



Universidad
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2018/19

DOCTORANDO: VALENCIA LA ROSA, JORGE ANTONIO

D.N.I./PASAPORTE: ****7956P

PROGRAMA DE DOCTORADO: 420- CIENCIA DE LA SALUD

DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: **BIOLOGÍA DE SISTEMAS**

TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 17/06/19, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **SANTIAGO MORENO GUILLEN //**.

Sobre el siguiente tema: *INCIDENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A INFECCION VIH EN ADICTOS A DROGAS DURANTE EL ÚLTIMO QUINQUENIO*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL¹ de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): SOBRESALIENTE

Alcalá de Henares, 17 de JUNIO de 2019

EL PRESIDENTE

Fdo.: ~~AGUSTÍN ALCARCOS MARTINEZ~~

EL SECRETARIO

Fdo.: PABLO RYAN MURUA

EL VOCAL

Fdo.: ~~JUAN LOSA GARCIA~~

JUAN BONAZAR GARCIA

Con fecha 24 de junio de 2019 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"
- No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada

FIRMA DEL ALUMNO,

Fdo.: VALENCIA LA ROSA, JORGE ANTONIO

¹ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 24 de junio, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por **VALENCIA LA ROSA, JORGE ANTONIO**, el día 17 de junio de 2019, titulada, *INCIDENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A INFECCION VIH EN ADICTOS A DROGAS DURANTE EL ÚLTIMO QUINQUENIO* para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

Alcalá de Henares, 24 de junio de 2019
EL VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA
F. Javier de la Mata de la Mata

Copia por e-mail a:

Doctorando: VALENCIA LA ROSA, JORGE ANTONIO
Secretario del Tribunal: PABLO RYAN MURUA
Director de Tesis: SANTIAGO MORENO GUILLEN

Código Seguro De Verificación:	ME0pqEFDYmNGUmQbJApcyA==	Estado	Fecha y hora	
Firmado Por	Francisco Javier De La Mata De La Mata - Vicerrector de Investigación Y Transferencia	Firmado	26/06/2019 09:09:42	
Observaciones		Página	14/14	
Url De Verificación	https://vfirma.uah.es/vfirma/code/ME0pqEFDYmNGUmQbJApcyA==			



Universidad
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO
Servicio de Estudios Oficiales de
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D^a _____
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo
presentado la misma en formato: soporte electrónico impreso en papel, para el depósito de la
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: _____ se procede, con
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a _____ de _____ de 20 _____



Fdo. El Funcionario

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina y Especialidades Médicas



TESIS DOCTORAL

**Incidencia y factores asociados a Infección
VIH en adictos a drogas durante el último
quinquenio**

JORGE VALENCIA LA ROSA

Madrid, 2019

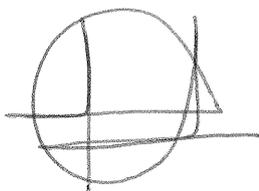
El Dr. Santiago Moreno Guillén, Catedrático del Departamento de Medicina y Especialidades Médicas de la Universidad de Alcalá de Henares de Madrid y Jefe de Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid,

CERTIFICA:

Que el presente trabajo de investigación titulado “Incidencia y factores asociados a Infección VIH en adictos a drogas durante el último quinquenio” ha sido realizado bajo mi dirección por D. Jorge Valencia La Rosa en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid, para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Alcalá de Henares de Madrid. En mi opinión, este trabajo reúne los requisitos científicos, metodológicos y formales para ser presentado y defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Para que así conste y con los efectos oportunos, firmo el presente certificado.

Madrid, a 10 de enero de 2019

A handwritten signature in black ink, consisting of a circle with a vertical line through it, and a horizontal line below it, with some additional scribbles to the right.

Prof. Dr. Santiago Moreno Guillén



Dr. D. Pedro de la Villa Polo, Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

INCIDENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A INFECCION VIH EN ADICTOS A DROGAS DURANTE EL ÚLTIMO QUINQUENIO, presentada por D. **JORGE ANTONIO VALENCIA DE LA ROSA**, bajo la dirección del Dr. D. Santiago Moreno Guillén, reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal. Esta Comisión ha tenido también en cuenta la evaluación positiva anual del doctorando, habiendo obtenido las correspondientes competencias establecidas en el Programa.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 29 de marzo de 2019.

Fdo.: Pedro de la Villa Polo



DEDICATORIA

A mi querida hija Kiara, porque la distancia no es barrera para seguir unidos. Gracias por esperar a que papá terminé de trabajar con la tesis para llamarnos y perdón por los días que no pude hacerlo. Espero y anhelo ser un referente como profesional y me esfuerzo en ser un buen padre.

A mis padres y mi familia que están en Perú, por ese apoyo incondicional, por estar siempre allí cuando los he necesitado, por sentirse orgullosos cada vez que ven un logro mío, por desbordarse de adjetivos cuando alguien pregunta por mí. Gracias por la educación que me dieron porque mira de que me ha servido. No hubiera llegado hasta aquí sin ustedes. Los amigos los escoge uno, pero la familia te viene dada. Yo puedo decir con orgullo que no podría haberme tocado una familia mejor.

A mi pareja, por el apoyo constante y por soportar los cientos de horas encerrado en la habitación de estudio. Te agradeceré siempre esa comprensión y paciencia, esos estados de humor a veces fluctuantes, por escuchar tantas y tantas veces “liado con mis cosas” y que hasta en ocasiones casi sin entender cada una de mis locuras y proyectos, te das un tiempo para escucharme y apoyarme. ¡Tampoco pude haber escogido mejor!

A España, mi segunda patria, que me acogió, me enamoró y me da la oportunidad de crecer profesionalmente, realizar investigación propia y elaborar proyectos que generen un impacto en la salud. Si tuviera que escoger emigrar una vez más, no dudaría en escoger esta tierra de buen sol y tapas, de oportunidades, ¡de gente alegre y progresista y con unos profesionales médicos e investigadores de gran calidad! No solo tienes que nacer aquí para ser español, tienes que sentirlo; y yo ya me siento español también.

AGRADECIMIENTOS

La primera persona que se me viene a la mente agradecer es a Pablo Ryan. Pablo, sin ese entusiasmo que compartimos por ayudar a los pacientes, planear estudios y diseñar proyectos de investigación, seguramente no estaría ahora plasmando esto en una tesis ni continuando en este trabajo seguramente. Me diste lo que necesitaba para poder seguir aquí en España, y es el apoyo incondicional y la integración en tu equipo. Gracias Jesus y Guillermo por ese buen rollo, por hacerme sentir cómodo y uno más de su equipo. Vosotros y Pablo sois un gran equipo.

Dr Santi Moreno, gracias por ser mi director de tesis, no pude elegir mejor. A nivel personal eres una gran persona por lo poco que te conozco, y a nivel profesional no puedo comentar nada más que viendo tu trayectoria profesional nacional e internacional hace que cualquier médico e investigador se sienta motivado e intente llegar más lejos. Eres todo un ejemplo a seguir, un ejemplo de superación y un gran maestro.

Alejandro, el estadístico que hace posible que los números signifiquen algo. Gracias no solo por las horas invertidas en esta tesis, sino por tu tiempo en todos los estudios que realizamos. Ya no solo eres para mí un gran profesional, sino ya eres mi colega. ¡¡Y lo que nos queda!!

A mis jefes directos, Jorge Gutiérrez y Carlos Cabezón, por apoyarme en la investigación y por nunca truncar las ideas y proyectos que quise hacer y seguimos haciendo en el Servicio.

A mis compañeros médicos, que pasaron por allí o que aún están. Gracias por apoyarme y comprenderme en el día a día. ¡Somos un gran equipo! Jose luis, Angela, Laura, Cristina, Goran, Susana, Keyliz, Carlos, Pal, hicimos y continuamos haciendo un gran trabajo en una población muy necesitada y que pocas veces es valorado y agradecido por ellos mismos, pero sabemos que la reducción del daño en nuestra población es un pilar fundamental y nos esmeramos en ello.

A todo el equipo del SMASD, incluidos enfermeros, trabajadoras sociales y educadores del SMASD. Todos los que habéis pasado por allí habéis dejado un grano de arena por ayudar a nuestros pacientes.

Al equipo de madroño y compañeros míos por la paciencia, colaboración y flexibilidad.

A la Subdirección General de Asistencia en Adicciones (Ex Agencia Antidroga); por la facilidad en los permisos para la realización de la tesis.

A los directores de los Centros de Adicciones de Usera y Tetuán y a todo su equipo por las facilidades prestadas para la recolección de datos.

Al equipo de Infecciosas del Hospital de la Princesa comandado por Jesús Sanz y del Hospital Germans Trias i Pujol (Can Ruti), que fueron parte importante de mi formación y responsables de estar aquí escribiendo esta tesis.

Y de manera muy especial: A mis queridos, difíciles, sufridos e incomprensibles pacientes, que luchan por vencer esta enfermedad que destruye sus vidas, a cada uno de ellos decirles que la lucha es dura y que posiblemente habrá recaídas, pero en la guerra nunca nada está perdido y eso me lo han demostrado muchos de ustedes. No hay mejor lucha que no intentarlo una vez más.

ABREVIATURAS

AAD: Antivirales de acción directa

AASLD: American Association for the Study of Liver

ARN: Acido desoxiribonucleico

ART: Antiretrovirales

CA: Centro de Adicciones.

CD4: Linfocitos T CD4

CDC: Centro de control de enfermedades

CAID: Centro de atención integral a drogodependientes

CAD: Centro de atención a drogodependientes.

EASL: EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos

FTC/TDF: Tenofovir/Emtricitabina.

GeSIDA: Grupo de estudio del SIDA de la SEIMC.

HR: Hazard radio

HRa: Hazard radio ajustado

HSH: Hombres que tienen sexo con hombres.

IC: Intervalo de confianza.

ITS: Infección de transmisión sexual

OMS: Organización Mundial de la Salud.

UNODC: Oficina de Naciones Unidas contra la Droga y el Delito

ONUSIDA: Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida.

OR: Odds radio.

ORa: Odds ratio ajustado.

PA: persona- año (de seguimiento)

PIJ: Programa de intercambio de jeringas y agujas.

PrEP: Profilaxis preexposición.

RIQ: Rango intercuartílico.

RR: Riesgo relativo.

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

SMASD: Servicio móvil de atención a drogodependientes

TAR: tratamiento antirretroviral.

TBC: Tuberculosis.

TDF: Tenofovir fumarato

TDO: Tratamiento directamente observado

TS: Trabajo sexual

TSO: Terapia sustitutiva de opiáceos.

UDIV: Usuarios de drogas intravenosas.

URD: Unidad de reducción del daño

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

VHB: Virus de la hepatitis B

VHC: Virus de la hepatitis C.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	11
1.1. La adicción, su evolución natural y las consecuencias	11
1.2. Situación actual de los UDIV.....	13
1.3. Situación actual de la drogodependencia en España	14
1.4. La epidemia del VIH en UDIV	18
1.5. La infección por virus de hepatitis C y la asociación con UDIV: Situación actual	23
1.6. Estrategias de Reducción del Daño	28
1.7. Reducción del daño en UDVP	39
1.8. Efectividad e impacto de las estrategias de reducción del daño en UDVP	46
1.9. PreP y uso de drogas.....	49
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	53
3. HIPÓTESIS	54
4. OBJETIVOS.....	55
4.1. Objetivo principal.....	55
4.2. Objetivos secundarios.....	55
5. PACIENTES Y MÉTODOS.....	56
5.1 Diseño del estudio.....	56
5.2 Pacientes y ámbito del estudio.....	57
6. Criterios de inclusión	58
7. Criterios de exclusión	59
8. Periodo de estudio	60
9. Variables en estudio	60
9.1 Variables de filiación:.....	60
9.2 Variables sociodemográficas:	60
9.3 Variables asociadas a riesgo de adquisición de VIH	61
9.4 Variables asociadas al consumo de drogas	61
9.5 Variables relacionadas con el VIH y VHC.....	61
10. Análisis estadístico	62
11. RESULTADOS.....	64
11.1 Descripción de la población de estudio.....	64
11.2 Resultados relacionados a Infección por VIH	70
11.3 Resultados relacionados a Infección VHC.....	81

12. DISCUSIÓN	86
12.1 Población de Estudio	86
12.2 Infección por VIH.....	95
12.3 Infección por VHC	101
13. CONCLUSIONES	106
14. BIBLIOGRAFÍA	108
15. ANEXOS	117

1. INTRODUCCIÓN

1.1. La adicción, su evolución natural y las consecuencias

La adicción se define como una enfermedad crónica y recurrente del cerebro que se caracteriza por la búsqueda y consumo compulsivo de drogas, a pesar de sus consecuencias nocivas. Se considera una enfermedad del cerebro porque las drogas modifican este órgano: su estructura y funcionamiento se ven afectados. Estos cambios en el cerebro pueden ser de larga duración, y pueden conducir a comportamientos peligrosos que se observan en las personas que abusan del consumo de drogas. Sabemos que la adicción es una enfermedad que afecta el cerebro y la conducta(1).

La naturaleza de la adicción es frecuentemente debatida como una elección de estilo de vida personal o una vulnerabilidad biológica. Sin embargo, evidencia actual muestra que la mayoría de drogas de abuso ejercen sus primeros efectos reforzantes activando circuitos de recompensa en el cerebro y, aunque la experimentación inicial con drogas es principalmente un comportamiento voluntario, el uso continuado de drogas afecta la función cerebral al interferir con la capacidad de ejercer autocontrol sobre las conductas derivadas del consumo de drogas y lo hacen más sensible al estrés y a estados de ánimo negativos. De hecho, las personas con vulnerabilidades genéticas, expuestas a estrés crónico, o que sufren de condiciones comórbidas psiquiátricas, así como aquellos que consumieron drogas durante la adolescencia temprana, están en mayor riesgo de la transición a conductas automáticas y compulsivas que caracterizan a la adicción.

Las drogas modulan la expresión de genes implicados en la neuroplasticidad a través de modificaciones epigenéticas y posiblemente de ARN, en última instancia perturbando las cascadas de señalización intracelular y los circuitos neuronales cuya disfunción se ha visto implicada en los cambios duraderos asociados con la adicción. Las drogas de abuso ejercen sus efectos de refuerzo inicial mediante la activación de los aumentos repentinos supra fisiológicas de dopamina en el núcleo accumbens que activan la vía estriada directa a través de los receptores D1 e inhiben la vía estriado-cortical indirecta a través de los

receptores D2. La administración repetida de drogas desencadena cambios neuroplásticos en las aportaciones glutamérgicas al estriado y a las neuronas dopaminérgicas del cerebro medio, mejorando la reactividad del cerebro a las señales de drogas, reduciendo la sensibilidad a recompensas no derivadas de drogas, debilitando la autorregulación y aumentando la sensibilidad a estímulos estresantes y disforia. Se ha identificado muchos de los factores biológicos y ambientales y se está comenzando a investigar las variaciones genéticas que contribuyen al desarrollo y al avance de la enfermedad(2).

La adicción es muy similar a otras enfermedades, como las enfermedades cardíacas. Ambas perturban el funcionamiento normal y saludable del órgano subyacente, tienen serias consecuencias nocivas y son evitables y tratables, pero en caso de no tratarlas, pueden durar toda la vida. Al igual que con cualquier otra enfermedad, la vulnerabilidad a la adicción varía de persona a persona, y no existe un solo factor que determine si una persona se volverá adicta a las drogas. En general, cuantos más factores de riesgo tenga una persona, mayor es la probabilidad de que el consumo de drogas se convierta en abuso y adicción. Por otra parte, los factores de protección reducen el riesgo de la persona de desarrollar una adicción. Los factores de riesgo y de protección pueden ser ambientales (como la situación del hogar, la escuela y el vecindario) o biológicos (por ejemplo, los genes de la persona, su estado de desarrollo e incluso su género u origen étnico).

La recaída es una característica principal de la drogodependencia y sigue siendo un problema principal en el tratamiento del abuso de drogas. Los individuos necesitan estar involucradas en el tratamiento de drogas durante un período de tiempo adecuado con el fin de obtener los mayores beneficios. Sin embargo, la mitad de los admitidos a los programas de tratamiento de mantenimiento con metadona en los EE. UU. se van dentro de un año por una variedad de razones. En general, los consumidores de drogas que se retienen en programas de metadona por poco tiempo experimentan tasas de recaída más altas que aquellos que pasan más tiempo en tratamiento. Muchos UDIs requieren múltiples intentos de tratamiento de drogas antes de convertirse en individuos libres de drogas.

La naturaleza recurrente y remitente de la drogodependencia es un problema importante en el estudio de la historia natural del consumo de drogas (1). Un estudio realizado en 1327 UDIs, 936 (70.5%) cesaron la inyección durante el seguimiento, y de ellos la mediana del tiempo desde el inicio hasta el cese fue de 4 años. Las tres cuartas partes reanudaron posteriormente la inyección de drogas, y entre los cuales la media de tiempo de recurrencia fue de 1 año. Los factores asociados de forma independiente con un tiempo más corto a la cesación fueron: edad <30 años, vivienda estable, seropositividad VIH, tratamiento de mantenimiento con metadona, desintoxicación previa, abstinencia de cigarrillos y alcohol, la inyección de drogas no diaria, no inyección de heroína y cocaína juntas, y no tener una pareja sexual que se inyecte drogas. Los factores asociados independientemente con el tiempo más corto a la recaída de inyección fueron el sexo masculino, la falta de vivienda, la seropositividad VIH, el uso de alcohol, cigarrillos, uso de cocaína no inyectada, la abstinencia sexual y un tiempo más largo para la primera cese de inyección (3).

Un estudio en México en mujeres que se inyectan drogas y que además ejercen la prostitución hallaron que durante el seguimiento el 19% reporta cese de inyección (mediana de tiempo hasta el cese de inyección 9,3 meses); sin embargo, de ellas el 35% recae en consumo de drogas (mediana de tiempo a la recaída 3,5 meses). Las tasas de cese de inyección más bajas fueron reportadas en mujeres que iniciaron la prostitución antes de los 18 años, aquellas que reportaron abuso sexual previo y aquellas con más número de actos vaginales con clientes casuales (4).

1.2. Situación actual de los UDIV

Reportes a nivel mundial indican que el 82,9% (76,6–88,9) de UDIs mayormente se inyectan opioides y 33% (24,3–42,0) mayormente usan drogas estimulantes inyectadas, tales como cocaína y anfetaminas. De ellos, se estima que 27,9% (20,9–36,8) son menores de 25 años, 21,7% (15,8–27,9) tenían vivienda inestable y 57,9% (50,5–65,2) tenían historia de encarcelación (5). En los últimos años y especialmente en Ucrania, ha surgido un fenómeno nuevo relacionado a la inyección de “krokodile”. El nombre científico de esta droga es desomorfina. Se fabrica en casa adquiriendo codeína, que se vende para el dolor de cabeza

sin necesidad de receta, y cocinándola con disolvente de pintura, gasolina, ácido clorhídrico, yodo y fósforo rojo del rascador de las cajas de cerilla. El líquido resultante se inyecta en una vena. El “colocón” de esta droga dura desde 90 minutos hasta dos horas, y se tarda alrededor de media hora para fabricar la droga. “Krokodile” recibe su nombre del hecho de que esta cáustica droga hace que la piel de un adicto se vuelva verde y escamosa y desigual como la de un cocodrilo. Si al inyectársela se comete un error y la droga no entra en una vena y se inyecta en tejidos blandos, se desarrollan abscesos. Es común para los adictos el llegar a tener gangrena y requerir amputaciones.

Para evaluar las características y los factores de riesgo para VIH entre los UDIs se diseñó un estudio que abarcó a tres ciudades ucranianas, Odessa, Donetsk y Nikolayev entre diciembre 2012 y octubre 2013. De un total de 550 UDIs, 39% fueron VIH positivos, incluyendo 45% de los inyectores de “krokodile”. 25% del total de participantes reportaron inyección de “krokodile” en los pasados 30 días. En el análisis de riesgos, aquellos que se inyectaban “krokodile” se inyectan con una frecuencia mayor por día y se inyectaban más frecuentemente con otros UDIs. Además, los usuarios que se inyectan “krokodile” y que son VIH positivos se inyectan con mucha más frecuencia y con prácticas de inyección no segura que aquellos con status VIH desconocido o negativo (6).

1.3. Situación actual de la drogodependencia en España

El Registro Acumulado de Drogodependientes en Madrid recoge datos de pacientes atendidos en los Centros de Atención al Drogodependiente siguiendo las especificaciones del Indicador de tratamiento del Sistema Estatal de Información en Toxicomanías (SEIT). De acuerdo a la memoria de la Agencia Antidroga en el año 2015 se han registrado 22.089 sujetos en tratamiento en los centros de atención a drogodependientes, de los cuales 5.061 iniciaron tratamiento en dicho año. El 87,7% de los sujetos eran españoles, la media de edad de los sujetos en tratamiento en 2015 ha sido de 39,8 años. El grupo de edad más numeroso ha sido el de 45 a 49 años, con un 17,0% de los atendidos. El porcentaje de población de 50 años o más en tratamiento ha aumentado desde el 7% del año 2007 hasta el 20,6% en 2014. El porcentaje de menores de 18 años ha sido del 2,9%. La edad de inicio al consumo de la droga principal por

la que los pacientes acudieron a tratamiento fue de 18,9 años, con diferencias por sexo (18,6 años en hombres y 20,3 años en mujeres). Los pacientes que acudieron a tratamiento debido al consumo de opiáceos presentaron una edad media de inicio al consumo de 20,6 años y los que acudieron por consumo de estimulantes de 20,8 años. El 80,0% de los sujetos de los que se dispone de información, nunca se ha inyectado una sustancia psicoactiva, siendo esta proporción ligeramente superior en las mujeres (81,7% vs 79,6%). La edad media de los pacientes cuando realizaron su primera inyección fue de 20,9 años.

Un 11,4% de los pacientes refieren haber compartido jeringuillas o agujas. Un 11,3% refiere compartir material de inyección, sin observarse diferencias por sexo en dicha práctica de riesgo. El 27,6% de los pacientes refiere haber recibido tratamiento con sustitutivos opiáceos. La media de edad de los pacientes cuando realizaron su primer tratamiento con sustitutivos opiáceos fue de 32,9 años (DT=7,3), con pocas diferencias por sexo (33,2 en hombres y 32,0 en mujeres). La principal sustancia utilizada por estos pacientes fue la metadona (98,8%), sin diferencias por sexo. Respecto a las sustancias consumidas, el perfil más usual es el policonsumidor. Así, un 48,8% de los sujetos consumen más de una droga, el 20,9% más de dos, el 6,8% más de tres y el 2,4% más de cuatro drogas. Los opiáceos son el principal grupo de sustancias por la que los sujetos acuden a tratamiento (28,0%), seguidos por los estimulantes (26,2%). La principal sustancia específica por la que los pacientes han acudido a tratamiento, ha sido el alcohol (26,1%) seguido de la cocaína (25,5%), la heroína (24,8%) y el cánnabis (18,8%).

Además, durante el año 2015 se ha registrado el fallecimiento de 137 pacientes que habían realizado tratamiento en dicho año (0,7%). El 75,9% de los pacientes fallecidos han sido hombres y la media de edad ha sido de 50,1 años. El 47,9% y 72,3% de los pacientes sobre los que se dispone de información presentaban anticuerpos frente al VIH y el VHC, respectivamente. La principal sustancia por la que estos sujetos han iniciado el tratamiento ha sido la heroína (65,0%), seguida del alcohol (22,6%), la heroína más cocaína (5,8%) y la cocaína (3,6%).

En el año 2015 se han registrado 1.358 episodios de urgencias hospitalarias en consumidores de sustancias psicoactivas. En 764 episodios se recoge la evidencia de que el consumo de drogas está relacionado directamente con la

urgencia (56,3%). Al analizar específicamente estos episodios, las mujeres suponen el 31,2% y la media de edad fue de 35,7 años. El alcohol (41,1%), los benzodiazepinas (36,3%) y la cocaína (34,9%) son las principales sustancias relacionadas con la urgencia, seguidas del cánnabis (24,9%) y la heroína (5,6%). Respecto a las tendencias en los últimos años observamos que el cánnabis aumenta y los hipnosedantes disminuyen, mientras que la cocaína y la heroína tienden a estabilizarse. La vía de consumo más utilizada para la sustancia que provoca la urgencia es la oral (72,0%), seguida de la vía pulmonar o fumada (20,4%), la intranasal o esnifada (5,8%) y la parenteral o inyectada (1,7%). En 2015 ha aumentado ligeramente el uso de la vía parenteral. Para la heroína, la vía más utilizada es la pulmonar o fumada (63,0%), utilizándose la vía inyectada en un 33,3% de los casos y la intranasal o esnifada en el 3,7%. Para la cocaína, la vía intranasal o esnifada es la más frecuente (60,9%), seguida por la vía pulmonar o fumada (30,4%) y la vía parenteral o inyectada con un 8,7% de los episodios. Se han identificado además 375 casos de urgencias atendidas por los servicios de emergencias: 215 por el SAMUR (57,3%) y 160 por el SUMMA (42,7%). En el 31,7% de los casos, la urgencia se resolvió en el lugar de la intervención. El 64,3% de los pacientes atendidos eran hombres y la media de edad fue de 35,4 años. El alcohol fue la sustancia que se identificó con mayor frecuencia (43,6%), seguido de la cocaína (28,7%), los benzodiazepinas (26,4%) y el cánnabis (19,6%).

El número de fallecidos registrados durante el año 2015 por reacción aguda a sustancias psicoactivas es de 76 (notificaciones del Instituto Anatómico Forense de Madrid). Las principales sustancias psicoactivas encontradas fueron los estimulantes, presentes en el 68,4% de los fallecidos, seguidos de los opioides (56,6%) y los hipnosedantes (53,9%).

Los Centros de Atención Integral a Drogodependientes (CAID) constituyen la base de los tratamientos a los drogodependientes en el primer nivel y de la atención a sus familias. En la actualidad, la Comunidad de Madrid dispone de 34 Centros de Tratamiento ambulatorio a Drogodependientes, cuyo objetivo fundamental, es proporcionar un tratamiento de calidad, con un abordaje integral e individualizado, personalizado y adaptado a las necesidades y especificidades de cada paciente. En 2015, se han atendido 22.089 pacientes en los Centros de

la Red Asistencial, de los cuales 4.910 han recibido tratamiento con sustitutivos opiáceos (metadona). Los recursos de reducción de daño en la Red Asistencial de la Comunidad de Madrid son: el servicio móvil de atención sanitaria y derivación a tratamiento "SMASD", el centro de contacto y emergencia sociosanitaria "CESS Fúcar" y el servicio móvil de atención en proximidad integral "Madroño. La media mensual de personas diferentes que pasan por los distintos servicios del SMASD es aproximadamente de 2.500 personas. El dispositivo móvil de reducción de daños realiza más de 10.000 intervenciones sanitarias, que incluyen reacciones agudas a drogas, sobredosis, curas, analíticas, dispensación de metadona y tratamientos de larga duración como tratamientos directamente observado (TDO), test rápidos de VIH, VHC y sífilis, vacunas y seguimiento clínico de enfermedades crónicas (100).

La FDA (Agencia para la regulación de fármacos y alimentos) y el CDC (Centro para el control y prevención de enfermedades) han reportado el incremento de muertes por sobredosis y el incremento del uso de heroína entre los años 2002 y 2013 (usando la información de los reportes de vigilancia nacional del uso de drogas) en Estados Unidos. Ellos reportaron que la tasa promedio anual del uso de heroína ha incrementado de 1,6 por 1000 en personas de más de 12 años entre 2002 y 2004 a 2,6 por 1000 entre 2011 y 2013. Estas tasas de dependencia a la heroína fueron positiva y fuertemente correlacionadas en el tiempo con las tasas de muertes por sobredosis relacionadas a heroína. Asimismo la dependencia a la heroína fue más alta entre los que tenían dependencia previa a cocaína o a analgésicos opioides (7). El uso de medicamentos analgésicos opioides se ha incrementado doblemente sobre la última década con un incremento concomitante en la prevalencia de inyección de opioides farmacéuticos. Las personas que se inyectan opioides farmacéuticos tienen alto riesgo de sobredosis, lesiones asociadas a la inyección y enfermedades e infecciones transmitidas por sangre. Un reporte del Sistema de vigilancia de drogas en Australia en el 2014 advirtió que los inyectores de opioides farmacéuticos tiene altos índices de prácticas de inyección no segura (por uso de filtros de algodón) y de intercambio receptivo de jeringas y de equipo de inyección (8).

