

5.1. Profilaxi postexposició no ocupacional al VIH

L'exposició no ocupacional al VIH es defineix com aquella situació en què es produeix un contacte accidental amb sang i/o altres fluids biològics per via sexual o parenteral fora de l'àmbit estrictament sanitari, mentre que s'entén per exposició ocupacional aquella exposició al VIH per part dels professionals sanitaris en l'exercici de la seva professió [1].

La creença que la profilaxi postexposició no ocupacional (PPENO) pel VIH pot evitar la infecció es fonamenta en la plausibilitat biològica. Existeixen dades d'eficàcia i efectivitat de la PPENO pel VIH en models animals [2-3], en la TV [4] i en l'àmbit sanitari [5]. Com que per motius ètics no és possible realitzar assajos clínics controlats i aleatoritzats sobre la PPENO, s'han realitzat diversos estudis observacionals que suggereixen que pot ser eficaç [6-7]. Actualment, en el nostre medi hi ha establertes unes recomanacions estatals pel que fa a la gestió d'aquestes exposicions [1].

Amb la finalitat d'avaluar la viabilitat i l'eficàcia de la PPENO pel VIH, l'any 2001 es va posar en marxa a l'Estat espanyol un projecte d'àmbit estatal sobre la PPENO, finançat per la Fundació La Marató de TV3 i com a part integrant d'un registre europeu (NO-NOPEP) amb 14 països participants, finançat per la Comissió Europea i coordinat pel CEEISCAT [8]. Un cop finalitzat el projecte l'any 2005, a Catalunya s'ha mantingut el Regis-

Taula 5.1.1. Distribució dels casos notificats segons centre, 2001-2008.

Centre	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
Ciutat Sanitària Universitària 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
Creu Roja de Catalunya	1	0,1
Hospital Provincial de Santa Caterina	1	0,1
Total	1.612	100,0

tre d'exposicions no ocupacionals al VIH de manera voluntària [9].

El registre inclou exposicions no ocupacionals al VIH, hagin rebut o no TAR, i es recull, de manera anònima i voluntària, informació sobre les característiques dels individus exposats i les fonts d'infecció, les característiques de l'exposició, el risc d'infecció segons les categories (baix, mitjà, alt), les serologies i el seguiment clínic i el TAR prescrit, així com sobre la tolerància i l'adherència al mateix.

Els objectius del registre són:

- Descriure la demanda i la pràctica de la PPENO amb fàrmacs antiretrovirals en les persones VIH negatives.
- Monitorar l'adequació de la pràctica clínica a les recomanacions existents respecte a l'ús de la PPENO.
- Descriure l'adherència i els efectes secundaris de la teràpia antiretro-

viral en les persones VIH negatives que han rebut PPENO.

- En aquest apartat es descriuen els casos notificats a Catalunya per al període 2001-2008.

Durant el període 2001-2008 es van notificar 1.612 casos al registre, el 59,1% dels quals eren homes. A la **taula 5.1.1** es pot veure la distribució dels casos segons el centre notificant. La mitjana d'edat va ser de 30 anys (rang interquartílic (RIQ): 24-38) i la mitjana de temps transcorregut entre l'exposició i la primera consulta va ser de 12,4 hores (RIQ: 6-60). En el 56,4% dels casos (909) es va prescriure PPENO, en el 63% (1.015) l'exposició accidental va ser per via sexual, en el 31,6% (509) l'exposició va ser per via parenteral i en el 5,4% (88) per altres exposicions (**taula 5.1.2**). La persona font va ser identificada en 1.436 casos (89,1%). D'aquests, en un 82,1% l'estat serològic inicial respecte al VIH era desconegut. Del

Taula 5.1.2. Distribució dels tipus d'exposicions notificades.

	N	%
Sexual		
Recepció anal	67	6,6
Inserció anal	99	9,8
Recepció vaginal	66	6,5
Inserció vaginal	125	12,3
Sexe oral	44	4,3
Sense especificar	614	60,5
Subtotal	1.015	63,0
Parenteral		
Punxada accidental	394	77,4
Agressió	42	8,3
Compartir material UDVP	3	0,6
Sense especificar	70	13,8
Subtotal	509	31,6
Altres		
Contacte sang amb pell no intacta	22	25,0
Mossegada humana	12	13,6
Contacte sang amb mucoses	9	10,2
Contacte sang amb pell intacta	12	13,6
Sense especificar	33	37,5
Subtotal	88	5,5
Total	1.612	100

Taula 5.1.3. Distribució dels tractaments i pautes segons la categoria de risc de l'exposició.

TAR	Categoria de risc							
	Alt		Mig		Baix		Desconegut	
	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
Monoteràpia	3	1,7	11	4,1	15	6,7	13	5,3
Biteràpia	89	51,7	112	41,9	108	48,0	170	69,4
Triteràpia	72	41,9	135	50,6	95	42,2	58	23,7
Quatre fàrmacs	7	4,1	8	3,0	7	3,1	4	1,6
Més de quatre	1	0,6	1	0,4	0	0,0	0	0,0
Total	219		368		630		395	

total d'exposicions, en 1.217 (75,5%) constava l'avaluació del grau de risc de l'exposició realitzada pel metge notificant, i es distribuïa de la següent manera: 630 (51,7%) casos de

baix risc, 368 (30,3%) casos de risc mitjà i 219 (18%) casos d'alt risc.

Les pautes de TAR prescrites van ser dos fàrmacs en el 52,7%, tres fàrmacs

en el 39,6% i quatre o més fàrmacs en el 3,1%. A la [taula 5.1.3](#) es pot veure la distribució de les pautes de tractament segons el grau de risc. Cal destacar que el 62% dels casos en què no constava l'avaluació del risc es va prescriure TAR i que en el 35,7% dels casos classificats de baix risc també es va prescriure TAR.

Van acudir a la visita de seguiment, realitzada un mes després de la primera visita, 1.037 casos (64,3%), un 71,3% dels que van rebre TAR i un 55,7% dels no tractats. Als sis mesos hi van acudir 714 casos (44,3%), un 45,0% i un 43,5% entre els que van rebre TAR i els que no, respectivament.

En relació a l'adherència al TAR, entre els tractats i amb constància d'alguna visita posterior, en 22 casos (3,5%) es va interrompre el tractament. A la [taula 5.1.4](#) es poden veure les causes d'interrupció del tractament. Entre les persones exposades que van rebre tractament i van tenir alguna visita posterior, 169 (16,3%) van presentar algun efecte advers. Els símptomes gastrointestinals van ser els més freqüents (66,1%), seguits dels símptomes inespecífics com ara malestar general i fatiga (11,3%) i de l'afectació del sistema nerviós (10,2%). La resta d'efectes adversos (12,4%) van ser febre, alteracions cutànies i alteracions de les proves de laboratori i del sistema genitourinari ([taula 5.1.5](#)).

Durant aquest període, s'han identificat tres seroconversions al VIH (0,3%) els anys 2003, 2004 i 2005, respectivament, que s'han produ-

Taula 5.1.4. Causes d'interrupció del tractament entre els tractats i seguits a un mes.

Causas	Interrupcions	%
Efectes adversos	7	31,8
Persona font VIH negatiu un cop iniciada PEP	3	13,6
Decisió pròpia del pacient	5	22,7
Altres causes*	7	31,8
Total	22	

* Reavaluació del metge, embaràs, interaccions amb altres drogues.

Taula 5.1.5. Nombre i tipus d'efectes secundaris en les persones amb TAR que acudeixen a una visita posterior.

Nombre d'efectes secundaris per persona	N	%
Un	84	49,4
Dos	62	36,9
Tres o més	23	13,7
Tipus d'efectes secundaris		
Nàusees i/o vòmits	90	31,8
Diarrea	62	21,9
Malestar general i fatiga	32	11,3
Cefalea	19	6,7
Dolor abdominal	18	6,4
Altres alteracions gastrointestinals	17	6,0
Altres alteracions sistema nerviós	10	3,5
Altres *	35	12,4

* Anorèxia, febre, còlic renal i alteracions de laboratori.

it en HSH amb una relació sexual desprotegida i que tenien un resultat negatiu per al VIH en el moment de la consulta. Els tres casos van rebre la triple combinació de AZT + lamivudina + nelfinavir durant quatre setmanes sense interrupcions del tractament. El temps des de l'exposició motiu de consulta i l'inici de la profilaxi va ser de 2,24 i 40 hores, respectivament. Tots ells havien tingut altres exposicions, un d'ells abans i dos d'ells abans i després de la que va motivar la consulta. En els tres casos la font era desconeguda pel que fa a l'estat serològic respecte al VIH.

5.2. Projecte per a la informatització del seguiment clínic epidemiològic de la infecció pel VIH i la sida (cohorte PISCIS)

L'any 2011 es compliran tres dècades de la descripció dels primers casos d'infeccions oportunistes en persones prèviament sanes, que van portar la comunitat científica mundial a pensar en l'aparició d'una nova malaltia, fins llavors desconeguda [10]. A partir d'aquest moment, els estudis observacionals han jugat un paper

fonamental en l'estudi de la infecció pel VIH/sida. Temes tan rellevants com entendre la història natural de la infecció, intentar resoldre la pregunta de quan iniciar el TAR, així com explicar la progressió de la malaltia durant l'era del TARGA, entre molts d'altres, han estat considerats mitjançant el desenvolupament d'aquest tipus d'estudis epidemiològics.

Amb la finalitat de resoldre interrogants d'aquest tipus i entendre el comportament de l'epidèmia amb els avantatges que ofereixen els estudis de cohort, es va crear el Projecte per a la Informatització del Seguiment Clínic Epidemiològic de la Infecció pel VIH i sida (cohorte PISCIS). Aquest projecte inicialment fou concebut amb el disseny d'una aplicació informàtica que, a tall d'història clínica sistematitzada, recol·lectés la informació necessària i que, posteriorment, aquesta es pogués traduir mitjançant programes informàtics especials (FIPSE, 3084/99). D'aquesta manera, s'intentava crear una xarxa d'informació clínica epidemiològica entre els principals centres hospitalaris que ofereixen atenció clínica especialitzada a pacients que viuen amb la infecció (FIPSE, 36354/02) a Catalunya i a les Balears.

