

Retraso Diagnóstico de la Infección por VIH

García de Olalla P^{1,2,3}, Reyes JM^{1,2}, Caylà JA^{1,3,4,5}

1. Servicio de Epidemiología. Agencia de Salud Pública de Barcelona.
2. Unidad Docente de Medicina Preventiva y Salud Pública Parc de Salut Mar-UPF-ASPB.
3. Consorcio de Investigación Biomédica de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).
4. Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau (IIB Sant Pau).
5. Departamento de Pediatría, Ginecología y Medicina Preventiva, Universidad Autónoma de Barcelona.

RESUMEN

El retraso en el diagnóstico de la infección por el VIH es frecuente en nuestro medio y se asocia a un mayor riesgo de progresión, a una menor recuperación inmunológica, mayor toxicidad y mayor probabilidad de transmisión. En este estudio revisamos el impacto de las diferentes definiciones, el impacto en términos de mortalidad y morbilidad, los factores asociados y las implicaciones económicas. Así como las estrategias para incrementar el diagnóstico.

Palabras clave: VIH; Infecciones de transmisión sexual; Prisiones; Economía médica; Salud pública; Diagnóstico precoz; Prevención de enfermedades; Epidemiología.

DELAY IN DIAGNOSIS OF HIV INFECTION

ABSTRACT

Late presentation of HIV is common. It has been associated with greater risk of AIDS, death, lower immunological response, greater toxicity and a higher probability of transmission. In this study we review the impact of different definitions in terms of mortality and morbidity, associated factors, economic implications, as well as strategies for increasing diagnosis.

Key words: HIV; Sexually transmitted infections; Prisons; Economics, medical; Public health; Early diagnosis; Disease prevention; Epidemiology.

Texto recibido: 15/11/11

Texto aceptado: 21/01/12

INTRODUCCIÓN

La introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TAR) cambia la historia natural de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), disminuyendo la morbilidad y la mortalidad en pacientes infectados por el VIH¹. El retraso en el diagnóstico (RD) de la infección por el VIH representa, actualmente, un problema de salud pública mayor y una pérdida de oportunidad para limitar la progresión de la infección y reducir su transmisión en un país como España que cuenta con acceso universal y gratuito a los servicios de salud y al TAR.

El número de linfocitos T CD4 es el principal marcador de riesgo de progresión clínica de la infección VIH, ya que se ha demostrado una buena correlación entre el nivel de CD4, la restauración de la inmunidad celular, el retraso en la progresión y el aumento de supervivencia².

En Europa, el recuento de CD4 es el indicador de RD más frecuentemente utilizado, ya sea solo, en combinación con la presencia de clínica o como el tiempo de presentación de SIDA posterior al diagnóstico de VIH.

En la literatura científica se pueden encontrar más de veinte definiciones de RD³. Esta variación en

la definición conlleva una importante variación en la estimación de la incidencia⁴. Así, en un estudio publicado en el Reino Unido en el año 2003 el RD se situaba en el 15% o en el 33%, si éste era definido como la presencia de menos de 50 CD4/ μ l o de 200 CD4/ μ l⁵. En el caso de España en 2009, el retraso se cifraba en el 30% cuando la infección se diagnosticaba con una cifra de CD4 inferior a 200 células/ μ l, mientras que ascendía al 50% si el nivel de CD4 era menor de 350 células/ μ l⁶.

Otro factor a tener en cuenta en el cálculo de la incidencia es el denominador, es decir, cuando el retraso se presenta como la proporción de individuos entre las personas infectadas por el VIH o como la proporción entre personas con SIDA. En el primer caso, siempre será más bajo que cuando esta proporción se restringe a los diagnosticados de SIDA. Así, por ejemplo, en Suecia entre 1996 y 2002, se observó un incremento de la tendencia del RD a lo largo del periodo estudiado, pasando del 20% en los primeros años a un 60% en el último periodo. Sin embargo, este incremento se debió a la disminución en el número de individuos con SIDA, más que a un incremento real en el número de individuos con RD⁷.

Esta amplia variación en la definición se ha señalado como la mayor limitación a la hora de intentar estimar la prevalencia y determinar la tendencia del RD en Europa.