1.4. La epidemia del VIH en UDIV

El VIH/ sigue siendo uno de los más graves problemas de salud pública del mundo, especialmente en los países de ingresos bajos o medianos. La OMS quiere poner fin a la epidemia de sida como amenaza para la salud pública para el año 2030. Para ello, quiere reducir las nuevas infecciones por VIH a menos de 500 000 y a 0 entre los lactantes, reducir las muertes relacionadas con el VIH a menos de 500 000, someter a pruebas de detección al 90 % de las personas que viven con el VIH, tratar al 90 % y lograr la supresión en el 90 %.

Reportes recientes de la OMS indican que el 54% de los adultos y el 43% de los niños infectados están en tratamiento antirretroviral (TAR) de por vida. La cobertura mundial del TAR para las mujeres infectadas que están embarazadas o en periodo de lactancia es del 76%. De acuerdo con los datos de 2016, en la Región de África de la OMS había 25,6 millones de personas infectadas. Esta Región es la más afectada y en ella se registran casi dos tercios de las nuevas infecciones por el VIH en el mundo. Hay grupos poblacionales que merecen especial atención por correr un mayor riesgo de infección por el VIH, con independencia del tipo de epidemia y de la situación local: los hombres que tienen relaciones homosexuales, los consumidores de drogas inyectables, los presos y personas que están reclusas en otros entornos, los trabajadores sexuales y sus clientes, y los transexuales.

A menudo, los comportamientos de las personas que pertenecen a estos grupos de mayor riesgo les causan problemas sociales o jurídicos que aumentan su vulnerabilidad al VIH y reducen su acceso a los programas de diagnóstico y tratamiento. Se calcula que, en 2015, el 44% de las nuevas infecciones afectaron a personas de estos grupos poblacionales y a sus parejas. Aunque no se ha descubierto cura alguna para la infección, el tratamiento con TAR permite mantener controlado el virus y prevenir la transmisión para que tanto las personas infectadas como los que corren riesgo de contagio puedan llevar una vida saludable, larga y productiva.

De acuerdo con las estimaciones, solamente el 70% de las personas infectadas por el VIH conocen su estado serológico. Para alcanzar el objetivo fijado del 90%, otros 7,5 millones de personas necesitan acceder a servicios de diagnóstico de esta infección. Entre el 2000 y 2016, el número de nuevas infecciones por el VIH

se redujo en un 39% y las defunciones asociadas al virus disminuyeron en una tercera parte. Ello significa que se salvaron 13,1 millones de vidas gracias al TAR en ese periodo. Este logro fue fruto de enormes esfuerzos realizados en el marco de programas nacionales de lucha contra el VIH, con la ayuda de la sociedad civil y un conjunto de asociados para el desarrollo. A mediados de 2017, 20,9 millones de personas estaban recibiendo terapia antirretroviral en todo el mundo. Sin embargo, solo el 53% de los 36,7 millones de personas que vivían con el VIH estaba recibiendo el tratamiento en 2016 a nivel mundial (9). Sin embargo, persisten grandes inequidades y determinados grupos poblacionales quedan relegados: el éxito en la respuesta mundial frente al VIH no se distribuye de manera pareja ni equitativa. Si bien la incidencia total del VIH está decayendo, en algunos países y regiones va en aumento (9).

Según reportes del Sistema de Vigilancia Epidemiológica del VIH y SIDA del 2016, en España se notificaron 3.353 nuevos diagnósticos de VIH, lo que supone una tasa de 7,22/100.000 habitantes sin corregir por retraso en la notificación. Tras corregir por este retraso, se estima que la tasa para 2016 sea de 8,60 por 100.000 habitantes cuando se haya completado la notificación de todos los diagnósticos realizados ese año.

El 83,9% eran hombres y la mediana de edad fue de 36 años. La transmisión en hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres (HSH) fue la más frecuente, 53,1%, seguida de la heterosexual, 26,5 %, y la que se produce en personas que se inyectan drogas (UDI), 3,6%. El 33,6 % de los nuevos diagnósticos de infección por el VIH se realizó en personas originarias de otros países. El 46,0% de los nuevos diagnósticos presentaron diagnóstico tardío. Aunque la tendencia global es ligeramente descendente, se aprecian diferencias según modo de transmisión: en UDIs la tendencia es descendente, al igual que los casos atribuidos a relaciones heterosexuales (tanto en hombres como en mujeres). Entre los HSH, las tasas permanecen estables en el periodo. En ese mismo reporte, se notificaron 412 casos de SIDA, que, tras corregir por retraso en la notificación, se estima sean de 607. Esto supone una tasa de 1,2/100.000 habitantes sin corregir por retraso y 1,8 cuando es ajustada. El 80,8% eran varones, y la mediana de edad al diagnóstico de SIDA fue de 44 años. Del total

de casos, el 36,2% se produjeron en hombres y mujeres heterosexuales, el 32% en HSH y el 12,6% en UDIs (10).

A nivel mundial existe alrededor de 16 millones de personas que se inyectan drogas, y de ellas unos 3 millones están infectadas por el VIH. En promedio, una de cada diez infecciones nuevas por VIH es causada por el consumo de drogas inyectables, pero en algunos países de Europa oriental y Asia central más del 80% de las infecciones por VIH están relacionadas con el consumo de drogas (11). El consumo de drogas inyectables figura entre los principales modos de transmisión del VIH en numerosas regiones y se está convirtiendo en un creciente problema en África. Una búsqueda sistemática en Medline, EmBase, PubMed/BioMed Central y otras bases de datos en internet fueron realizadas y analizadas por expertos. Ellos encontraron que el uso de drogas inyectadas fue reportado en 148 países; aunque datos del alcance del uso de drogas inyectadas fueron ausentes en muchos países de Africa, Oriente medio y América Latina. Asimismo, la presencia de VIH entre inyectores ha sido reportado en 120 países y datos de prevalencia han sido estimado en 61 países. Otras estimaciones sugieren que 15,9 millones (rango 11,0–21,2 millones) de personas podrían inyectarse drogas en el mundo; siendo los países con más grande número de inyectores China, EEUU y Rusia con datos de seroprevalencia de 12%, 16%, y 37%, respectivamente. La prevalencia de VIH entre UDIs fue 20-40% en cinco países y por encima del 40% en nueve países, por lo que se estima que mundialmente cerca de 12 millones (rango de 10,8– 24,8 millones) de UDIs podrían tener infección VIH, 52,3% (42,4–62,1) tendrían anticuerpos VHC positivo y 9,0% (5,1–13,2) tendrían Ag superficie VHB positivo, con grandes variaciones geográficas. (5).

Altas tasas de infección VIH entre UDIs han sido reportadas en algunos estudios. Por ejemplo, la prevalencia de VIH en Pakistán se estima en 37,8%. (datos basados del 2011) y es cuatro veces mayor a lo registrado en el año 2005. En Indonesia la prevalencia de VIH entre UDIV se estima en 36,4% (0.4% en su población general); en Ucrania es 20% (0,9% en su población general) y en Myanmar es 18% (0,6% en su población general). Basado en datos de 49 países, el riesgo de VIH es aproximadamente 22 veces mayor en UDIV que en la población general; y en 11 de esos países el riesgo de infección VIH es al

menos 50 veces mayor. En Europa del Este se estima que 40% de las nuevas infecciones ocurren entre UDIs y sus parejas sexuales (12).

La mortalidad en los UDIs es alta según datos históricos. Según una cohorte escocesa de 456 PWID, en seguimiento entre 1982 y 1993; la mortalidad fue nueve veces más alta en las personas que alguna vez se inyectaron drogas que en la población general (139 muertes en 9024 personas-año de seguimiento) y fue elevada entre todos los grupos. El mayor exceso de mortalidad fue en el grupo de edad más joven (15 a 24 años de edad) y significativamente más alta entre los VIH positivos (13). Estos datos son confirmados por otra revisión sistemática de mortalidad en UDIs, en donde las tasas de mortalidad fueron más altas que la población general y mayor en países de ingresos per cápita bajos o medios; así como en varones y en UDIVs VIH positivos. Las causas de muerte principales en esa cohorte fueron sobredosis y SIDA. (14). Las causas de muerte en UDIVs son debidas entre otras razones, a un diagnóstico tardío de la infección VIH. En ese sentido, un estudio realizado en Georgia exploró el problema del diagnóstico tardío entre el año 2012 y 2015. Ellos encontraron que entre los 1260 adultos diagnosticados VIH en ese período, 63,4% fueron clasificados como diagnóstico tardío ($CD4 < 350$ células/mm³) y 43,8% como diagnóstico tardío con enfermedad avanzada ($CD4 < 200$ cel/mm³ o alguna enfermedad definitoria de SIDA). La mortalidad fue 6,7 veces más alta entre los presentadores tardíos y 8,9 veces más alta entre los presentadores tardíos con enfermedad avanzada (15). Un estudio reciente español (Cohort of the Spanish HIV Research Network: CoRIS) comparó los pacientes quienes adquirieron la infección VIH a través de uso de drogas inyectadas (1064 pacientes) con pacientes que adquirieron la infección a través de ruta sexual (8291 pacientes). En ese estudio los autores encontraron que los UDIs tuvieron más alto riesgo de presentación tardía [odds ratio (OR) = 1,76; 95% intervalo de confianza (IC) = 1,41-2,18], mayor retraso de inicio de antirretrovirales (OR 1,87; 95% IC = 1,46-2,40), más alta mortalidad [Hazard ratio (HR) = 1,43; 95% CI = 1,03-2,01] y mayor riesgo de progresión a SIDA [subhazard ratio (SHR) = 1,68; 95% CI = 1,29-2,18]. Además la supresión virológica fue menor entre los pacientes sin coinfección por VHC [OR ajustado (ORa) = 0,59; 95% CI = 0,36-0,95] (16). En ese mismo sentido, un estudio realizado en Kenya de seroprevalencia de VIH en UDIs, demostró que solo 4,2%

de los UDIV con diagnóstico de VIH tenían supresión virológica, usando 2,6 log₁₀ carga viral como umbral de supresión virológica (17).

El consumo de drogas está asociado también a un incremento de las tasas de morbilidad e infección correspondientes a la tuberculosis. En los sujetos con infección tuberculosa que no presentan coinfección por el VIH, el riesgo de padecer tuberculosis activa en algún momento de la vida oscila entre un 5% y un 10%, mientras que en los VIH-positivos esos mismos porcentajes corresponden al riesgo anual de desarrollar la enfermedad. A comienzos de los años setenta en Nueva York las tasas de morbilidad por tuberculosis eran 10 veces más elevadas en los consumidores de drogas que en la población general. Los consumidores de drogas inyectables presentan tasas de infección tuberculosa más altas que la población general. Los resultados sanitarios correspondientes a los consumidores de drogas pueden llegar a ser mucho peores que los referidos a la población general. La estigmatización de la que estas personas son objeto entre los profesionales de la salud, las fuerzas del orden y los trabajadores de los servicios sociales es uno de los elementos que contribuyen a que registren resultados poco satisfactorios; otro factor importante es su necesidad de acudir a múltiples servicios. Las mujeres consumidoras de drogas inyectables constituyen el grupo más susceptible de postergar el momento de acudir a los servicios sanitarios. Hoy por hoy, sigue siendo frecuente en muchos países que los servicios relacionados con la tuberculosis y el VIH se organicen prácticamente sin coordinación con los servicios de atención al drogodependiente, y el grado de integración suele ser mucho menor de lo que podría ser. Mejorar tanto la detección de casos como la observancia terapéutica entre los consumidores de drogas no sólo es viable sino necesario para los programas de control de la tuberculosis y del VIH en esta población. Los programas de tratamiento pueden contribuir a reducir las diferencias en materia de resultados sanitarios, siempre que se organicen debidamente (18). Por tanto, la OMS emite en el 2008 unas directrices de prestación conjunta de servicios de control de la tuberculosis y el VIH destinados a los consumidores de drogas inyectables y otros estupefacientes con un enfoque integrado, asegurando una coordinación multisectorial, tanto en el plano local como nacional, en lo referente a la planificación, aplicación, supervisión y asegurando el seguimiento de las

actividades de control de la tuberculosis y el VIH destinadas a los consumidores de drogas (18).

Un estudio transversal realizado en dos ciudades de India con alta prevalencia de VIH reportó que la mitad (51%) de las parejas sexuales de varones quienes se inyectan drogas nunca se habían realizado un test de VIH y a 14,3% de ellas se les diagnosticó infección VIH en el estudio. Además los autores reportaron el uso inconsistente del preservativo masculino (90%), prácticas de inyección no segura con su pareja sexual y 40% manifestaron tener relaciones sexuales fuera de su pareja sexual habitual(19). Por lo tanto, promover el test del VIH entre los UDIs es un aspecto clave de la respuesta de salud pública al VIH. El monitoreo y screening frecuente entre los UDIV puede identificar necesidades insatisfechas y oportunidades perdidas en esta población (20).

1.5. La infección por virus de hepatitis C y la asociación con UDIV:

Situación actual

Las hepatitis víricas es otro de los problemas de salud pública mundial, comparable a otras enfermedades transmisibles importantes, como el VIH, la tuberculosis y el paludismo. La hepatitis C asociadas al consumo de drogas inyectables ocurren en todas las regiones; y se estima que el 67% de los consumidores de drogas inyectables están infectados por el virus de la hepatitis C (21). A pesar de la enorme carga que supone para las comunidades de todas las regiones del mundo, hasta hace poco la hepatitis prácticamente se había pasado por alto como prioridad sanitaria y para el desarrollo. Sin embargo, con la aprobación de la resolución sobre la Agenda 2030 para el desarrollo sostenible, las hepatitis víricas dejaron de ser una enfermedad oculta. La pandemia de hepatitis víricas se cobra muchas vidas y supone una pesada carga para las comunidades y los sistemas de salud. Se estima que cada año ocasionan la muerte de 1,4 millones de personas por infección aguda y por cáncer hepático y cirrosis asociados a las hepatitis, una mortalidad comparable con la del VIH y la tuberculosis. De esas muertes, aproximadamente el 47% son atribuibles al virus de la hepatitis B, el 48% al virus de la hepatitis C y el resto al virus de la hepatitis A y al de la hepatitis E. Las hepatitis víricas son también una causa creciente de mortalidad entre las personas con VIH. Aproximadamente 2,9

millones de personas con VIH están coinfectadas por el virus de la hepatitis C, y 2,6 millones por el virus de la hepatitis B. A nivel mundial entre 130 millones y 150 millones de personas padecen infección crónica por el virus de la hepatitis C. Sin una respuesta amplia y acelerada, se prevé que el número de personas que viven con el virus de la hepatitis B se mantenga en los mismos niveles altos durante los próximos 40 a 50 años, lo que significará una cifra acumulada de 20 millones de muertes entre 2015 y 2030. En realidad, el número de personas con el virus de la hepatitis C va en aumento, a pesar de que la hepatitis C se encuentra en todo el mundo.

En España, en una revisión de los diferentes estudios realizados entre 1994 y 2004 se concluyó que la prevalencia de anticuerpos frente al VHC variaba entre el 1,6 y el 2,6%. Posteriormente, en otro estudio realizado en la comunidad Madrid durante 2008 y 2009, la prevalencia de anticuerpos frente al VHC entre la población de 16 a 80 años era del 1,8%, con prevalencias más altas entre los nacidos entre 1948 y 1968. Con respecto a la fracción no diagnosticada, durante los últimos años se ha dado como fiable una estimación de 2013 que cifraba en un 40% la proporción de pacientes infectados por VHC que habían sido diagnosticados en España (22). Recientemente un estudio realizado en una Comunidad Autónoma de España (Navarra) estimó la prevalencia de infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en esa Comunidad, distinguiendo entre infecciones diagnosticadas y no diagnosticadas. Para ello estudiaron pacientes con cirugía programada no relacionada con la infección por VHC, a los que se les realizó de forma sistemática la determinación de anticuerpos del VHC entre enero de 2014 y septiembre de 2016. Ellos analizaron 7.378 pacientes, 50% mujeres, con una mediana de edad de 46 años. En 69 se detectaron anticuerpos del VHC, lo que supone una prevalencia poblacional estimada de 0,83% (intervalo de confianza del 95%: 0,64-1,05), mayor en hombres (1,11%) que en mujeres (0,56%; $p = 0,0102$). Entre los que resultaron anti-VHC positivos, 67 (97%) habían tenido alguna prueba positiva previa. La prevalencia poblacional de diagnóstico previo de anti-VHC fue del 0,80%, y la de nuevos diagnósticos, del 0,03%. Se estima que el 0,65% de la población había tenido ARN-VHC detectable y el 0,51% lo seguía teniendo en el momento del estudio. Los autores concluyen en base a sus resultados una baja prevalencia de infección por VHC

en población general. Una proporción mínima de las personas con anti-VHC permanecen sin diagnosticar (23). Los resultados de este estudio difieren de lo hallado en otro de base poblacional realizado durante 2015 y 2016 en Cantabria, Madrid y Valencia, y comunicado por Cuadrado et al. en el 42.º Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio de Enfermedades Hepáticas. En este último, la seroprevalencia frente al VHC fue del 1,2%, con cifras superiores para los nacidos entre 1945 y 1965. La prevalencia de infección activa por VHC resultó del 0,31% y el 31% de los pacientes virémicos desconocían su estado (24). Según un editorial del Dr. Berenguer en la revista de la SEIMC en junio del presente año, los estudios de Aguinaga et al. y de Cuadrado et al. Presentan diferencias importantes no solo de diseño, sino también en sus resultados, especialmente en lo que se refiere a la estimación de la fracción no diagnosticada de infección por VHC. Los resultados de estos 2 estudios servirían de fundamento para el diseño de estrategias muy diferentes para la eliminación del VHC en nuestro país. A tenor de los resultados del estudio de Aguinaga et al., el bajísimo porcentaje de infecciones no diagnosticadas justificaría la implantación de un sistema de cribado selectivo dirigido a los grupos de riesgo, pero no un sistema de cribado universal, lo que sí estaría justificado con los resultados del estudio de Cuadrado et al (22).

Con respecto al riesgo de transmisión del VHC, aunque no se ha esclarecido el tipo, volumen de dosis y el tiempo de uso de drogas no inyectadas, los datos apoyan que la conducta en el consumo de drogas no inyectadas podría asociarse a la diseminación de VHC. La mayoría de individuos que consumen drogas ilícitas frecuentemente intercambian parafernalia usada para fumar o inhalar la sustancia. Además, el VHC puede sobrevivir en superficies ambientales por encima de 16 horas y los individuos bajo la influencia de drogas ilícitas pueden perder su percepción de riesgo y emplear conductas sexuales y peligrosas que incrementan su probabilidad de exposición al VHC. Los individuos que usan tatuajes o piercings tienen siete veces más riesgo para infección por VHC que aquellos que no usan tatuajes o piercing en el cuerpo. Un metaanálisis conducido por Thome y Holmberg presenta no evidencia de un incremento del riesgo de adquirir infección por VHC cuando los tatuajes o piercing se hacen por profesionales. De manera inversa, si los tatuajes fueron realizados en un

escenario de prisiones o por amigos en lugares improvisados, estas prácticas fueron predictores de infección por VHC entre grupos de alto riesgo. Asimismo, en dicho metaanálisis la conducta sexual no mostro asociación con test VHC positivos, soportando la idea que VHC tiene un bajo riesgo de diseminación sexual. Similar a otros resultados de estudios, este estudio encontró una correlación estricta entre test VHC positivos y el intercambio de artículos de cuidado personal tales como cepillo de dientes, hojas de afeitar y otros artículos de corte personal. Estos artículos de aseo personal pueden causar micro traumas en la piel o mucosa y pueden ser contaminados con sangre de un individuo con infección por VHC, los cuales pueden ser luego transferidos a un individuo susceptible y ponerlo en riesgo para exposición viral (25).

Las estrategias de prevención integrales para el virus de la hepatitis B y el de la hepatitis C deberían incluir la garantía de seguridad de los productos sanguíneos, prácticas de inyección seguras, servicios de reducción de daños para las personas que se inyectan drogas y fomento de las relaciones sexuales sin riesgo. Se estima que menos del 10 % de las personas que padecen hepatitis víricas crónicas han tenido acceso a tratamientos antivíricos eficaces. Es posible que las personas con complicaciones a causa de una hepatitis crónica, incluidas aquellas con cirrosis y carcinoma hepatocelular en estadio terminal, no puedan acceder a la atención básica, sobre todo a los cuidados paliativos y terminales.

Los medicamentos y los medios de diagnóstico son inasequibles para la mayoría de las personas. El desarrollo de regímenes terapéuticos altamente eficaces, incluidos los medicamentos antivíricos de acción directa, ha revolucionado el tratamiento de las infecciones crónicas por el virus de la hepatitis C, y hay una larga lista de opciones prometedoras en proceso de desarrollo. Los altos precios de los nuevos medicamentos son un obstáculo importante para acceder a ellos en la mayoría de los países. El desafío consistirá en garantizar que dichos medicamentos sean asequibles y que las personas que requieran tratamiento tengan acceso a esos medicamentos sin padecer dificultades financieras. Para poder eliminar la hepatitis será fundamental reorientar los programas relativos a esta enfermedad a fin de adoptar un enfoque integral de salud pública. Para ello se requerirán servicios de salud centrados en las personas que puedan atender a los grupos de población más afectados, laboratorios que funcionen

adecuadamente para garantizar pruebas de alta calidad y el seguimiento de los tratamientos, el suministro garantizado de medicamentos y medios de diagnóstico al alcance del bolsillo, personal sanitario debidamente capacitado, suficiente financiamiento público para intervenciones y servicios esenciales, y la activa participación de las comunidades afectadas. Las violaciones de los derechos humanos, junto con una estigmatización y discriminación generalizadas, siguen dificultando el acceso a los servicios de salud de grupos de población que pueden estar marginados o cuya conducta quizá se haya criminalizado, y que corren un riesgo mayor de infección por los virus de las hepatitis, en particular, los consumidores de drogas inyectables, los hombres que tienen relaciones con hombres, los reclusos y trabajadoras sexuales.

Disponer de un conjunto de servicios de reducción de daños para los consumidores de drogas inyectables puede resultar sumamente eficaz para prevenir la adquisición y transmisión de los virus de las hepatitis A, B y C, así como del VIH y de otras infecciones transmitidas por la sangre. Tal conjunto debería formar parte de un conjunto integral de servicios para la prevención y el tratamiento de trastornos por consumo de sustancias. La OMS, la UNODC y el ONUSIDA han definido un conjunto de intervenciones y servicios que deberían incluirse en un conjunto integral para los consumidores de drogas inyectables. En el conjunto se incluyen los cinco ámbitos de intervención que mayores repercusiones tendrán en las epidemias de hepatitis: los programas de distribución de agujas y jeringas estériles, los tratamientos de sustitución de opioides para los consumidores de estas sustancias, la comunicación relacionada con la reducción de riesgos, la vacunación contra la hepatitis B y el tratamiento de las hepatitis crónicas.

La Estrategia de eliminación de VHC comprende metas relativas al impacto (incidencia y mortalidad) y metas relativas a la cobertura de los servicios. Para el año 2020, tres millones de personas habrán sido tratadas contra infecciones crónicas por el virus de la hepatitis C, y el número de nuevos casos de hepatitis crónicas se habrá reducido en 30% en comparación con el número de nuevos casos registrados en 2015 y con una reducción del 10% de las muertes relacionadas. Para el 2030, la incidencia de hepatitis crónicas se habrá reducido en 90%, habrá acceso universal a servicios clave de prevención y tratamiento y

se reduciría un 65% las muertes relacionadas. Además, el número de agujas y jeringas estériles proporcionadas anualmente a cada consumidor de drogas inyectables a nivel global aumentaría de 20 a finales del 2015 a 200 y 300 para el año 2020 y 2030, respectivamente. La cobertura actual de estas intervenciones es muy baja y no tiene un impacto significativo en las epidemias de hepatitis. Garantizar una cobertura suficiente de otras intervenciones orientadas a reducir los daños depende de que puedan superarse los obstáculos jurídicos y sociales.

Al igual que con otros programas de salud pública, la respuesta a las hepatitis requiere un entorno propicio de políticas, leyes y regulaciones que respalden la aplicación de políticas y programas basados en datos, promuevan y protejan los derechos humanos y el derecho a la salud, reduzcan la estigmatización y garanticen la equidad sanitaria. Cuando se aplican debidamente, las leyes y las políticas pueden reducir la vulnerabilidad y el riesgo que corren las personas de contraer hepatitis, ampliar el acceso a los servicios de salud y mejorar su alcance, calidad y eficacia, especialmente para los grupos de población más afectados. No obstante, la existencia de barreras jurídicas, institucionales y de otro tipo puede impedir que ciertos grupos de personas accedan a intervenciones eficaces y utilicen servicios sanitarios, tal como sucede con las personas que consumen drogas. Las personas con hepatitis víricas y aquellas en riesgo pueden estar expuestas a la estigmatización, discriminación y marginación social, lo que impide aún más su acceso a los servicios contra las hepatitis. Muchos de estos obstáculos pueden superarse mediante la revisión y adaptación de los modelos de prestación de servicios para que puedan satisfacer las necesidades de los grupos de población afectados. En el caso de otros obstáculos, puede ser necesario reformar o eliminar ciertas leyes, regulaciones y políticas (21).

1.6. Estrategias de Reducción del Daño

La cobertura de las intervenciones de prevención (reducción del daño) del VIH y del VHC para UDIs sigue siendo deficiente y es probable que sea insuficiente para prevenir eficazmente la transmisión del VIH y el VHC. Una revisión sistemática analizó estimaciones a nivel nacional, regional y global de la

cobertura de los PIJ, TSO, realización de pruebas de VIH, dispensación de ART y programas de preservativos para UDIs. Ellos encontraron en el año 2017 que 179 países tenían evidencia de consumo de drogas inyectables, algunos servicios de NSP estaban disponibles en 93 países, y había 86 países con evidencia de implementación de TSO. Los datos para estimar la cobertura de NSP fueron disponibles para 57 países, y para 60 países para estimar la cobertura de TSO. La cobertura varió ampliamente entre países, pero con frecuencia fue bajo de acuerdo con los indicadores de la OMS (<100 jeringas con agujas distribuidas por UDI por año; <20 receptores de TSO por UDI por año). Los datos sobre la prueba del VIH fueron más escasos que para PIJ y OST, y muy pocos datos fueron disponibles para estimar el acceso al tratamiento ART entre los UDIs que viven con el VIH. A nivel mundial, estimamos que hay 33 (intervalo de 21 a 50) jeringas y agujas distribuidas vía PIJ por UDI anualmente, y 16 (10 a 24) receptores de OST por 100 UDIs. Menos del 1% de UDIs viven en países con alta cobertura de PIJ y TSO (> 200 jeringas con aguja distribuidos por cada UDI y más de 40 receptores de TSO por 100 UDIs). La ampliación de las intervenciones para UDIs sigue siendo un factor crucial prioridad para detener las epidemias de VIH y VHC (26).

El riesgo de adquirir VIH puede variar de acuerdo a múltiples conductas sexuales y relacionadas a prácticas de inyección no segura entre los UDIs; así como a diversos factores externos sociodemográficos. En un análisis de una encuesta tipo cuestionario (cara a cara) a 9652 UDIs (excluyendo aquellos con diagnóstico de infección VIH) en 20 estados en Estados Unidos en el año 2009, encontraron que gran porcentaje de personas quienes reportaban alguna inyección de drogas en los últimos 12 meses mantienen conductas de riesgo de inyección, tal como intercambio receptivo de jeringas (35%), intercambio receptivo de material de parafernalia (58%) e intercambio receptivo de jeringas (35%). Por otro lado, la mayoría consumía heroína (90%), heroína y cocaína combinada (58%) y cocaína o crack (50%). (27). La presencia de síntomas de ITS en los últimos 12 meses ha sido también asociada a infección por VIH en un estudio realizado en cinco ciudades de Sudáfrica entre 450 UDIs. En ese estudio la mitad de ellos reportaron el uso de preservativo en la última vez que tuvieron relaciones

sexuales y además encontraron una alta frecuencia de reporte de intercambio o reúso de material de inyección (28).

