J Virol* [Internet]. 1998 mayo [acceso 19 de julio de 2010];72(5):4265-73. Disponible en: <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/72/5/4265?view=long&pmid=9557716>

[3] Otten RA, Smith DK, Adams DR, Pullium JK, Jackson E, Kim CN, et al. Efficacy of postexposure prophylaxis after intravaginal exposure of pig-tailed macaques to a human-derived retrovirus (human immunodeficiency virus type 2). *J Virol* [Internet]. 2000 oct. [acceso 19 de julio de 2010];74(20):9771-5. Disponible en: <http://jvi.asm.org/cgi/content/abstract/74/20/9771>

[4] Connor EM, Sperling RS, Gelberg R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* [Internet]. 1994 nov. [acceso 19 de julio de 2010];331(18):1173-80. Disponible en: <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/331/18/1173>

[5] Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, Srivastava PU, Marcus R, Abite-

boul D, et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers of Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med* [Internet]. 1997 nov. [acceso 19 de julio de 2010];337(21):1485-90. Disponible en: <http://content.nejm.org/content/vol337/issue21/index.dtl>

[6] Kahn JO, Martin JN, Roland ME, Bamberger JD, Chesney M, Chambers D, et al. Feasibility of postexposure prophylaxis (PEP) against human immunodeficiency virus infection after sexual or injection drug exposure: the San Francisco PEP Study. *J Infect Dis* [Internet]. 2001 marzo [acceso 19 de julio de 2010];183(5):707-14. Disponible en: <http://www.journals.uchicago.edu/toc/jid/2001/183/5>

[7] Katz MH, Schwarcz SK, Kellog TA, Klausner JD, Dilley JW, Gibson Sk, et al. Impact of highly active antiretroviral treatment on HIV seroincidence among men who have sex with men: San Francisco. *Am J Public Health* [Internet]. 2002 marzo [acceso 20 de julio de 2010];92(3):388-94. Disponible en: <http://ajph.aphapublications.org/cgi/content/full/92/3/388?view=long&pmid=11867317>

[8] European project on non occupational post exposure prophylaxis for HIV (EURO-NONOPEP) [Internet]. [s.l.]: Fundació per a la Recerca Biomedica Germans Trias i Pujol; 2000 [acceso 22 de febrero de 2010]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2000/com_diseases/com_diseases_project_2000_sum_en.htm

[9] Vives N, Almeda J, Contreras C, García F, Campins M, Casabona J; Grupo de estudio NONOPEP. Demanda y prescripción de la profilaxis post-exposición no ocupacional al VIH en España, 2001-2005. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2008 nov. [acceso 20 de julio];26(9):546-51. Disponible en: <http://www.elsevier.es/>

[revistas/ctl_servlet?_f=7016&articulo_id=13128270&revistaid=28](http://www.elsevier.es/revistas/ctl_servlet?_f=7016&articulo_id=13128270&revistaid=28)

[10] Centers for Disease Control. Pneumocystis pneumonia - Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1981 junio 5;30(21):250-2.

[11] Jaen A, Casabona J, Esteve A, Miro JM, Tural C, Ferrer E, et al. Características clinicoepidemiológicas y tendencias en el tratamiento antirretroviral de una cohorte de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Cohorte PISCIS. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2005 abr. 16 [acceso 20 de julio de 2010];124(14):525-31. Disponible en: http://www.elsevier.es/revistas/ctl_servlet?_f=7264&articulo_id=13073938&revistaid=2

[12] Perelson AS, Essunger P, Cao Y, Vesanen M, Hurley A, Saksela K, et al. Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy. *Nature*. 1997 mayo 8;387(6629):188-91.

[13] Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, Quinn TC, Chadwick K, Margolick JB, et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. *Nat Med*. 2003 junio;9(6):727-8.

[14] Podzamczar D, Ferrer E, Sanchez P, Gatell JM, Crespo M, Fisac C, et al. Less lipotrophy and better lipid profile with abacavir as compared to stavudine: 96-week results of a randomized study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 feb. 1;44(2):139-47.