El projecte PISCIS es va constituir des de llavors com un estudi de cohort prospectiu i multicèntric format per pacients seropositius majors de 16 anys que hagin estat visitats per primera vegada en algun dels principals centres hospitalaris (nou a Catalunya i un a les Balears) a partir de l'1 de gener de 1998 [11]. Les dades recol·lectades per la cohort són recollides de forma prospectiva des de l'any 2000 i retrospectivament pel període 1998-2000.

Taula 5.2.1. Descripció dels pacients en el moment de la seva inclusió en la cohort PISCIS, entre gener de 1998 i octubre de 2009.

	Total Cohort PISCIS (n=11.359 n (%))	Nous diagnòstics (n=7.023) n (%)
Sexe (homes)	8.778 (77,2)	5.515 (79,1)
Edat a l'ingrés		
<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)
Grup de transmissió		
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)
Altres	991 (8,8)	586 (8,4)
Naïf a l'ingrés	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 (mitjana) (1)	325 [152-525]	322 [141-521]
HIV1-RNA basal (log10) (mitjana) (1)	4,4 [3,0-5,1]	4,6 [3,7-5,2]
Coinfecció VHC	2.684 (37,3)	1.279 (27,0)
Coinfecció VHB*	659 (6,9)	438 (7,5)
Diagnòstic de SIDA a l'ingrés	2.352 (20,7)	1.287 (18,3)
Persones-any de seguiment	47.936	29.446
En seguiment	7.167 (63,4)	4.857 (69,7)
Èxitus	1.041 (9,2)	502 (7,2)

* Excloent SDU. /⁽¹⁾ Mitjana [RIQ].

Des de l'1 de gener de 1998 fins al 31 d'octubre del 2009, la cohort PISCIS va reclutar un total d'11.359 persones, amb una mitjana de seguiment de 51 mesos. Entre el total de persones reclutades, 8.778 van ser homes (un 77,2%), el grup de transmissió informat més freqüent va ser el d'HSH (un 32,4%), seguit del grup d'usuaris de drogues (un 31,1%) i l'heterosexual (un 27,7%).

Entre el total de pacients reclutats, se'n van identificar 7.023 (un 61,8%) amb nou diagnòstic d'infecció pel VIH/sida. És en aquests pacients que el temps entre el moment del diagnòstic i la data de la seva inclusió en la cohort va ser inferior a un any. Les principals característiques epidemiològiques i clíniques del total de pacients reclutats en la cohort PISCIS i del grup de nous diagnòstics es descriuen en la **taula 5.2.1**.

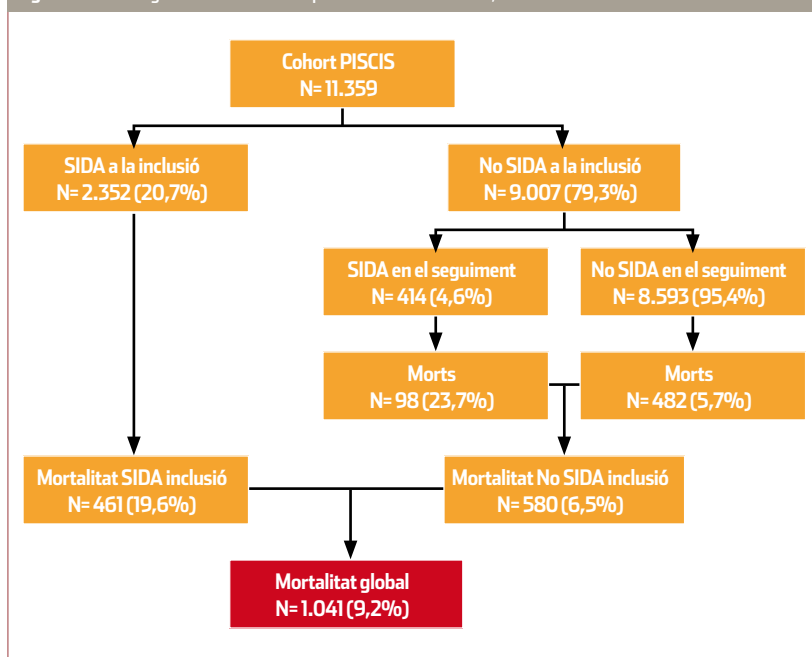
5.2.1. Progressió de la infecció pel VIH

L'evolució clínica de la infecció pel VIH al diagnòstic de sida i a la mort es presenta a la **figura 5.2.1**. Del total d'11.359 pacients, 2.352 (un 20,7%) ja presentaven o havien presentat una malaltia indicativa de sida. Dels 9.007 pacients que no en van presentar cap en el moment de la inclusió en la cohort (un 79,3%), 414 (un 4,6%) van desenvolupar una malaltia indicativa de sida durant el seguiment. Un total de 1.041 persones (un 9,2%) van morir durant el període d'estudi; la mortalitat més elevada es va donar en aquells que presentaven sida en el moment de la inclusió (un 19,6%) respecte als asintomàtics (un 6,5%).

5.2.2. Tractament de la infecció pel VIH

Des de mitjans de la dècada dels 90, amb l'inici del TARGA, diversos estudis observacionals van demostrar el canvi favorable de la història natural de la infecció. No obstant això, el moment òptim d'inici del tractament ha estat sempre objecte de debat permanent. En els últims 15 anys, les guies internacionals de pràctica clínica del VIH han oscil·lat des de proposar l'inici del tractament molt aviat, en gran part estimulats per la publicació dels primers models proposats d'eradicació de la infecció a curt termini [12], fins a diferir-lo el màxim temps possible. Aquest últim fet fou motivat probablement per l'aparició de seriosos efectes adversos al TAR en el sentit d'haver de continuar necessàriament

Figura 5.2.1. Progressió de la infecció per VIH. Cohort PISCIS, 1998-2009.



aquesta teràpia de forma pràcticament indefinida en comprovar-ne la persistència de la replicació viral en els reservoris cel·lulars [13].

Actualment, tant el perfil millorat de toxicitat en certes pautes [14], com la major efectivitat dels nous medicaments i l'evidència atorgada per alguns estudis sobre el comportament similar de la mortalitat de les persones seropositives que responen adequadament al tractament amb la població general no infectada [15], han determinat que es proposi novament l'inici del tractament al més aviat possible. La cohort PISCIS ha contribuït en aquesta discussió i, en una recent publicació, mitjançant anàlisis estadístiques específiques, va poder concloure que el millor moment per a l'inici del TARGA és anterior al fet que el recompte de cèl·lules CD4+ disminueixi per sota de 350 [16].

Entre el total dels pacients reclutats a la cohort, 9.178 (un 80,7%) van rebre TAR en algun moment durant el seu seguiment. Entre ells, 5.447 (un 59,4%) eren naïfs al tractament i el van començar per primera vegada en algun dels hospitals PISCIS. Tot i que hagin aparegut nous medicaments més potents en els últims anys, es fa cada cop més difícil utilitzar la clàssica definició de TARGA (mínim tres medicaments de com a mínim dos tipus diferents de família). Mantenint aquest concepte, trobem que el 96,2% dels pacients naïfs van utilitzar un esquema que complia aquests criteris de TARGA.

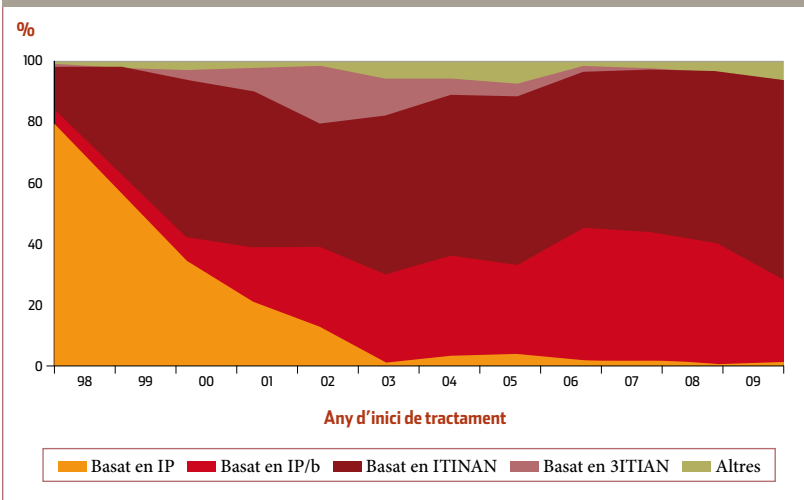
El 75% dels pacients van iniciar TAR amb un recompte basal de cèl·lules CD4+ per sota de 350 i el 21,3% ja havien presentat alguna malaltia indicativa de sida. L'esquema preferit per a l'inici de tractament va ser el basat en inhibidors de la transcripció

Taula 5.2.2. Descripció dels pacients naïfs que inicien tractament en la cohort PISCIS, entre gener de 1998 i octubre de 2009.