En el año 2009, con el objetivo de identificar personas con un incremento del riesgo de progresión de la infección, y de mejorar la vigilancia, así como de facilitar las comparaciones entre países, regiones del mismo país, y a lo largo del tiempo, se consensuaron las siguientes definiciones⁸:

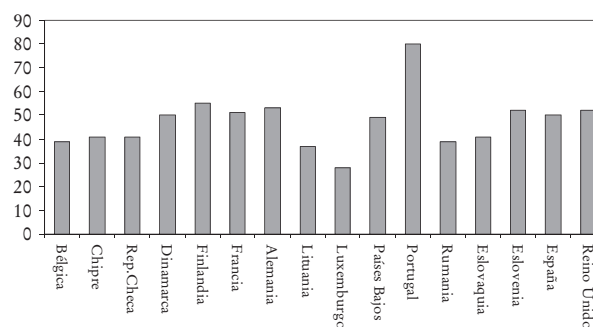
- Presentación tardía (*late presentation*): personas que inician tratamiento con un recuento de CD4 menor de 350 células/ μ l o con un diagnóstico de SIDA, independiente de su recuento de CD4.
- Presentación con enfermedad avanzada de VIH: personas con recuento de CD4 menor a 200 células/ μ l o con diagnóstico de SIDA independiente del nivel de CD4.

A pesar de la formulación de las anteriores definiciones, el criterio de definición para retraso diagnóstico, aún no se ha unificado y el debate persiste con propuestas similares⁹

MAGNITUD DEL PROBLEMA

Un importante problema a la hora de estimar el RD es la falta de información sobre el nivel de CD4

en el momento del diagnóstico en muchos países de la Unión Europea. Entre los países que disponen de esta información en al menos el 50% de los casos, el porcentaje de retraso se sitúa entre el 24% y el 80% (Figura)¹⁰. Esta estimación oscila marcadamente entre un país y otro debido porcentaje de casos sin información relativa a las subpoblaciones linfocitarias y al uso de diferentes definiciones. Así, el retraso varía entre el 10-15% si se tiene en cuenta valores muy bajos de CD4, mientras que si el RD se define con valores superiores el RD alcanza al 30-35%³.



Fuente: European Centre for Disease Prevention and Control, 2010.

Figura 1. Porcentaje de nuevos diagnósticos con un recuento de CD4 menor de 350 células/ μ l en algunos países de la Unión Europea, 2009.

En el contexto europeo la información sobre la magnitud de la fracción no diagnosticada de infección es escasa. En un estudio publicado en 2008, se estimaba en un 30% las personas infectadas que desconocen su estado serológico, en proporciones que van desde el 12%- 20% en Suecia, hasta más del 50% en Polonia¹¹. En España, al menos el 50% de los nuevos diagnósticos de infección por VIH ocurridos durante el 2009 eran tributarios de tratamiento (CD4<350 células/ μ l) y el 30% de ellos presentaba una inmunosupresión grave (CD4<200 células/ μ l)⁶.

EFFECTOS DEL RETRASO EN EL DIAGNÓSTICO A NIVEL INDIVIDUAL

El tiempo transcurrido entre la infección y el inicio del TAR es determinante para evitar la progresión de la infección y facilitar la recuperación inmunológica¹². De manera global, se estima en un tercio las muertes por VIH relacionadas con el retraso en el inicio del TAR¹³.

Las consecuencias asociadas al RD se evidencian como disminución de la esperanza de vida, aumento de la incidencia de mortalidad y de la progresión a SIDA, aumento de las tasas de muerte por eventos definitorios de SIDA, neoplasias asociadas a SIDA y no SIDA, fallo renal y enfermedad hepática¹⁴.

Los beneficios del TAR cuando el tratamiento se inicia con un nivel de CD4 por encima de las 200 células/μl están bien documentados. Así, en Dinamarca en 2004, se observó que la mortalidad disminuía un 95% si los pacientes iniciaban el TAR con cifras de CD4 superiores a las 200 células/μl al compararlos con los que iniciaban el TAR con CD4 menores de 50 células/μl¹⁵. En otro estudio, realizado en el 2005 en el Reino Unido, se observó que los pacientes diagnosticados con retraso tenían 10 veces más probabilidad de morir que los que no tenían retraso¹⁶. En Francia, en el 2007, se evidenció una mortalidad 13 veces superior en los pacientes con RD frente los diagnosticados sin retraso, atribuyéndose el 65% de las muertes al RD¹⁷. También en España se ha observado una fuerte asociación entre el RD y la disminución de la supervivencia¹⁸.