En enero del 2015 un brote de infección VIH entre UDIV fue reconocido en un área rural de Indiana (Estados Unidos). En este brote, 205 personas de una comunidad de 4400 fueron diagnosticados de VIH. La investigación filogenética en la región de la polimerasa del virus estableció una red de transmisión a través del uso de drogas inyectadas en UDIs que residían en la región y que sugiere que la transmisión inicio en el 2011 con un crecimiento explosivo a mediados del 2014 (29). La mayoría de esos pacientes (87.8%) reportaron haberse inyectado oxymorphone (opioide de prescripción médica y de liberación prolongada) y 92,3% eran coinfectados con VHC. La transmisión intravenosa fue la responsable de la introducción y rápida transmisión del VIH. En respuesta a este brote, se declaró un estado de emergencia de salud pública en esta región y en marzo del año 2015 un programa de servicio de jeringas fue establecido por primera vez en Indiana (30). Otro estudio muestra los clústeres de transmisión de VIH, a través de un estudio filogenético del VIH realizado en trece países de Europa del Este y que incluían Armenia, Azerbaijan, Belarus, Estonia, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Latvia, Lithuania, Moldova, Russia, Ukraine y Uzbekistan; y demostró que los clústeres de aquellos países se entrecruzaron, indicando un posible rol de transmigración en la transmisión del VIH. El uso de drogas inyectadas fue el modo más frecuente de transmisión, además del hallazgo que los clústeres de UDIs y la transmisión heterosexual fueron entrecruzados, indicando puentes de infección VIH a través de estas poblaciones. Los autores señalan la importancia de que las estrategias de reducción del daño deberían abarcar poblaciones migrantes fronterizas, UDIs y transmisión heterosexual.(31).

El uso de anfetaminas ha incrementado en los últimos años en los Estados Unidos y la prevalencia de VIH entre los HSH inyectores de metanfetamina en la última década permanece alta mientras que la prevalencia de VIH en UDIV no HSH es estable y baja. Sin embargo, un estudio reciente realizado en Washington demuestra que se ha incrementado el uso de metanfetamina tanto entre los inyectores de metanfetamina HSH como no HSH. En dicho estudio, la proporción de UDIs no HSH que reporta alguna reciente inyección de

metanfetamina incrementó significativamente de 20% en el 2009 a 65% en el 2017; y este incremento fue atribuible a inyección de metanfetamina en combinación con heroína (“goofballs”). Aquellos UDIs no HSH que se inyectan “goofballs” fueron más probables de ser más jóvenes, sin hogar o con hogar inestable. Para evaluarlo, se realizó una revisión sistemática y un metaanálisis con diversos estudios realizados en UDIs en diferentes escenarios. De 5779 estudios, 15 fueron incluidos. En los resultados se evidencia que los inyectores de cocaína fueron 3,6 veces (IC 95% 2,8- 4,7) que los no inyectores y 3 veces más alto (IC 95%: 2,2- 4,1) para los inyectores de drogas estimulantes tipo anfetaminas. Los inyectores de heroína tuvieron un riesgo relativo de 2,8 (IC95:1,7–4,7) de adquirir VIH y fue 3,5 (IC 95%: 2,3- 5,2) para los inyectores de heroína sin considerar Asia y Europa. Las conductas de riesgo sexual más altas fueron reportadas en las cohortes de participantes quienes se inyectan drogas estimulantes tipo anfetaminas (32). Sin embargo, un estudio realizado entre 591 UDIs de Kohtla-Järve y 811 UDIs de St. Petersburg entre el 2012 y 2013 demostró en un análisis de regresión que las drogas tipo estimulantes incluidas las anfetaminas fue negativamente asociadas con status VIH positivo en Kohtla-Järve (OR ajustado = 0,6; IC 95%: 0,5-0,8) y en St. Petersburg (OR ajustado = IC 95%: 0,1-0,7). Además la inyección de drogas estimulantes incluidas las anfetaminas fueron negativamente asociadas a status VHC positivo (OR ajustado = 0,5; IC 95%: 0,3-0,6), a menor riesgo de inyección no segura y a menos probabilidad ser pagado por sexo, en comparación a los que se inyectan opioides o derivados de opioides (33). Por tanto, el riesgo de adquirir VIH no es igual en todas las regiones y varía de acuerdo a la ubicación geográfica donde se realiza el estudio.

Un estudio realizado en Vancouver (Canadá) comenta la vulnerabilidad y daños específicos de género en el caso de la mujer, mostrando incremento del riesgo de VIH; en especial en aquellas mujeres menores de 30 años que consumen drogas y que han experimentado abuso sexual (70% de las encuestadas) (34). Diferencias raciales en la prevalencia de VIH en mujeres también existen. Un estudio realizado en mujeres negras en la ciudad de Nueva York encontró una prevalencia de VIH de 9,8% e identificó factores asociados a un nuevo diagnóstico de VIH; tal como, haber usado alguna vez drogas inyectadas, el

trabajo sexual, la edad mayor de 40 años y uso de cocaína con su última pareja sexual (35).

En otro estudio realizado en New York en mujeres adictas a drogas, hallaron que las mujeres que sufren violencia o victimización física son más probable de adquirir una pareja con comportamiento sexual de alto riesgo de infección VIH o una pareja con diagnóstico de VIH (36).

En una reciente revisión, se comenta la vulnerabilidad de las mujeres quienes se inyectan drogas, debido al riesgo asociado a la inyección no segura, a las prácticas de sexo no protegido y al trabajo sexual. Lo que comenta el autor es que usualmente las UDIs mujeres consiguen la droga para su propio consumo y para el de su pareja a través del trabajo sexual supervisado por sus parejas y, además, ellos posteriormente le ayudan a la inyección. Por tal motivo los servicios de reducción del daño deberían incluir mensajes de sexo seguro, lugares de supervisión de inyección segura, empoderamiento de la mujer con libre autonomía de la elección de sus clientes, servicios de salud reproductiva, soporte emocional, acceso a antirretrovirales e incluso PreP. (37)

Otros estudios también demuestran un nivel de riesgo muy alto y una vulnerabilidad a la transmisión de VIH en mujeres quienes se inyectan drogas y realizan trabajo sexual (38) (39). Un reciente estudio realizado en tres ciudades de Rusia entre mujeres trabajadoras sexuales (TS) demostró que aquellas mujeres TS quienes se inyectan drogas activamente fueron dos a tres veces más frecuentes de practicar sexo no protegido, sufrir violencia por el cliente y extorsión policial comparado a las mujeres UDIs que ejercen un TS y que usan drogas por vía fumada. Además observaron que las mujeres UDI TS quienes detienen el consumo de drogas tienen un perfil de riesgo VIH muy cercanos a mujeres trabajadoras sexuales quienes nunca se han usado drogas (40). Interesantemente, un trabajo canadiense realizado entre el año 1996 y 2012 en mujeres UDIs evaluó el trabajo sexual como factor de riesgo para VIH. En los resultados los autores encontraron que de una muestra de 1647 mujeres UDIs, el 31% reportaba trabajo sexual; la incidencia de VIH fue mayor en mujeres UDIs quienes realizaron trabajo sexual versus las mujeres UDIs que no reportaron trabajo sexual (12 vs. 7%, $P=0,001$). Sin embargo, en el análisis multivariado el trabajo sexual no fue asociado con infección VIH (HR ajustado: 0,74; IC 95%:

0,45-1,20), siendo al parecer la inyección de cocaína la que acontece para el elevado riesgo de VIH entre mujeres UDIs trabajadoras sexuales. Estos datos sugieren según los autores que más que los riesgos sexuales, los patrones de uso de drogas y los factores ambientales y conductuales asociados al consumo de drogas son responsables de la mayor incidencia de VIH en mujeres UDIs que ejercen trabajo sexual (41).

En un estudio realizado en Malasia a mujeres adictas a drogas, los autores reportaron un 20% de prevalencia de VIH, pero solo dos tercios de ellas estaban en tratamiento antirretroviral. El screening VIH subóptimo y la carencia de monitoreo estuvo asociado al consume de drogas por vía intravenosa. Además ellos hallaron considerables comorbilidades médicas y sociales , violencia interpersonal y enfermedad psiquiátrica (42). En otro artículo realizado en Vietnam los investigadores encontraron que las mujeres (en comparación de los varones) fueron más probables de sufrir estigma relacionado a género debido al uso de drogas y además de acudir con menos frecuencia a servicios de prevención de riesgos, en comparación de los hombres UDIs (43). Además un estudio en Moldova demostró que las mujeres trabajadoras sexuales quienes usan drogas fueron más probables de haberse infectado con VHC previamente (44). De manera inversa, recientemente un estudio demostró la mayor asociación de VHC y uso de drogas inyectadas en mujeres quienes se inyectan drogas. En ese estudio la prevalencia de VHC fue 89,8% entre la mujeres quienes se inyectan drogas y 14,8% entre la mujeres que no usan drogas inyectadas (RR ajustado = 6,05; 95%CI = 4,05, 9,04), además las mujeres UDIs fueron más probables de usar fármacos tipo sedantes, barbitúricos y tranquilizantes no prescritas por un médico (RR ajustado = 17,45; 95% IC = 8,01, 38,01) y usar alcohol o drogas antes del sexo (RR ajustado = 1,67; 95% IC = 1,40; 2,00). Llamativamente menos de la quinta parte de ellas tenían acceso a servicio de educación, consejería y diagnóstico de VIH o a programas de reducción del daño. Ellos también hallaron que el riesgo de adquirir VIH fue mayor en la mujeres UDIs (RR ajustado = 3,03; 95% IC = 1,78, 5,18) en relación a las mujeres no UDIs (45). En Ucrania, un país con alta prevalencia de VIH en sus trabajadoras sexuales mujeres (5,6%), un estudio reciente encontró que aquellas que usaban drogas inyectadas, aquellas con menores ingresos

económicas o aquellas de mayor edad tienen más probabilidad de estar infectadas por VIH (46).

La prevalencia de VIH y VHC también es alta en mujeres usuarias de drogas que se encuentran en Centros Penitenciarios; tal como lo demuestra un estudio realizado en un penal de mujeres en Portugal, en donde encontraron una prevalencia de 10% y 11% respectivamente. Períodos de encarcelación más largos fueron asociados con relativa más prevalencia de VHC y la edad más tardía de inicio de la relación sexual fue asociada a menor frecuencia de seropositividad al VIH. La prevalencia VIH fue más alta en aquellas que reportaron alguna vez el uso de drogas inyectadas (44% frente a 6% quienes nunca usaron drogas inyectadas); de manera similar sucede con el VHC, cuya frecuencia de VHC fue 69% en aquellos que reportaron uso de drogas inyectadas y 4% frente a aquellas que nunca usaron la vía inyectada. Además, ambas prevalencias fueron más altas en aquellas mujeres que reportaron mayor número de inyecciones (47).

Existe también una gran disparidad entre los UDIs de acuerdo a la composición racial. En los últimos años en Estados Unidos (previo al año 2015), de acuerdo a datos del Sistema de Vigilancia Nacional de VIH en 22 ciudades de los Estados Unidos entre el 2008 y 2014 la incidencia de VIH tanto de los nuevos inyectores (menor de cinco años del inicio de la primera inyección de drogas) como de los demás UDIs declino en áreas urbanas como no urbanas. Sin embargo, entre el 2005 y 2015 la composición racial de los nuevos inyectores cambio. El porcentaje de hombres negros disminuyo de 39% a 19% y el porcentaje de hombres blanco incremento de 38% a 54%, mientras que el porcentaje de hombres hispanos permaneció estable. Actualmente, los UDIs negros son responsables de menos del 20% de los nuevos diagnósticos de VIH en UDIs. Además, los autores observaron que las prácticas de inyección no segura disminuyeron un 34% en los hombres negros y 12% en los hombres hispanos, pero permaneció estable en los hombres blancos. Los hallazgos indican una disparidad racial y en las conductas de riesgo de VIH entre los UDIs, que podría ser responsable de la tendencia a la disminución de los nuevos diagnósticos de VIH entre los nuevos inyectores negros en comparación de los UDIs blancos (48).

Los datos de prevalencia e incidencia de VIH en UDIs tienen grandes variaciones de acuerdo a la ubicación geográfica. Un estudio realizado en el área de Dakar (Senegal), encontró que la prevalencia de VIH, VHC y VHB en usuarios de drogas fue 5,2%, 23,3% y 7,9% respectivamente; mientras que la prevalencia de VIH en UDIs fue 9,4% y 38,9% en VHC. Aparte del uso de drogas inyectadas como factor de riesgo para VIH y VHC, el incremento de la edad y el sexo femenino fueron factores de riesgo adicionales para VIH (49). Las prácticas de inyección no segura incrementan significativamente el riesgo de VHC y VIH. Un estudio realizado en San Diego (California) entre 494 UDIs, encontró altos porcentajes de intercambio de jeringas y agujas (46,9%) y aun más de intercambio de material de parafernalia en los últimos tres meses (68,8%). Las prácticas de inyección no segura fueron asociadas a inyectarse con amigos o con la pareja sexual, inyectarse heroína y de servir como forma de tener nuevos amigos inyectores. Ellos percibieron alta susceptibilidad al VIH e identificaron que la principal barrera para prevenir la infección VIH era la no disponibilidad de programas de intercambio de jeringas y agujas (50). Dentro de África, Kenya es uno de los primeros países en implementar programas de reducción del daño para los UDIs, en un estudio de incidencia de VIH entre UDIs en dos ciudades de Kenya en el año 2012 se encontró una densidad de incidencia de VIH entre nuevos inyectores de 2,5 por 100 PA in Nairobi y 1,6/100 casos por 100 PA in the Coast. Además, encontraron que el reporte de intercambio receptivo de jeringas y agujas en la última inyección fue 23% (17).

Una cohorte de seguimiento prospectivo de jóvenes de la calle (14- 25 años) en Montreal (Canadá) con estado serológico negativo al VIH al momento de la inclusión fueron seguidos entre 1995 y el año 2000 para evaluar la densidad de incidencia VIH y los factores asociados. Ellos encontraron que, entre los 863 jóvenes seleccionados, el 42% se había inyectado drogas al menos una vez al momento de su enrolamiento y 25% había alguna vez recibido dinero por mantener relaciones sexuales. La densidad de incidencia en este grupo fue 0.69 por 100 personas-años; y se identificó en el análisis multivariante al uso de drogas inyectadas como único factor asociado a seroconversión VIH (51).

La seroincidencia de VIH difiere por regiones dentro de un mismo país, por ejemplo, en Yunnan (China), 2131 UDIs seronegativos que asisten a un

programa de metadona fueron seguidos por un periodo de 4615,8 PA. Durante ese periodo, se identificaron 22 nuevas seroconversiones VIH, haciendo una densidad de incidencia de 0,48 casos por 100 PA. La incidencia de VIH fue más alta entre los desempleados, aquellos que nunca habían estado casados, aquellos que auto reportan uso de drogas inyectadas y en quienes tenían anticuerpos VHC positivo de entrada al programa de metadona. Ningún UDI cuyo test de orina para morfina diera negativo persistentemente, seroconvirtió al VIH en el seguimiento. Después de ajustar por variables confusoras en el análisis de regresión de Cox, los participantes no UDIs al momento del ingreso al programa de metadona, fueron menos probables de seroconvertir a VIH durante el seguimiento, en comparación a los UDIs (HR = 0,29, IC 95%: 0,11 – 0,76) (52).

Un reciente estudio en Canadá publicó los resultados de una cohorte de 1639 pacientes seguidos durante una mediana de 75,5 (RIQ 33,4- 115,3) meses. En ese periodo, hubo 138 casos de seroconversión VIH, resultando en una densidad de incidencia de 1,2 casos por 100 personas año (PA) (53). Otro estudio en Canadá (Quebec y Ottawa) halló incidencias similares de VIH (1,4 casos por 100 PA) y aún con tasas de incidencia VIH mayores en aquellos que reportaron trabajo sexual previo o actual (2,6 casos por 100 PA). Las tasas de incidencia de VIH en UDIs que han realizado trabajo sexual es muy similar a aquellos que reportaron uso de algún tipo de material de inyección usado por otra persona (2,8 casos por 100 PA) (54).

En un estudio realizado en el Norte y Este de Francia con 230 participantes, y que evaluó la incidencia de VIH y VIHc entre UDIs, encontraron que la incidencia de VIH fue nula al año de seguimiento; mientras que la densidad e incidencia de VHC fue 9/100 personas-año; además hallaron que el intercambio de jeringas y material de inyección fueron los únicos factores asociados a seroconversión (55). Las tasas más bajas de incidencias de VIH han sido reportadas en un estudio realizado en Australia. Los autores de un estudio transversal entre UDIs en Australia, han estimado una densidad de incidencia de 0,11 casos por 100 PA en casi dos décadas (1995- 2012). Según los autores, los hallazgos demuestran que la prevención de VIH entre UDIs es posible y que el mantenimiento e implementación de programas de reducción del daño puede contribuir al control de la epidemia de VIH en esta población (56).

En España, un estudio realizado entre 137 usuarios de drogas activos en el consumo de drogas en el último año entre el 2001 y el 2003, y que fueron seguidos hasta el 2006, demostró una tasa de seroconversión de VHC de 39,8/100 personas año, y excluyendo a los que usan drogas que no son inyectores ascendió a 52,9/100 personas año. La inyección de drogas al menos semanalmente y tener más de dos parejas sexuales fueron predictores independientes de seroconversión VHC en esa cohorte (57). En un estudio realizado en Cataluña (España) en UDIs “nuevos inyectores” (menos de cinco años desde el inicio del consumo por vía intravenosa) se encontró una incidencia de 8,7 and 25,1 /100 personas- año para adquirir infección por VIH y VHC, respectivamente. Los usuarios de drogas quienes se inyectan menos de 5 años constituyen un grupo con altas prevalencias de VIH y VHC. En dicho estudio se comparó también la prevalencia de VIH y VHC en nuevos inyectores e inyectores de largo tiempo (más de 5 años desde la primera inyección de drogas intravenosas) que acuden a Centros de reducción del daño entre 2010 y 2011. Ellos encontraron que 21,4% de los UDIs eran nuevos inyectores. En los análisis de regresión, los nuevos inyectores eran más jóvenes (mediana de edad = 31,6 vs. 37,8) y más probables de ser inmigrantes (59,0% vs. 33,4%) que los inyectores de más de 5 años. La prevalencia de VIH fue 20,6% y 59,4% entre los nuevos inyectores. Los factores asociados a infección por VIH en los nuevos inyectores fueron ITS previa y hogar inestable, mientras que la inyección diaria de drogas y las prácticas de “front/backloading” fueron asociadas a infección por VHC (58).

En un estudio para detectar infecciones agudas al VIH en UDIs en San Petersburgo (Rusia), 100 participantes seronegativos fueron seguidos hasta por 12 meses con intervalos mensuales de “testing” y “couselling”. La densidad de incidencia de VIH encontrada fue 9,3 casos por 100 personas/año (59). En otro estudio que evalúa la incidencia actual de VIH en UDIs, la densidad de incidencia en inyectores de heroína en Vietnam fue medida en una cohorte de seguimiento. Los autores encontraron que entre los 603 UDIs quienes se inyectaban heroína la prevalencia VIH fue 25%, la cual había disminuido de acuerdo a reportes previos del año 2006, que la situaban en 68%. La prevalencia global de VHC fue 67%. Además, encontraron que la densidad de incidencia del VIH en los UDIs

no HSH fue 1,2 casos por 100 PA (IC 95%: 0,24; 3,4). Sin embargo, los autores describen además de manera alarmante que la gran mayoría (67%) de UDIs con diagnóstico de VIH no estaban en tratamiento antirretroviral y eso es una brecha sustancial para los objetivos de poner fin a la epidemia del VIH en esta población (60).

La prevalencia de VIH permanece alta en personas sin hogar y es alrededor del 9 al 11%. Un estudio en personas sin hogar en San Francisco (Estados Unidos) estimó la incidencia de VIH y los factores asociados a seroconversión en un periodo de 10 años. La tasa de incidencia de VIH global fue 0,30% por persona-año y entre los HSH fue 1,22% por persona-año, y 0,52% por persona-año entre aquellos que alguna vez usaron drogas inyectadas. Además, la incidencia de VIH entre menores 30 años fue 1,67% por persona-año (61). Por otro lado, las diferencias en la conducta sexual y el uso de determinadas drogas pueden explicar las disparidades existentes entre UDIs. Un estudio realizado en San Francisco comparó la prevalencia de infección VIH entre hombres heterosexuales (3,7%), HSH (24%) y mujeres quienes se inyectan drogas (13%). Además, ellos hallaron que los hombres heterosexuales se inyectan principalmente heroína, mientras que los HSH se inyectan principalmente metanfetamina, además fueron más probables de recibir regalos o dinero a cambio de sexo y de mantener sexo no protegido (62). Además, altas seroprevalencias de VIH han sido reportadas entre personas sin hogar con enfermedad mental; y la asociación con uso de drogas inyectadas es alta en este colectivo. Un estudio realizado en Nueva York encontró que un 23% de varones con vivienda inestable con alguna enfermedad mental se habían inyectado drogas alguna vez en su vida; y de ellos, la gran mayoría (66%) tenían prácticas de inyección no segura y reutilizaban jeringas y agujas; además de que solo 2% acudía a un PIJ. En la misma encuesta ellos reportaron en los seis meses previos, sexo no protegido con una mujer (49%) o con un hombre (10%) (63).

El tiempo de uso de drogas inyectadas es un factor que ha sido asociado a seroconversión VIH. En ese sentido, un estudio que incluyó a 1639 UDIs seronegativos al VIH y reclutados de una cohorte de seguimiento (VIDUS) encontró que después de 5 años de seguimiento la incidencia acumulada de seroconversión VIH fue 8,27% (IC 95%: 6,9%- 9,8%). Estratificada por reporte

de menos de 13 años de historia de inyección al inicio del estudio, la densidad acumulada fue 10,1% (IC95% 8,08-12,66%) mientras que en aquellos con más de 13 años de historia de inyección fue 6,6% (IC95% 5,09%- 8,64%). A los 10 años de seguimiento, la densidad acumulada de seroconversión al VIH fue 10,4% (IC 95%: 8,4%-11,9%) y estratificada por reporte de inicio de inyección de menos de 13 años fue 11,8% (IC 95% 9,54%–14,76%) mientras que con una historia de más de 13 años fue 8,47 (IC 95% 6,44%-11,9%). En el análisis multivariado, el reporte de historia de inyección de más de 13 años fue independientemente y negativamente asociado con tiempo a seroconversión al VIH (HR ajustado: 0,82; IC95%: 0,69–0,97) (64).

Otros factores asociados a adquirir el VHC investigados a través de un estudio transversal realizado en 16 países europeos (que incluyó España) fueron: sexo masculino, más tiempo en el consumo de drogas, reporte previo de Tuberculosis, VIH, VHB o alguna ITS. Asimismo, otros factores asociados a auto reporte de infección VIH fueron haberse inyectado drogas en prisión, pocos años de escolarización, estado civil divorciado, desempleado y reportes previos de TBC, ITS o VIH (65). En otro estudio realizado en Irán, donde la prevalencia de VIH en UDIs es 15,2%, el diagnóstico de VHC fue asociado en un análisis multivariante a mayor edad y a prácticas de inyección no segura; y por otro lado fueron factores protectores un nivel educativo alto y un trabajo permanente (66). Contrariamente, un estudio reciente en 1869 UDIs encontró que las mujeres quienes se inyectan drogas tienen mayor riesgo de adquisición de VHC que los hombres, independientemente de sus conductas de riesgos y las características demográficas. Los autores sugieren a partir de este trabajo que múltiples factores incluyendo biológicos (hormonales), network social y diferentes accesos a los servicios de prevención pueden contribuir al incremento de la susceptibilidad al VHC en mujeres quienes se inyectan drogas (67).

1.7. Reducción del daño en UDVP

La OMS apoya enérgicamente la reducción de daños como una estrategia basada en la evidencia para la prevención, tratamiento y atención de las personas que se inyectan drogas, y ha establecido un conjunto integral de medidas que abarca lo siguiente: programas de distribución de agujas y

jeringuillas; tratamiento de la drogodependencia, en particular mediante la terapia de sustitución con opiáceos; asesoramiento y pruebas del VIH; tratamiento y atención del VIH; información, educación y asesoramiento de reducción del riesgo; distribución de preservativos y tratamiento de las ITS; tratamiento de la tuberculosis y de las hepatitis virales (11). Los programas de reducción de daños abarcan el conjunto de acciones, individuales o colectivas, que se desarrollan en el ámbito sanitario y social, dirigidas a minimizar los efectos negativos relacionados con el consumo de drogas. Además, tiene como actividad el fomento de las derivaciones de esta población a los recursos de la red asistencial de drogodependencias para realizar un tratamiento de deshabituación.

Las Unidades de reducción del daño en la Comunidad de Madrid ofrecen un programa de intercambio de jeringas y agujas (PIJ) y un programa de tratamiento sustitutivo con metadona (TSO). Asimismo, se entregan otros materiales utilizados para la preparación de la droga previa al consumo (parafernalia) y que incluyen: papel de aluminio (se contabilizan el número de trozos de papel aluminio entregados), bolsitas de ácido, cazuelitas para realizar la mezcla, contenedores para residuos biosanitarios, preservativos y lubricantes. Además de ello se hacen otro tipo de intervenciones: asesoramiento, información y orientación; acompañamientos; intervenciones sanitarias; intervenciones educativas e intervenciones sociales (100).

Este paquete de servicios de prevención de reducción del daño es esencialmente el mismo que el paquete de prevención, tratamiento y cuidados de VIH para UDIs. La implementación de estos servicios de reducción del daño esenciales (PIJ y TSO) deberían facilitar y aumentar el acceso a servicios VIH específicos, tales como test de VIH, consejos para reducción de riesgos de infección, terapia antirretroviral y mejora de la adherencia al tratamiento. Las intervenciones de reducción del daño para usuarios de drogas no inyectadas son también importantes. Ellas deberían incluir tratamiento de la dependencia a drogas y provisión de parafernalia para el uso de drogas no inyectadas de acuerdo al contexto local y al patrón de uso de drogas. Además, se brindan servicios de prevención y tratamiento de ITS, programa de entrega de preservativos para ellos y sus parejas sexuales, educación e información dirigida a prevención de

infecciones transmitidas por sangre y otras, vacunas, diagnóstico y tratamiento de hepatitis virales, prevención, diagnóstico y tratamiento de tuberculosis. El enfoque “outreach” no está incluido como una intervención en el paquete de reducción del daño según OMS, pero es un método efectivo para llegar a personas con dificultades para alcanzar los servicios principales y constituyen una barrera para sus objetivos. Outreach es además un punto de acceso muy adecuado para referir a servicios de TSO y ART. Para Henci, outreach es un componente esencial de todos los programas relacionados al VIH. En los últimos años una nueva recomendación incluida dentro del paquete de servicios de las Unidades de reducción del daño son la distribución de naloxona (12).

Por tanto, los programas de intercambio de jeringas y agujas (PIJ) pueden variar de acuerdo a si funcionan como centros estables o basados en modelos “Outreach” (basados en la calle). En ese sentido, en Irán se realizó un auto cuestionario a usuarios de ambos tipos de servicios y a UDIs que no usaba ambas PIJ, con la finalidad de conocer la fuente principal de adquisición de equipos de inyección y conocer las conductas de riesgo de inyección. De un total de 455 UDIs, el 76% usaba algún tipo de programa de intercambio de jeringas y agujas (PIJ), y ambos tipos de PIJ disminuyeron la proporción de UDIs que intercambiaban material de inyección y reusaban jeringas y agujas, además de incrementar la frecuencia de testing VIH, en comparación a aquellos que no acudieron a dichos programas. Adicionalmente, los programas de intercambio de jeringas y agujas “outreach” disminuyeron más significativamente el porcentaje de UDIs que reportan intercambio de material de inyección con otros usuarios (68).

Otro aspecto a considerar es la reducción de los daños relacionados con sustancias inyectadas para “consolidación de género”. Distintas drogas inyectadas son usadas por las personas trans para afirmar su género. De manera similar, los adolescentes que se inyectan drogas enfrentan riesgos y barreras a los servicios adicionales debido a múltiples factores legales, ambientales y del desarrollo. Los adolescentes y los jóvenes inyectores tienen menos conocimientos de prácticas de inyección segura y en algunos países tienen restricciones o requieren consentimiento de los padres para acceder a los

programas; por lo que ellos pueden requerir estrategias específicas y más creativas para promover la captación a los servicios de reducción del daño(69).

Los programas de jeringas y agujas reducen la transmisión de VIH entre UDIs drásticamente y de manera costo efectiva. Además, pueden reducir la transmisión de otros virus transmitidos por sangre tales como VHB y VHC. Asimismo, los PIJ pueden servir como un importante punto de entrada a otros servicios, tales como TSO, tratamientos de la drogodependencia y tratamiento de VIH, TBC y hepatitis virales. Varios modelos de PIJ pueden ser empleados, incluyendo la distribución en lugares fijos como farmacias, máquinas de dispensación libre o de venta y servicios móviles “outreach”. Adicionalmente, debido a la alta tasa de ingresos a prisiones de los UDIs, el acceso al equipo de inyección estéril y a los PIJ son componentes importantes de los servicios de salud sanitarios en prisiones(68). Todas estas medidas fortalecen la prevención e inyección segura entre UDIs y contrariamente a lo pensado, los PIJ no fomentan el uso de drogas y no hay evidencias de consecuencias negativas no intencionadas de los PIJ en población joven.