	Naïf que inicien tractament (n=5.447) n (%)
Sexe (homes)	4.273 (78,6)
Edat a l'ingrés	
<35	2.502 (45,9)
35-55	2.585 (47,5)
>55	341 (6,3)
Grup de transmissió	
HSH	1.940 (35,7)
Heterosexual	1.722 (31,7)
UDVP	1.407 (25,9)
Altres	366 (6,7)
CD4+ inici tractament	
<200	1.665 (42,9)
200-350	1.425 (32,8)
>350	1.056 (24,3)
CD4+ inici tractament (mitjana) (1)	231 [103-346]
HIV1-RNA inici tractament (log10) (mitjana) (1)	4,9 [4,3-5,4]
Coinfecció VHC	1.036 (31,0)
Coinfecció VHB*	455 (7,6)
Diagnòstic de SIDA a l'ingrés	1.160 (21,3)
Inicien TARGA	4.924 (96,2)
Esquema TARGA a l'inici	
Basat en IP	1.036 (21,0)
Basat en IP/b	1.276 (25,9)
Basat en ITINAN	2.252 (45,7)
Basat en 3ITIAN	247 (5,0)
Altres	113 (2,3)
Persones-anys de seguiment	26.583
En seguiment	3.972 (72,9)
Èxitus	464 (8,5)

* Excloent l'Hospital de Son Dureta. / (1) Mitjana [RIQ].

Figura 5.2.2. Evolució anual de la pauta d'inici de TAR en els pacients naïfs de la Cohort PISCIS (1998-2009).



tasa inversa no anàlegs de nucleòsids (ITINAN), amb un 45,7%, seguit de l'esquema basat en inhibidors de proteasa potenciats (IP/b) (25,9%), addicionats ambdós esquemes amb la columna vertebral consistent en dos inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs de nucleòsids (ITIAN) (taula 5.2.2). A la figura 5.2.2 s'observa l'evolució per any del règim utilitzat com a primer esquema de la cohort.

5.3. Estudi clínic epidemiològic dels nens i les mares exposats al VIH i/o als fàrmacs antiretrovirals (Projecte NENEXP)

El projecte NENEXP (FIPSE 36535/05) és un estudi de cohort multicentre de dones embarassades VIH+ i els seus fills, coordinat pel CEEISCAT, que s'inicia el gener del 2000 i que ha comptat amb el suport de FIPSE en successives renovacions (FIPSE

3081/99; FIPSE 36352/02). Aquest projecte ha aportat coneixement sobre l'evolució de la TV del VIH a Catalunya, així com de l'evolució de la infecció en dones embarassades en els darrers anys.

Els principals objectius del projecte NENEXP són:

- Determinar i monitorar la taxa de TV del VIH i els seus determinants a Catalunya.
- Identificar i monitorar l'aparició d'efectes adversos de l'ús de TAR en la gestació, el part i el període neonatal sobre la gestant, el fetus i el noutat a curt, mitjà i llarg termini.
- Descriure el perfil sociodemogràfic de les dones infectades pel VIH que no van rebre atenció prenatal fins al moment del part.
- Identificar els factors materns, de la gestació i del noutat relacionats amb l'aparició d'efectes adversos del

TAR en els nens exposats durant la gestació, el part i les primeres setmanes de vida.

Actualment, els hospitals participants són: Hospital de Sant Joan de Déu (Esplugues de Llobregat), HUGTiP (Badalona), Hospital Universitari de la Vall d'Hebron (Barcelona), Hospital del Mar (Barcelona), Hospital de Mataró (Mataró), Hospital de Granollers (Granollers), Hospital Arnau de Vilanova (Lleida), Hospital Parc Taulí (Sabadell), Hospital Joan XXIII (Tarragona) i Hospital Universitari Sant Joan de Reus (aquests dos últims s'hi van incorporar l'any 2008). En conjunt, les unitats obstètriques i pediàtriques d'aquests centres atenen la major part de les gestants infectades pel VIH i els seus fills.

En aquest estudi es recull informació de tots els noutats atesos en els centres participants que hagin estat exposats al VIH i/o a tractament terapèutic o profilàctic amb antiretrovirals durant l'embaràs, el part o els 28 dies posteriors al naixement, així com de les seves respectives mares. Les dades recollides fan referència al TAR i al seguiment clínic de l'embaràs i del part de les dones infectades pel VIH, així com del TAR (sigui o no profilàctic) i el seguiment clínic i analític dels seus fills al llarg del temps. Els controls del nen es fan de manera prospectiva a intervals regulars (naixement, 2 i 6 setmanes, 3, 6, 12, 18 i 24 mesos i, posteriorment, un control cada any), i s'hi recull informació referent a la profilaxi antiretroviral, el seu estat de salut (creixement i malalties) i els resultats de les proves diagnòstiques de la infecció pel VIH, així com referent a altres dades analítiques i resultats de proves complementàries. Aquí es

Figura 5.3.1. Evolució de la taxa de TV a Catalunya. Projecte NENEXP, 2000-2009.

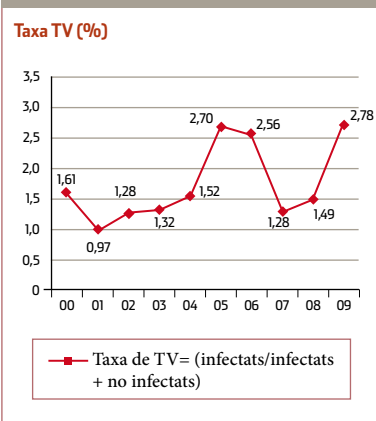
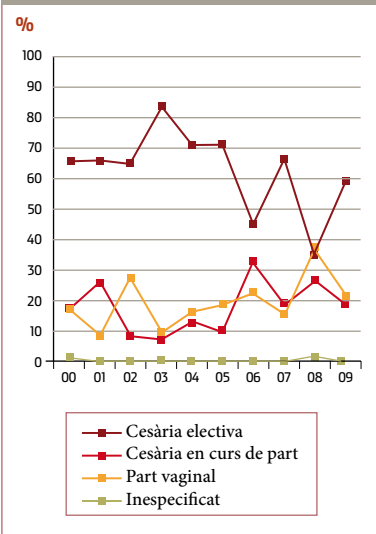


Figura 5.3.2. Evolució de la via de part en els fills de mares VIH positives. Projecte NENEXP, 2000-2009.



presenten resultats corresponents als deu hospitals de Catalunya que participaven en l'estudi fins a l'any 2009.

Fins al 31 de desembre del 2009, s'han recollit dades de 803 nens fruit de 806 embarassos de 683 mares a Catalunya.

Pel que fa al país d'origen de les mares, el 61% eren de nacionalitat espanyola, el 21% eren de fora del país i del 18%

Taula 5.3.1. Moment del diagnòstic de infecció de VIH a la mare.

Moment del Diagnòstic	Núm. de gestacions	%
Abans de l'embaràs	624	80,31
Durant l'embaràs	128	16,47
En el part	11	1,42
Post part	12	1,54
Sense informació	2	0,26
Total gestacions	777	100,00

restant no en constava el país d'origen. Entre les estrangeres, el 69% eren de l'Àfrica subsahariana, el 34% d'Amèrica Llatina i el 13% d'altres països de la UE.

La taxa de TV en el conjunt de nens inclosos va ser del 1,7%. La figura 5.3.1 mostra l'evolució de la taxa de TV en els darrers deu anys a Catalunya. Cal destacar que entre l'any 2000 i el 2008 s'han identificat un total de 18 mares que van ser diagnosticades de la infecció en el moment del part o posteriorment i que, per tant, no han pres cap de les mesures prenatales per a prevenir la transmissió del VIH. Entre l'any 2000 i el 2009 s'han enregistrat 14 nens infectats.

Pel que fa al moment en què la infecció pel VIH va ser diagnosticada a la mare: el 80% de les mares sabien el seu estat d'infecció abans de l'embaràs, el 16% el van conèixer durant l'embaràs, un 1,42% en el moment del part i la resta, un 1,80% ho van saber després del part o bé es desconeixia si ho sabien o no (taula 5.3.1).

Es va administrar TAR durant l'embaràs a 597 de les 683 dones embarassades (87,4%), al 85% de les quals se'ls va fer amb TARGA. L'edat gestacional mitjana al naixement va ser de 37,08 setmanes, amb un rang interquartílic dintre 36,92 i 37,25 setmanes.

En 492 nens (61,2%) el part es va fer per cesària electiva, en 138 (17,1%) es va fer per cesària durant el transcurs del part i en 151 (18,1%) es va fer per via vaginal, sense que es puguin apreciar tendències definides al llarg del període de l'estudi (figura 5.3.2). La profilaxi antiretroviral posterior al part va ser iniciada abans de les 48 hores de vida en 753 nens (95%). La lactància materna la van realitzar vuit nounats.

Durant els primers cinc dies de vida es van diagnosticar anomalies congènites a 50 dels nounats (6,22%) inclosos en la cohort. Per a la definició d'aquestes anomalies es va seguir la 9a edició de la Classificació Internacional de Malalties. La major part de les anomalies detectades són lleus o bé es corregeixen espontàniament amb el pas del temps. Per grups, les més freqüents són les musculoesquelètiques, les de l'aparell genitourinari i les del tancament septal cardíac. Aquestes troballes no són significativament majors que en la població general i no difereixen de les descrites en poblacions similars [17-18]; s'han d'interpretar en el context dels controls als quals són sotmesos aquests nens, la qual cosa facilita el diagnòstic d'anomalies que podrien haver passat desapercebudes.