Datos procedentes de numerosos estudios de cohortes prospectivos y de ensayos clínicos demuestran una mayor morbilidad y mortalidad cuando el TAR se inicia por debajo de los 350 células/μl o cuando los pacientes presentan sintomatología¹⁹. Aunque hasta ahora no se ha encontrado un claro beneficio al iniciar el tratamiento por encima de los 500 CD4/μl por falta de estudios concluyentes²⁰. Desde hace unos años empieza a haber evidencia de la disminución de la mortalidad cuando el TAR se inicia por encima de las 500 células/μl en pacientes asintomáticos^{21,22}.

Además del incremento en la mortalidad, el RD se asocia a un aumento en la incidencia de enfermedades oportunistas, tanto de las asociadas como de las no asociadas a SIDA como son la enfermedad cardiovascular, renal, hepática y neoplasias no definitorias de SIDA^{23,24,25}.

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL RETRASO EN EL DIAGNÓSTICO

Existe suficiente evidencia científica sobre los factores asociados al RD en la mayoría de las regiones del mundo. Aunque la comparabilidad entre estudios pueda resultar parcialmente limitada debido a los diferentes criterios de definición del retraso en el diagnóstico, en la mayoría de ellos se observa una fuerte asociación entre la edad y el RD. A pesar de que el RD afecta a todas las edades su distribución no

es homogénea²⁶. Así, son los pacientes mayores los más afectados por el retraso^{5,7,18,16,17,27,28}. Esto se explica por la baja percepción de riesgo y por la historia natural de la infección²⁹. A ello, se habría de añadir que la prueba tiende a ofrecerse menos a las personas de edad más avanzada. En general, las personas mayores de 50 años y con prácticas heterosexuales no suelen ser la población diana de las campañas de prevención³⁰.

En cuanto al sexo, hay resultados en diversos sentidos. En la mayoría de los estudios el ser hombre se asocia con mayor frecuencia al RD^{5,16,17,27,28,31}. En este hecho podría influir la más alta percepción de riesgo que tienen las mujeres³² y a la probabilidad de que se les ofrezca la prueba durante el embarazo o el parto, con lo que serían diagnosticadas de forma más precoz. Sin embargo, en algunos de ellos el ser mujer se ha asociado a un mayor riesgo de RD³³. De todas formas se ha de tener en cuenta que los factores sociodemográficos no actúan necesariamente de manera independiente en el retraso.

Otro factor asociado frecuentemente al RD es la inmigración. Estudios, tanto del ámbito nacional^{27,28}, como internacional^{34,35,36} asocian la inmigración con un incremento del RD. Entre las causas que explican el retraso en estas poblaciones se encuentran barreras culturales, lingüísticas, socioeconómicas, la baja percepción del riesgo de adquirir la infección y el temor a la estigmatización.

También se ha descrito la vía de transmisión como un factor de riesgo fuertemente asociado al RD^{37,38}. En el Reino Unido se estima que los hombres con relaciones heterosexuales (HTS) y las mujeres HTS presentan un 42% y un 36% de RD al compararlos con el 19% de los HSH^{5,16}. La transmisión HTS se describe en diferentes países europeos como un importante factor de riesgo para el retraso diagnóstico^{16,17,27,28}. Incluso, se ha podido observar que mientras en algunos subgrupos de población el retraso tiende a disminuir, como es el caso de los HSH, que pasaron de un 38% a un 25% en un periodo de 9 años, en otros grupos se observa un incremento constante^{16,34}. En Barcelona, en un estudio realizado durante el periodo de 2001-09, se observó un descenso del RD sólo en los primeros años del estudio, permaneciendo estable en los años siguientes²⁸. En España²⁷ y algunos países europeos³⁶, el uso de drogas intravenosas (UDI) se identifica también como un factor de riesgo asociado al RD, casi en la misma proporción que el riesgo que presentan los HTS. En Italia también se ha observado esta proporción de RD en toxicómanos, pero sólo en aquellos toxicómanos que permanecían alejados de los recursos sociosanitarios³⁸. En este grupo, la evi-

dencia científica parece indicar que el RD se debe más al retraso en el inicio del tratamiento que a un retraso asociado a la falta de diagnóstico^{39,40}.