En un estudio, las UDIs que estaban incluidos en un programa de consejería, testing frecuente, cuidados relacionados a la adicción e intercambio de jeringas y agujas fueron más probables que aquellos no incluidos en el programa a hacerse el test de VIH. Además, entre aquellos entre el rango de edad de 25-34 años, aquellos que se inyectan frecuentemente y aquellos que se inyectan por más de 36 meses fueron más probables de hacerse el test de VIH. (70). Otro estudio demuestra que implementar test orales de VIH y VHC en programas de reducción del daño puede incrementar la detección de estas infecciones en poblaciones de alto riesgo de infección tal como los UDIs, y que no son vistos en las redes de salud convencional. En este estudio realizado en 13 programas móviles de reducción del daño, encontraron tan solo una tasa de rechazo de la prueba de 1,7% y 10,4% en los test de VHC y VIH, respectivamente; además de detectar un 20% y 2,5% de reactividad de los test de VHC y VIH, respectivamente. Por otro lado, mostraron ser muy aceptables y viables de realizar en este tipo de Unidades (71).

Un estudio transversal realizado en China examina la asociación entre la inclusión en programas de intercambio de jeringas y agujas y la adquisición de

la infección VIH entre PWID. De un total de 3494 PWID, la prevalencia de VIH no ajustada fue 13,9% entre aquellos que asistieron alguna vez a PIJ y 16,5% entre aquellos que nunca asistieron a PIJ. Después de ajustar factores confusores, los PWID que nunca asistieron a un PIJ fueron 1,67 (OR=1,67, CI=1,19-2,32, P=0,0031) veces más probables de ser VIH positivos en comparación a aquellos que alguna vez ingresaron en un PIJ ; por lo que concluyen que la participación en un PIJ fue asociado a menor riesgo de infección VIH (72).

La importancia actual de los PIJ se visualiza en el reporte de cinco nuevos casos de infección VIH (uno de ellos con muerte asociada a SIDA) entre el año 2014 y el primer trimestre del 2016, en usuarios de drogas inyectadas no HSH en Hungría. Los autores reportan que previamente al año 2014 (coincidente el año en que se produce el cierre de dos de los más grandes PIJ en Hungría) no existieron reportes de casos de VIH. Además ellos notan que la prevalencia de VHC entre UDIs incremento de 29% a 49% en Hungría y de 31% a 61% en Budapest durante ese tiempo (73).

Los tratamientos sustitutivos de opiáceos (TSO) son intervenciones que efectivamente pueden reducir el consumo de drogas ilícitas y por tanto la frecuencia de inyección, así como mejorar la salud y el funcionamiento social. Para las personas dependientes a los opiáceos, los TSO (a veces denominados tratamiento asistido medicamente) son altamente efectivos en reducir las conductas de inyección que ponen en riesgo a adquirir VIH. Los TSO pueden reducir el uso de opiáceos y mejorar la retención en el tratamiento de VIH. El acceso y la adherencia a los TSO pueden mejorar los resultados de salud, reducir las sobredosis y por ende la mortalidad, reducir la actividad criminal, resultando en mejores resultados psicológicos y disminución de riesgos en mujeres gestantes que usan drogas y en sus hijos. Metadona y buprenorfina son los dos más comunes agonistas opiáceos usados. Metadona es un TSO sintético altamente efectivo en reducir las conductas de inyección y que ponen a los UDIs dependientes de opiáceos en riesgo de adquirir el VIH. Además, reduce los síntomas de abstinencia y los efectos eufóricos cuando los opiáceos son usados. Metadona es tomada oralmente y de manera diaria. Buprenorfina es un agonista parcial y es efectivo en la dependencia a los opiáceos, es tomada mayormente

de forma sublingual (8 a 24 mg/día). Los TSO deberían ser implementados en ambientes de soporte e interrelación con otros servicios relacionados para facilitar tratamientos coordinados de salud mental, cuidados sanitarios y psicológicos. Otra característica es que deberían ser accesibles a todas las personas con dependencia a la heroína sin excepción y libres de pago o cubierto por algún seguro público de salud; además no debería ser obligatorio y firmar un consentimiento informado antes el inicio del tratamiento es la regla. Para maximizar la seguridad y efectividad de los TSO, las políticas y regulaciones deberían fomentar estructuras dosis flexibles sin restricción de niveles de dosis o duración del tratamiento. La dosis de mantenimiento de metadona usual es 60-120 mg por día y la dosis de mantenimiento de buprenorfina es al menos de 8 mg por día. TSO es más efectivo como tratamiento de mantenimiento por largos periodos de tiempo (tratamiento de años puede ser necesario). La desintoxicación o la abstinencia a opioides (más que el tratamiento de mantenimiento) resulta en pobres resultados a largo tiempo. Sin embargo, los pacientes deberían ser ayudados a suspender el TSO si ellos lo desean libremente. Un soporte psicológico debería ser disponible para todas las personas dependientes a los opioides en asociación al tratamiento farmacológico de la dependencia a opioides. No hay necesidad de esperar abstinencia a opioides antes de empezar el TSO en estas condiciones. Los escenarios de cuidados que incluyan TSO deberían iniciar y mantener ART para usuarios de drogas con infección VIH. Los UDIs en TSO o no incluidos en ellos, deberían además tener acceso a naloxona y ser instruidos en su uso para situaciones urgentes de sospecha de sobredosis a opioides. Por lo tanto, un amplio rango de intervenciones pueden permitir reducir riesgos y prevenir la transmisión de VIH asociado a conductas sexuales o de inyección no seguras, e incrementar la captación a servicios clave para esta población (12). La importancia de los TSO en la prevención de VIH se muestra en un estudio canadiense que calculó la densidad de incidencia de VIH en UDIs incluidos o no en un programa de metadona. Ellos encontraron que la densidad de incidencia de VIH fue 0,39 casos por 100 PA entre los participantes que tomaban metadona basalmente y 1,39 casos por 100 PA entre aquellos que no estaban en programas de metadona. En el análisis bivariado y multivariado (ajustado por género, raza e inyección diaria de heroína o cocaína; la inclusión en un programa de metadona

permaneció independientemente asociada con menor probabilidad e infección VIH (HR ajustado: 0,64 [95% CI: 0,41 – 0,98]).(53).

Buprenorfina es otro de los TSO con que se cuenta en la actualidad. En ese sentido en la ciudad de Bronx, Nueva York (Estados Unidos) entre enero de 2009 y enero 2014 se analizaron las características de 390 pacientes que iniciaron el tratamiento con buprenorfina, y se confirmó que 123 tenían infección por VHC crónica. Ellos encontraron que la única variable asociada con el logro de los hitos en la cascada de cuidados del VHC fue la retención en opiáceos (buprenorfina). Los pacientes retenidos (versus no retenidos) en el tratamiento con buprenorfina eran más propensos a ser remitidos para la atención especializada del VHC (63,1% vs. 34,0%, $p < 0,01$), lograr una evaluación específica de VHC (40,8% vs. 21,3%, $p < 0,05$), ofrecérsele tratamiento contra el VHC (22,4% vs. 8,5%, $p < 0,05$), e iniciar tratamiento contra el VHC (9,2% vs. 6,4%, $p = 0,60$)(74).

La relevancia de las estrategias de reducción del daño en UDIs va más allá del PIJ y TSO, e incluye esfuerzos de prevención de VIH a través de programas educativos con educadores/trabajadores “outreach” que realizan sesiones educativas en prevención de VIH e inyección segura. En un estudio realizado en la India, la exposición continua a sesiones educativas fue asociada a disminución en las prácticas de intercambio de jeringas y agujas cuando se compararon las intervenciones con pares (sesiones educativas) con reportes de años previos; disminuyendo de 49% a 11% en aquellos que asistieron a 3 o más sesiones educativas en un mes; y con mayor disminución en el subgrupo que se inyectaba más frecuentemente (75).

El número de UDIV que asisten a PIJ se mantiene estable en muchos países y se ha incrementado en Australia con más acceso a diversas poblaciones, competencias e implicancias de salud (76). Por ejemplo, en Australia, otra estrategia dentro de los programas de reducción del daño, son las jeringas con poco espacio muerto; las cuales pueden reducir la probabilidad de actuar como reservorio de virus tales como VIH y VHC en comparación a las jeringas de 1ml estándar (77).

1.8. Efectividad e impacto de las estrategias de reducción del daño en UDVP

Las diversas estrategias de reducción del daño han sido medidas en algunos países, por ejemplo, los indicadores de riesgo VIH (no test o último test de VIH más de año), las conductas de riesgo de adquirir VIH (reporte de intercambio de jeringas y material de inyección) y la prevalencia de VIH mejoraron en un estudio realizado en Tanzania; cuando compararon una misma población de UDIs en dos momentos, uno en el 2007 y otro en el 2012. El éxito de estos indicadores fue debido según los autores, a la implementación y fortalecimiento de programas de prevención (reducción del daño) específicos para UDIs en ese país (78). Otros estudios han demostrado además que la implementación de programas de reducción del daño han reducido la incidencia de VIH cuando se ha comparado a los UDIs que no fueron incluidos dentro de estos programas (79).

En otro estudio, para evaluar el impacto de las estrategias de reducción del daño en la seroincidencia de VIH, VHB, VHC y sífilis entre UDIs al sureste de China, los autores realizaron un estudio prospectivo con dos cohortes (2002-2004 y 2006-2008) de UDIs seronegativos a VIH. La cohorte inicial fue previa a la implementación de programas de reducción del daño en esas provincias al sureste de China. Ellos encontraron que la incidencia de VIH entre los UDIs de la cohorte de seguimiento entre 2006-2008 (después de la implementación de programas de reducción del daño) disminuyó de 2,5 a 0,6 casos por 100 PA. En otro análisis también encontraron que la tasa de incidencia de VHB disminuyó de 14,2 a 8,8 casos por 100 PA. No se detectaron cambios significativos en las tasas de incidencia de VHC o sífilis después de la implementación de programas de reducción del daño (80). En un estudio similar, pero con más tiempo de seguimiento, dos cohortes de seguimiento de 2903 UDIs fueron seguidos por el "SurvUDI network" en el área este de Canadá, con la finalidad de calcular y comparar la incidencia de VIH en dos periodos de tiempo (1995-2002 vs. 2003-2009). Los autores encontraron que la densidad de incidencia de VIH disminuyó significativamente de 3,1 casos por 100 PA a 2,2 casos por 100 PA en esos periodos (81). En el caso de Europa, un estudio realizado en Tallin (Estonia), los investigadores de un estudio transversal ejecutado en diferentes tiempos (2005, 2007, 2009 y 2011) demostraron la efectividad de los programas de reducción

del daño en la seroprevalencia de VIH en UDIs. Ellos hallaron que usando cuatro intervenciones combinadas relacionadas a prevención de VIH: programa de intercambio de jeringas y agujas, antirretrovirales, screening VIH y TSO, la incidencia de VIH en esta población disminuía de 20,7 casos por 100 PA en el año 2005 a 7,5 casos por 100 PA en el año 2011 (82).

Otro estudio que demuestra la efectividad de programas de reducción del daño en UDIs fue realizado en prisiones entre el año 2004 y 2010. En ese trabajo se evaluó la densidad de incidencia de VIH y su asociación con la inclusión en programas de reducción del daño en 3851 UDIs que entraron y salieron de prisión durante ese tiempo. Los autores encontraron que la implementación de estrategias de reducción del daño que incluía clínicas de metadona y programas de intercambio de jeringas y agujas fue asociado, en el modelo de regresión logística, a menor incidencia de infección VIH (HR ajustado: 0,20 IC 95%: 0,06-0,67) y a menor carga viral VIH comunitaria. La densidad de incidencia de VIH disminuyó de 18,2% en el año 2005 a 0,3% en el año 2010 (83).

En ese mismo sentido, en Yunnan (China), un lugar con las más altas prevalencias de VIH en China, se realizó un estudio para evaluar la dinámica epidemiológica y la efectividad de las actividades de prevención de VIH en diferentes poblaciones de riesgo (UDIV, clientes varones de clínicas de ITS, mujeres gestantes, trabajadores sexuales mujeres y HSH) entre los años 2001 y 2010. Los autores encontraron los siguientes hallazgos: la prevalencia en UDIs fue entre 27,1% y 18,3%, mientras que la tasa de incidencia disminuyó significativamente de 11,68% en el 2001 a 1,73% en el 2010; la prevalencia entre los clientes varones de clínicas de ITS (de 3,62% en el 2001 a 1,73% en el 2010) como la incidencia (de 1,1% en el 2001 a 0,4% en el 2010) mostraron una tendencia decreciente; la prevalencia de VIH en trabajadoras sexuales mujeres permaneció estable (2,46% y 1,95%) entre el 2007-2010 mientras que la incidencia disminuyó significativamente (de 0,71% en el 2007 a 0,31% en el 2010); la prevalencia (de 0,44% a 0,30%) y la incidencia (0,15% y 0,08%) de VIH en mujeres gestantes permaneció estable entre el 2001 y 2010. Sin embargo, la prevalencia (11,8% y 9,72%) y la incidencia (6,01% y 8,38%) de VIH en HSH permaneció estable y aun nivel relativamente alto entre 2008 y 2010. Los hallazgos del estudio sugieren que las estrategias de prevención en poblaciones

estables como UDIs que incluyen programas de reducción del daño son clave para continuar la tendencia decreciente de la epidemia de VIH en UDIs (84).

En Hungría, por el contrario, un gran incremento en nuevas sustancias psicoactivas inyectadas coincide con una disminución en los recursos destinados a reducción del daño, además de incrementos de infecciones por VHC. Un reporte reciente informo que el número de jeringas distribuidas por UDIs descendió de 114 a 81 (entre los años 2011 y 2014) y a 28 en el año 2015. Durante ese tiempo se triplicó el número de usuarios quienes se inyectan drogas psicoactivas que asisten a programas de intercambio de jeringas (2011: 26%; 2015: 80%). Además, se duplicó la prevalencia de VHC y del número de usuarios que reportan intercambio de material de inyección en el último mes (2011-2014: 37%-74% y 20%-48%, respectivamente). De manera alarmante también reportaron que la prevalencia de VHC fue siete veces mayor (12%-76%) entre los nuevos inyectores menores de 25 años y cuatro veces mayor (13%-42%) en los nuevos inyectores (menores de 2 años). Finalmente, la frecuencia de no uso de condón en la última relación sexual fue muy prevalente (79%) entre los inyectores de nuevas sustancias psicoactivas (85).

Para evaluar los beneficios mostrados de los Programas de reducción del daño, en Estados Unidos, unos investigadores realizaron un modelo matemático de transmisión de VIH en un network dinámico de UDIs para estimar la efectividad de varios escenarios de prevención de VIH durante el tiempo de implementación de estrategias de reducción del daño. Los autores llegaron a la conclusión que en la situación actual y en el caso hipotético que para el 2020 y 2040 se reforzara y fortaleciera estrategias existentes de alto impacto de prevención en UDIs tales como: test VIH, incremento de acceso a TSO, cobertura de PIJ y ART a todos los diagnosticados (tratamiento como prevención); la eliminación de la transmisión de VIH en UDIs no se produciría. Los autores concluyen que un incremento de recursos para invertir en estrategias de prevención de VIH multimodales deberán ser requeridas para eliminar la transmisión de VIH en UDIV (86).

1.9. PreP y uso de drogas

La profilaxis pre-exposición (PrEP) es una estrategia más de prevención que ha demostrado ampliamente que con la administración de fármacos antirretrovirales a personas expuestas y no infectadas por el VIH puede reducir el riesgo de transmisión sin asociar inconvenientes significativos. Esta evidencia obliga a considerar su inclusión en un programa de prevención de la transmisión del VIH. Los que la defienden no la proponen como la única, ni siquiera la mejor, medida preventiva, sino como una herramienta adicional a las medidas en uso. La eficacia y seguridad de la PrEP se han demostrado en ensayos clínicos y se han confirmado en estudios observacionales tras la puesta en marcha de programas específicos en diferentes países. Los datos provienen de estudios llevados a cabo en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH), en parejas heterosexuales serodiscordantes, independientemente del miembro infectado, y en usuarios de drogas parenterales (UDIV). Los estudios se han realizado casi exclusivamente con la combinación de emtricitabina (FTC) y tenofovir disoproxil fumarato (TDF), administrados de forma continua o en pautas intermitentes relacionadas con el contacto de riesgo.

Los ensayos clínicos y los estudios observacionales han mostrado que la PrEP con FTC/TDF presenta grandes beneficios en cuanto a la prevención de la transmisión del VIH, con reducciones superiores al 85% en algunos estudios. La eficacia es muy dependiente de la adherencia a la pauta prescrita. Organismos internacionales y locales en diversas partes del mundo, incluidas la Organización Mundial de la Salud y sociedades científicas, han evaluado la PrEP y la han propuesto como una estrategia de prevención válida en contextos variados. Precisamente, la OMS en el año 2014 recomendó ofrecer PrEP a HSH; sin embargo, en base a posterior evidencia de la efectividad y aceptabilidad de la PrEP, la OMS ha ampliado la recomendación e incluye a todas las poblaciones en sustancial riesgo de infección VIH. Ofrecer PrEP debería ser una prioridad para poblaciones con una incidencia de VIH de 3 o más casos por 100 personas año y debería ser una herramienta de prevención adicional de un portafolio de servicios de prevención que incluyen test VIH, consejería, condones masculinos y femeninos, lubricantes, TAR para las parejas serodiscordantes, circuncisión masculina medica voluntaria e intervenciones de reducción del daño en personas adictas a drogas (87, 88).

De acuerdo a las recomendaciones actuales de GeSIDA, la PrEP debería prescribirse dentro de un plan de prevención global que incluya consejo asistido y formación. Teniendo en cuenta el coste-eficacia de la estrategia, son candidatos a recibir PrEP las personas pertenecientes a colectivos cuya incidencia de infección por el VIH sea mayor a 2 casos por 100 personas-año. El inicio de la PrEP debe conllevar una evaluación individual del riesgo de infección por el VIH. Debe ser prescrita y supervisada por un facultativo con experiencia en la infección por el VIH, en el uso de antirretrovirales y en el manejo de las ITS. El lugar de prescripción y administración de la PrEP debe adaptarse a los recursos disponibles en cada comunidad y puede incluir las consultas hospitalarias de atención a pacientes con infección por el VIH, clínicas de ITS o centros comunitarios, siempre que cumplan los requisitos exigibles para el desarrollo adecuado del programa.

La PrEP se lleva a cabo con la combinación de FTC (200 mg) y TDF (300 mg) en un único comprimido administrado de forma continua, aunque en HSH se puede administrar de modo intermitente (2 comprimidos entre 2 y 24 horas previas a la exposición, 1 comprimido a las 24 horas de la primera toma y otro, 24 horas después). Antes de iniciar la PrEP se debe realizar una evaluación médica completa y analítica general, descartar que el candidato a profilaxis esté infectado por el VIH y proporcionar información orientada a disminuir el riesgo de infección (consejo asistido). Se debe realizar un seguimiento estrecho de la PrEP (cada 3 meses) que incluya la evaluación y refuerzo de la adherencia, la exclusión de infección por VIH y otras ITS y la detección de potenciales toxicidades asociadas a la medicación. La adherencia es un factor clave en la efectividad de la PrEP y que cualquier programa de PrEP debe incluir medidas específicas destinadas a reforzar la adherencia a la medicación. En este aspecto la participación de centros comunitarios y el asesoramiento por pares juega un papel importante en el éxito de cualquier estrategia de PrEP (1000; guía PrEP España).

El Bangkok Tenofovir Study fue un ensayo clínico controlado con placebo, doble ciego y randomizado de profilaxis pre exposición para VIH conducido entre UDIV en Bangkok con la finalidad de evaluar conductas e identificar factores de riesgo de adquisición de VIH. El estado de VIH y las conductas de riesgo fueron

evaluadas cada 3 meses. Entre los participantes que reportaron uso de drogas inyectadas en el enrolamiento, el 53,2% (801 participantes) se inyectaban metanfetamina, 37,1% (559 participantes) se inyectaban midazolam y 35% (527 participantes) se inyectaban heroína. A lo largo del estudio, 50 personas se infectaron por el VIH, 17 en la rama del TDF y 33 en la rama del placebo, lo que supuso una reducción de la incidencia de infección por el VIH del 48,9% (IC95%, 9,6% a 72,2%; $p=0,01$). Un análisis de casos y controles anidado dentro de este estudio evaluó la correlación entre las concentraciones farmacológicas de TDF y su efecto protector frente al VIH. Se detectó TDF en el 39% de los 13 participantes que se infectaron y en el 67% de los controles negativos, lo que se corresponde con una reducción del riesgo de infección por el VIH del 70% (IC95%, 2,3 a 90,6) en aquellos participantes con niveles detectables de TDF. En el análisis multivariante, edad joven, intercambio de jeringas e ingresos a prisión fueron asociados con incidencia de infección VIH. La actividad sexual no fue asociada con infección VIH sugiriendo que la reducción de la incidencia VIH entre los participantes que tomaban tenofovir oral diariamente en comparación a aquellos que tomaban placebo fue debido a disminución en la transmisión parenteral (89). Basado en estos hallazgos, CDC recomienda que la PreP sea considerada como una de las varias opciones de prevención para las personas con muy alto riesgo de adquirir VIH a través del uso de drogas inyectadas (90).

El CDC en el 2014 estimó el porcentaje y número de personas (distribuidas por grupo de riesgo de transmisión) con indicaciones para PrEP de acuerdo con la guía de práctica clínica de los Servicios de Salud Pública de EU. Ellos calcularon que aproximadamente 24,7% de HSH sexualmente activos (492,000 [95% IC = 212,000–772,000]), 18,5% de UDIV (115,000 [IC = 45,000–185,000]), y 0,4% de adultos heterosexuales (624,000 [IC = 404,000–846,000]), tenían riesgo incrementado para adquirir VIH de acuerdo a las indicaciones de la PrEP.

Para incorporar la PrEP y otras intervenciones conductuales y biomédicas dentro de los cuidados sanitarios en UDIV, los proveedores de salud necesitan una estrategia de riesgo sencilla, corta, rápida y validada que permita identificar aquellos con más alto riesgo de infección VIH. Un estudio reciente realizó una evaluación de riesgo de adquirir VIH tomando datos conductuales de una cohorte de 1904 individuos hombres y mujeres no infectados por el VIH y seguidos entre

1988 y 2008 (cohorte ALIVE). Ellos inicialmente encontraron predictores de infección VIH usando regresión logística y luego sumaron sus coeficientes de regresión para crear un puntaje de riesgo de inyección compuesto del puntaje de riesgo obtenido de las siguientes cinco conductas reportadas durante los últimos seis meses: inyección de heroína, inyección de cocaína, compartir filtros, compartir agujas o visitar una galería de inyección. El área bajo la curva ROC fue 0,720, posibles puntuaciones de índice variaron de 0 a 100 y una puntuación ≥ 46 tuvo una sensibilidad del 86,2% y una especificidad del 42,5%, apropiado para una herramienta de cribado (91). Otro trabajo encontró que las personas usuarias de drogas con deterioro neurocognitivo se mostraron más a favor de usar la PrEP en base a considerarse con conductas de riesgo de infección VIH y el reporte de mayores prácticas de inyección no segura en los últimos seis meses (92).

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Existe abundante información en la literatura médica acerca de la epidemia de infección por VIH en la población usuaria de drogas desde los inicios de la pandemia en los años 80. El decline significativo del número de nuevos diagnósticos de VIH en este colectivo en la última década ha sido interrumpido por diferentes brotes de VIH en algunos países en personas usuarias de drogas por vía parenteral. Es importante, por ello, obtener información acerca de la incidencia de VIH en la era actual en población adicta a drogas en consumo activo y los factores asociados a la seroconversión del VIH. Poder establecer dentro del grupo de adictos a drogas, algunos subgrupos específicos de mayor riesgo de infección VIH es importante para mantener y reforzar medidas de prevención en este colectivo e incluso hasta la necesidad de implementar otras como la profilaxis preexposición para VIH (PrEP).

Por otro lado, el objetivo mundial de la eliminación de la hepatitis C para el 2030, enmarca la necesidad de conocer la incidencia y los factores asociados a la seroconversión de VHC en los tiempos actuales de los nuevos antivirales de acción directa especialmente en las personas adictas a drogas en consumo activo que acuden a centros de adicciones y a Unidades de reducción del daño. Conocer dicha información podría permitir replantear objetivos y elaborar planes estratégicos en función de las características y los riesgos de transmisión en este colectivo con la finalidad de disminuir la prevalencia del VHC y lograr la micro eliminación regional del VHC.

3. HIPÓTESIS

- El riesgo de adquirir enfermedades infecciosas transmitidas por sangre (VIH y/o VHC) y, por consiguiente, la incidencia de ambas enfermedades en usuarios de drogas varía de acuerdo a si los usuarios de drogas acuden a Centros de Adicciones o a Unidades de reducción del daño para tratamiento de su adicción
- La incidencia de ambas enfermedades en esta población permanece desproporcionadamente más alta en subgrupos específicos de adictos a drogas en consumo activo que acuden a las Unidades de reducción del daño.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo principal

Conocer la densidad de incidencia de infección por VIH y VHC, así como los factores asociados a la seroconversión, en adictos a drogas que acuden a cuatro Centros de Tratamiento de Adicciones de la Comunidad de Madrid.

4.2. Objetivos secundarios

Establecer perfiles sociodemográficos de usuarios de drogas que acuden a Centros de tratamiento de adicciones y aquellos que acuden a Unidades de reducción del daño.

Establecer las características sociodemográficas de los nuevos diagnósticos de VIH en adictos a drogas que acuden a los Centros de tratamiento de adicciones y a Unidades de reducción del daño.

Establecer las características sociodemográficas de los nuevos diagnósticos de VHC en adictos a drogas que acuden a los Centros de tratamiento de adicciones y a Unidades de reducción del daño.

Conocer la frecuencia de usuarios de drogas con hepatitis C crónica que no han sido tratados con antivirales de acción directa tanto en Centros de adicciones como en Unidades de reducción del daño.

Conocer los factores asociados a haber recibido tratamiento con AAD por hepatitis C crónica en usuarios de drogas que acuden tanto a Centros de Adicciones como a Unidades de reducción del daño.

Conocer la prevalencia de VHC en usuarios de drogas VIH negativos que son atendidos en Centros de adicciones y en Unidades de reducción del daño.

5. PACIENTES Y MÉTODOS

5.1 Diseño del estudio

Este estudio de cohortes retrospectivo se diseñó para abarcar una población representativa de usuarios de drogas que acuden a Centros de adicciones y a Unidades de reducción del daño. Para ello, se solicitó la autorización de la Subdirección General de Asistencia en Adicciones, que pertenecía a la Subdirección General de Salud Pública (lo que antes se denominaba Agencia Antidroga) y que actualmente pertenece al Servicio Madrileño de Salud. Con la autorización realizada se programó una recogida de datos en cuatro establecimientos que atienden a usuarios de drogas y se inició la elaboración de la base de datos y recogida de información en los siguientes Centros.

1. Centro de atención integral a drogodependientes (CAID) “Norte”; denominado también como CAID de Tetuán.
2. Centro de atención integral a drogodependientes (CAID) “Sur”; denominado también como CAID de Usera.
3. Unidad Móvil de Reducción del daño “Madroño”. Perteneciente al Ayuntamiento de Madrid.
4. Unidad Móvil de Reducción del daño “SMASD”. Perteneciente a la Comunidad de Madrid.

La recopilación de la información de cada uno de los Centros se llevó a cabo en una base de datos con el programa SPSS versión 16 y completar la totalidad de la información de los cuatro centros tardó 8 meses. La metodología fue la siguiente en cada uno de ellos.

Primeramente, previa entrevista con el jefe o coordinador de cada Centro, se obtuvo la relación de todos los usuarios de drogas que acuden al Centro y que estuvieran en activo en ese momento (para el caso de los Centros de Adicciones) y cuyo motivo de ingreso al Centro sea el seguimiento y/o tratamiento de la

dependencia a heroína y/o cocaína. Para el caso de las Unidades de reducción del daño se consideraron todos los pacientes que fueron incluidos desde 01-01-2013 hasta la fecha actual. Esta diferencia fue debida a que las historias clínicas de los Centros de Adicciones no estaban informatizadas hasta inicios del 2015 y por tanto las historias clínicas (en papel) de las bajas producidas desde enero del año 2013 a inicios del año 2015 son guardadas en un archivo diferente y no accesible.