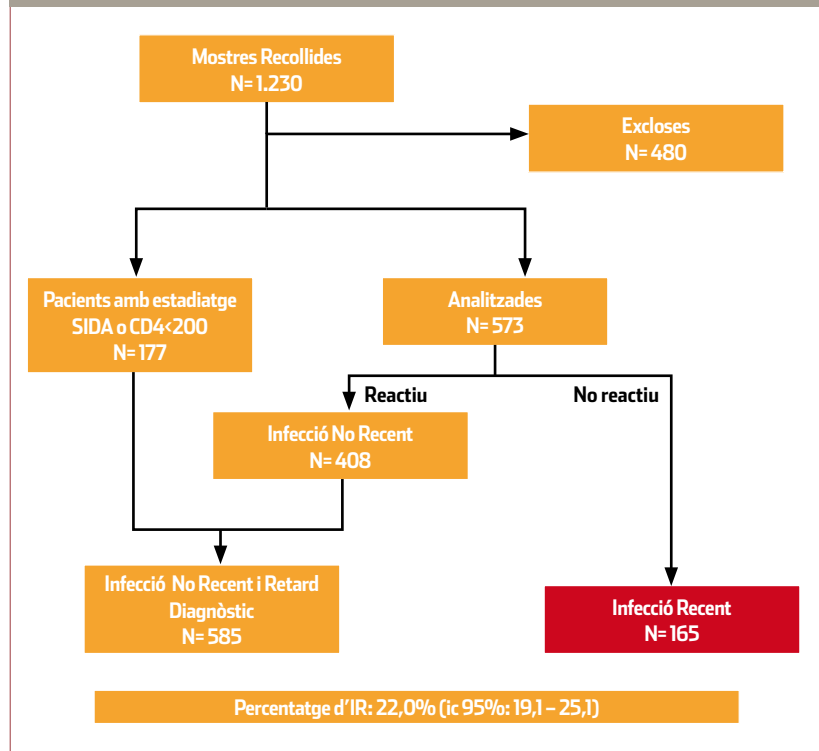
5.4. Infeccions recents pel VIH: AERIVIH (2006-2007)

La identificació de les noves infeccions proporciona una estimació més acurada de la dinàmica actual de l'epidèmia, que esdevé una informació més útil per a dissenyar estratègies d'intervenció apropiades. Tenint en compte que els nous diagnòstics de VIH poden incloure infeccions que van ocórrer uns quants anys abans del diagnòstic, no reflecteixen la magnitud ni tampoc les característiques de les noves infeccions. Amb aquest objectiu, el 1998 es va descriure l'algoritme estandarditzat per a recent infectats (STARHS: Serological Testing Algorithm for Recent HIV Seroconversion) com una eina per a diferenciar les infeccions recents (IR), de menys de 170 dies des de la seroconversió (amb un interval de confiança del 95% de 144 a 200 dies), de les no recents [19].

Des que es va descriure la tècnica per primer cop a Europa, molts països incorporen l'STARHS en els seus sistemes de vigilància del VIH [20-25]. Als Estats Units, els CDC també tenen implementat un sistema nacional de vigilància de l'epidèmia pel VIH, en el qual s'incorpora la tècnica STARHS [26]. Des de l'any 2001, el CEEISCAT i el Servei de Microbiologia de l'HUGTiP participen en el programa de control de qualitat extern de la tècnica STARHS coordinat pels CDC, amb resultats 100% satisfactoris.

D'altra banda, el CEEISCAT ha coordinat el projecte AERIVIH (Algoritme Estandarditzat per a Recent Infectats pel VIH), estudi en què s'ha

Figura 5.4.1. Algoritme per a la identificació de mostres amb IR.



utilitzat la tècnica STARHS (Viro-nostika-LS) per a identificar els individus recent infectats entre els nous diagnòstics d'infecció pel VIH. Les mostres analitzades eren nous diagnòstics coneguts de VIH, durant el període de temps del 2003 al 2005, i eren provinents de laboratoris d'atenció primària i hospitalaris, centres de cribratge alternatiu/ONG i un centre d'ITS (projecte núm. 022010, La Marató de TV3) [27]. D'acord amb els resultats d'aquest estudi, el percentatge d'IR entre els nous diagnòstics de VIH ha estat del 19,2%. La majoria de persones amb IR eren homes (79,8%), amb una edat mitjana de 33,1 anys, i el 62,5% de diagnòstics es van donar entre HSH. Els immigrants suposen un 26,5% dels individus amb IR i la majoria són provinents d'Amèrica del Sud. Entre els individus amb IR, com

a mínim el 16,5% van reportar algun diagnòstic d'una altra ITS durant l'any previ al diagnòstic de VIH. Aquest estudi ha demostrat que la implementació de l'STARHS en el nostre medi és factible i, com a conseqüència, a partir del 2006 s'ha inclòs l'STARHS en el SIVES. El monitoratge de les IR s'està implementant de forma sistemàtica en els centres que van participar en el projecte AERIVIH (2003-2005) i que, voluntàriament, han decidit mantenir la seva participació a partir del 2006. El Servei de Microbiologia de l'HUG-TiP continua realitzant l'anàlisi de les mostres en aquest nou període. Els centres participants en el nou projecte AERIVIH són 14 hospitals catalans i 8 centres de cribratge alternatiu. D'entre els 14 hospitals, 9 ja participaven en el projecte PISCIS. D'altra banda, els 8 centres de cribratge alternatiu

Figura 5.4.2. Percentatge d'IR, per sexe.

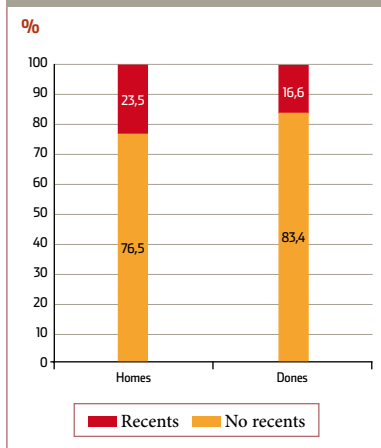


Figura 5.4.3. Percentatge d'IR, segons origen. N= 613

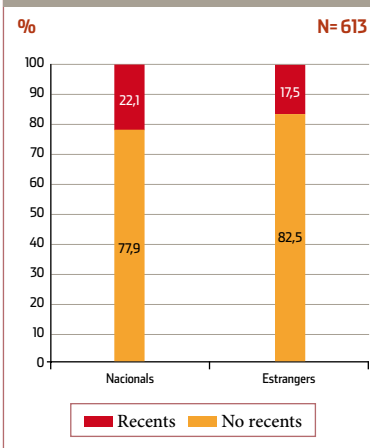


Figura 5.4.4. Percentatge d'IR, per grups d'edat.

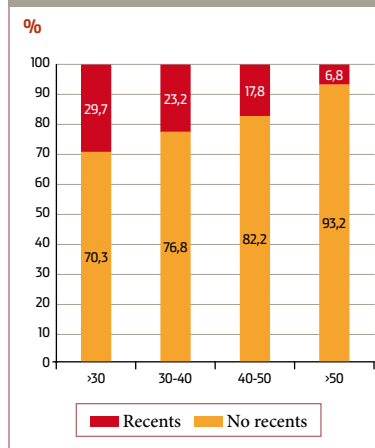


Figura 5.4.5. Percentatge d'IR, per grup de transmissió.

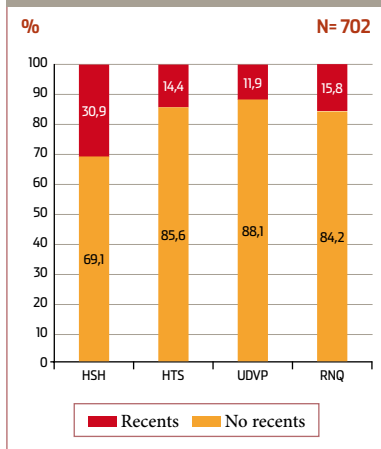
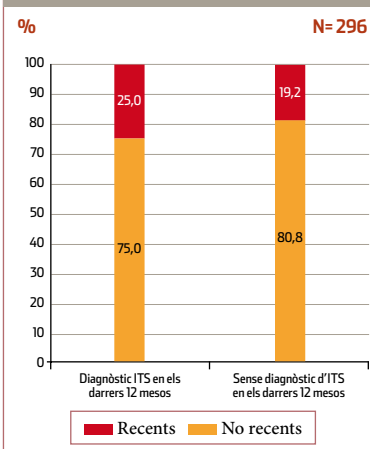


Figura 5.4.6. Percentatge d'IR, segons diagnòstic d'ITS en els darrers 12 mesos. N= 296



es descriuen a la **taula 5.4.1**. El 78,3% dels nous diagnòstics són homes, el 19,6% són d'origen immigrant (el 44,2% procedeixen d'Amèrica del Sud) i el 48,8% dels casos són HSH. La mitjana d'edat és de 35,6 anys (RIQ: 29,4-43,4) i el 39,7% dels nous diagnòstics estan a la franja d'edat compresa entre els 30 i els 40 anys. S'ha pogut obtenir informació sobre diagnòstics d'ITS durant els 12 mesos previs al diagnòstic de VIH en 296 casos i un 12,2% havien estat diagnosticats d'alguna ITS durant els 12 mesos previs al diagnòstic.

també formen part de la xarxa de centres participants en el projecte DEVO (declaració voluntària del VIH) i que, juntament amb el consell assistit, ofereixen la detecció d'anticossos de manera voluntària, gratuïta, anònima i confidencial [28].

Durant el 2006 i el 2007 es van recollir 1.230 mostres VIH+, 480 de les quals es van excloure perquè no complien els criteris d'inclusió. De les mostres no excloues, 177 casos corresponien a pacients amb crite-

ris de retard diagnòstic (recomptes de CD4 inferiors a 200, o criteris clínics de sida) i, per aquest motiu, no es van analitzar. En total, es van analitzar 573 mostres: 408 van resultar infeccions no recents i 165 IR. El percentatge global d'IR va ser del 22,0% (IC 95%: 19,1-25,1) (**figura 5.4.1**). Per any de diagnòstic, el percentatge d'IR el 2006 va ser del 18,7% (IC 95%: 14,6-23,4), i el 2007 va ser del 24,5% (IC 95%: 20,5-28,9). Les característiques dels nous diagnòstics, segons siguin IR,

Els casos identificats com a IR pel VIH, segons la tècnica STARHS, van ser més freqüents entre els homes (23,5%) (**figura 5.4.2**), els pacients d'origen autòcton (22,1%) (**figura 5.4.3**), els pacients d'edat inferior a 30 anys (29,7%) (**figura 5.4.4**), els HSH (30,9%) (**figura 5.4.5**) i els pacients diagnosticats amb una ITS en els 12 mesos previs al diagnòstic de VIH (25,0%) (**figura 5.4.6**). Les diferències entre les proporcions van ser estadísticament significatives a les variables d'edat i grup de risc.