En relación al retraso diagnóstico en sujetos con antecedente de estancia en centros penitenciarios, se ha observado una asociación inversa, es decir una disminución del riesgo de ser diagnosticados⁴¹. Esto se explica por la inclusión del diagnóstico del VIH en el protocolo de la evaluación clínica al ingreso y a la disponibilidad, en algunos países, del TAR⁴².

EFFECTOS A NIVEL COMUNITARIOS

1. Sobre la transmisión

Además de los efectos sobre la salud del individuo, las personas que se diagnostican con retraso aumentan la probabilidad de transmitir la infección, ya que mientras desconocen su estado no suelen adoptar cambios de sus conductas. Se estima en más del 50% las nuevas infecciones que son producidas por personas infectadas y que no conocían su seroestatus⁴³. Los pacientes con retraso diagnóstico tienden a tener cargas virales elevadas, por lo que el retraso diagnóstico puede contribuir a un aumento del riesgo en la transmisión del VIH^{44,45}.

Diversos estudios han puesto de manifiesto que tras el diagnóstico de la infección la mayor parte de las personas infectadas continúan siendo sexualmente activas, pero gran parte de ellas tendrán prácticas más seguras si conocen su estado serológico limitando así la transmisión de la infección. Estos cambios incluyen aumento de la participación en programas de intercambio de jeringas, abandono del trabajo sexual y disminución de las relaciones no protegidas^{46,47}.

2. Impacto económico

El impacto económico se ve reflejado sobretodo por el aumento de la morbilidad asociada al retraso diagnóstico, ya que como se ha dicho previamente, una gran proporción de eventos definitorios de SIDA ocurre en pacientes con bajos niveles de CD4 que generan un uso desproporcionado de recursos hospitalarios³³. Se ha observado que el coste medio anual del cuidado y tratamiento en pacientes con RD era dos veces superior al de aquellos con diagnóstico temprano^{48,49}. Esta diferencia se debe, principalmente, al aumento en el número de hospitalizaciones y al uso de TAR.

ESTRATEGIAS PARA EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO

En Europa no se contempla, aún, promover el diagnóstico precoz en todos los grupos de edad como estrategia a corto plazo para disminuir la incidencia de nuevas infecciones por el VIH, tal y como se recomienda en los Estados Unidos⁵⁰. No obstante, la sensibilización del personal sanitario es necesaria para establecer un diagnóstico precoz.

En este sentido, el médico de atención primaria, como primer contacto del paciente con el sistema asistencial, tiene ante sí una oportunidad única para disminuir el RD. Establecer el diagnóstico diferencial de un cuadro compatible con infección aguda por VIH, que suele ser muy inespecífico, pero que el conocimiento de los antecedentes del paciente puede ayudar a orientar correctamente el diagnóstico⁵¹. En definitiva, los profesionales sanitarios deberían ofrecer la prueba del VIH, a todas las mujeres embarazadas, a las personas con prácticas sexuales de riesgo, a los UDI, a aquellos pacientes que presenten infecciones de transmisión sexual (ITS), tuberculosis u otras enfermedades relacionadas con el VIH, como por ejemplo, síndrome mononucleósico, herpes zóster, leucopenia/trombopenia, ya que se estima que en estos casos la prevalencia de infección por el VIH puede ser superior al 1%⁵² y, por supuesto, la prueba debería realizarse a todas las personas que la soliciten.

Otra iniciativa para promover la detección temprana de la infección se dirige a equiparar la prueba del VIH al resto de las pruebas analíticas⁵⁰. Además, las barreras que dificultan su realización, como el estigma, deberían ser manejadas adecuadamente, teniendo en cuenta las necesidades personales y culturales de los afectados.

Con el objetivo de reducir el retraso, en algunas CC.AA. existen farmacias y programas específicos, programas «outreach», en los que la participación comunitaria es fundamental para acercar la realización de la prueba a los colectivos más vulnerables a la infección, como son los centros comunitarios⁵³ o en programas dirigidos a personas de alto riesgo de infección y que se llevan a cabo en los lugares frecuentados por dichos colectivos⁵⁴.