Posteriormente se realizó la coordinación para el acceso (a través de una clave personal) a la base de datos informatizada de cada Centro y se identificó los lugares donde se encontraban físicamente las historias clínicas en activo (para el caso de los Centros de Adicciones).

La información recogida para cada usuario para el caso de los Centros de Adicciones, fue basada del programa informático (ACCESS) y de las historias clínicas impresas en papel. Excepcionalmente, alguna información que no figurara en las historias clínicas fue preguntada a sus profesionales (psicólogo y/o médicos) del Centro correspondiente. Para el caso de las Unidades de reducción del daño, la información recogida fue procedente de varios tipos de documentos: historias clínicas de ingreso o reingresos a la Unidad, ingresos a programas de metadona, informes de derivación a otros recursos de la red de drogas, reportes de derivación a Unidades de desintoxicación, resúmenes de alta de ingresos hospitalarios, informes sociales para otros centros de drogodependencia, juzgados u otras instancias gubernamentales.

5.2 Pacientes y ámbito del estudio

El estudio se lleva a cabo en el contexto del uso de drogas ilícitas. Los pacientes incluidos en el estudio son personas que usan drogas (heroína y cocaína), ya sea de forma esnifada, fumada o inyectada y que acuden a los Centros de Adicciones o a Unidades de reducción del daño para su tratamiento. Los pacientes que acuden a los Centros de adicciones son usuarios que acuden para tratamiento y/o seguimiento de su adicción y que residen cerca de dicho centro, y que han sido incluidos ya sea por acudir por primera vez, en forma recurrente tras períodos variables de tiempo de abstinencia o de forma permanente al

Centro. Los CA incluyen dentro de su equipo multidisciplinario a médicos, enfermeros, trabajadores sociales, psicólogos, psiquiatra y personal administrativo. Por el contrario, las Unidades de reducción del daño son unidades móviles que atienden a usuarios de drogas que no acuden a los centros normalizados de atención a drogodependientes (lo que llamamos centro de Adicciones) que se encuentran dentro de la ciudad de Madrid y sus alrededores. La finalidad primordial es aminorar los daños sociosanitarios asociados al consumo de drogas y comprende servicios médicos básicos (atención y seguimiento de enfermedades comunes y de enfermedades crónicas, tratamiento directamente observado de medicación crónica, y profiláctica, educación sanitaria y preventiva de enfermedades transmitidas por sangre, coordinación hospitalaria, etc. ; además de un seguimiento analítico periódico cada seis meses), servicios sociales (apoyo jurídico, gestiones de subsidios y prestaciones económicas, búsqueda de albergues y diferentes trámites sociales, servicios de ropero, comida y diferentes necesidades básicas) , apoyo psicológico, screening periódico de pruebas rápidas de VIH, VHC y sífilis, atención de urgencias y sobredosis, programa de intercambio de jeringas y agujas y otros materiales de parafernalia y dispensación de tratamiento sustitutivo de opiáceos con metadona. Usualmente estos tipos de dispositivos a usuarios de drogas que requieren flexibilidad en el manejo y seguimiento de su adicción y cuyos servicios tienen la característica de ser de baja exigencia, tolerabilidad, flexibilidad y permisividad. Esta población que acuden a las URD están más desestructurados socialmente (sin hogar o con vivienda precaria, alta criminalidad o antecedentes penales, poco o sin soporte familiar, sin ingresos económicos, etc.) y con muchas comorbilidades médicas (sobredosis, infecciones de piel y partes blandas, agresiones, traumatismos, violencia sexual y de género, etc.). Los equipos incluidos están formados por médicos, psicólogos, enfermeros, trabajadores sociales y educadores sociales.

6. Criterios de inclusión

Pacientes adultos mayor de 18 años.

Pacientes en tratamiento y/o seguimiento de su adicción a heroína y/o cocaína.

Pacientes que ingresaran o reingresaran en los CA o en las URD a partir del 01 de enero del año 2013.

Pacientes que para el momento de la recolección de datos en el Centro estén en activo (para el caso de los Centros de Adicciones).

Para el cálculo de la incidencia de VIH: Pacientes que cuenten con una serología de VIH negativa (prueba rápida o ELISA-VIH convencional) al ingreso al centro y con al menos con una serología de VIH (prueba rápida o ELISA-VIH convencional) en el seguimiento.

7. Criterios de exclusión

Consumo de sustancias diferentes a heroína y/o cocaína, tales como alcohol, marihuana, THC, anfetaminas y drogas sintéticas. Además, otras adicciones derivadas tales como ludopatías, sino iban acompañadas de consumo de heroína y cocaína.

Diagnóstico de Infección por VIH a la llegada al Centro o diagnóstico de infección por VIH realizados previos a 01-01-2013.

Pacientes con una única serología de VIH basal.

Pacientes en quienes no se dispusiera de las fechas de las serologías de VIH.

Pacientes cuyo período de seguimiento sea menor de un mes.

8. Periodo de estudio

El periodo de estudio incluye el seguimiento de los usuarios de drogas cuya primera serología de ingreso o reingreso al CA o a las URDs y su última serología de VIH corresponda al periodo comprendido entre enero 2013 y diciembre 2017. La recogida de datos se inicia en mayo del año 2017 y se culmina el 30 de diciembre del año 2017.

9. Variables en estudio

Se recogió información sobre las siguientes variables predictoras:

9.1 Variables de filiación: El RAD (registro anónimo de identificación, que se elaboró basado en las dos primeras letras de cada apellido y la fecha de nacimiento completa) y el Centro de Procedencia (1 URD SMASD; 2 CAID norte; 3 URD Madroño y 4 CAID Usera).

9.2 Variables sociodemográficas:

- Sexo: Hombre, mujer.
- Edad: fecha de nacimiento completa.
- Procedencia o lugar de nacimiento: España, Europa Occidental, Europa del Este, Africa y América.
- Vivienda inestable o sin hogar: Afirmativo (Sí) y Negativo (No). Se consideraba afirmativo cuando la persona reportaba no tener vivienda (situación de calle) o aquellas con hogar inestable o precario.
- Pareja sexual es consumidora de drogas: Afirmativo (Sí) y Negativo (No).
- Trabaja actualmente: Afirmativo (Sí), Negativo (No) o No trabaja, pero cobra alguna prestación económica.

Enfermedad psiquiátrica: Afirmativo (Sí) y Negativo (No). Se consideraba afirmativa cuando tenía algún diagnóstico psiquiátrico o acudía a Centros de salud mental y/o psiquiatras o cuando tomaba medicación psiquiátrica.

Ingresos previos en prisión: Afirmativo (Sí) y Negativo (No).

9.3 Variables asociadas a riesgo de adquisición de VIH

Orientación sexual: heterosexual, hombres que tienen sexo con hombres (HSH), bisexual, transexual u otro.

Prácticas de Chemsex: Afirmativo (Sí) y Negativo (No). Se consideró positiva cuando usaban drogas asociadas a chemsex tales como: mefedrona, γ -hydroxybutyrate/ γ -butyrolactone (GHB/GBL) y metanfetamina en el contexto sexual.

Trabajo sexual: Afirmativo (Sí) y Negativo (No).

Infección de transmisión sexual (ITS) previa: Afirmativo (Sí) y Negativo (No). Se consideró positiva cuando reportaron antecedente de ITS previamente.

9.4 Variables asociadas al consumo de drogas

Sustancia de consumo: 1) Heroína; 2) Cocaína; 3) Heroína y cocaína; 4) Cocaína y otras drogas

Vía de consumo actual: 1) Fumada y/o esnifada; 2) Inyectada; 3) Fumada e inyectada

Historial de uso de drogas inyectadas: 1) Nunca ha usado drogas inyectadas; 2) Alguna vez ha usado drogas inyectadas; 3) Se inyecta actualmente.

Uso actual o previo de metadona: Afirmativo (Sí) y Negativo (No).

Edad del primer consumo de drogas: En años

Edad del primer consumo de drogas inyectadas: En años

Sobredosis (ingreso en urgencias por intoxicación de drogas): Afirmativo (Sí) y Negativo (No).

9.5 Variables relacionadas con el VIH y VHC

Fecha de la primera serología de VIH al ingreso al CA o a las URDs: Fecha en día, mes y año.

Resultado de la primera serología de VIH al ingreso: Positivo o Negativo.

Fecha de la última serología de VIH realizada en el CA o en las URDs: Fecha en día, mes y año.

Resultado de la última serología de VIH al ingreso: Positivo o Negativo.

Fecha de la primera serología de VHC al ingreso al CA o a las URDs: Fecha en día, mes y año.

Resultado de la primera serología de VHC al ingreso: Positivo o Negativo.

Fecha de la última serología de VHC realizada en el CA o en las URDs: Fecha en día, mes y año.

Resultado de la última serología de VHC al ingreso: Positivo o Negativo.

Diagnóstico de infección por VHC a la entrada al CA o a las URDs: Afirmativo (Sí) y Negativo (No).

Diagnóstico de infección por VHB a la entrada al CA o a las URDs: Afirmativo (Sí) y Negativo (No).

10. Análisis estadístico

Los datos para el análisis fueron recogidos de la base de datos de los cuatro centros. Como paso inicial, se utilizaron métodos de Kaplan Meier para estimar la densidad de incidencia global de VIH y de VHC, así como la densidad de incidencia VIH estratificada por el status de VHC, reportados al 95% de intervalos de confianza calculada de acuerdo a la frecuencia de eventos.

Los datos de seroconversión tanto de VIH como de VHC fueron estimados como el punto medio entre el último test negativo y el primer test positivo. Aunque éste es un método frecuentemente usado para los cálculos de este tipo de estudios, esto podría ser una limitación presumiblemente debido a que la conducta de riesgo puede haber hecho más frecuente el retest de VIH o de VHC. Los participantes que permanecieron persistentemente VIH o VHC negativos fueron censurados en el momento de su más reciente resultado de la prueba de anticuerpos del VIH o anticuerpos VHC disponibles antes de diciembre el 2017.

Se utilizaron los test de Chi- cuadrado o Fisher para comparar variables categóricas y las variables continuas fueron comparadas usando test de rank sum Wilcoxon. Nosotros además calculamos el Hazard ratio de seroconversión a VIH y a VHC usando regresión Hazard proporcional de Cox; y en el caso de VIH lo estratificamos de acuerdo al status de VHC positivo o negativo; para evaluar el efecto independiente del status VHC positivo en el tiempo a la seroconversión a VIH.

En el cálculo del tiempo a la seroconversión a VIH, el status VHC fue determinado como positivo o negativo de acuerdo a los resultados de la serología realizada previa al año 2013. Los individuos que seroconvirtieron a anticuerpos VHC positivos durante el seguimiento fueron diferenciados y contabilizados como “seroconvertidores recientes”, y realizados un análisis de regresión de Cox para establecer el efecto en el tiempo a la seroconversión de VIH.

Para el análisis univariado, todas las variables fueron introducidas; mientras que para el análisis multivariado las variables que resultaron tener significación estadística ($p < 0,05$) fueron consideradas para el análisis. La variable inyector (si/no) se considera como variable confusora, por lo que no se introdujo en el análisis multivariado. El análisis fue conducido usando R software (R Foundation, Vienna, Austria).

11. RESULTADOS

11.1 Descripción de la población de estudio

Un total de 4109 usuarios acudieron al menos a una visita a uno de los cuatro centros. 890 fueron incluidos en el estudio. Mas del 50% de aquellos que fueron excluidos fue debido a que contaban con una única serología de VIH y/o VHC basal; el resto tenían adicción a otro tipo de sustancias o tenían una serología basal positiva o no tenían una serología basal o no tenían suficientes datos sociodemográficos. La distribución entre los centros fue como sigue:

- CAID Tetuán: 845 historias clínicas de usuarios de drogas fueron revisadas. Se incluyeron 182 individuos diferentes.
- CAID Usera: 900 historias clínicas de usuarios de drogas fueron revisados. Se incluyeron 242 individuos diferentes.
- URD “Madroño”: 1024 de historias clínicas de usuarios de drogas fueron revisadas. Se incluyeron 122 individuos diferentes.
- URD “SMASD”: 1340 historias clínicas de usuarios de drogas fueron revisadas. Se incluyeron 344 individuos diferentes.

Como se describe en la tabla 1, la población de estudio fue predominantemente de nacionalidad española (78%), 77,5% de sexo masculino, 97,3% heterosexuales, 7,5% mantuvieron relaciones sexuales por dinero, 29,6% de las mujeres habían mantenido relaciones sexuales a cambio de dinero, 7,4% habían tenido un episodio previo de ITS, 15,1% de las mujeres reportaron un episodio previo de ITS, 31,6% tenían vivienda inestable/precaria o eran personas sin hogar, 69,7% usaba heroína y cocaína para consumo de drogas, 71% usaban la vía fumada para su consumo, 50,6% nunca había usado drogas inyectadas, 58,4% habían estado o están en tratamiento con metadona, 38,5% reportaba ingresos a prisión previamente, 21,1% tenía un diagnóstico psiquiátrico o era visto en centros de salud mental, el 19% tenía un pareja que consumía drogas también, el 61,8% no tenía ingresos propios, el 42,7% tenía diagnóstico de VHC

previamente y el 39,5% de ellos han sido tratados, el 2% tenía infección crónica VHB crónica.

Tabla 1. Características basales de la población total de estudio

VARIABLES	TOTAL	%
	N= 890	
Nacionalidad		
España	694	78
Europa del Este	99	11,1
Europa Occidental	31	3,5
Marruecos y resto Africa	42	4,7
América	23	2,6
Asia	1	0,1
Sexo		
Hombre	690	77,5
Edad	43,5 (±14)	
Orientación sexual		
Heterosexual	865	97,3
Gay/Homosexual	14	1,6
Bisexual	7	0,8
Transexual	2	0,2
Chemsex		
Si	6	0,8
Trabajo Sexual		
Si	67	7,5
Trabajo sexual en mujeres		
Si	59	29,6
ITS previa		
Si	66	7,4
Desconocido	37	3,9
ITS previa en mujeres		
Sí	30	15,1
Desconocido	11	5,5
Vivienda inestable/ sin hogar		
Sí	280	31,6
Desconocido	10	0,8
Sustancia de consumo		
Heroína	31	3,5

Cocaína	95	10,7
Heroína +cocaína	620	69,7
Cocaína+ otras	144	16,2
Vía de consumo		
Fumada	631	71
Inyectada	105	11,8
Fumada + inyectada	134	15,1
Desconocido	20	2,1
Uso de drogas de inyección		
Nunca	450	50,6
Ex- ADVP	184	20,7
Actualmente	227	25,5
Desconocido	29	3,2
Metadona		
Sí	518	58,2
Desconocido	3	0,3
Prisión		
Sí	341	38,5
Desconocido	95	10,3
Enfermedad psiquiátrica		
Sí	188	21,1
Desconocido	8	0,8
Edad inicio del consumo de drogas	19 ($\pm 6,25$)	
Edad primera inyección	21 (± 8)	
Pareja consume drogas		
Sí	169	19
Desconocido	2	
Trabaja/ Ingresos propios		
Si	176	19,8
Cobra prestación	128	14,4
Desconocido	36	4
Infección de piel asociadas a inyección		
Sí	76	8,5
Desconocido	236	26,5
Sobredosis		
Sí	181	20,4
Desconocido	360	40,3
Diagnóstico VHC inicial		
Si	380	42,7

Desconocido	6	0,6
Diagnóstico de VHB crónica		
Sí	18	2
Desconocido	6	0,4
Tratamiento VHC		
Sí	122	39,5
Desconocido	6	1,9

En la tabla 2 podemos observar las características basales de los pacientes agrupados de acuerdo a si fueron atendidos en Unidades de reducción del daño o de Centros de atención a drogodependientes. Podemos observar que el perfil de usuarios que acuden a ambos tipos de servicios es muy diferente. En los CAs el 90% de la población que acude son españoles, mientras que en las URDs son el 67%, y lo mismo para los usuarios de nacionalidad de Europa de Este que fueron solo 3% en CAs frente a 18,5% en URDs. Además, se observa más representación femenina en las URDs (27%) frente a los 13,4% de los CAs. La práctica de trabajo sexual fue más frecuente en los que asisten a las URDs y más frecuente en el subgrupo de mujeres que acuden a esta Unidad. Los usuarios que acuden a URDs son más “personas sin hogar” o con hogar inestable, usan drogas tipo heroína y cocaína juntas y por vía inyectada, tienen más antecedentes de estancias previas en prisión, están en tratamiento sustitutivo con metadona con más frecuencia, no cuenta con ingresos económicos, la pareja sexual es consumidora de drogas y tienen anticuerpos VHC positivo más frecuentemente que aquellos que son atendidos en CAs. Sin embargo; los diagnósticos psiquiátricos fueron más frecuentes en aquellos usuarios atendidos en los CAs en comparación a los atendidos en URDs. Las características basales de los usuarios atendidos en cada uno de los centros son mostradas en las tablas 3, 4, 5 y 6 (ver anexo).

Tabla 2. Características basales de los pacientes en función del tipo de centro en que fueron atendidos.

CENTROS AGRUPADOS	URDs*	CAIDs**	p-valor
Variables	N= 466	N= 424	
Nacionalidad			
España	312 (67)	382 (90,1)	< 0,001
Europa del Este	86 (18,5)	13 (3,1)	< 0,001
Europa Occidental	26 (5,6)	5 (1,2)	0,001
Marruecos y resto Africa	34 (7,3)	8 (1,9)	< 0,001
América	8 (1,7)	15 (3,5)	0,134
Asia	0 (0)	1 (0,2)	0,962
Edad	42,8 (14,3)	44.4 (13.4)	0,034
Sexo: Hombre	340 (73)	350 (82,5)	0,001
Orientación sexual			
Heterosexual	451 (96,8)	414 (97,9)	0,567
Gay/ Homosexual	9 (1,9)	5 (1,2)	0,528
Bisexual	1 (0,2)	1 (0,2)	1
Transexual	9 (1,9)	5 (1,2)	0,528
Chemsex	2 (0,4)	4 (0,9)	0,599
Trabajo Sexual	58 (13,2)	9 (2,1)	< 0,001
ITS previa	47 (10,8)	19 (4,5)	0,002
Persona sin hogar	267 (58,2)	13 (3,1)	< 0,001
Sustancia consumo			
Heroína	10 (2,1)	21 (5)	0,036
Cocaína	14 (3)	81 (19,1)	< 0,001
Heroína + cocaína	441 (94,6)	179 (42,2)	< 0,001
Cocaína+otras	1 (0,2)	143 (33,7)	< 0,001
Vía de consumo			
Fumada	248 (53,2)	383 (90,5)	< 0,001
Inyectada	94 (20,2)	11 (2,6)	< 0,001
Fumada+inyectada	105 (22,5)	29 (6,9)	< 0,001

UDI			
Nunca	173 (37,1)	277 (65,5)	< 0,001
Ex ADVP	71 (15,2)	113 (26,7)	< 0,001
Actualmente	194 (41,6)	33 (7,8)	< 0,001
Metadona	328 (70,5)	190 (44,8)	< 0,001
Prisión	204 (54,5)	137 (32,5)	0,001
Enfermedad psiquiátrica	66 (14,4)	122 (28,8)	< 0,001
Edad de inicio consumo de drogas	19 (7)	18 (6)	0,0782
Edad de primera inyección	22 (10)	20 (7)	0,0374
Pareja consume drogas	113 (28,3)	56 (13,9)	< 0,001
Trabaja/ Ingresos propios	31 (6,7)	145 (34,2)	< 0,001
Cobra prestación	65 (13,9)	63 (14,9)	0,771
Desconocido	35 (7,5)	1 (0,2)	0,001
Infecciones asociadas a inyección IV	64 (21,5)	12 (3,4)	< 0,001
Sobredosis	59 (26,6)	122 (39,6)	< 0,001
Diagnóstico VHC inicial	240 (52,2)	140 (33)	< 0,001
Diagnóstico VHB crónica	8 (1,7)	10 (2,4)	0,659
Tratamiento de VHC	93 (39,4)	29 (43,3)	< 0,001

La tabla 3, 4, 5 y 6 muestran las características basales de los usuarios que acuden a la Unidad de reducción del daño, CAID Norte, Madroño y CAID Sur, respectivamente (ver anexos).

11.2 Resultados relacionados a Infección por VIH

Durante el período de seguimiento, se produjeron 17 seroconversiones, 11 provenientes de la URD SMASD, 3 proveniente de la URD Madroño, 2 provenientes del CA CAID Norte y 1 proveniente del CA CAID Sur. La densidad de incidencia de VIH global (contando los cuatro centros) fue: 0,75 (0,68; 0,81) casos por cada 100 PA de seguimiento. La densidad de incidencia por cada uno de los centros se muestra en la tabla 7, observándose que la incidencia más alta está en el grupo de los usuarios atendidos en cada una de las URDs; siendo más alta en el Centro SMASD: 1,82 (1,38; 2,25) casos por cada 100 personas-año de seguimiento. En la misma tabla se puede observar que cuando se agrupan por tipos de centros, las URDs tienen la densidad de incidencia de VIH más altas en relación a los CAs: 1,76 versus 0,24 casos por cada 100 PA de seguimiento (tabla 7).

Tabla 7. Densidad de incidencia (DI) de VIH

Tipos de Centros	DI (IC 95%)
Densidad de incidencia global	0,75 (0,68; 0,81)
Densidad de incidencia VIH por Centros	
Centro SMASD	1,82 (1,38; 2,25)
Centro CAID NORTE	0,58 (0,15; 1,02)
Centro MADROÑO	1,6 (0,61; 2,60)
Centro CAID SUR	0,15 (0,09; 0,20)
Densidad de incidencia VIH por tipos de Centros	
URDs	1,76 (1,45; 2,06)
CAIDs	0,24 (0,18; 0,29)

En la tabla 8 podemos observar la densidad de incidencia estratificada por el status del virus de hepatitis C basal (anticuerpos VHC positivo o negativo) al inicio del estudio en cada uno de los Centros. Nuevamente, la densidad de incidencia de VIH en aquellos con anticuerpos anti-hepatitis C al inicio del estudio en comparación a aquellos con anticuerpos VHC negativos, fue más alta en aquellos atendidos en el Centro SMASD: 3,11 (1,92; 4,31) casos por 100 PA versus 0,64 (0,14; 1,14). En los usuarios atendidos en MADROÑO con status

VHC positivo también se observa una densidad incidencia VIH alta: 2,37 (0,58; 4,16) casos por 100 PA de seguimiento; sin embargo, al no haber casos de seroconversión en usuarios VHC negativos atendidos en este centro, la densidad de incidencia de VIH en este subgrupo no pudo ser calculada ni comparada.

En virtud de ello, la tabla 9 muestra la densidad de incidencia de VIH de acuerdo al status VHC positivo o negativo, agrupado por tipos de Centros. En esta tabla se observa que aquellos usuarios atendidos en URDs con status VHC positivo tienen una densidad incidencia VIH más alta que aquellos VHC negativos que son atendidos en este tipo de Unidades. No se observa lo mismo en aquellos usuarios atendidos en Centros de Adicciones., donde el status VHC positivo no influye en la densidad de incidencia de VIH.

Tabla 8. Densidad de incidencia (DI) de VIH por status VHC entre Centros.

Densidad de incidencia de VIH estratificado por status VHC en "SMASD"	DI (IC 95%)
Status VHC positivo	3,11 (1,92; 4,31)
Status VHC negativo	0,64 (0,14; 1,14)
Densidad de incidencia de VIH estratificado por status VHC en CAID Norte	
Status VHC positivo	NA
Status VHC negativo	0,97 (0,03; 1,90)
Densidad de incidencia de VIH estratificado por status VHC en "MADROÑO"	
Status VHC positivo	2,37 (0,58; 4,16)
Status VHC negativo	NA
Densidad de incidencia de VIH estratificado por status VHC en CAID Sur	
Status VHC positivo	0,1 (0,04; 0,15)
Status VHC negativo	0,33 (0; 0,69)

Tabla 9. Densidad de incidencia de VIH estratificado por status VHC EN URDs Y CAIDs

Tipo de Centro	DI (IC95%)
Densidad de incidencia VIH en URDs	
VHC positivo	2,84 (2,12; 3,56)
VHC negativo	0,51 (0,15; 0,87)
Densidad de incidencia VIH en CAIDs	
VHC positivo	0,08 (0,04; 0,13)
VHC negativo	0,58 (0,29; 0,88)

En la tabla 10 podemos observar un análisis univariante de regresión de Cox incluyendo todas las variables recogidas en el estudio. La tabla se divide en tres grupos, inicialmente se muestra el análisis a nivel global de los 4 centros y en los dos siguientes se muestran agrupados por tipos de centros: URDs y CAIDs. Los factores estadísticamente asociados hasta el tiempo de la seroconversión de VIH en los 4 Centros fueron: ser de nacionalidad europea no española, la edad, orientación sexual no HSH, reporte de prácticas de chemsex, antecedente de ITS previa, condición de “homeless” o persona sin hogar, el uso de drogas inyectadas, los años de consumo de drogas, la pareja consumidora de drogas y el status VHC positivo al inicio del estudio. Cuando analizamos por tipos de Centros, los factores asociados a seroconversión VIH en las personas atendidas en URDs fueron: ser de nacionalidad europea no español, la edad, el antecedente de ITS, la condición de “homeless”, el consumo por vía inyectada, la pareja consumidora de drogas y el status VHC positivo; mientras que en los Centros de adicciones los factores fueron los siguientes: ser de nacionalidad europea no español, la edad, antecedente de ITS previa, uso de chemsex, orientación sexual no heterosexual, los años de consumo de drogas, la pareja sexual consumidora de drogas y el status VHB positivo.

Tabla 10. Análisis univariante de factores asociados a seroconversión VIH.

	Global	URDs	CAIDs
VARIABLES	HR (IC 95%), p-valor	HR (IC 95%), p-valor	HR (IC 95%), p-valor
Nacionalidad			
Europeos no españoles	7,2 (2,6; 19,8) p< 0,001	3,9 (1,3; 11,8) p= 0,01	21,6 (1,9; 238,4) p= 0,01
Otras nacionalidades	1,7 (0,38; 8,2) p= 0,46	0,6 (0,0; 4,8) p =0,63	14,7 (1,3; 161,8) p= 0,02
Edad	0,9 (0,8; 0,9) p< 0,001	0,9 (0,8; 0,9) p< 0,001	0,8 (0,7; 0,9) p= 0,03
Orientación sexual: No HTX	8,6 (2,5; 29,8) p<0,001	0 (0; inf) p 0,99	156,7 (16,0; 1528,6) p< 0,001
Chemsex	52,5 (11,3; 244,3) p<0,001	0 (0; inf) p 0,99	310,2 (27,4; 3513,5) p<0,01
Trabajo sexual	2,2 (0,64; 7,61) p=0,21	1,8 (0,5; 6,47) p=0,37	0 (0; inf) p=0,99
ITS previa	6,9 (2,7; 18,0) p<0,01	4,2 (1,4; 12,7) p< 0,01	20,0 (2,8; 142,3) p= 0,01
Persona sin hogar	4,6 (1,7; 12,4) p< 0,01	4,6 (1,04; 20,7) p= 0,04	0 (0; inf) p=0,99
Vía de consumo: Inyectada	13.8 (4; 47,9) p<0,001	18.6 (2,43; 142,4) p< 0,05	7,1 (1,0; 50,9) p=0,05
UDI actualmente	9,5 (2,76; 33,0); p<0,001	13.2 (1,73; 101,4) p=0,01	5,2 (0,7; 37,0) p=0,09
Metadona	1,3 (0,5;3,6) p=0,63	1,5 (0,3; 6,9) p=0,581	0,3 (0,0; 2,7) p=0,27
Prisión	1,1 (0,4; 2,9) p=0,77	1,3 (0,4; 3,8) p=0,68	0 (0; inf) p=0,99
Enfermedad psiquiátrica	0,63 (0,2; 2,2) p=0,46	1,1 (0,2; 4,9) p=0,91	0,6 (0,0; 5,8) p=0,66
Años de consumo	0,9 (0,8; 0,9) p=0,01	0,9 (0,9; 1,0) p=0,32	0,7 (0,5; 0,9) p=0,01
Años de consumo vía IV	1 (0,9; 1,0) p=0,89	1,0 (0,9; 1,0) p=0,45	0,9 (0,9; 1,0) p=0,34

Pareja usa drogas.	7,9 (2,8; 22,5) p<0,01	4,9 (1,5; 15,9) p=0,01	17,8 (1,8; 171,3) p=0,01
Cobra ayuda económica	1,0 (0,3; 3,7) p=0,95	1,5 (0,4; 5,5) p=0,53	0 (0; inf) 0.99
Tiene ingresos propios	1,4 (0,4; 4,4) p=0,56	1,1 (0,15; 8,9) p=0,90	5,5 (0,6; 53,2) p=0,14
Diagnóstico VHC previo	2,7 (0,9; 7,73) p=0,05	5,1 (1,1; 22,8) p=0,03	0,4 (0,0; 4,0) p= 0,46
Diagnóstico VHB previo	5,3 (1,2; 23,3) p=0,03	3,8 (0,5; 29,3) p=0,20	12.4 (1,3; 119,1) p=0,03

En la tabla 11 podemos observar un análisis de regresión de Cox de factores asociados a la seroconversión de cada una de las URDs individualmente. Podemos observar que los factores estadísticamente asociados a seroconversión VIH en la URD “SMASD” fueron: pareja consumidora de drogas, el uso de drogas inyectadas, no tener trabajo, pero cobrar una prestación económica y el status de VHC positivo; mientras que en la URD “Madroño” fueron: ITS previa, la edad y el status VHB positivo.