Taula 5.4.1. Característiques dels nous diagnòstics de VIH, segons s'hagin identificat com a IR (N=750).

	Total	Recents	P
	N (%)	N (%)	
Sexe			
Homes	587 (78,3)	138 (23,5)	0,106
Dones	163 (21,7)	27 (16,6)	
Origen (N=613)			
Nacionals	493 (80,4)	109 (22,1)	0,540
Estrangers	120 (19,6)	21 (17,5)	
Amèrica del Sud	53 (44,2)	13 (24,5)	
Europa Central i Occidental	12 (10,0)	0 (0,0)	
Nord Àfrica i Orient mitjà	5 (4,2)	1 (20,0)	
Àfrica Sub-sahariana	16 (13,3)	1 (6,3)	
Europa Oriental i Rússia	4 (3,3)	0 (0,0)	
Àsia	2 (1,7)	2 (100,0)	
Desconegut	27 (22,5)	4 (14,8)	
Edat*			
<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)	
Grup de transmissió (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)	
RNQ	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)	

* Mediana i RIQ. / ** Haver patit una ITS en els darrers 12 mesos.

5.5. Monitoratge de les resistències transmeses als antiretrovirals en pacients amb infecció recent pel VIH (2003-2005)

Malgrat l'èxit dels TAR per a fer front al VIH-1 [29], encara hi ha un grup d'individus amb fracàs terapèutic que estan potencialment en risc de trans-

metre virus resistents. El fenomen de les resistències transmeses quan un individu s'infecta amb una soca de VIH-1, amb una o més mutacions associades a resistències als antiretrovirals, suposa una amenaça a l'èxit de les teràpies antiretrovirals [30].

La vigilància a nivell poblacional de les resistències transmeses en els pacients amb IR és un element essencial en l'avaluació global de la resistència

als antiretrovirals [31]. Els pacients amb IR amb resistències transmeses actuen com a fonts de transmissió de variants resistents. La prevalença de resistències és major en pacients amb IR, provocada per una desaparició gradual de resistències transmeses de la quasiespècie dominant al llarg del temps. Per aquest motiu, la prevalença de resistències transmeses en els pacients amb IR és un indicador sensible de les taxes de resistències transmeses actuals [30]. La vigilància epidemiològica de les resistències transmeses ens proporciona informació rellevant per a valorar i adequar les recomanacions terapèutiques en el context del TARGA.

Al nostre país, igual que a altres països d'Europa occidental i Amèrica del Nord, el subtipus de VIH-1 més prevalent ha estat el B, tot i que articles recents descriuen una progressió ràpida dels altres subtipus no B [32]. El coneixement de la prevalença de subtipus no B en el nostre medi permetrà estimar quins són els problemes potencials a l'hora d'utilitzar tests diagnòstics i mesures de càrrega viral (CV) validats per a subtipus B. Aquest estudi va tenir un doble objectiu: d'una banda, estimar la prevalença de resistències transmeses i, de l'altra, identificar els subtipus del VIH-1 en un grup de pacients amb IR pel VIH-1 a Catalunya, entre el 2003 i el 2005.

La població d'estudi va consistir en 182 mostres identificades com a IR, mitjançant la tècnica STARHS, 20 de les quals (11,0%) presentaven mutacions associades a resistència. Les característiques dels individus amb IR es descriuen a la **taula 5.5.1**. La prevalença de resistències trans-

Taula 5.5.1. Característiques epidemiològiques dels pacients amb mutacions associades a resistències.

	Total	Resistent	P
	182	20 (11,0) 95% CI: 6,8-16,5	
Sexe*			
Homes	147	18 (12,2)	0,374
Dones	35	2 (5,7)	
Edat (anys) (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)	
Grup de transmissió*			
HSH	88	9 (10,2)	0,053
Heterosexual	41	6 (14,6)	
UDVP	24	5 (20,8)	
Altres/Desconegut	29	0 (0,0)	
Origen * (N=168) †			
Nacionals	128	10 (7,8)	0,019
Estrangers	40	9 (22,5)	
Subtipus VIH-1*			
B	147	12 (8,2)	0,030
No-B	35	8 (22,9)	
Àrea geogràfica*			
Barcelona i AM	165	16 (9,7)	0,098
Resta de Catalunya	17	4 (23,5)	

* N (%). / † P valor calculat per 168 pacients amb informació disponible. / § Mediana i RIQ.

Barcelona i AM (Àmbit Metropolità: Barcelona, l'Hospitalet de Llobregat, Badalona, Sabadell, Mataró, Cornellà i Granollers. Resta de Catalunya: Lleida, Tortosa, Reus, Vic i Palamós.

meses va ser més alta entre els immigrants (22,5% vs. 7,8% en autòctons, $p = 0,019$) (figura 5.5.1) i en pacients amb subtipus no B (22,9% vs. 8,2% amb subtipus B $p = 0,030$) (figura 5.5.2). 10 individus (4,9%) tenien evidència de resistències transmeses als ITIAN; 6 (3,3%), als ITINAN; 2 (1,1%), als IP i només 2 individus (1,1%) presentaven mutacions associades a resistències a més d'un tipus de fàrmac. Les mutacions més prevalents es van trobar en el gen de la transcriptasa inversa: A62V (2,7%), K103N (2,7%) i M41L (1,6%) (figura 5.5.3).

Pel que fa als subtipus de VIH-1, de les 182 seqüències analitzades, 35 (19,2%) es van identificar com a subtipus no B. Per grups d'edat, els individus d'entre 40 i 50 anys presentaven una major prevalença de subtipus no B (47,6%) (figura 5.5.4) respecte als altres grups. Per grup de transmissió, els UDVP presentaven una major prevalença de subtipus no B (41,7%) (figura 5.5.5). Entre els pacients d'origen immigrant, un 30,0% estaven infectats per un subtipus no B (figura 5.5.6).

Figura 5.5.1. Resistències transmeses, segons origen.

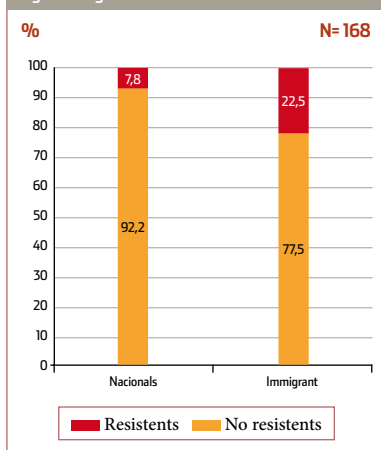
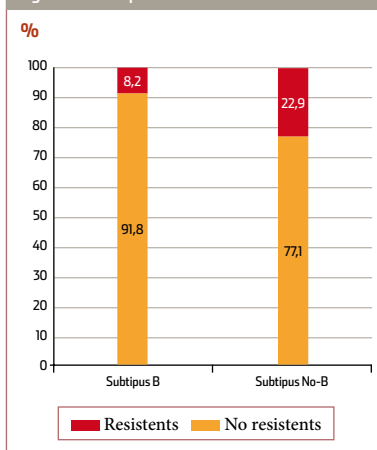


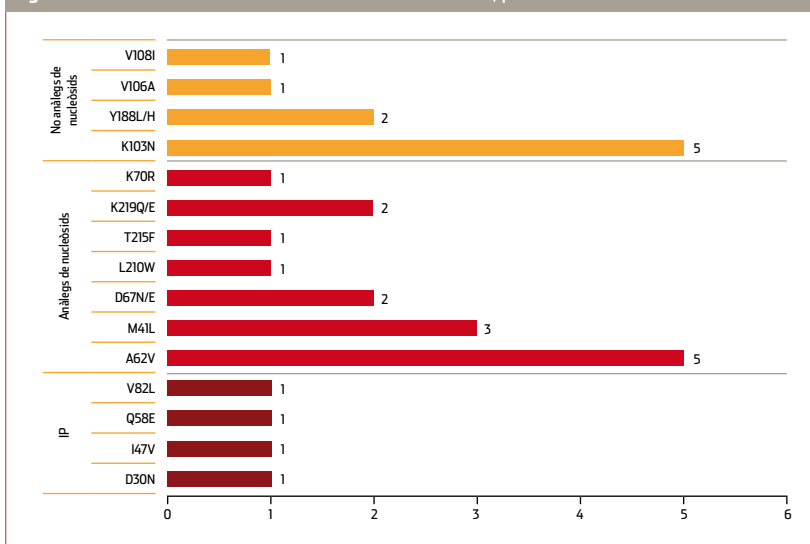
Figura 5.5.2. Resistències transmeses, segons el subtipus de VIH-1.



5.6. Projecte: "Sinergies entre la infecció pel VIH i el virus del papil·loma humà: el càncer de cèrvix i la seva prevenció en dones infectades pel VIH"

El virus del papil·loma humà (VPH) és considerat una causa necessària de lesions premalignes i càncer de cèrvix. El ADN del VPH ha estat detectat en més del 99% de tots els casos de

Figura 5.5.3. Nombre de mutacions associades a resistències, per família de fàrmac.



càncer de cèrvix [33]. El VPH és una ITS que s'ha associat a factors de risc similars als d'altres ITS (múltiples parelles sexuals, inici precoç de l'activitat sexual, relacions sexuals amb homes amb una elevada promiscuitat, baix estatus socioeconòmic, no ús de mètodes anticonceptius de barriera...). Els papil·lomavirus es classifiquen d'acord amb el seu potencial oncogènic o la relació que tenen amb

el càncer de coll uterí i les seves lesions precursors. Així, a aquells que es relacionen amb el càncer de cèrvix invasor se'ls anomena "d'alt risc oncogènic (VPH-AR)" i a aquells que s'han aïllat amb major freqüència de les lesions intraepitelials, "de baix grau (LSIL, segons la sigla anglesa)" i els condilomes acuminats es denominen "de baix risc oncogènic (VPH-BR)". Els tipus de VPH-BR més comuns són

els tipus 6 i 11, que es detecten amb més freqüència en berrugues genitals benignes i condilomes cervicals. Els VPH 16, 18, 31 i 45 són els tipus que es detecten més freqüentment a les lesions intraepitelials d'alt grau (HSIL, segons la sigla anglesa) i el càncer de coll uterí. El VPH 16 és el tipus predominant en els casos de càncer invasor de coll d'úter [34-36].