Otras de las propuestas dirigidas al personal sanitario y a las autoridades de salud pública es la que hace mención a la realización del estudio de las parejas sexuales^{55,56}. Actualmente, esta actividad se realiza de forma rutinaria en pocos países europeos (Inglaterra, Escocia, Suiza y Suecia), existiendo una amplia heterogeneidad en este tipo de actividades⁵⁷. El estudio de contactos en el ámbito asistencial comporta la detec-

ción precoz y tratamiento del cual se ha de beneficiar el paciente, sus contactos y la comunidad. La disponibilidad de tratamiento efectivo con acceso universal y gratuito, la existencia de recomendaciones de tratamiento preventivo para aquellos que son evaluados ya en las primeras horas de la exposición, el derecho de las personas expuestas a conocer su situación de riesgo, y finalmente, la posibilidad de tomar acciones preventivas para evitar la infección o recibir tratamiento, son actividades bien aceptadas por los usuarios de estos programas, que funcionan hace más de 20 años y que avalan con su experiencia la realización de estos estudios⁵⁸.

Si el diagnóstico temprano es esencial para reducir el RD, éste no es suficiente para asegurar una disminución del retraso, ya que además de tener acceso a la prueba, se espera que el paciente acuda al sistema sanitario en busca del manejo médico oportuno, lo cual no sucede, necesariamente, en todas las situaciones. En algunos estudios se ha observado que hasta un 35% los pacientes que recibían un diagnóstico de infección por el VIH, no buscaban atención médica⁵⁹. Por consiguiente, es recomendable que entre las estrategias encaminadas a disminuir el RD se aborden desde diferentes perspectivas. Así, un diagnóstico precoz, particularmente en el grupo de los UDIs, no conlleva necesariamente que el paciente sea seguido, ni tratado tempranamente^{60,61}. Es por eso por lo que estrategias que contemplen la derivación y seguimiento durante el tratamiento son esenciales, si se quiere disminuir el RD en dicho colectivo. Sin embargo, reforzar las estrategias que aumenten la oferta de la prueba deberían dirigirse, prioritariamente, a las personas con conductas sexuales de riesgo y a otros colectivos vulnerables, como son los inmigrantes^{36,52,62}.

En el caso de los internos de prisiones, en los que existe evidencia de una mayor prevalencia de conductas de riesgo y de enfermedades defintorias de SIDA como son la tuberculosis, infecciones de transmisión sexual o las hepatitis, la recomendación es la realización de la prueba de manera voluntaria, confidencial y la garantía de acceso al TAR y a los servicios de salud⁶³.

En conclusión, para disminuir de manera significativa el retraso diagnóstico de la infección por VIH es menester impulsar iniciativas que sensibilicen a la población sobre la necesidad de consultar a los médicos para que consideren la posibilidad de infección en personas que puedan haber estado expuestas y a las instituciones de salud pública para que diseñen estrategias innovatorias que favorezcan el diagnóstico precoz. Ello redundará en beneficio del paciente a través de un tratamiento temprano y en la sociedad al reducir la transmisión a los no infectados.

CORRESPONDENCIA

Patricia García de Olalla
Servicio de Epidemiología.
Agència de Salut Pública de Barcelona
Pl Lesseps, 1. 08023 Barcelona.
Correo electrónico: polalla@aspb.cat

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998; 338(13): 853-60.
2. Sterne JA, May M, Costagliola D, de WF, Phillips AN, Harris R, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009; 373(9672): 1352-63.
3. Adler A, Mounier-Jack S, Coker RJ. Late diagnosis of HIV in Europe: definitional and public health challenges. *AIDS Care*. 2009 Mar; 21(3): 284-93
4. Johnson M, Sabin C, Girardi E. Definition and epidemiology of late presentation in Europe. *Antivir Ther*. 2010; 15 Suppl 1: 3-8.
5. Sullivan AK, Curtis H, Sabin CA, Johnson MA. Newly diagnosed HIV infections: review in UK and Ireland. *BMJ*. 2005 Jun 4; 330(7503): 1301-2.
6. Área de vigilancia de VIH y conductas de riesgo. Diagnóstico tardío de la infección por VIH: Situación en España [Internet]. Madrid: Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. Centro Nacional de Epidemiología; 2011. [citado 9 Oct 2011]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/InformeVI-HNoDiagnosticado.pdf>.
7. Brannstrom J, Akerlund B, Arneborn M, Blaxhult A, Giesecke J. Patients unaware of their HIV infection until AIDS diagnosis in Sweden 1996-2002--a remaining problem in the highly active antiretroviral therapy era. *Int J STD AIDS* 2005 Oct; 16(10): 702-6.
8. Antinori A, Coenen T, Costagliola D, Dedes N, Ellefson M, European Late Presenter Consensus Working Group, et al. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV Med*. 2011 Jan; 12(1): 61-4.