[15] Lewden C, Chene G, Morlat P, Raffi F, Dupon M, Dellamonica P, et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 sept. 1;46(1):72-7.

[16] Jaen A, Esteve A, Miro JM, Tural C, Montoliu A, Ferrer E, et al. Deter-

minants of HIV progression and assessment of the optimal time to initiate highly active antiretroviral therapy: PISCIS Cohort (Spain). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 feb. 1;47(2):212-20.

[17] Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML; Grupo Periférico del ECEMC. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España: treinta años de existencia del registro del ECEMC. *Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología* [Internet]. 2006 [acceso 1 de junio de 2010];5(5):58-82. Disponible en: http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_05.pdf

[18] Watts DH, Li D, Handelsman E, Tilson H, Paul M, Foca M, et al. Assessment of birth defects according to maternal therapy among infants in the Women and Infants Transmission Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 marzo;44(3):299-305.

[19] Janssen RS, Satten GA, Stramer SL, Rawal BD, O'Brien TR, Weiblen BJ, et al. New testing strategy to detect early HIV-1 infection for use in incidence estimates and for clinical and prevention purposes. *JAMA* [Internet]. 1998 jul. 1 [acceso 20 de julio de 2010];280(1):42-8. Disponible en: <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/280/1/42>

[20] HPA [Internet]. [s.l.]: Health Protect Agency; c2010. Identification of recent HIV infection; c2010 [revisada 3 de septiembre de 2008; acceso 5 de mayo de 2010]. Disponible en: http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1195733851609?p=1200660013708

[21] Semaille C, Cazein F, Pillonel J, Lot F, Le Vu S, Pinget R, et al. Four years of surveillance of recent HIV infections at country level, France, mid 2003 - 2006: experience and perspectives. *Euro Surveill* [Internet]. 2008 sept. 4 [acceso 20 de julio de 2010];

13(36). pii:18968. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18968>

[22] Batzing-Feigenbaum J, Loschen S, Gohlke-Micknis S, Hintsche B, Rausch M, Hillenbrand H, et al. Implications of and perspectives on HIV surveillance using a serological method to measure recent HIV infections in newly diagnosed individuals: results from a pilot study in Berlin, Germany, in 2005-2007. *HIV Med*. 2009 abr.;10(4):209-18.

[23] Cortes Martins H, Paixao M. Settings for identifying recent HIV infections: the Portuguese experience. *Euro Surveill* [Internet]. 2008 sept. 4 [acceso 20 de julio de 2010];13(36). pii:18974. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18974>

[24] Suligoi B, Pavoni N, Borghi V, Branz F, Coppola N, Gallo G, et al. Epidemiologia dell'infezione da HIV in Italia. *Epidemiol Prev*. 2003 marzo-abr.;27(2):73-9.

[25] Puchhammer-Stockl E, Schmied B, Rieger A, Sarletti M, Geit M, Zangerle R, et al. Low proportion of recent human immunodeficiency virus (HIV) infections among newly diagnosed cases of HIV infection as shown by the presence of HIV-specific antibodies of low avidity. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2005 en. [acceso 20 de julio de 2010];43(1):497-8. Disponible en: <http://jcm.asm.org/cgi/content/full/43/1/497?view=long&pmid=15635026>

[26] Lee LM, McKenna MT. Monitoring the incidence of HIV infection in the United States. *Public Health Rep* [Internet]. 2007 [acceso 20 de julio de 2010];122 (supl. 1):72-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1804111/?tool=pubmed>

[27] Romero A, González V, Granell M, Matas L, Esteve A, Martró E, et al. Recently acquired HIV infections in

Spain (2003-2005): introduction of the serological testing algorithm for recent HIV seroconversion. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2009 abr. [acceso 20 de julio de 2010];85(2):106-10. Disponible en: <http://sti.bmj.com/content/85/2/106.long>

[28] Fernández-Lopez L, Rifà B, Pujol F, Becerra J, Pérez M, Meroño M, et al. Impact of the introduction of rapid HIV testing in the voluntary counseling and testing sites network of Catalonia, Spain. *Int J STD AIDS*. 2010 junio;21(6):388-91.