Les lesions precursors premalignes i el càncer de cèrvix continuen essent un problema de salut pública encara no resolt en les dones infectades pel VIH. El carcinoma cervical invasiu és una malaltia definidora de sida, incorporada a la nova classificació de l'any 1993. Les dones VIH+ tenen una prevalença més elevada de la infecció pel VPH i una prevalença elevada d'infecció per múltiples tipus en comparació amb les dones VIH negatives [37-40].

L'any 2007 el CEEISCAT va iniciar un projecte amb el propòsit d'estudiar les sinergies entre el VIH i el VPH per a millorar la prevenció del

Figura 5.5.4. Distribució de subtipus de VIH-1, per grups d'edat.

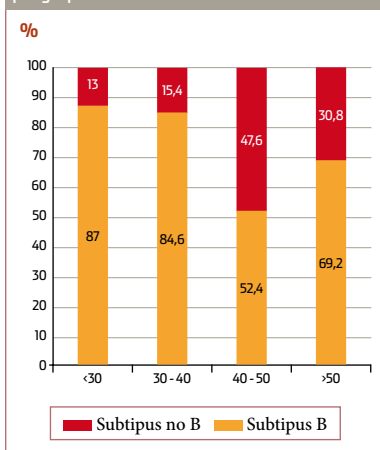


Figura 5.5.5. Distribució de subtipus VIH-1, per grup de transmissió.

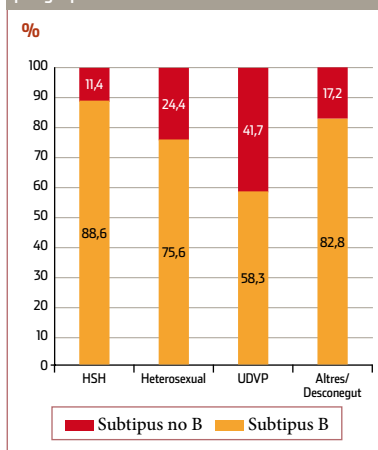
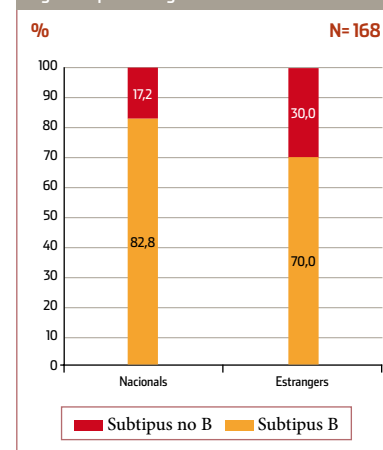


Figura 5.5.6. Distribució de subtipus de VIH-1, segons el país d'origen.



càncer de cèrvix en el nostre medi, mitjançant l'establiment d'una cohort de dones infectades pel VIH. Es va comptar amb el finançament de FIP-SE (32620/06) i del Instituto de la Mujer, que pertany al Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales (81/06).

Els **objectius** del projecte eren:

- Estimar la prevalença de la infecció pel VPH-AR en les dones VIH+.
- Estimar la prevalença de les lesions cervicals en les dones VIH+.
- Descriure la freqüència i la distribució dels tipus de VPH-AR en les dones VIH+.
- Descriure les característiques clinicoepidemiològiques de les dones VIH+ infectades per VPH-AR.
- Descriure l'historial de cribatge de les dones VIH+.
- Identificar els factors associats a la infecció per VPH-AR i al desenvolupament de lesions cervicals.

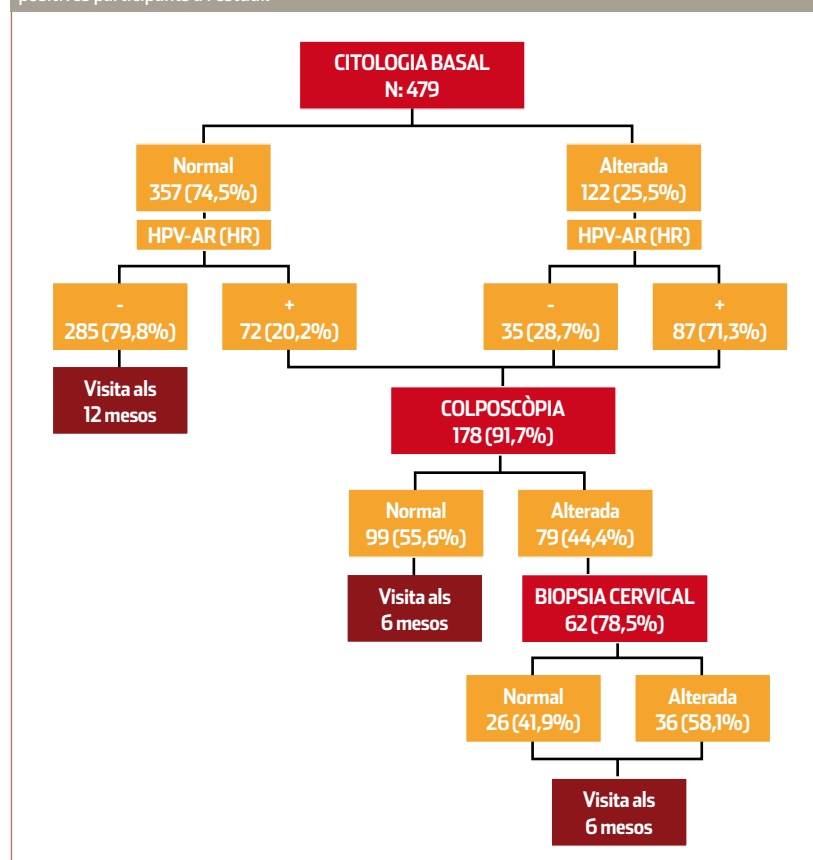
Es va establir una cohort multicèntrica tancada de seguiment prospectiu de dones infectades pel VIH/sida niuada a la cohort PISCIS de seguiment de pacients infectats pel VIH. A l'efecte dels objectius proposats, es va realitzar una anàlisi transversal. La població d'estudi va ser d'àmbit hospitalari i els hospitals participants van ser: Hospital Clínic - IDIBAPS (Barcelona), Hospital Universitari de Bellvitge (L'Hospitalet de Llobregat), Hospital de Mataró (Mataró), Consorci Sanitari Parc Taulí (Sabadell), HUGTiP (Badalona), Hospital General de l'Hospitalet

(L'Hospitalet de Llobregat), Hospital de Palamós (Palamós), Hospital Comarcal de l'Alt Penedès (Vilafranca del Penedès) i Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona). Entre el mes de setembre del 2007 i el mes de març del 2009 es van reclutar 479 pacients VIH+. Els reclutaments es van realitzar a les unitats de VIH de cada un dels hospitals participants i les pacients es van derivar al servei de ginecologia, on es van visitar, almenys una vegada i un màxim de dues vegades per any, seguint l'algorisme diagnòstic definit per a l'estudi (basat en el proposat pel DS de la Generalitat de Catalunya). A cada visita es va realitzar una enquesta

clinicoepidemiològica. Es va realitzar una revisió ginecològica a totes les pacients i se'n va obtenir una mostra endocervical per a citologia, determinació de la presència de ADN de VPH (cribratge amb captura d'híbrids de segona generació, HC2, Digene) i genotipatge del virus (Linear Array de Roche). En els casos en què va ser necessari, es van realitzar també una colposcòpia i una biòpsia cervical. A la **figura 5.6.1** es pot veure l'algorisme que es va seguir durant l'estudi.

Es van analitzar 479 mostres endocervicals (100% de les mostres recollides) que es van obtenir durant la primera

Figura 5.6.1. Algorisme per a la detecció de la infecció VPH i lesions cervicals en les dones VIH positives participants a l'estudi.



Taula 5.6.1. Distribució percentual dels genotips de VPH.

Tipus 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)
Tipus de VPH probable alt risc	
53	30 (20,3)
66	15 (10,1)

visita de les pacients participants en l'estudi. 159 mostres van ser positives per a la infecció per VPH-AR (33,2% de prevalença) i 320 mostres van ser negatives (**figura 5.6.1**). Aquesta prevalença és considerablement més alta que en la població general i és consistent amb altres estudis realitzats en dones VIH+ a Catalunya [38]. Es va apreciar una elevada prevalença tant de LSIL com d'HSIL; un 13,8% i un 3,8%, respectivament (**figura 5.6.2**). Entre les dones VIH+, aquelles que eren VPH positives tenien una major prevalença de lesions cervicals, un 35,2% d'LSIL i un 11,3% d'HSIL. El 78% de les dones VIH+ coinfectades per VPH presentaven infeccions múltiples. Els tipus de VPH-AR més prevalents van ser el 16, el 52 i el 53 amb un 23%, un 16,2% i un 20,3%, respectivament (**taula 5.6.1**).

El 31 de març del 2010, 331 pacients (69,10%) havien acudit a una visita de

Taula 5.6.2. Característiques sociodemogràfiques de les dones coinfectades pel VIH i el VPH-AR.