Tabla 11. Análisis de regresión de Cox univariante distribuido por centros.

	SMASD	MADROÑO
Variables	HR (IC 95%); p valor	HR (IC 95%); p valor
Nacionalidad		
Europeo no español	3,2 (0,81;12,39); p= 0,09	6,6 (0,6; 66.0); p=0.11
Edad	0,94 (0,9;1,0); p= 0,08	0,8 (0,7; 1); p= 0.05
Trabajo sexual	1,3 (0,3; 5,9); p= 0,74	4,3 (0,4; 41,4); p= 0,21
Persona sin hogar	6,0 (0,7; 47,32); p= 0,08	3,9 (0,4;38,1); p= 0,23
Vía de consumo: inyectada	12,9 (1,6; 100,9); p=0,01	NS
Actualmente UDI:	9,4 (1,2; 74,5); p= 0,03	NS
Metadona	1,7 (0,3; 8,0); p= 0,49	NS
Prisión	1,3 (0,4; 4,4); p= 0,68	1,8 (0,1; 20,9); p= 0,62
Enfermedad psiquiátrica	1,5 (0,3; 7,0); p= 0,59	0 (0; Inf); p= 0,99

Años de consumo	1,02 (0,98;1,07); p= 0,30	1,0 (0,9; 1,1); p= 0,55
Años de consumo IV	1 (0,93; 1,06); p= 0,89	0,94(0,84;1,06);p=0,31
Pareja consume drogas	3,8 (1,1;12,9); p= 0,03	5,2 (0,4; 57,9); p= 0,17
Ingreso económico propio	0 (0; Inf); p= 0,99	2,1 (0,2; 20,8); p= 0,50
Cobra ayuda económica	6,3 (1,8;21,8); p< 0,01	0 (0; Inf); p= 0,99
Diagnóstico VHC previo	4,8 (1,0;22,2); p= 0,04	NS
Diagnóstico VHB crónica	0 (0; Inf); p= 0,99	9,7 (1; 95,0); p= 0,05

No hubo factores estadísticamente asociados a seroconversión VIH en cada uno de los Centros de Adicciones.

En la tabla 12 podemos observar un análisis univariante de los individuos en seguimiento que seroconvirtieron a Ac VHC positivos, como un factor independiente a la seroconversión del VIH. Como vemos en el cuadro los individuos en seguimiento que seroconvirtieron a VHC en la cohorte total que incluyó los cuatro centros, no tuvieron más riesgo de seroconvertir a VIH; ni tampoco los atendidos en URDS o aquellos que acuden al centro "SMASD".

Tabla 12. Análisis de regresión univariante del factor "seroconversión reciente VHC"

Variables	HR (IC); p valor
Seroconversión reciente* VHC (global)	1,56 (0,72; 3,38); p= 0,26
Seroconversión reciente* VHC "SMASD"	1,68 (0,65; 4,39); p= 0,28
Seroconversión reciente* VHC "URDs"	1,94 (0,78; 4,81); p= 0,15

Seroconversion reciente: Individuos que seroconvirtieron Ac VHC en el seguimiento

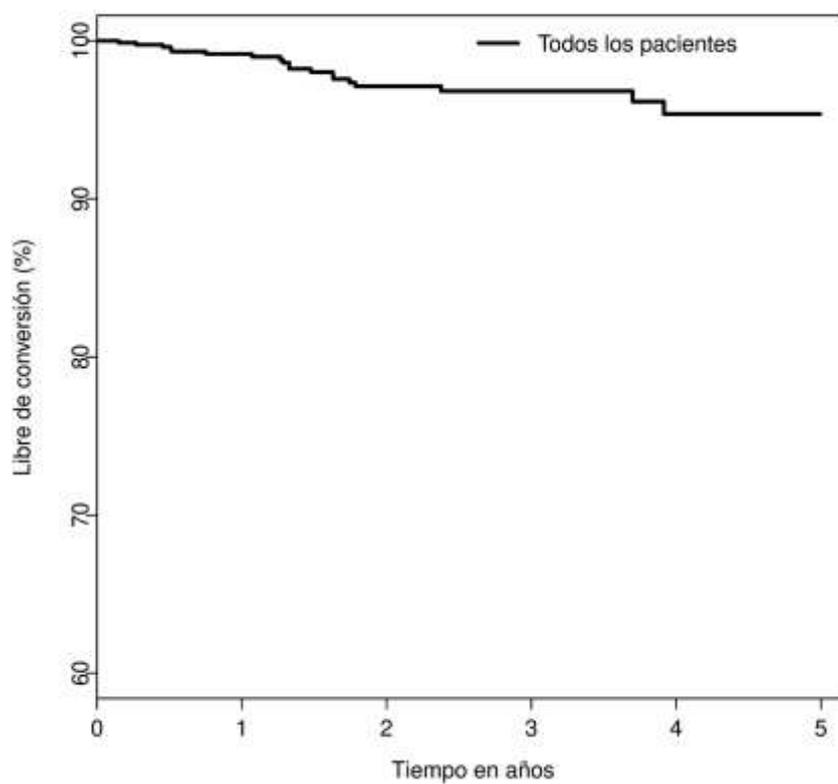
En la tabla 13 podemos observar un análisis multivariante de factores que fueron independientemente asociados a seroconversión de VIH. Fueron incluidos los factores que se mostraron estadísticamente significativos en el análisis univariante ($p < 0.05$). Se puede observar que en el Centro SMASD, el status VHC positivo es el único factor con significación estadística; mientras que, si la regresión logística es realizada en ambas URDs en conjunto, las variables asociadas independientemente a seroconversión VIH fueron: la edad, el estado de homeless o “persona sin hogar”, el antecedente de ITS previa y el status VHC positivo.

Tabla 13. Análisis multivariado de regresión de Cox del tiempo hasta la seroconversión VIH.

	SMASD		URDs	
Variables	HR (IC 95%)	p valor	HR (IC 95%)	p- valor
Edad (por año mayor)	0,9 (0,8; 1)	P= 0,05	0,9 (0,8; 0,9)	p< 0,01
Persona sin hogar	6,2 (0,7; 49,5)	p= 0,08	9,3 (1,2; 72,2)	p= 0,03
Pareja consume drogas	3,4 (0,9; 11,8)	p= 0,05	2,6 (0,8; 8,2)	p= 0,10
ITS Previa	3,5 (0,9; 13,5)	p= 0,07	4,3 (1,4; 13,1)	p= 0,01
Diagnóstico VHC previo	5,3 (1,1; 24,7)	p= 0,03	6,4 (1,4; 29,1)	p= 0,01

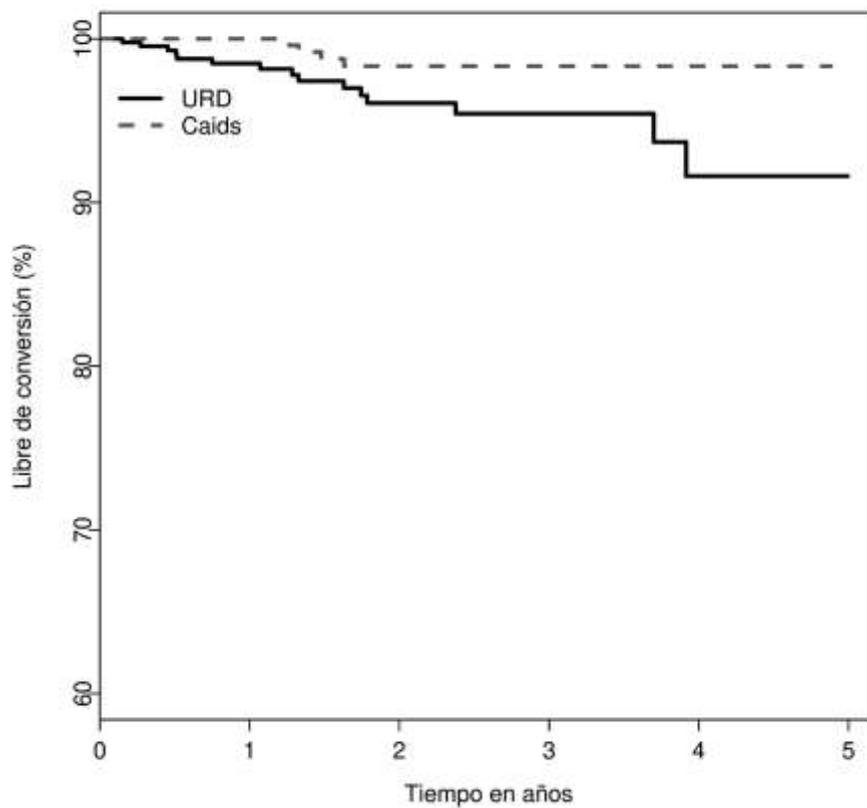
En la figura 1 podemos observar una curva de Kaplan Meier de tiempo hasta la seroconversión VIH donde se incluye todos los individuos en seguimiento de todos los centros. Además, se puede observar que en los dos primeros años se producen las mayores seroconversiones VIH en esta cohorte.

Figura 1. Curvas de Kaplan- Meier de densidad de incidencia de VIH en la población de estudio



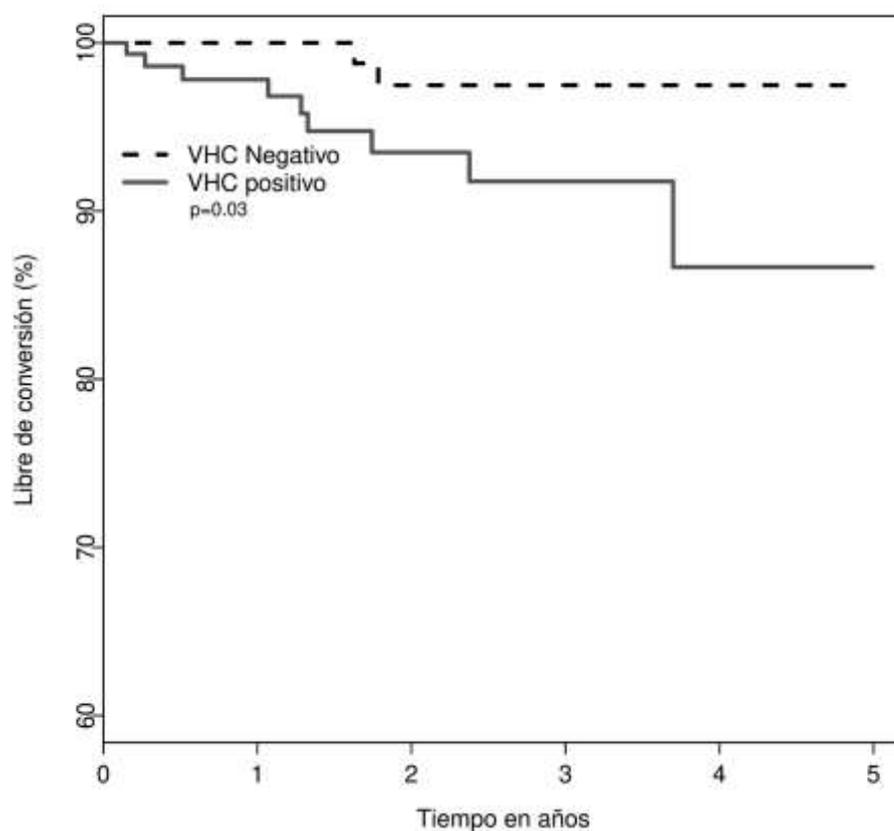
En la figura 2 podemos observar una curva de Kaplan Meier de tiempo hasta la seroconversión VIH donde se compara los individuos en seguimiento en las URDs y los otros dos Centros de Adicciones. Se puede observar una gran diferencia en el tiempo hasta la seroconversión VIH en los individuos atendidos en URDs.

Figura 2. Curvas de Kaplan- Meier de densidad de incidencia de VIH entre URDs y CAIDs



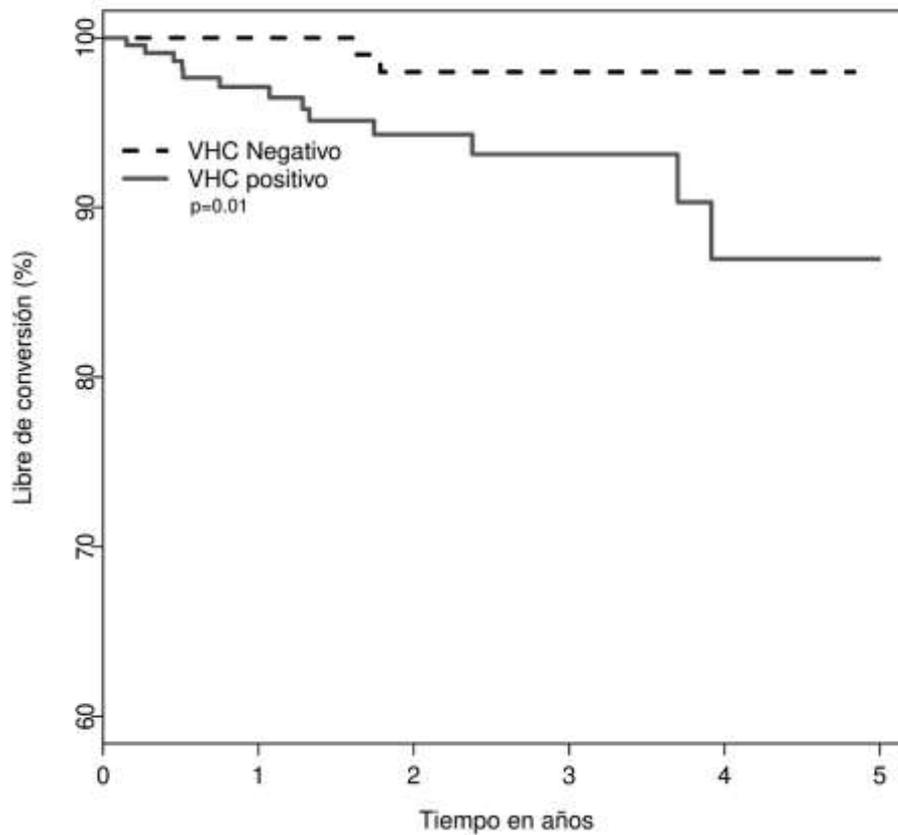
En la figura 3 se puede observar una notable diferencia en el tiempo hasta la seroconversión VIH en los individuos atendidos en la URD “SMASD” y que tienen Ac frente al VHC frente a aquellos que tienen Ac VHC negativos.

Figura 3. Curva de Kaplan- Meier de densidad de incidencia de VIH estratificada por status VHC en el Centro “SMASD”



En la figura 4 también se puede observar una marcada y persistente diferencia en el tiempo hasta la seroconversión VIH en los individuos atendidos en ambas URDs que tienen Ac frente al VHC frente a aquellos que tienen Ac VHC negativos.

Figura 4. Curva de Kaplan- Meier de densidad de incidencia de VIH estratificada por status VHC en las URDs.



11.3 Resultados relacionados a Infección VHC

La prevalencia de hepatitis C crónica fue 52% en ambas URDs y 33.0% en ambos Centros de Adicciones. El porcentaje de usuarios tratados de la hepatitis C fue 39.4% en ambas URDs y 43% en ambos Centros de Adicciones. En el análisis de regresión logística binario a nivel global, la edad OR 1.03 (IC 95% 1-1.06); p 0.022 y los años de consumo de drogas OR 1.04 (IC 95% 1.01- 1.07); p 0.005, fueron asociados al inicio de tratamiento de la hepatitis C. Sin embargo, la inclusión en un programa de metadona OR 1.93 (IC 95% 1.89- 1.98); p 0.05 y los años del consumo de drogas OR 1.04 (IC 95% 1.01 - 1.07); p 0.014 fueron asociados al inicio del tratamiento en las URDs, mientras que en los Centros de Adicciones el uso de drogas por vía inyectadas OR 0.15 (IC 95% 0.15- 0.16); p 0.021 fue un factor en contra para el inicio del tratamiento del VHC en estos centros. Variables como homeless, prisión previa, pareja consumidora, enfermedad psiquiátrica, trabajo sexual y otras variables demográficas no fueron asociadas.

En la tabla 14 podemos encontrar la densidad de incidencia de VHC distribuida por centros participantes, por tipos de Centros (ya sea URDs o CAIDs) y a nivel global. El número total de seroconversiones fue 40 y se distribuyó con más frecuencia en la URD “SMASD”.

Tabla 14. Densidad de incidencia de VHC en la cohorte de seguimiento

	Nº casos	Valor; IC 95%
Densidad de incidencia global	40	3,9 (3,5; 4,3)
Densidad incidencia por Centros		
Centro SMASD	29	9,3 (7,4; 11,2)
Centro CAID NORTE	5	1,5 (0,8; 2,3)
Centro MADROÑO	2	2,4 (0; 6,1)
Centro CAID SUR	4	1,3 (0,5; 2,1)
Densidad incidencia por tipos de Centros		
URDs	31	7,8 (6,4; 9,2)
CAIDs	9	1,4 (1,0; 1,8)

En la tabla 15 podemos observar el análisis de regresión logística de Cox univariante en toda la cohorte. Los factores con significación estadística ($p < 0,05$) asociados a seroconversión VHC fueron: nacionalidad europea (no española), la edad, trabajo sexual, vivienda inestable o sin hogar (homeless), vía de consumo inyectado, tratamiento de metadona, años de consumo por vía intravenosa y pareja consumidora de drogas.

Tabla 15. Análisis univariante de factores asociados a seroconversión VHC (toda la cohorte)

Variables	HR (IC 95%); p-valor
Nacionalidad	
Nacionalidad europea no española	2,5 (0,9; 6,6); 0,05
Edad	0,9 (0,9; 1); 0,05
Orientación sexual	
No HTX	1,3 (0,2; 9,5); 0,79
Trabajo sexual	3,0 (1,4;6,4); < 0,01
ITS previa	1,5 (0,6;3,6); 0,34
Persona sin hogar	2,9 (1,5;5,5); < 0,01
Vía de consumo: inyectada	24,2 (12,2;48,0); <0,001
UDI	
Actualmente	30,2 (14,1;64,5); < 0,001
Ex UDI	3,8 (1,0;14,1); 0,04
Metadona	3,4 (1,6;7,2); 0,001
Prisión	1,0 (0,5;2,0); 0,96
Enfermedad psiquiátrica	0,5 (0,2;1,1); 0,09
Años de consumo de drogas	0,9 (0,9;1,0); 0,32
Años de consumo por vía IV	1,0 (1,0;1,07); < 0,001
Pareja consume drogas	2,2 (1,2;4,3); 0,12
Ingresos económicos propios	0,37 (0,1;1,0); 0,06
VHB crónica	1,7 (0,2;12,4); 0,59

En la tabla 16 podemos observar el análisis de regresión logística de Cox univariante en el centro SMASD. Los factores con significación estadística

($p < 0,05$) asociados a seroconversión VHC fueron: la edad, el trabajo sexual, la vía de consumo inyectado y los años de consumo por vía intravenosa.

Tabla 16. Análisis univariante de factores asociados con seroconversión VHC en el Centro "SMASD"

VARIABLES	HR (IC 95%)	p- valor
Nacionalidad		
Europa	0,9 (0,2;3,8)	0,88
Otras nacionalidades	0,3 (0,1;1,2)	0,11
Edad	0,9 (0,8;0,9)	0,002
Orientación sexual		
No heterosexual	1,3 (0,1;9,9)	0,778
Trabajo sexual	2,2 (0,9;5,2)	0,07
ITS previa	1,2 (0,4;3,2)	0,676
Persona sin hogar	1,0 (0,4;2,4)	0,873
Vía de consumo: Inyectada	19,5 (7,8;48,5)	<0,001
UDI: actualmente	18,0 (7,2;44,9)	<0,001
Metadona	1,2 (0,5;2,9)	0,647
Prisión	0,6 (0,2;1,4)	0,26
Enfermedad psiquiátrica	0,6 (0,1;2,1)	0,47
Años de consumo de drogas	0,9 (0,9;1,0)	0,16
Años de consumo intravenoso	1,0 (1;1,08)	0,029
Pareja consumidora de drogas	1,7 (0,8;3,6)	0,16
Ingresos económicos	1,8 (0,4;7,6)	0,43
VHB crónica	0,9 (0,1;7,2)	0,96

En la tabla 17 podemos observar el análisis univariante de regresión de Cox de factores asociados a seroconversión VHC en la URD "Madroño". Como se puede observar no hubo factores fueron asociados a seroconversión VHC en el seguimiento.

Tabla 17. Análisis de regresión univariante en el Centro "Madroño"

Variables	HR (IC 95%)	p-valor
Edad	0,8 (0,6;1,1)	0,188
Persona sin hogar	1,5 (0,1;25,2)	0,747
Años de consumo de drogas	0,7 (0,4;1,1)	0,193
Años de consumo intravenoso	1,0 (0,8;1,2)	0,627

En la tabla 18 podemos observar el análisis de regresión de Cox de los individuos seguidos en los Centros de Adicciones. Como podemos observar la nacionalidad europea no española, la vía de consumo inyectada, el tratamiento con metadona y los años de consumo de drogas por vía intravenosa fueron factores asociados a seroconversión VHC en el análisis univariante.

Tabla 18. Análisis de regresión univariante de los individuos que acuden a los CAIDs

Variables	HR (IC 95%)	p-valor
Nacionalidad		
Europea no española	18,5 (2,1; 163,4)	0,009
Otras nacionalidades	4,2 (0,5; 35,1)	0,178
Edad	1,0 (0,9; 1,1)	0,216
Trabajo sexual	4,6 (0,9; 22,4)	0,057
ITS previa	1,4 (0,1; 11,8)	0,714
Persona sin hogar	2,5 (0,3; 20,7)	0,37
Vía de consumo inyectada	24,7 (6,5; 93,2)	<0,001
Uso de drogas inyectadas		
Actualmente	57,7 (10,5;317,2)	<0,001
Ex uso de drogas inyectadas	17,3 (2,8;104,38)	0,002
Metadona	8,8 (1,8;42,3)	0,007
Prisión	1,6 (0,4;6,5)	0,483

Enfermedad psiquiátrica	1,1 (0,3;4,1)	0,874
Años de consumo de drogas	1,0 (1;1,1)	0,043
Años de consumo de drogas IV	1,0 (1,0;1,1)	<0,001
Pareja consumidora de drogas	2,0 (0,4;9,7)	0,381
Ingresos económicos propios	0,4 (0.1;2,2)	0,35

En las tablas 19 y 20 se muestra los análisis de regresión de Cox multivariante de factores asociados a seroconversión VHC de los individuos procedentes de la URD "SMASD" y en aquellos atendidos en ambas URDs; se puede observar que en ambos análisis el único factor asociado a seroconversión VHC fue la edad como factor protector. Como se puede observar, la edad (por cada año mayor) fue un factor protector a la seroconversión VHC.

Tabla 19. Análisis multivariante de individuos procedentes de la URD "SMASD"

VARIABLES	HR (IC 95%)	p-valor
Edad	0,9 (0,8; 0,9); 0,003	0,003
Persona sin hogar	1,3 (0,5; 3,2); 0,565	0,565
Pareja consumidora de drogas	1,4 (0,6; 3,2); 0,356	0,356
ITS previa	1,0 (0,3; 3,2); 0,92	0,92

Tabla 20. Análisis multivariado de individuos procedentes de ambas URDs.

VARIABLES	HR (IC 95%)	p- valor
Edad	0,9 (0,8;0,9)	0,009
Persona sin hogar	1,4 (0,6;3,2)	0,408
Pareja consume drogas	1,4 (0,6;3,0)	0,376
ITS previa	0,9 (0,3;2,7)	0,891

12. DISCUSIÓN

Tanto el VIH como el VHC son infecciones potencialmente transmisibles a determinados grupos de riesgo; sin embargo, los PWID son extremadamente susceptibles a la adquisición debido al riesgo de la transmisión intravenosa. A nivel mundial existe alrededor de 16 millones de personas que se inyectan drogas, y de ellas unos 3 millones están infectadas por el VIH. El consumo de drogas inyectables figura entre los principales modos de transmisión del VIH en numerosas regiones y se está convirtiendo en un creciente problema en África. Recientemente, una búsqueda sistemática encontró que el uso de drogas inyectadas fue reportado en 148 países (11).

Una de 10 nuevas infecciones por VIH en el mundo se produce en personas que se inyectan drogas. Las estrategias actuales de reducción del daño podrían permanecer insuficientes para eliminar completamente la transmisión VIH en esta población, por lo que otras herramientas de prevención podrían ser necesarias. De la misma manera, en cuanto a VHC, se estima que 3 a 4 millones de nuevas infecciones VHC se producen en el mundo principalmente debido a drogas inyectadas. Aunque intervenciones tales como el intercambio de jeringas y agujas incluidas en programas de reducción del daño han demostrado disminuir los nuevos diagnósticos de infección por VIH, los resultados son inconsistentes en prevención de infecciones por VHC y el número de nuevos casos es constante.

12.1 Población de Estudio

Nuestra cohorte fue constituida por 890 usuarios de drogas que acudieron como parte del tratamiento de su dependencia a drogas, a Centros de Adicciones o a Unidades de Reducción del daño. Esta población consumía drogas (heroína y cocaína) por vía fumada, inyectada o usando ambas vías alternadamente; siendo mayor el porcentaje de inyectores (43%) en los usuarios que acuden a las URDs. Este hallazgo puede ser explicado por el perfil más desestructurado, crónico y con más población en condición de “personas sin hogar” que integran

las personas que acuden a las URDs; tal como lo demuestran estudios realizados en población *outreach* que acuden a programas de reducción del daño y en el que se observa también que hasta dos tercios de ellos usan la vía inyectada para el consumo de drogas (68). La intervención e implementación de programas de reducción del daño en esta población inyectora de alto riesgo demuestra buenos resultados con un incremento en el porcentaje de test de VIH realizados y disminuyendo las conductas de riesgo de inyección (75).

Nuestra cohorte representa un 21,8% del total de usuarios que acudieron a 2 Centros de Adicciones y a 2 URDs. Nosotros pudimos observar que un alto porcentaje de personas que acudieron a estos lugares solo contaban con una serología de VIH durante el tiempo de seguimiento (por lo que no fueron incluidos en la cohorte de estudio). Este hallazgo puede ser explicado debido a una gran variabilidad en el tiempo de permanencia (retención) en cada uno de los Centros, lo que pudo dificultar o impedir la realización de un nuevo test de VIH y/o VHC durante su seguimiento. Tal dificultad también se observa en otros estudios realizados en PWID, que muestran disminución en los test de VIH o desconocimiento del status serológico en el último año (20). Otro estudio demostró que aquellos que se iniciaron en el consumo de drogas recientemente o aquellos que inyectan menos frecuentemente o aquellos que recientemente han cambiado la vía de consumo de fumada a intravenosa, pueden percibirse con menor riesgo de VIH y por lo tanto son esquivos a realizarse test de VIH (70).