9. The UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Steering Committee. Late diagnosis in the HAART era: proposed common definitions and associations with mortality. *AIDS*. 2010 Mar 13; 24(5): 723-7
10. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2009. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2010.
11. Hamers FF, Phillips AN. Diagnosed and undiagnosed HIV-infected populations in Europe. *HIV Med*. 2008 Jul; 9 Suppl 2: 6-12.
12. Sobrino-Vegas P, García-San Miguel L, Caro-Murillo AM, Miró JM, Viciano P, CoRIS, et al. Delayed diagnosis of HIV infection in a multicenter cohort: prevalence, risk factors, response to HAART and impact on mortality. *Curr HIV Res*. 2009; 7(2): 224-30.
13. Lucas SB, Curtis H, Johnson MA. National review of deaths among HIV-infected adults. *Clin Med* 2008 Jun; 8(3): 250-2.
14. Moreno S, Mocroft A, Monforte A. Medical and societal consequences of late presentation. *Antivir Ther* 2010; 15 Suppl 1: 9-15.
15. Jensen-Fangel S, Pedersen L, Pedersen C, Larsen CS, Tauris P, Moller A, et al. Low mortality in HIV-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a comparison with the general population. *AIDS* 2004 Jan 2; 18(1): 89-97
16. Chadborn TR, Baster K, Delpech VC, Sabin CA, Sinka K, Rice BD, et al. No time to wait: how many HIV-infected homosexual men are diagnosed late and consequently die? (England and Wales, 1993-2002). *AIDS* 2005 Mar 25; 19(5): 513-20.
17. Lanoy E, Mary-Krause M, Tattevin P, Perbost I, Poizot-Martin I, Dupont C, et al. Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France. *Antivir Ther* 2007; 12(1): 89-96.
18. Castilla J, Sobrino P, De La Fuente L, Noguer I, Guerra L, Parras F. Late diagnosis of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy: consequences for AIDS incidence. *AIDS* 2002 Sep 27; 16(14): 1945-51.
19. Hammer SM, Eron JJ, Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2008; 300(5): 555-70
20. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JS, Rizzardini G, Telenti A, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2010 Jul 21; 304(3): 321-33.
21. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriam B, Saag MS, Justice AC, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med*. 2009 Apr 30; 360(18): 1815-26.
22. HIV-CAUSAL Collaboration. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV infected individuals. *AIDS*. 2010; 24(1): 123-37.
23. Mocroft A, Reiss P, Gasiowski J, Ledergerber B, Kowalska J, Chiesi A, et al. Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 Oct 1; 55(2): 262-70.
24. Reekie J, Kosa C, Engsig F, Monforte A, Wiercinska-Drapalo A, Domingo P, et al. Relationship between current level of immunodeficiency and non-acquired immunodeficiency syndrome-defining malignancies. *Cancer* 2010 Nov 15; 116(22): 5306-15.
25. D'Arminio Monforte A, Cozzi-Lepri A, Girardi E, Castagna A, Mussini C, Di Giambenedetto S, et al. Late presenters in new HIV diagnoses from an Italian cohort of HIV-infected patients: prevalence and clinical outcome. *Antivir Ther*. 2011; 16(7): 1103-12.
26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: HIV testing and diagnosis among adults-United States, 2001-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010; 59(47): 1550-5.
27. Oliva J, Galindo S, Vives N, Arrillaga A, Izquierdo A, Nicolau A, et al. Delayed diagnosis of HIV infection in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28(9): 583-89.
28. de Olalla PG, Mazarido C, Sambeat MA, Ocaña I, Knobel H, Humet V, et al. Epidemiological characteristics and predictors of late presentation of HIV infection in Barcelona (Spain) during the period 2001-2009. *AIDS Res Ther*. 2011 Jul 6; 8(1): 22.
29. Blanco JR, Caro AM, Pérez-Cachafeiro S, Gutiérrez F, Iribarren JA, González-García J, et al. HIV Infection and Aging. *AIDS Rev*. 2010; 12(4): 218-30.
30. Althoff KN, Gebo KA, Gange SJ, Klein MB, Brooks JT, Hogg RS, et al. CD4 count at presentation for HIV care in the United States and Canada: Are those over 50 years more likely to have a delayed presentation? *AIDS Res Ther* [Internet]. 2010 15 [cited 2011 Aug 28]; 7(1): [about 6 p.]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3022663/pdf/1742-6405-7-45.pdf>.