Característiques sociodemogràfiques	Total n (%)	VPH + ALT RISC n (%)
Edat (anys)		
<30	37 (7,7)	22 (13,8)
30-40	164 (34,2)	57 (35,8)
>40	278 (58,0)	80 (50,3)
Lloc de naixement		
Espanya	348 (72,7)	116 (73,0)
Altres països	131 (27,3)	43 (27,0)
Estat civil		
Soltera	133 (27,9)	51 (32,3)
Casada/en parella	220 (46,2)	65 (41,1)
Vídua	53 (11,1)	21 (13,3)
Divorciada/separada	70 (14,7)	21 (13,3)
Nivell d'estudis		
Sense estudis	32 (6,7)	9 (5,7)
Educació primària	206 (43,2)	70 (44,3)
Educació secundària	113 (23,7)	30 (19,0)
Formació professional	71 (14,9)	29 (18,4)
Estudis universitaris	55 (11,5)	20 (12,7)
Situació laboral		
No treballa	206 (43,0)	77 (48,4)
Empresària	22 (4,6)	6 (3,8)
Professional lliberal	36 (7,5)	7 (4,4)
Assalariada	215 (44,9)	69 (43,4)

seguiment. La prevalença de la infecció per VPH-AR a la segona visita va ser del 33,53% (111/331). La prevalença de les lesions cervicals detectades en les visites de seguiment va ser de: 12,1%, 17,9% i 2,7% per cèl·lules escamoses atípiques de significat indeterminat (ASCUS), LSIL i HSIL, respectivament.

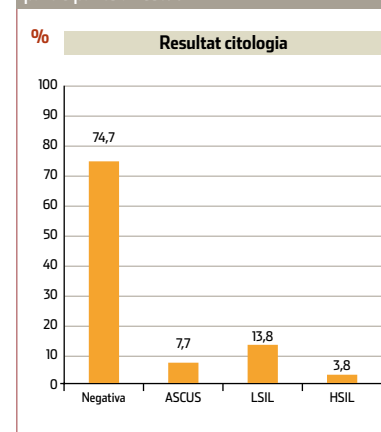
Les característiques sociodemogràfiques de les pacients coinfectades amb VPH-AR i VIH es resumeixen a la **taula 5.6.2**. La majoria de les dones infectades

per VPH-AR eren majors de 40 anys (50,3%). El percentatge d'estrangeres va ser del 27% i la major part de les pacients coinfectades estaven casades o tenien parella (41,1%). El 50% tenien un nivell d'estudis que no superava la primària i, pel que fa al tipus de feina que desenvolupaven, el 48,4% va declarar no treballar en aquell moment.

El 82,3% de les dones VPH-AR positives havia iniciat les relacions sexuals abans dels 18 anys, la majoria havia tingut només un company sexual durant els darrers 6 mesos (63,6%) i la freqüència d'utilització del preservatiu en els darrers 6 mesos, tant amb el company estable com amb l'espòdic, va ser similar: 33,1% i 33,3%, respectivament (**taula 5.6.3**).

Tot i que la manca d'adherència als programes de cribatge del càncer de coll d'úter ha estat identificat com el factor atribuïble més comú en el desenvolupament del càncer de cèrvix i que el Protocol de cribatge pel càncer de coll d'úter a Catalunya recomana que les dones VIH+ es realitzin una

Figura 5.6.2. Prevalença de les lesions cervicals de les dones VIH positives participants a l'estudi.



Taula 5.6.3. Característiques conductuals de les dones coinfectades pel VIH i el VPH-AR.

Característiques conductuals	Total n (%)	VPH + ALT RISC n (%)
Edat primera relació sexual (anys)		
≤18	379 (79,5)	130 (82,3)
>18	98 (20,5)	28 (17,7)
Número de companys sexuals durant tota 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 companys sexuals en els darrers 6 mesos		
Cap	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)
Freqüència ús preservatiu en els darrers 6 mesos amb el company estable		
Sempre	175 (58,7)	58 (61,1)
Regularment	30 (10,1)	6 (6,3)
Ocasionalment	36 (12,1)	11 (11,6)
Mai	57 (19,1)	20 (21,1)
Freqüència ús preservatiu en els darrers 6 mesos amb el company ocasional		
Sempre	39 (63,9)	13 (61,9)
Regularment	6 (9,8)	2 (9,5)
Ocasionalment	4 (6,6)	1 (4,8)
Mai	12 (19,7)	5 (23,8)

citologia anualment, o en intervals més curts depenent de si els nivells de CD4 estan per sota de 500 cèl/mm³ o de si presenten alteracions citològiques [41-43], la cobertura de cribratge del càncer de cèrvix amb què comptaven les dones participants a l'estudi era baixa (taula 5.6.4). En el present estudi, el 54,9% de dones coinfectades no es realitzaven una citologia anualment, el 41,2% de dones sense història de citologia prèvia estaven infectades

Taula 5.6.4. Historial de cribratge pel càncer de cèrvix de les dones coinfectades pel VIH i el VPH-AR.

Historial de cribratge	Total n (%)	VPH + ALT RISC n (%)
Número de citologies realitzades a 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)
Edat primera citologia		
<25	297 (75,0)	102 (77,3)
25-35	75 (18,9)	23 (17,4)
>35	24 (6,1)	7 (5,3)
Freqüència realització citologia		
1 a l'any	210 (50,6)	60 (45,1)
Cada 2-3 anys	105 (25,3)	30 (24,1)
Cada 4-5 anys	39 (9,4)	16 (12,0)
Cada 6-10 anys	34 (8,2)	14 (10,5)
menys d'1 cada 10 anys	27 (6,5)	11 (8,3)

per VPH-AR i el 23,5% presentaven anomalies citològiques.

La principal via de transmissió del VIH de les dones coinfectades era la via heterosexual, amb un 77,3%. La mitjana de temps d'infecció pel VIH era de 89 mesos. El 90,3% de les dones seguien TARGA i la mitjana de temps en tractament era de 63 mesos. La mitjana de CD4 i de CV era de 409 cèl/mm³ i 50 còpies/ml, respectivament (taula 5.6.5).

El factor associat a la infecció per VPH va ser l'edat (Odd ratio (OR): 0,9; IC95%: 0,94-0,99), les dones menors de 35 anys presentaven una major prevalença d'infecció que les d'edats superiors. Els factors associats a presentar lesions cervicals (ASCUS, LSIL i HSIL) van ser: haver iniciat les relacions sexuals abans dels 18 anys

Taula 5.6.5. Característiques clíniques de les dones coinfectades pel VIH i el VPH-AR.

Característiques clíniques	Total n (%)	VPH + ALT RISC n (%)
Recompte de CD4		
<200	43 (9,5)	27 (17,9)
200-500	196 (43,1)	68 (45,0)
>500	216 (47,5)	56 (37,1)
Mitjana de temps de tractament	90 mesos	63 mesos
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)
Tractament actual	413 (86,2)	134 (84,3)
TARGA +	354 (85,7)	121 (90,3)
No TARGA	59 (14,3)	13 (9,7)
Temps Tractament (mesos)		
<60	139 (33,7)	65 (48,5)
60-120	139 (33,7)	32 (23,9)
>120	135 (32,7)	37 (27,6)
Mitjana de recompte de CD4±	480 (RIQ: 331-702)	409 (RIQ: 267-570)
Mitjana de temps de tractament (mesos) ±	90 (RIQ: 43-132)	63 (RIQ: 24-131)
Mitjana de recompte de CV±	50 (RIQ: 40-584)	50 (RIQ: 40-4320)
Mitjana temps infecció VIH (mesos) ±	119 (RIQ: 59-191)	89 (RIQ: 34-185)

(OR: 2,3; IC 95%: 1,1-5,0) respecte a haver-les iniciat després dels 18 anys, presentar uns nivells de CD4 menors a 200 cèl/mm³ (OR: 5,7; IC 95%: 2,2-14,8) i entre 200 i 500 cèl/mm³ (OR:1,8; IC 95%: 1,1-3,4) en comparació amb aquelles dones amb recompte de CD4 > 500 cèl/mm³, i tenir una CV del VIH > 10.000 còpies/ml (OR: 3,1; IC 95%: 1,4-6,9) en comparació amb aquelles que presentaven una CV < 400 còpies/ml.

5.7. Cohort d'homes que tenen sexe amb homes (HSH) seronegatius per a l'estudi del diagnòstic precoç del VIH i les ITS i els seus determinants (ÍTACA)

El projecte ÍTACA és un estudi longitudinal que es va iniciar el 2008 amb la col·laboració del centre BCN Checkpoint, centre alternatiu amb base comunitària de detecció del VIH i altres ITS per a HSH. La finalitat de l'estudi és establir una cohort d'HSH seronegatius a partir de la qual poder recollir informació sociodemogràfica, conductual i clínica de forma prospectiva, així com facilitar i promoure la realització regular de la prova del VIH, tal com han fet estudis similars [44-45]. El 2008, el projecte va ser cofinançat pel Ministerio de Sanidad

Imatge 5.1. Tests ràpids per a la detecció d'anticossos contra el VIH.



y Consumo/Plan Nacional sobre el SIDA, formant part dels programes de prevenció i control de la infecció del VIH/sida per a aquell any. A partir del 2009 i fins a la fi del 2010, la principal font de finançament és la companyia farmacèutica GILEAD.

Els objectius generals que contempla són:

- Contribuir en les activitats preventives del VIH i altres ITS al centre alternatiu BCN CheckPoint dirigit a HSH.
- Facilitar el diagnòstic precoç del VIH.
- Valorar l'impacte del consell per iguals en la modificació de conductes de risc i identificar intervencions preventives potencialment eficaces.
- Crear una plataforma estable d'HSH seronegatius per al desenvolupament d'intervencions preventives i programes d'investigació dirigits a aquesta població.
- Realitzar un estudi pilot a Catalunya en el monitoratge de l'estat serològic i conductes dels HSH que sigui extrapolable a altres àrees geogràfiques del territori espanyol.