Desafortunadamente, no pudimos recoger información de la media de tiempo de seguimiento en aquellos usuarios que tuvieron una sola serología de VIH o VHC y que por tanto no ingresaron en el estudio. Otro aspecto a considerar en este punto es la variabilidad del trastorno de la adicción que desencadena que los usuarios pasen temporadas en consumo activo y en abstinencia; ello produce una gran movilidad y desplazamiento constante con grandes pérdidas de seguimiento. Esto puede explicar las tasas altas de no retorno a un segundo test de VIH. Para el caso de las URDs, algunos estudios demuestran la alta aceptabilidad de los test de VIH y VHC entre las PWID (27, 93); sin embargo, con diferencias de acuerdo al test. Por ejemplo, se muestran tasas de rechazo mayores y en torno al 10,4% para el test de VIH y 1,7% para los test de VHC(71); sin embargo el estilo de vida desorganizado también juega un factor y dificulta la

constancia y regularidad en el seguimiento de los usuarios que acuden a las URDs.

Como puede observarse en el análisis de las características basales de los usuarios que acuden a los Centros de Adicciones o a las URDs, se muestra un perfil de usuario muy distinto. Los usuarios que acuden a las URDs reciben población más inmigrante (especialmente de países de Europa del Este), son un poco más jóvenes, tienen más representación del sexo femenino, tienen más antecedentes de ITS, más reportes de trabajo sexual, más proporción de “personas sin hogar” o con vivienda inestable, más personas que consumen drogas por vía inyectada (llegando al 45%), más personas con antecedentes de prisión, más personas sin ingresos propios o sin trabajo, más personas cuya pareja sexual es adicta a drogas también, más infecciones asociadas a inyección no segura, más sobredosis y más prevalencia de anticuerpos para VHC. Clásicamente las URDs reciben un grupo de población con poco acceso al sistema sanitario y que no se adecúan a los estándares de atención en los Centros de Adicciones tradicionalmente asignados; por lo tanto, las URDs atienden a esta población de manera flexible y con un enfoque de bajo umbral, brindando diferentes servicios de prevención tal como el intercambio de jeringas, agujas y parafernalia, testing frecuente de enfermedades infecciosas, referencia para desintoxicación o tratamiento de sustancias, tratamiento de comorbilidades incluidas patologías psiquiátricas, tratamiento de VIH como prevención (TasP), educación y tratamiento de sobredosis (94). Otro de los servicios de gran importancia son las salas de consumo de drogas o de inyección segura y supervisada, que han demostrado beneficio en reducción de infecciones asociadas a venopunción, VIH y sobredosis (95). Lamentablemente hace unos años la Comunidad de Madrid cerró estos servicios que estaban integrados dentro de los programas de reducción del daño instaurados en los años 90.

La baja exigencia, tolerancia, no estigma y sin prejuicios son las particularidades de estas URDs, que permiten acceder a población *outreach*, con abuso crónico de drogas, físicamente deteriorados y psicológicamente afectados, socialmente excluidos y con frecuentes conductas de alto riesgo. Tales enfoques permiten ampliamente acceder a la población fuera del alcance sanitario convencional y ofrecerles paquetes de prevención y reducción de daños, así como reducir las

barreras a la admisión en los programas de metadona y ayudar a su retención(96, 97).

Las mujeres que se inyectan drogas tienden a progresar más rápido que los varones hacia la dependencia; inyectarse con mayor frecuencia; tener más parejas íntimas que se inyectan, adquirir y morir de VIH / SIDA y además tienen mayores riesgos combinados, en parte porque muchas practican sexo con la finalidad de comprar drogas y esto aumenta su riesgo de transmisión. De acuerdo a los resultados de nuestro estudio las mujeres usuarias de drogas acuden más frecuentemente a las URDs (27%) que a los centros de Adicciones (17,5%), que podría explicarse por una tasa alta de retención en los diversos programas de prevención y el trato sin prejuicio y de bajo umbral. Otro hallazgo dentro del contexto de género es la alta proporción de mujeres que consumen drogas y que realizan intercambio de sexo por dinero (alrededor del 30%) en las URDs; y esto trae a connotación el tema del estigma, el cual puede ser mayor que el que existe hacia los hombres que se inyectan drogas, porque el uso de drogas inyectables a menudo se considera contrario a los roles socialmente derivados de las mujeres como ser madres, compañeras y cuidadoras(43).

Los usuarios de drogas tienen más probabilidades de tener parejas sexuales de alto riesgo (por ejemplo, usuarios de drogas inyectables o aquellos que tienen relaciones sexuales por dinero), lo que confiere un mayor riesgo de VIH(36). De acuerdo a un estudio, las mujeres que ejercen trabajo sexual y usan drogas son con más frecuencia madres solteras, muy dependiente de drogas altamente adictivas, tienen alta frecuencia de inyección, no usan preservativos con compañeros ocasionales (varios de ellos o la mayoría inyectores), tienen inadecuado conocimiento sobre la transmisión del VIH, acceso subóptimo a pruebas de VIH, poco o nulo conocimiento sobre ITS y hepatitis viral y además alto estigma percibido desde la sociedad(43).

En ese sentido, existe una vulnerabilidad de la mujer, puesto que el intercambio de sexo por dinero es un recurso utilizado frecuentemente para conseguir dinero para propósito de autoconsumo e incluso en situaciones de abuso por parte de la pareja sexual que aprovecha estas circunstancias para satisfacer su propio consumo. El riesgo de VIH y más aún de ITS es más preocupante cuando los síntomas de abstinencia (que son relativamente frecuentes en este contexto) se

presentan en mujeres que consumen drogas; lo que produce situaciones que minimizan las conductas de riesgo. Además, en un estudio de personas en tratamiento por abuso de sustancias, el 61% de los hombres y el 65% de las mujeres informaron haber sido víctimas de violencia física por parte de la pareja, y el 75% de los hombres y el 45% de las mujeres informaron haber sido víctimas de violencia física por parte de una persona que no sea una pareja íntima en los últimos 12 meses(98). Nosotros no recogimos información relacionada a malos tratos, violencia de género o violencia sexual, que se dan con relativa frecuencia en usuarias de drogas en consumo activo. Deberían plantearse estudios al respecto para conocer información de esta realidad inherente a las mujeres que consumen drogas.

Las prevalencias de VHC en personas que acuden a programas de reducción del daño es alta y fluctúa entre 60-90% (57, 80, 97, 99), y es mayor a la de aquellos que acuden a los Centros de Adicciones tradicionales, de acuerdo a resultados de nuestro estudio (52% frente a 33%). Esta alta prevalencia en este grupo poblacional es explicada porque hace muy pocos años atrás, el consumo activo de drogas o sustancias ilícitas (incluida el alcohol), eran contraindicaciones para empezar tratamiento antiviral. Desde hace dos años las guías incorporan como candidatos para tratamiento a las personas que usan drogas con la premisa de reducir el riesgo de transmisión a otros(100). Por tanto, esta población permaneció durante varios años sin poderse beneficiar de los nuevos AAD y eso explica las altas prevalencias que se observan en las cohortes actuales. Actualmente se conoce que las tasas de RVS a las 12 semanas en personas usuarias de drogas que estén o no en tratamiento sustitutivo opiáceos presentan altas tasas de curación(101, 102). Modelos matemáticos demuestran que si desarrollamos estrategias de tratar a las poblaciones en riesgo de transmisión (adictos a drogas inyectadas o HSH VIH positivos) podría reducirse las prevalencias y los nuevos diagnósticos de VHC(103).

Otro importante hallazgo en el estudio es el bajo porcentaje de personas con anticuerpos VHC que han recibido tratamiento con AAD. Nosotros encontramos que menos de la mitad de pacientes de ambos tipos de Centros de atención a drogodependientes habían sido tratadas (hasta diciembre 2017). La gran dificultad de esta población para acceder a los hospitales y recibir un tratamiento

deviene de diversas barreras que impiden iniciar y continuar el seguimiento sanitario. Las barreras incluyen las de los propios usuarios (poca motivación, poco conocimiento de los nuevos tratamientos libres de interferón, miedo al estigma del personal de salud y de otros pacientes que acuden a los hospitales, pérdida de habilidades sociales y de autonomía para gestionar sus citas médicas, poca adherencia a tratamientos de larga duración, no recursos económicos para acudir a tantas citas que incluyen citas para analítica, fibroscan, farmacia, médico), barreras relacionadas al sistema (pobre o ningún acceso al sistema sanitario de personas inmigrantes o sin seguridad social o en situación irregular en el país, largos tiempos de espera en consulta, poco compromiso de los sanitarios que trabajan en algunos Centros de Adicciones que priorizan el tratamiento de adicción al tratamiento VHC) y barreras de los propios proveedores (estigmatización por el aspecto físico y falsos prejuicios del propio personal sanitario en ciertas ocasiones). Todas estas barreras dificultan alcanzar los objetivos de eliminación VHC para el 2020 y 2030, que plantea la OMS(104).

Deberían, por tanto, desarrollarse estrategias locales o regionales que permitan acercar la atención sanitaria esta población. Muchos países han trabajado diversos programas de “linkage to care”, permitiendo adaptar nuevos modelos de atención sanitaria en poblaciones especiales tal como son los adictos a drogas o homeless, con tasas de éxito altas que superan el 90% en la RVS a las 12 semanas de tratamiento VHC(74, 105, 106); sin embargo, según el plan estratégico de la OMS en relación a hepatitis C(107), son necesarias aún más esfuerzos en relación a nuevos y rápidos métodos de detección, confirmación y monitorización del VHC (PCR VHC, point of care, DBS), consultas “fast track”, dispensación no hospitalaria y fortalecimiento de programas de reducción del daño incluidos los puntos de intercambio de jeringas y agujas, que permitirán evitar las reinfecciones.

Otra diferencia importante entre las URDs y los Centros de Adicciones es la mayor proporción de usuarios de drogas en tratamiento sustitutivo opiáceos (metadona) que acuden a las URDs (70,5%) frente a casi 30% de los que acuden a los Centros de Adicciones. Algunos estudios demuestran que el ingreso en programas de metadona producen disminución en la tasa de seroconversión VIH(53, 86), además de asociarse con una serie de beneficios que incluyen una

menor participación en actividades delictivas, resultados mejorados del tratamiento del VIH, retención en el tratamiento y mayor calidad de vida. Otros estudios han encontrado que reducir las barreras al tratamiento con metadona al proporcionar acceso a través de los médicos de atención primaria es seguro, igualmente eficaz y aumenta el acceso a una terapia médica esencial(108). Sin embargo, un estudio reciente en una URD de Madrid, encontró que el uso de metadona como tratamiento sustitutivo opiáceos, no tuvo influencia en la tasa de seroconversión VIH en una cohorte en riesgo de transmisión (109); aunque, una limitación del trabajo fue que se consideró cualitativamente el tratamiento con metadona durante el seguimiento y se desconocía el tiempo de retención dentro del programa de TSO. Sin embargo, metadona es una gran herramienta en los programas de reducción del daño que permiten a los usuarios mantenerse adherente a los diversos programas de prevención de VIH y retención en los tratamientos de enfermedades crónicas. Según datos de la OMS 2018, todas las poblaciones vulnerables que consumen heroína o son dependientes o de cualquiera de los opioides deberían ofrecérseles TSO (metadona o buprenorfina) como tratamiento para el manejo de la adicción. TSO reduce la frecuencia de inyección, trata la dependencia subyacente y ayuda a prevenir la sobredosis, y por tanto la OMS recomienda la distribución de agujas y jeringas y la TSO como intervenciones efectivas para la prevención del VIH, pero solo una cobertura alta de estas intervenciones también evitaría la transmisión del VHC(110).

En todo el mundo, en un momento dado, se estima que 10 millones de personas están encarceladas. Alrededor del 58% de las PWID tienen antecedentes de encarcelamiento(110). La infección por VHC es más común entre las personas encarceladas o las que han pasado tiempo en centros penitenciarios. En nuestro estudio, nosotros encontramos un 54,5% de usuarios que habían estado en prisión previamente, frente a un 32% de los que acuden a los Centros de Adicciones. Ellos, por tanto, no solo tienen mayor riesgo de infecciones (incluyendo VIH y VHC) sino mayores problemas de salud mental, pérdida de habilidades psicosociales, contacto con agencias policiales y muerte prematura

Un metaanálisis informó una prevalencia global de infección por VHC de 26% entre los encarcelados en general y de 64% entre los encarcelados con antecedentes de consumo de drogas inyectables. La incidencia se estimó en 1,4

por 100 personas/año, aumentando a 16,4 por 100 personas/año en aquellos con antecedentes de consumo de drogas inyectables. En general, el 58% de las PWID tienen antecedentes de encarcelamiento y el 56-90% de las PWID se encarcelarían en algún momento. La criminalización del uso de drogas puede explicar la frecuencia de la infección por VHC en las prisiones y otros entornos cerrados. Uno de cada cinco presos es retenido por cargos relacionados con drogas. La transmisión continúa en lugares cerrados debido al uso de drogas inyectables, los tatuajes y posiblemente la transmisión sexual entre hombres. A pesar de ello, OST está disponible en las prisiones de solo 52 países, y solo ocho países tienen al menos un programa de intercambio de jeringas y agujas y parafernalia estéril dentro de un entorno cerrado(110).

Este estilo de vida desestructurado a nivel socio-psicológico (característico de la adicción) aunado a la condición de “persona sin hogar” es responsable de la susceptibilidad a adquirir infecciones incluidas VIH y VHC(111). Las “personas sin hogar”, además de vivir en viviendas pobres o en inestables condiciones, han sido reconocidas como un componente importante de vulnerabilidad para la infección por VIH. Adicionalmente a un acceso más pobre a la atención médica preventiva, los individuos que son consideradas “personas sin hogar” también padecen altos niveles de enfermedad mental, uso de drogas ilícitas, encarcelamiento y violencia, así como una mucho mayor seroprevalencia del VIH que poblaciones no consideradas como “sin hogar”(112). Nosotros encontramos que más de la mitad (58%) de usuarios de drogas que acuden a las URDs son “personas sin hogar” y esta cifra fue estadísticamente superior a los que acuden a los Centros de Adicciones (3%). Además, algunos estudios han observado fracaso para lograr la supresión de la carga viral plasmática de VIH después de iniciar ART. En casi la mitad de los participantes considerados “personas sin hogar” en un estudio canadiense, no se observó dos mediciones de carga viral plasmática VIH consecutivas, que indican supresión virológica tras inicio de ART y esto hallazgo fue correlacionado directamente a los bajos niveles de adherencia a ART(63, 112). La asociación de problemas de salud mental y la condición de “personas sin hogar” es frecuente en la población que asiste a las URDs y son una subpoblación de constante riesgo de adquirir VIH y VHC. Un reciente estudio documenta una alta prevalencia del uso de drogas inyectables

(66%) en un grupo de “personas sin hogar” con enfermedad mental a lo largo de su vida. Las “personas sin hogar” que se habían inyectado drogas reportaron uso de drogas inyectables y conductas sexuales con alto riesgo de transmisión del VIH y dieron poca evidencia de conductas de reducción de riesgo(63). Estas personas pueden no encajar dentro de los sistemas o servicios sanitarios tradicionales e incluso pueden ser difíciles de conseguir una evaluación y seguimiento; sin embargo, deberían incluirse en los esfuerzos para prevenir la transmisión de la infección por VIH a través de URDs de baja exigencia que permiten flexibilidad y tolerabilidad en la atención. En ese sentido, lo mismo sucede para el caso de VHC, en el que algunos trabajos muestran mayor susceptibilidad de adquirir nueva infección VHC en las “personas sin hogar”; además de ser considerados hasta hace poco tiempo, inelegibles para el tratamiento del VHC hasta en un 72,7% de acuerdo a un estudio realizado a proveedores americanos. En aquel estudio, las razones más frecuentes para la determinación de inelegibilidad por parte del médico incluyeron la probabilidad de una mala adherencia a la medicación, la depresión, el uso activo de drogas inyectables y el desinterés del paciente por el tratamiento(113).

Aunado e inherente a la condición de “personas sin hogar”, encontramos en nuestro estudio una alta proporción de personas sin ingresos económicos que llegaba al 72% en los usuarios que acuden a URDs y 50% en los que acuden a Centros de adicciones. Esta diferencia previa, no fue observada entre aquellos usuarios que acuden a ambos tipos de Centros y que cobran alguna prestación económica del Estado y fluctuó entre 13 y 15%. Este hallazgo no sorprende y por el contrario alienta a implementar esfuerzos de prevención VIH/VHC y de reforzar programas de inserción laboral que permitan desarrollar habilidades sociales y técnicas en esta población que debido al tiempo perdido durante el periodo de consumo activo de drogas pierden su capacidad y background laboral. Varios estudios han observado que el VIH afecta de manera desproporcionada a las personas con un estatus socioeconómico bajo. Un estudio americano: National HIV Behavioral Surveillance (NHBS), realizado entre el 2006–2007, confirmó que el baja estatus socioeconómico se correlacionaba con un reciente diagnóstico de VIH (35).

Otro hallazgo importante es la proporción de usuarios de drogas quienes reportaron un antecedente de ITS en ambos tipos de centros (7,5% en la cohorte total); sin embargo, la proporción fue mayor (10,8%) en aquellos que acuden a las URDs (frente a un 4,5% que acuden a los Centros de Adicciones); y aún mayor cuando se mira solo a las mujeres (15,1%). Muchos trabajos clásicamente asocian infecciones de transmisión sexual con el riesgo de VIH, más aún cuando se usa drogas ilícitas, incluidas las estimulantes. Una limitación de este hallazgo, es que muchas infecciones, especialmente en mujeres, pueden pasar infradiagnosticadas debido a que no se realiza un screening rutinario en esta población, además que muchas infecciones son asintomáticas y que ambos tipos de centros no tienen programas de salud sexual implementados dentro de su cartera de servicios. Sería necesario, y más en mujeres con problemas de adicción a drogas en consumo activo que acuden a las URDs, un screening de ITS periódico, e integrarlo dentro de los otros programas de prevención de la Unidad y como parte del portafolio de servicios de prevención de VIH e ITS en esta población.

12.2 Infección por VIH

La transmisión parenteral es uno de los modos de transmisión más eficientes para los virus de transmisión sanguínea, como el VIH y el VHC, y las estimaciones más conservadoras sugieren que la probabilidad de contraer el VIH a partir de inyecciones contaminadas es de 67 por 10 000, en comparación con 5-10 por 10 000 actos sexuales para la transmisión heterosexual(114, 115). Varios estudios han sugerido que la cocaína y las sustancias de tipo anfetamínico inyectadas en PWID influyen en los comportamientos sexuales y en la frecuencia de inyección, lo que conduce a un riesgo diferencial de transmisión del VIH. Sin embargo, los resultados existentes son específicos para un entorno dado y se limitan a sustancias relevantes para ese contexto. Las drogas estimulantes pueden afectar la función inmune y la susceptibilidad a las infecciones. Además, estudios han encontrado que los inyectores de estimulantes tienen un mayor riesgo sexual y una mayor prevalencia de VIH que aquellos que inyectan drogas tipo opiáceos(116).

El impacto de las diferencias de riesgo que surgen con la sustancia utilizada no se conoce muy bien a nivel regional. Esto dificulta actuar a nivel de prevención con medidas específicas para cada grupo de riesgo incluida la PreP VIH.

Un revisión sistemática y metaanálisis reciente de 15 cohortes a nivel mundial encontró un total de 1507 infecciones por VIH durante 35700 personas-año de seguimiento. Las tasas de incidencia de VIH por cohorte variaron entre los entornos de estudio y las regiones. Las tasas de incidencia más bajas fueron 1,7 /por 100 personas-año en Ámsterdam en 2005 y 3,3 por 100 personas-año en Montreal en 2008. La incidencia más alta de 8,8 por 100 personas-año se observaron en Xinjiang (China) en 2003. La incidencia del VIH también varió dentro de las cohortes por el tipo de droga usada, registrándose tasas de incidencia altas en personas que inyectaron cocaína en América del Norte (1,4–7,2 por 100 personas por año) y sustancias tipo anfetaminas en Rusia (7,7 por 100 persona-años). En la misma cohorte, la incidencia del VIH en los inyectores de heroína fue de entre 0,8 por 100 y 1,96 por 100 persona-año en América del Norte y 4,3 por 100 persona-año en Rusia, respectivamente. La incidencia del VIH en los inyectores de sustancias tipo anfetaminas fue de 9,5 por 100 persona-año y 7,8 por 100 persona-año en los inyectores de heroína en Tailandia en 1996(32). En los últimos años, países de Europa del Este y Asia registran las tasas de incidencias más altas en el mundo (por ejemplo Rusia y Estonia con 9,3 y 22,1 casos por 100 personas año de seguimiento, respectivamente (33, 59, 117).

Debido a que muchos de los estudios de seroincidencia de nuevos diagnósticos de VIH se realizaron antes o sin la implementación de programas de intercambio de jeringas y agujas, además de variaciones geográficas/regionales y a la heterogeneidad de los estudios en cuanto al tipo de droga usada es que el presente trabajo tiene gran relevancia porque busca conocer la incidencia de VIH y VHC en los últimos cinco años en usuarios de drogas que consumen heroína y/o cocaína en España. Nosotros encontramos que la tasa global de incidencia de la población de estudio fue 0,75 por cada 100 personas-año; sin embargo, el riesgo de adquisición de VIH fue mayor en aquellos que acuden a URDs: 1,76 casos por cada 100 personas-año frente a los que acuden a los centros de Adicciones: 0,24 casos por cada 100 persona-año.

Como mencionábamos anteriormente, el acceso y la mayor o menor cobertura de los programas de reducción de daños, especialmente el intercambio de agujas y jeringas limpias y el tratamiento de sustitución con opiáceos, podría explicar las variaciones en la incidencia entre las diversas cohortes que resultan aparentemente de comportamientos de riesgo reducido. En su momento, dichos estudios no se pudieron ajustar con información de programas de reducción del daño debido a que no estaban definidos o no estaban disponibles para varias cohortes.

Si evaluamos los riesgos de adquisición de VIH, una revisión sistemática encontró que los inyectores de heroína tuvieron 2,8 veces el riesgo de seroconversión en comparación con los que no se inyectaron en los últimos 6 meses, 3,5 veces el riesgo VIH en inyectores de heroína de Asia y Europa y 4,4 veces el riesgo en comparación con los que no inyectaron heroína. Nuestro trabajo encontró en el análisis multivariante, que los inyectores de heroína y/o cocaína con anticuerpos para el VHC que acuden a las URDs tenían 6,4 veces el riesgo de adquirir VIH; el riesgo también se mantuvo fuertemente positivo (5,3 veces) cuando observamos a usuarios de drogas VHC positivos que fueron atendidos únicamente en la URD "SMASD". Este hallazgo no fue encontrado en aquellos usuarios atendidos en Centros de Adicciones. Además, encontramos que en los usuarios atendidos en la URD "SMASD", la edad (por cada año mayor) fue un factor protector para la seroconversión VIH, de manera inversa a lo que sucede en aquellos usuarios considerados como "persona sin hogar" y con antecedente de ITS previa, en el que se encontraron 9,3 y 4,3 veces más riesgo de adquirir VIH, respectivamente. La edad es un factor que en trabajos previos ha sido asociados como factor protector, junto con otros factores como trabajo permanente y alto nivel educativo(66). Algunos factores individuales y socioambientales tales como inyectarse con la pareja o amigos, inyectarse heroína, la autopercepción de barreras para obtener jeringas y agujas limpias o las prácticas de inyección no segura, han sido reportados en estudios previos como factores de riesgo de adquisición de VIH(50, 59). Otros también consideran la condición de "persona sin hogar" y el antecedente de ITS como factor de riesgo de VIH. Previamente hemos discutido el rol de estos dos últimos factores en la seroconversión VIH; sin embargo, un hallazgo clave del estudio actual es la

asociación independiente entre un estado de VHC positivo y la adquisición del VIH después de ajustarlo con otras variables. Según nuestro conocimiento, no hay estudios de cohortes publicados que comparen la incidencia del VIH en poblaciones según el estado del VHC. Una encuesta transversal realizada en China encontró que la infección por VHC se asoció significativamente con el estatus VIH positivo(118).

El VHC y el VIH son infecciones que se transmiten fácilmente a través de la inyección de drogas. Sin embargo, el VIH es aproximadamente 10 veces menos infeccioso que el VHC(119). El riesgo de infección por VHC entre PWID es mayor que el de la infección por VIH debido a factores biológicos, conductuales, sociales y epidemiológicos. Por lo tanto, la rapidez con la que las PWID pueden adquirir VHC crea la necesidad de reducir el riesgo entre las PWID tempranamente en los inicios de la inyección. Por otro lado, en el estudio no encontramos una asociación de mayor riesgo de adquirir una infección VIH (seroconversión VIH) entre los usuarios que habían seroconvertido recientemente de Ac VHC negativos a Ac VHC positivo durante el seguimiento.

Actualmente, la tasa de seroconversión del VHC sigue siendo alta en los inyectores de drogas en España, y los esfuerzos de prevención del VHC son insuficientes para controlar la epidemia de VHC entre PWID(120), posiblemente por la incapacidad de identificar individuos de mayor riesgo de adquirir VHC. Por el contrario, en el VIH, la presencia de infección por VHC crearía una situación que precede al riesgo potencial de otras infecciones de transmisión sanguínea, incluido el VIH, y conocer el estado del VHC, podría ser una herramienta relevante que ayude a identificar a los usuarios de drogas con mayor riesgo de adquirir infección por VIH.

Otro hallazgo del estudio fue conocer la densidad de incidencia de VIH estratificada por el estatus VHC. Encontramos que en usuarios VHC positivos que acuden a las URDs, la tasa de incidencia fue 2,8 casos por cada 100 persona-año; mientras que fue 0,5 casos por cada 100 personas año de seguimiento en aquellos que acuden a los Centros de Adicciones. Más acentuada aún fue la diferencia en la incidencia de VIH entre usuarios VHC positivos que asistían a la URD "SMASD": 3,1 casos por cada 10 personas año, frente a 0,6 casos por cada 100 personas año en usuarios VHC negativos. No

hubo diferencia en la densidad de incidencia de VIH entre PWID con Ac VHC positivos y Ac VHC negativos entre los usuarios que acuden a los Centros de Adicciones.

La profilaxis pre exposición (PrEP) reduce la transmisión sexual del VIH. La OMS y otras organizaciones internacionales y locales recomiendan la PrEP a todos los grupos de población con un riesgo importante de infección por VIH(87, 121, 122). La oferta de PrEP debe ser una prioridad para las poblaciones con una incidencia de VIH de aproximadamente tres por cada 100 personas/año o más(123). Además, los resultados del estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo Bangkok Tenofovir Study mostró que tomar Tenofovir diariamente como PrEP puede reducir el riesgo de infección por VIH en un 49% en las PWID. Al igual que en otras poblaciones, la PrEP debe ser una herramienta de prevención adicional dentro de un paquete integral de servicios(89).

El riesgo de infectarse con el VIH varía en gran medida entre los diferentes subgrupos de PWID, principalmente asociados con el intercambio de agujas / jeringas y parafernalia. La estimación de este riesgo puede ser importante ya que se ha sugerido que la decisión de tomar PrEP por las PWID se basa, al menos en parte, en su riesgo percibido de infección por VIH. Pero la graduación del riesgo puede ser difícil, debido al hecho de que el comportamiento de compartir jeringa y/o agujas no se reporta, posiblemente debido a la estigmatización(124). Como se muestra en este trabajo, el estado serológico del VHC puede ayudar a identificar objetivamente y estratificar un mayor riesgo de seroconversión del VIH entre los usuarios de drogas. Estamos de acuerdo con Bruneau et al. en eso, en lugar de un debate polarizador sobre las herramientas biomédicas de la PrEP contrastadas con otras estrategias de reducción de daños para la prevención del VIH, sería mejor determinar cómo podemos integrar el uso de la PrEP en el arsenal existente de programas de reducción de daños para las PWID. Teniendo en cuenta que las PWID son aproximadamente 24 veces más propensas a contraer el VIH que la población adulta en general, omitir la evaluación del uso de PrEP para las PWID representaría una falta de oportunidades de prevención, así como una falta de responsabilidad ética(125). Según un editorial de Salim Abdool, del Centre for the AIDS Programme of

Research in South Africa, publicado en *Lancet* hace unos años, la introducción de la PrEP para prevenir el VIH en usuarios de drogas inyectables se debe considerar como un componente adicional que acompañe a otras estrategias de prevención que ya han demostrado beneficios en reducir la transmisión de VIH, tal como los programas de intercambio de agujas, los programas de metadona, la promoción de prácticas sexuales y de inyección más seguras, los condones y el asesoramiento y pruebas del VIH.