31. Borghi V, Girardi E, Bellelli S, Angeletti C, Mus-sini C, Porter K, *et al.* Late presenters in an HIV surveillance system in Italy during the period 1992-2006. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008 Nov 1; 49(3): 282-86.
32. Hibbard JH, Pope CR. Gender roles, illness orientation and use of medical services. *Soc Sci Med* 1983, 17: 129-37.
33. Sabin CA, Smith CJ, Gumley H, Murphy G, Lampe FC, Phillips AN, *et al.* Late presenters in the era of highly active antiretroviral therapy: uptake of and responses to antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18: 2145-51.
34. Wolbers M, Bucher HC, Furrer H, Rickenbach M, Cavassini M, Weber R, *et al.* Delayed diagnosis of HIV infection and late initiation of antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2008 Jul; 9(6): 397-405.
35. Longo B, Pezzotti P, Boros S, Urciuoli R, Rezza G. Increasing proportion of late testers among AIDS cases in Italy, 1996-2002. *AIDS Care* 2005 Oct; 17(7): 834-41
36. Delpierre C, Cuzin L, Lauwers-Cances V, Marchou B, Lang T, NADIS Group. High-Risk groups for late diagnosis of HIV infection: a need for rethinking testing policy in the general population. *AIDS Patient Care STDS* 2006 Dec; 20(12): 838-47.
37. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Late versus early testing of HIV--16 Sites, United States, 2000-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003; 52(25): 581-6.
38. Castelnuovo B, Chiesa E, Rusconi S, Adorni F, Bongiovanni M, Melzi S, *et al.* Declining incidence of AIDS and increasing prevalence of AIDS presenters among AIDS patients in Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 663-9.
39. Girardi E, Aloisi MS, Arici C, Pezzotti P, Serraino D, Balzano R, *et al.* Delayed presentation and late testing for HIV: demographic and behavioral risk factors in a multicenter study in Italy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004; 36(4): 951-9.
40. Ndiaye B, Salleron J, Vincent A, Bataille P, Bonnevie F, Choisy P, *et al.* Factors associated with presentation to care with advanced HIV disease in Brussels and Northern France: 1997-2007. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2011 [cited 2011 Sept 08];11(1): [about 8 p.]. Available from: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2334-11-11.pdf>.
41. Teira-Cobo R, Suárez-Lozano I, Santamaría-Jauregui JM, Terrón-Pernia A, Domingo-Pedrol P, González-García J, *et al.* Delayed diagnosis of HIV infection in the Spanish VACH cohort [1997-2002]. *Gac Sanit* 2007 Jan-Feb; 21(1): 66-9.
42. Beckwith CG, Zaller ND, Fu JJ, Montague BT, Rich JD. Opportunities to diagnose, treat, and prevent HIV in the criminal justice system. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 Dec 1; 55 Suppl 1: S49-55.
43. Marks G, Crepaz N, Janssen RS. Estimating sexual transmission of HIV from persons aware and unaware that they are infected with the virus in the USA. *AIDS* 2006 Jun 26; 20(10): 1447-50.
44. Apondi R, Bunnell R, Ekwaru JP, Moore D, Bechange S, Khana K, *et al.* Sexual behavior and HIV transmission risk of Ugandan adults taking antiretroviral therapy: 3 year follow-up. *AIDS.* 2011; 25(10): 1317-27.
45. Castel AD, Befus M, Willis S, Griffin A, West T, Hader S, *et al.* Use of the Community Viral Load as a Population-Based Biomarker of HIV Burden, Washington, DC. *AIDS.* 2012; 26: 345-53.
46. Weinhardt LS, Carey MP, Johnson BT. Effect of HIV counseling and testing on sexual behavior: a meta-analytic review of published research, 1985-1997. *Am J Pub Health* 1999; 89: 1397-1410.
47. Johnson WD, Diaz RM, Flanders WD, Goodman M, Hill AN, Holtgrave D, *et al.* Behavioral interventions to reduce risk for sexual transmission of HIV among men who have sex with men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (1): CD001230.
48. Fleishman JA, Yehia BR, Moore RD, Gebo KA. HIV Research Network. The economic burden of late entry into medical care for patients with HIV infection. *Med Care.* 2010; 48: 1071-79.
49. Krentz HB, Gill J. Despite CD4 cell count rebound the higher initial costs of medical care for HIV-infected patients persist 5 years after presentation with CD4 cell counts less than 350 μ l. *AIDS.* 2010; 24: 2750-53.
50. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, Janssen RS, Taylor AW, Lyss SB, *et al.*, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR Recomm Rep.* 2006; 55(RR-14): 1-17
51. Chu C, Selwyn P.A. Diagnosis and initial management of acute HIV infection. *Am Fam Physician.* 2010; 81: 1239-44
52. Gatell JM, Zulaica D, Del Romero J, Robledo T. Cómo promover y facilitar el diagnóstico precoz de la infección por el VIH-1. *Enf Emerg.* 2010; 12: 121-4.