En la visita basal i, cada 6 o 12 mesos, en les visites de seguiment es recull informació biològica per a la detecció d'anticossos contra el VIH i de la sífilis a través de la prova ràpida amb sang (Determine HIV 1/2 i Determine Sífilis *Treponema pallidum*, respectivament) i es recull informació sociodemogràfica, conductual i de coneixements dels participants a la cohort a través d'un

Imatge 5.2. En el grup d'HSH s'identifica el percentatge més elevat d'IR i per tant cal seguir promovent la prova del VIH en aquest col·lectiu.



qüestionari específic que complimenta l'assessor, després de la realització de la prova i del consell assistit.

Des de la introducció, el 2006, de la prova ràpida en centres alternatius a Catalunya, la demanda del test del VIH no ha deixat d'augmentar i BCN Checkpoint n'és un bon exponent, havent passat de 281 proves anuals el 2006 a 1.513 proves anuals el 2009. L'any 2007 BCN Checkpoint va concentrar el 10% del total de proves positives del VIH notificades a Barcelona.

El nombre total de proves de detecció del VIH realitzades a la cohort ÍTACA, des de l'1 de desembre del 2008 fins al 31 de desembre del 2009, ha estat de 2.323, amb una retenció corresponent a les visites de seguiment des del desembre del 2009 del 77,9%. El total de positius que no poden continuar dins de la cohort a finals del 2009 és de 4 casos.

Amb les dades disponibles actualment, es pot destacar el notable augment del nombre de proves realitzades a BCN Checkpoint, des de la introducció de la prova ràpida el 2006, i l'elevada retenció de la cohort ÍTACA d'HSH seronegatius.

➤ Els estudis longitudinals són un complement necessari pel coneixement exhaustiu de la història natural del VIH i d'altres ITS.

➤ El seguiment clínic dels pacients és un dels punts febles en el compliment de les recomanacions actuals de la PPENO, ja que només la meitat dels casos (independentment del risc de l'exposició i de la indicació de TAR) acudeixen al control dels sis mesos. Caldria reforçar les mesures per assegurar el seguiment complert en tots els casos.

➤ És essencial recordar que la PPE s'ha de fer servir en situacions d'excepcionalitat i que en cap moment pot desplaçar la prevenció primària del VIH, que ha de continuar essent una prioritat, tant en intervencions comunitàries com individuals.

➤ La via de transmissió més freqüent entre els pacients inclosos en la cohort PISCIS és la sexual, sent el grup de transmissió HSH el més comú, tan en el total de la cohort com en els nous diagnòstics. És important, per tant, enfortir la prevenció en aquest col·lectiu pro-

movent l'ús del preservatiu, així com l'accés al a prova del VIH.

➤ Una cinquena part dels pacients reclutats a la cohort PISCIS ja manifesten una malaltia definitiva de sida o l'han presentat com antecedent al moment de la inclusió a la cohort. Cal promoure el diagnòstic precoç de la infecció per poder accedir al tractament i adoptar les mesures preventives necessàries per a evitar la transmissió del virus i possibles reinfeccions.

➤ Després del descens que va suposar la introducció de la profilaxi antiretroviral durant l'embaràs i la resta de mesures preventives (3), la taxa de TV s'ha estabilitzat en els darrers anys, amb un valor al voltant del 2%. Tot i això, amb els recursos disponibles en el nostre medi hi ha encara marge de millora i caldrà, per tant, mantenir els esforços preventius.

➤ L'arribada de poblacions immigrants procedents de països amb alta prevalença de la infecció pel VIH pot introduir variacions sensibles en l'escenari de la TV en el nostre país. Cal dirigir nous esforços a la identificació de poblacions especialment vulnerables i a les intervencions que els garanteixin l'accés a les mesures de prevenció.

➤ Les anomalies congènites trobades als nens exposats a TAR durant l'embaràs no semblen justificar

canvis en les pautes de profilaxi o TAR a la mare.

➤ Els resultats obtinguts de la incorporació de l'STARHS en el Sistema integrat de vigilància del VIH han mostrat que l'algoritme és una eina útil per a poder descriure les característiques epidemiològiques de les infeccions que s'estan produint actualment en el nostre medi. D'altra banda, la identificació dels factors associats a les IR poden incorporar-se als diferents programes i campanyes de prevenció i control del VIH i les ITS, contribuint així a disminuir el nombre de noves infeccions per aquestes patologies.

➤ En el grup d'HSH s'identifica el percentatge més elevat d'IR (30,9%). El major risc d'IR entre els HSH pot tenir una doble interpretació. D'una banda, és conegut que es fan més la prova del VIH (incrementant la probabilitat de ser identificats com a IR), però també s'ha observat un increment de les conductes de risc i les ITS, fet que suposaria una major incidència del VIH en aquest grup. Una dada clau per interpretar els resultats seria conèixer el patró de testatge de la nostra població d'estudi.

➤ La prevalença de resistències transmeses en pacients amb IR a Catalunya (11%) són similars a les observades en d'altres estudis realitzats en altres regions d'Espanya i Europa. Reforçar els missatges de prevenció en persones VIH

positives i assegurar el correcte compliment dels tractaments serà important per disminuir aquest percentatge en el futur.

➤ Els pacients immigrants i infectats per subtipus no B presenten una major prevalença de mutacions associades a resistències. Aquest fet suggereix que aquests ja es troben circulant actualment en el nostre medi.

➤ Per al monitoratge correcte d'aquests paràmetres (de la prevalença de resistències transmeses i del subtipus de VIH) és clau la sistematització de la vigilància epidemiològica de les resistències als antiretrovirals.

➤ L'elevat nombre de dones VIH+ mal cribrades pel càncer de cèrvix, així com l'elevada prevalença d'infecció per VPH-AR i lesions cervicals, fa imprescindible potenciar el cribratge en aquesta població, el qual s'hauria de complementar amb tècniques diagnòstiques que permetin detectar les infeccions assintomàtiques per VPH.

➤ Considerant l'elevada prevalença d'infecció detectada en dones VIH+ per VPH 16, genotip causant d'aproximadament el 60% dels casos de càncer de cèrvix, es recomana la vacunació d'aquesta població una vegada s'hagi demostrat l'efectivitat, la seguretat i la immunogenicitat de la vacuna contra el VPH en les dones VIH+.

➤ Tot i no disposar de resultats concloents del projecte ÍTACA, l'elevada retenció de la cohort corrobora el potencial dels centres alternatius per a promoció de la prova ràpida del VIH i introduir el consell assistit com a estratègies que tenen la finalitat de millorar el diagnòstic precoç i disminuir les conductes de risc, respectivament.

Bibliografia

[1] Polo R, Aguirrebengoa Ibarguren K, Vives N, coordinadors. Recomendaciones de la SPNS/GESIDA/AEP/CE-EISCAT/SEMP sobre la profilaxis post-exposición frente al VIH, VHB y VHC en adultos y niños (enero 2008) [Internet]. Madrid: Gesida; 2008. [consulta el 22 febrer 2010]. Disponible a: <http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesida_dcyr200801_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 maig [consulta el 19 de juliol de 2010];72(5):4265-73. Disponible a: <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. [consulta el 19 de juliol de 2010];74(20):9771-5. Disponible a: <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 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* [Internet]. 1994 nov. [consulta el 19 de juliol de 2010];331(18):1173-80. Disponible a: <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/331/18/1173>

[5] Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, Srivastava PU, Marcus R, Abiteboul 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. [consulta el 19 de juliol de 2010];337(21):1485-90. Disponible a: <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 març [consulta el 19 de juliol de 2010];183(5):707-14. Disponible a: <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 març [consulta el 20 de juliol de 2010];92(3):388-94. Disponible a: <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 [consulta el 22 de febrer de 2010]. Disponible a: 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. [consulta el 20 de juliol];26(9):546-51. Disponible a: <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 juny 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 [consulta el 20 de juliol de 2010];124(14):525-31. Disponible a: 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 maig 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 juny;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 febr. 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 set. 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 febr. 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 [consulta l'01 de juny de 2010];5(5):58-82. Disponible a: 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 març;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 [consulta el 20 de juliol de 2010];280(1):42-8. Disponible a: <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/280/1/42>

[20] HPA [Internet]. [s.l.]: Health Protect Agency; c2010. Identificación of recent HIV infection; c2010 [revisada el 3 de setembre de 2008; consulta el 5 de maig de 2010]. Disponible a: 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 set. 4 [consulta el 20 de juliol de 2010];13(36). pii:18968. Disponible a: <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 set. 4 [consulta el 20 de juliol de 2010];13(36). pii:18974. Disponible a: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18974>

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

[25] Puchhammer-Stockl E, Schmied B, Rieger A, Sarcletti 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 gen. [consulta el 20 de juliol de 2010];43(1):497-8. Disponible a: <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 [consulta el 20 de juliol de 2010];122 (supl. 1):72-9. Disponible a: <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. [consulta el 20 de juliol de 2010];85(2):106-10. Disponible a: <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 juny;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 juny;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 [consulta el 21 de juliol de 2010];4(3):e4724. Disponible a: <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 juny;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 set.;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 [consulta el 21 de juliol de 2010];89(1):101-5. Disponible a: <http://www.nature.com/bjc/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 febr. [consulta el 21 de juliol de 2010];348(6):518-27. Disponible a: <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. Contribució a la captura de híbrids de següda generació del virus del papiloma humà en el cribado de afecció cervical en dones amb infecció per el virus de la immunodeficiència humana. *Med Clin (Barc.)* [Internet]. 2005 juny 25 [consulta el 21 de juliol de 2010];125(4):127-31. Disponible a: 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 gen-febr.;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 [consulta el 21 de juliol de 2010];95(14):1062-71. Disponible a: <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 [consulta el 21 de juliol de 2010]. Disponible a: <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 set. [consulta el 21 de juliol de 2010];89(9):1397-405. Disponible a: <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 des.;9(4):459-64.