[29] Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008 jul. 26;372(9635):293-9.

[30] Booth CL, Geretti AM. Prevalence and determinants of transmitted antiretroviral drug resistance in HIV-1 infection. *J Antimicrob Chemother*. 2007 junio;59(6):1047-56.

[31] Bennett DE, Camacho RJ, Otelea D, Kuritzkes DR, Fleury H, Kiuchi M, et al. Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug-resistance: 2009 update. *PLoS One* [Internet]. 2009 [acceso 21 de julio de 2010];4(3):e4724. Disponible en: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0004724>

[32] Holguin A, de Mulder M, Yebra G, Lopez M, Soriano V. Increase of non-B subtypes and recombinants among newly diagnosed HIV-1 native Spaniards and immigrants in Spain. *Curr HIV Res*. 2008 junio;6(4):327-34.

[33] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999 sept.;189(1):12-9.

[34] Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* [Internet]. 2003 jul. 7 [acceso 21 de julio de 2010];89(1):101-5. Disponible en: <http://www.nature.com/bjcr/journal/v89/n1/pdf/6601024a.pdf>

[35] Munoz N, Bosch F, de Sanjose S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 feb. [acceso 21 de julio de 2010];348(6):518-27. Disponible en: <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/348/6/518>

[36] Bosch FX, Muñoz N. The viral etiology of cervical cancer. *Virus Res*. 2002 nov;89(2):183-90.

[37] Palefsky J, Holly E. Chapter 6: Immunosuppression and co-infection with HIV. *J Natl Cancer Inst Monograph*. 2003;31:41-6.

[38] Sirera G, Videla S, Castellá E, Cavallé Ll, Grané N, Llatjos M, et al. Contribución a la captura de híbridos de segunda generación del virus del papiloma humano en el cribado de afección cervical en mujeres con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2005 junio 25 [acceso 21 de julio de 2010];125(4):127-31. Disponible en: http://www.elsevier.es/revistas/ctl_servlet?_f=7264&articuloId=13076944&revistaid=2

[39] Chin-Hong PV, Palefsky JM. Human papillomavirus anogenital disease in HIV-infected individuals. *Derm Ther*. 2005 en-feb.;18(1):67-76.

[40] Strickler HD, Palefsky JM, Shah KV, Anastos K, Klein RS, Minkoff H, et al. Human papillomavirus type 16 and immune status in human immunodeficiency Virus-seropositive women. *J Nat C Inst* [Internet]. 2003 jul.

16 [acceso 21 de julio de 2010];95(14):1062-71. Disponible en: <http://jnci.oxfordjournals.org/cgi/content/full/95/14/1062?view=long&pmid=12865452>

[41] Pla Director d'Oncologia. Protocol de les activitats per al cribratge del càncer de coll d'úter a l'atenció primària [Internet]. Barcelona: Generalitat de Catalunya. Departament de Salut; 2006 [acceso 21 de julio de 2010]. Disponible en: <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2896/anig3.pdf>

[42] Soller K, Bender H, Jones III H, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynecol Obstet*. 2000 ag.;70(2):209-62

[43] International Agency for Research on Cancer; WHO. Cervix Cancer Screening. Lyon: IARC Press; 2005. (IARC Handbooks of Cancer Prevention; vol. 10).

[44] Weinhardt LS, Carey MP, Johnson BT, Bickham NL. Effects of HIV counseling and testing on sexual risk behavior: a meta-analytic review of published research, 1985-1997. *Am J Public Health* [Internet]. 1999 sept. [acceso 21 de julio de 2010];89(9):1397-405. Disponible en: <http://ajph.aphapublications.org/cgi/reprint/89/9/1397?view=long&pmid=10474559>

[45] Ryder K, Haubrich DJ, Calla D, Myers T, Burchell AN, Calzavara L. Psychosocial impact of repeat HIV-negative testing: a follow-up study. *AIDS Behav*. 2005 dic.;9(4):459-64.