53. 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 Counselling and Testing sites network of Catalonia, Spain. *Int J STD AIDS*. 2010; 21: 388-91.
54. García de Olalla P, Carrasco MG, Martín S, Ros M, Santomà MJ, Moreno A, *et al.*, Saunes Study Group. HIV testing at 4 bathhouses in Barcelona City, Spain. XVIII International AIDS Conference. July 18-23 2010. Vienna, Austria.
55. Recommendation No. R (89) 14 of the Committee of Ministers to Member States on the Ethical Issues of HIV Infection in the Health Care and Social Settings. Adopted by the Committee of Ministers on 24 October 1989 at the 429th meeting of the Ministers' Deputies. *Int Dig Health Legis*. 1990; 41(1): 39-48.
56. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for Partner Services Programs for HIV Infection, Syphilis, Gonorrhea, and Chlamydial Infection. *MMWR*. 2008; 57(No. RR-9): 1-63.
57. Arthur G, Lowndes CM, Blackham J, Fenton KA, ESSTI Network. Divergent approaches to partner notification for sexually transmitted infections across the European Union. *Sex Transm Dis*. 2005; 32: 734-41.
58. Jones JL, Wykoff RF, Hollis SL, Longshore ST, Gamble WB, Gunn R.A. Partner acceptance of health department notification of HIV exposure, South Carolina. *JAMA*. 1990; 264: 1284-6.
59. Yazdanpanah Y, Lange J, Gerstoft J, Cairns G. Earlier testing for HIV-how do we prevent late presentation? *Antivir Ther* 2010; 15 Suppl 1: 17-24.
60. Grigoryan A, Hall HI, Durant T, Wei X. Late HIV diagnosis and determinants of progression to AIDS or death after HIV diagnosis among injection drug users, 33 US States, 1996-2004. *PLoS One*. 2009; 4(2): e4445.
61. Larson BA, Brennan A, McNamara L, Long L, Rosen S, Sanne I, Fox MP. Lost opportunities to complete CD4+ lymphocyte testing among patients who tested positive for HIV in South Africa. *Bull World Health Organ*. 2010 Sep1; 88(9): 675-80.
62. Girardi E, Sabin CA, Monforte AD: Late diagnosis of HIV infection: epidemiological features, consequences and strategies to encourage earlier testing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007, 46 (Suppl 1): S3-S8.
63. Díez M. Diagnóstico tardío de la infección por VIH Late diagnosis of HIV infection. *Rev Sanid Penit* 2011; 13: 35-37.