La PrEP para VIH como parte de la prevención combinada en usuarios de drogas inyectables podría ser una contribución útil para la búsqueda de una generación libre de SIDA(126). Una interesante editorial de Rochelle P. Walensky del Hospital de Boston, Massachusetts (US) del 2017 realizó unos comentarios en relación al costo efectividad y el presupuesto necesario para la implementación de la PrEP como una estrategia más de prevención de VIH en PWID. El autor afirma que la implementación de una estrategia PrEP solo es eficaz desde el punto de vista clínico y económico si se acompaña de una detección precoz del VIH, así como de la terapia antirretroviral (ART) temprana e inmediata para los casos de infección recientemente identificadas. Además, comenta que tomando en cuenta una cobertura/captación del 25% de los PWID, una eficacia de reducción de la transmisión del 49% y el costo de truvada genérica, se podría prevenir 21500 infecciones sobre 20 años de implementación con un ICER (ratio costo efectividad) de menos de 100000 por QALY (calidad de vida ajustados por años) y un presupuesto de 17 billones de dólares sobre 20 años. Sin embargo, a opinión del autor, con la emergencia de la crisis de opioides en Estados Unidos y la casi ausencia de inversión en programas de reducción del daño allí, el dinero invertido en PreP VIH podría salvar vidas inmediatamente de la gente que está en riesgo de VIH a través del acceso a terapia con naloxona, seguro médico incluidos los test VIH frecuentes, programas de desintoxicación, terapia con agonistas opioides e intercambio de jeringas y agujas. A mi opinión es un buen punto de discusión, aunque las realidades son muy diferentes. La política de implementación de reducción de daños en España y Europa occidental se produjo hace muchos años con grandes resultados en cuanto a reducción de los nuevos diagnósticos en esta población; sin embargo, en este grupo de PWID existe un subgrupo específico que ha sido identificado con más riesgo de adquirir

VIH y en el que las estrategias de reducción del daño no han alcanzado la reducción del riesgo necesaria para eliminarla y en el que la PreP podría introducirse y formar parte del paquete de medidas de prevención VIH. Aunado a la PreP es necesario reforzar las otras estrategias de reducción del daño con el fin de poder eliminar la transmisión en este subgrupo. A diferencia del riesgo de transmisión sexual de la PreP en HSH, el riesgo de adquirir VIH por transmisión parenteral tiene periodos fluctuantes de actividad e inactividad (propios de los periodos de abstinencia a drogas, los cuales son característicos de la adicción como enfermedad crónica). Por lo tanto, PreP como medida de prevención adicional podría ofrecerse a las PWID VHC positivas con o sin condición de “personas sin hogar” y antecedente de ITS, que acudan a URDs cuando estén en período de consumo activo de drogas tipo heroína y cocaína por vía intravenosa.

Lamentablemente, el conocimiento de la PreP varía de acuerdo al grupo de transmisión y tiene grandes disparidades entre ellos. En un estudio americano reciente que estudiaba el nivel de conocimiento acerca de la PreP en diversas poblaciones de riesgo de adquirir VIH encontró que los personas heterosexuales y las PWID tienen muy bajos conocimientos tanto de la PreP como de la PPE en comparación a los HSH(127). Hacen falta estudios de conocimiento y aceptabilidad en esta población.

12.3 Infección por VHC

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) continúa siendo un gran problema de salud pública que afecta aproximadamente a 71 millones de personas en el mundo según las últimas estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En España, como en la mayoría de los países, el conocimiento de la epidemiología del VHC no es completo. En una revisión de los diferentes estudios realizados en España entre 1994 y 2004 se concluyó que la prevalencia de anticuerpos frente al VHC variaba entre el 1,6 y el 2,6%. Posteriormente, en otro estudio realizado en la comunidad Madrid durante 2008 y 2009, la prevalencia de anticuerpos frente al VHC entre la población de 16 a 80 años era del 1,8%, con prevalencias más altas entre los nacidos entre 1948 y 1968(22). Recientemente un estudio de seroprevalencia realizado por el

Ministerio de Sanidad en España encontró que la prevalencia de Ac VHC en la población general fue 0.8% y de infección activa fue 0.17%. Además, la prevalencia sería 2,5 veces mayor en hombres que en las mujeres. Los datos parten de información de población de entre 2 y 80 años obtenida en 220 centros de salud de todas las comunidades autónomas. Haciendo un cálculo con la población total en España de entre 2 y 80 años (algo más de 43 millones), y tomando como referencia el citado 0,17 por ciento de prevalencia entre este sector poblacional, saldría una cifra de unas 70.000 personas con hepatitis C en España. Hace años se llegó a hablar de entre medio millón y un millón de afectados, pero hace ahora un año el cálculo ya se había reducido hasta unos 250.000, dada la cantidad de pacientes ya tratados y curados. Con respecto a la fracción no diagnosticada, durante los últimos años se ha dado como fiable una estimación de 2013 que cifraba en un 40% la proporción de pacientes infectados por VHC que habían sido diagnosticados en España. Aunque en el último año el grupo del Dr. Aguinaga et al. publican los resultados de un estudio llevado a cabo en Navarra entre 2014 y 2015 en el que se estimó la prevalencia de infección por el VHC en la población cubierta por la red asistencial pública en dicha comunidad y ellos encontraron una prevalencia poblacional de Ac VHC del 0,83% y una prevalencia de infección por VHC no diagnosticada del 0,03%. Aunque estos hallazgos contrastan con los resultados de otro estudio de base poblacional realizado durante 2015 y 2016 en Cantabria, Madrid y Valencia, y comunicado por Cuadrado et al. en el 42º Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio de Enfermedades Hepáticas. En este último, la prevalencia de infección activa por VHC resultó del 0,31% y el 31% de los pacientes virémicos desconocían su estado. Por lo que podemos llegar a la conclusión que las cifras dependen de la zona geográfica y de la población en riesgo. Probablemente grandes urbes tienen implementadas mejores sistemas de screening para la población target, aunque con mayor cantidad de individuos en riesgo constante o que reciben la migración de PWID procedentes de países de alta prevalencia del VHC y que llegan con hepatitis C crónica sin tratar o sin conocer su diagnóstico.

A nivel mundial, el 52,3% de las PWID son positivos para anticuerpos contra el VHC, aunque con una variación geográfica considerable. China, Estados Unidos

y Rusia tuvieron las mayores poblaciones con esta característica (128). Los nuevos casos de VHC continúan ocurriendo entre los PWID a pesar de la implementación de estrategias de reducción de daños, con una incidencia de VHC en este grupo que varía de 10 a 50 casos por 100 personas-año(57, 129, 130). Existen varios factores conocidos asociados con la adquisición de la infección por VHC, incluidos la edad, el inicio reciente del uso de drogas inyectables, compartir agujas y/o jeringas, comportamientos o conductas sexuales de riesgo, trabajo sexual, inyección frecuente de cocaína(131), persona sin hogar(132) y reportes de front and back loading(58).

En el presente estudio encontramos una tasa de incidencia de seroconversión de Ac VHC cercana a 10 casos por 100 personas año en la URD "SMASD" y cuando añadimos la cohorte procedente de la URD "Madroño", fue cercana a 8 casos por 100 personas año. Por el contrario, la densidad de incidencia de VHC en los centros de adicciones fue baja, alrededor de 1,5 casos por cada 100 personas año de seguimiento. El hallazgo de una alta incidencia en nuestra población atendida en URDs es consistente con otros estudios realizados en España(57) y en diferentes países de Europa(133, 134) y América del Norte(135), lo que demuestra que la densidad de incidencia del VHC en los últimos años sigue siendo alta y fluctuando entre los 10 a 20 casos por 100 personas año. Las prácticas de inyección inseguras siguen siendo la ruta principal de transmisión del VHC, aunque también compartir un equipo de inyección distinto de jeringas (material de parafernalia) puede ser una causa importante de transmisión del VHC entre PWID (58, 130, 136). En el presente trabajo no se encontró a excepción de la edad y el uso de drogas inyectadas, algún factor sociodemográfico o conductual que sea predictor de seroconversión VHC. Algunos trabajos han encontrado también algunos factores (aparte de los asociados a la inyección) que fueron débilmente asociados a seroconversión VHC, tal como scores de puntuación de comportamiento de riesgo o impulsividad y edad menor al inicio del consumo de drogas(137); condición de "persona sin hogar" o con hogar inestable(132) o inclusión en tratamiento con sustitutivo con opiáceos como factor protector(138). Una publicación previa de la seroconversión VHC en sujetos que acuden a una URD en Madrid encontraron que la inclusión en un programa de metadona no fue un factor que influya en la

seroconversión VHC (99). Trabajos recientes encuentran que el material de parafernalia para el consumo de drogas es importante en esta década como un factor de tiempo hasta la seroconversión VHC (130). Es conocido actualmente que el virus puede permanecer viable a temperaturas de almacenamiento de 4° y 22° C, transcurridas seis semanas incluso en las muestras con menor volumen de sangre. A 37° C, se halló VHC infectivo solo hasta los siete días(139). Estudios en la última década demuestran que la infectividad del virus disminuye con rapidez durante las dos primeras semanas de almacenamiento, seguidas de un descenso más lento por lo que es necesario implementar intercambios de material de parafernalia como pipas y cazoletas (cooker) unipersonales para evitar que los usuarios de drogas compartan dichos materiales; así como también es necesario establecer/implementar puntos de inyección segura o salas de consumo supervisada que permitan no solo la vigilancia de sobredosis, sino la higiene y prevención de infecciones bacterianas y virales (incluidas VHC/VIH) antes y durante la inyección. Este punto es importante debido a que recientemente un estudio austriaco publicado en el Congreso Americano de Hígado 2018 encontró que es posible encontrar niveles elevados del VHC en los fluidos rectales y nasales de personas cuya carga viral del VHC es alta, incluso en ausencia de sangre en dichos fluidos. Este hallazgo refuerza la plausibilidad de la transmisión del VHC cuando se comparten billetes enrollados u otros materiales para esnifar droga. Estos datos también revelan que el VHC puede transmitirse durante las relaciones sexuales anales, incluso aunque no haya sangre presente (140).

En efecto, para lograr la eliminación del virus VHC en esta población, tal como lo propone la OMS para el 2030, los esfuerzos deben dirigirse a romper las barreras en la cascada del tratamiento contra el VHC en los próximos años e individualizar una terapia para todas las personas que se inyectan drogas activamente en un entorno de atención de adicción. Recientemente, las recomendaciones de EASL confirman que el tratamiento de VHC para PWID debe considerarse de forma individualizada y administrarse en un entorno de un equipo multidisciplinario, independientemente del historial de uso de drogas intravenosas y el uso reciente de drogas. De hecho, considero que los nuevos modelos de atención para esta población, como las URDs, son los lugares

adecuados para el tratamiento y seguimiento del VHC, que incluyen vínculos con consultas especializadas, vigilancia de la adherencia al tratamiento del VHC, monitoreo de efectos adversos y prevención de la reinfección. En la misma línea, P. Bruggmann y A. Litwin refieren que un alto nivel de aceptación de las circunstancias de vida individuales de PWID en lugar de criterios de exclusión rígidos determinará el nivel de éxito de cualquier modelo de manejo e intervención de la hepatitis C en este colectivo.

13. CONCLUSIONES

1. La incidencia de infección por VIH en adictos a drogas (cocaína y heroína) es muy elevada y mucho mayor en aquellos que son atendidos en Unidades de Reducción del Daño (URDs). Entre los individuos atendidos en las URDs, aquellos con anticuerpos frente a VHC constituyen el subgrupo de adictos a drogas con mayor riesgo de adquirir la infección por VIH.

2. Los factores independientemente asociados a seroconversión por VIH en los individuos atendidos en las URDs fueron la condición de “personas sin hogar”, el antecedente de ITS y el estatus de VHC positivo previo al inicio del estudio. La edad, por el contrario, fue un factor protector de la seroconversión VIH.

3. La incidencia de VHC en adictos a drogas continúa siendo permanentemente alta y la mayoría de las seroconversiones frente a VHC se produce durante los primeros dos años de seguimiento.

4. Los individuos atendidos en URDs tienen una incidencia más alta de seroconversión frente a VHC que los atendidos en los Centros de Adicciones. La edad es un factor protector para la seroconversión por VHC.

5. Las URDs y los Centros de Adicciones atienden poblaciones de características diferenciadas. Los URDs reciben una población con poco acceso al sistema sanitario normalizado y atiende a un colectivo muy desestructurado a nivel social, con poco apoyo familiar y soporte económico y con más frecuencia de infecciones y sobredosis a través del uso de drogas inyectadas. Por el contrario, los individuos atendidos en los Centros de Adicciones tienen una edad más avanzada, usan drogas por vía fumada más frecuentemente que por la vía inyectada y tienen más prevalencia de enfermedades psiquiátricas.

6. La prevalencia de Ac frente a VHC en la cohorte de pacientes VIH negativos fue elevada (43%), mayor entre los individuos que acudieron a las URDs (52%) que en los que acudieron a los Centros de Adicciones (33%). El porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento con AAD a nivel global fue también elevado

(40%) con menores diferencias entre los que acuden a las URDs (39%) y los que acuden a los centros de Adicciones (43%).

7. El tratamiento con metadona en las URDs se asoció a que el paciente hubiese recibido tratamiento para el VHC por el médico tratante, mientras que el uso de drogas inyectadas en consumo activo fue un factor asociado a que el paciente no haya recibido tratamiento en aquellos usuarios atendidos en los Centros de Adicciones.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Bossert JM, Marchant NJ, Calu DJ, Shaham Y. The reinstatement model of drug relapse: recent neurobiological findings, emerging research topics, and translational research. *Psychopharmacology*. 2013;229(3):453-76.
2. Volkow N, Morales M. The brain on drugs: from reward to addiction. *Cell*. 2015;162(4):712-25.
3. Shah NG, Galai N, Celentano DD, Vlahov D, Strathdee SA. Longitudinal predictors of injection cessation and subsequent relapse among a cohort of injection drug users in Baltimore, MD, 1988–2000. *Drug & Alcohol Dependence*. 2006;83(2):147-56.
4. West BS, Abramovitz D, Staines H, Vera A, Patterson TL, Strathdee SA. Predictors of Injection Cessation and Relapse among Female Sex Workers who Inject Drugs in Two Mexican-US Border Cities. *Journal of Urban Health*. 2016;93(1):141-54.
5. Mathers BM, Degenhardt L, Phillips B, Wiessing L, Hickman M, Strathdee SA, et al. Global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs: a systematic review. *The Lancet*. 2008;372(9651):1733-45.
6. Booth RE, Davis JM, Brewster JT, Lisovska O, Dvoryak S. Krokodile Injectors in Ukraine: Fueling the HIV Epidemic? *AIDS and Behavior*. 2016;20(2):369-76.
7. Ruan X, Wyche III MQ, Kaye AD. Analyzing the relationship between nonmedical prescription-opioid use and heroin use. *Journal of opioid management*. 2016;12(1):11-4.
8. Iversen J, Dertadian G, Geddes L, Maher L. High risk injecting behaviour among people who inject pharmaceutical opioids in Australia. *International Journal of Drug Policy*. 2017;42:1-6.
9. Varela-Arévalo MT, Hoyos-Hernández PA. *Revista de Salud Pública*. 2015;17:528-40.
10. Cornejo A, Díaz A, Díez M, Valín ER. Vigilancia epidemiológica del VIH/sida. Situación en Europa y en España, 2013. *Boletín epidemiológico semanal*. 2015;22(18):249-56.
11. Degenhardt L, Mathers B, Vickerman P, Rhodes T, Latkin C, Hickman M. Prevention of HIV infection for people who inject drugs: why individual, structural, and combination approaches are needed. *The Lancet*. 2010;376(9737):285-301.
12. Organization WH. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. 2014.
13. Nambiar D, Weir A, Aspinall EJ, Stoové M, Hutchinson S, Dietze P, et al. Mortality and cause of death in a cohort of people who had ever injected drugs in Glasgow: 1982–2012. *Drug & Alcohol Dependence*. 2015;147:215-21.
14. Mathers BM, Degenhardt L, Bucello C, Lemon J, Wiessing L, Hickman M. Mortality among people who inject drugs: a systematic review and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization*. 2013;91(2):102-23.
15. Chkhartishvili N, Chokoshvili O, Bolokadze N, Tsintsadze M, Sharvadze L, Gabunia P, et al. Late presentation of HIV infection in the country of Georgia: 2012-2015. *PloS one*. 2017;12(10):e0186835.
16. Suárez-García I, Sobrino-Vegas P, Dalmau D, Rubio R, Iribarren JA, Blanco JR, et al. Clinical outcomes of patients infected with HIV through use of injected drugs compared to patients

infected through sexual transmission: late presentation, delayed anti-retroviral treatment and higher mortality. *Addiction*. 2016;111(7):1235-45.

17. Kurth AE, Cleland CM, Des Jarlais DC, Musyoki H, Lizcano JA, Chhun N, et al. HIV prevalence, estimated incidence, and risk behaviors among people who inject drugs in Kenya. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2015;70(4):420.

18. Control CfD, Prevention. Integrated prevention services for HIV infection, viral hepatitis, sexually transmitted diseases, and tuberculosis for persons who use drugs illicitly: summary guidance from CDC and the US Department of Health and Human Services. *MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports*. 2012;61(RR-5):1.

19. Kermode M, Armstrong G, Medhi GK, Humtsoe C, Langkham B, Mahanta J. Sexual behaviours of men who inject drugs in Northeast India. *Harm reduction journal*. 2015;12(1):4.

20. Burt RD, Tinsley J, Glick SN. A decline in HIV testing among persons who inject drugs in the Seattle Area, 2004–2015. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2017;75:S346-S51.

21. Organization WH. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis. 2016.

22. Berenguer JB. Eliminación del virus de la hepatitis C en España: un reto pendiente. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2018;36(6):323-4.

23. Aguinaga A, Díaz-González J, Pérez-García A, Barrado L, Martínez-Baz I, Casado I, et al. Estimación de la prevalencia de infección diagnosticada y no diagnosticada por el virus de la hepatitis C en Navarra, 2014-2016. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2017.

24. Cuadrado A, Perelló C, Llerena S, Gomez M, Escudero M, Rodríguez L, editors. Estudio de la prevalencia de la hepatitis C en la población española. *Estudio PrevHep/Cohorte Ethon2017: 42 Congreso Anual AEEH Madrid*.

25. Teles SA, Gir E, Martins RMB, dos Santos Carneiro MA, de Matos MA, Caetano KAA. Emergent predictors of hepatitis C infection among non-injection drug users. *Journal of infection and public health*. 2017.

26. Larney S, Peacock A, Leung J, Colledge S, Hickman M, Vickerman P, et al. Global, regional, and country-level coverage of interventions to prevent and manage HIV and hepatitis C among people who inject drugs: a systematic review. *The Lancet Global Health*. 2017;5(12):e1208-e20.

27. Broz D, Wejnert C, Pham HT, DiNenno E, Heffelfinger JD, Cribbin M, et al. HIV infection and risk, prevention, and testing behaviors among injecting drug users—National HIV Behavioral Surveillance System, 20 US cities, 2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Surveillance Summaries*. 2014;63(6):1-51.

28. Scheibe A, Makapela D, Brown B, dos Santos M, Hariga F, Virk H, et al. HIV prevalence and risk among people who inject drugs in five South African cities. *International Journal of Drug Policy*. 2016;30:107-15.

29. Campbell EM, Jia H, Shankar A, Hanson D, Luo W, Masciotra S, et al. Detailed Transmission Network Analysis of a Large Opiate-Driven Outbreak of HIV Infection in the United States. *The Journal of infectious diseases*. 2017;216(9):1053-62.

30. Peters PJ, Pontones P, Hoover KW, Patel MR, Galang RR, Shields J, et al. HIV infection linked to injection use of oxycodone in Indiana, 2014–2015. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(3):229-39.

31. Aibekova L, Foley B, Hortelano G, Raees M, Abdraimov S, Toichuev R, et al. Molecular epidemiology of HIV-1 subtype A in former Soviet Union countries. *PloS one*. 2018;13(2):e0191891.

32. Tavitian-Exley I, Vickerman P, Bastos FI, Boily MC. Influence of different drugs on HIV risk in people who inject: systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2015;110(4):572-84.

33. Tavitian-Exley I, Maheu-Giroux M, Platt L, Heimer R, Uusküla A, Levina O, et al. Differences in risk behaviours and HIV status between primary amphetamines and opioid injectors in Estonia and Russia. *International Journal of Drug Policy*. 2018;53:96-105.

34. Partnership FtCP, Mehrabadi A, Paterson K, Pearce M, Patel S, Craib KJ, et al. Gender differences in HIV and hepatitis C related vulnerabilities among aboriginal young people who use street drugs in two Canadian cities. *Women & health*. 2008;48(3):235-60.
35. Reilly KH, Neaigus A, Jenness SM, Hagan H, Wendel T, Gelpí-Acosta C. High HIV prevalence among low-income, black women in New York City with self-reported HIV negative and unknown status. *Journal of women's health*. 2013;22(9):745-54.
36. Turner AK, Jones KC, Rudolph A, Rivera AV, Crawford N, Lewis CF. Physical victimization and high-risk sexual partners among illicit drug-using heterosexual men in New York City. *Journal of urban health*. 2014;91(5):957-68.
37. Azim T, Bontell I, Strathdee SA. Women, drugs and HIV. *International Journal of Drug Policy*. 2015;26:S16-S21.
38. Khajehkazemi R, Haghdoost A, Navadeh S, Setayesh H, Sajadi L, Osooli M, et al. Risk and vulnerability of key populations to HIV infection in Iran; knowledge, attitude and practises of female sex workers, prison inmates and people who inject drugs. *Sexual health*. 2014;11(6):568-74.
39. Ambekar A, Rao R, Agrawal A, Goyal S, Mishra A, Kishore K, et al. Pattern of drug use and associated behaviors among female injecting drug users from Northeast India: A multi-centric, cross-sectional, comparative study. *Substance use & misuse*. 2015;50(10):1332-40.
40. Wirtz AL, Peryshkina A, Mogilniy V, Beyrer C, Decker MR. Current and recent drug use intensifies sexual and structural HIV risk outcomes among female sex workers in the Russian Federation. *International Journal of Drug Policy*. 2015;26(8):755-63.
41. Kerr T, Shannon K, Ti L, Strathdee S, Hayashi K, Nguyen P, et al. Sex work and HIV incidence among people who inject drugs. *AIDS (London, England)*. 2016;30(4):627.
42. Loeliger KB, Marcus R, Wickersham JA, Pillai V, Kamarulzaman A, Altice FL. The syndemic of HIV, HIV-related risk and multiple co-morbidities among women who use drugs in Malaysia: important targets for intervention. *Addictive behaviors*. 2016;53:31-9.
43. Khuat OT, Morrow M, Nguyen TN, Armstrong G. Social context, diversity and risk among women who inject drugs in Vietnam: descriptive findings from a cross-sectional survey. *Harm reduction journal*. 2015;12(1):35.
44. Zohrabyan L, Johnston LG, Scutelnicuic O, Iovita A, Todirascu L, Costin T, et al. Determinants of HIV infection among female sex workers in two cities in the Republic of Moldova: the role of injection drug use and sexual risk. *AIDS and Behavior*. 2013;17(8):2588-96.
45. El-Bassel N, Gilbert L, Terlikbayeva A, Beyrer C, Wu E, Shaw SA, et al. HIV risks among injecting and non-injecting female partners of men who inject drugs in Almaty, Kazakhstan: Implications for HIV prevention, research, and policy. *International Journal of Drug Policy*. 2014;25(6):1195-203.
46. Iakunchykova OP, Burlaka V. Correlates of HIV and inconsistent condom use among female sex workers in Ukraine. *AIDS and behavior*. 2017;21(8):2306-15.
47. Barros H, Ramos E, Lucas R. A survey of HIV and HCV among female prison inmates in Portugal. *Central European journal of public health*. 2008;16(3).
48. Wejnert C. Vital signs: trends in HIV diagnoses, risk behaviors, and prevention among persons who inject drugs—United States. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2016;65.
49. Leprêtre A, Ba I, Lacombe K, Maynard M, Toufik A, Ndiaye O, et al. Prevalence and behavioural risks for HIV and HCV infections in a population of drug users of Dakar, Senegal: the ANRS 12243 UDSEN study. *Journal of the International AIDS Society*. 2015;18(1).
50. Muñoz F, Burgos JL, Cuevas-Mota J, Teshale E, Garfein RS. Individual and socio-environmental factors associated with unsafe injection practices among young adult injection drug users in San Diego. *AIDS and Behavior*. 2015;19(1):199-210.
51. Roy É, Haley N, Leclerc P, Cédras L, Weber AE, Claessens C, et al. HIV incidence among street youth in Montreal, Canada. *Aids*. 2003;17(7):1071-5.
52. Duan S, Yang Y, Han J, Yang S, Yang Y, Long Y, et al. Study on incidence of HIV infection among heroin addicts receiving methadone maintenance treatment in Dehong prefecture, Yunnan

- province. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi= Zhonghua liuxingbingxue zazhi*. 2011;32(12):1227-31.
53. Ahamad K, Hayashi K, Nguyen P, Dobrer S, Kerr T, Schütz CG, et al. Effect of low-threshold methadone maintenance therapy for people who inject drugs on HIV incidence in Vancouver, BC, Canada: an observational cohort study. *The Lancet HIV*. 2015;2(10):e445-e50.
54. Blouin K, Leclerc P, Morissette C, Roy É, Blanchette C, Parent R, et al. Sex work as an emerging risk factor for human immunodeficiency virus seroconversion among people who inject drugs in the SurvUDI Network. *Sexually transmitted diseases*. 2016;43(10):648-55.
55. Lucidarme D, Bruandet A, Illef D, Harbonnier J, Jacob C, Decoster A, et al. Incidence and risk factors of HCV and HIV infections in a cohort of intravenous drug users in the North and East of France. *Epidemiology & Infection*. 2004;132(4):699-708.
56. Iversen J, Wand H, Topp L, Kaldor J, Maher L. Extremely low and sustained HIV incidence among people who inject drugs in a setting of harm reduction. *Aids*. 2014;28(2):275-8.
57. Vallejo F, Barrio G, Brugal MT, Pulido J, Toro C, Sordo L, et al. High hepatitis C virus prevalence and incidence in a community cohort of young heroin injectors in a context of extensive harm reduction programmes. *J Epidemiol Community Health*. 2015;jech-2014-205070.
58. Folch C, Casabona J, Espelt A, Majó X, Meroño M, Gonzalez V, et al. High prevalence and incidence of HIV and HCV among new injecting drug users with a large proportion of migrants— is prevention failing? *Substance use & misuse*. 2016;51(2):250-60.
59. Toussova OV, Kozlov AP, Verevchkin SV, Lancaster KE, Shaboltas AV, Masharsky A, et al. A Cohort Approach to Real-Time Detection of Acute HIV Infections Among People Who Inject Drugs in St. Petersburg, Russia. *AIDS research and human retroviruses*. 2018;34(3):261-8.
60. Des Jarlais DC, Huong DT, Oanh KTH, Pham MK, Giang HT, Thanh NTT, et al. Prospects for ending the HIV epidemic among persons who inject drugs in Haiphong, Vietnam. *International Journal of Drug Policy*. 2016;32:50-6.
61. Hahn JA, Bangsberg DR, McFarland W, Charlebois ED, Clark RA, Moss AR. HIV seroconversion among the homeless and marginally housed in San Francisco: a ten-year study. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2004;37(5):1616-9.
62. Jin H, Hurliaux E, Loughran E, Packer T, Raymond HF. Differences in HIV risk behaviors among people who inject drugs by gender and sexual orientation, San Francisco, 2012. *Drug & Alcohol Dependence*. 2014;145:180-4.
63. Susser E, Miller M, Valencia E, Colson P. Injection drug use and risk of HIV transmission among homeless men with mental illness. *The American journal of psychiatry*. 1996;153(6):794.
64. Montain J, Ti L, Hayashi K, Nguyen P, Wood E, Kerr T. Impact of length of injecting career on HIV incidence among people who inject drugs. *Addictive behaviors*. 2016;58:90-4.
65. March JC, Oviedo-Joekes E, Romero M. Factors associated with reported hepatitis C and HIV among injecting drug users in ten European cities. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*. 2007;25(2):91-7.
66. Khajehkazemi R, Osooli M, Sajadi L, Karamouzian M, Sedaghat A, Fahimfar N, et al. HIV prevalence and risk behaviours among people who inject drugs in Iran: the 2010 National Surveillance Survey. *Sex Transm Infect*. 2013;sextrans-2013-051204.
67. Esmaili A, Mirzazadeh A, Morris MD, Hajarizadeh B, Sacks HS, Maher L, et al. The Effect of Female Sex on Hepatitis C Incidence Among People Who Inject Drugs: Results From the International Multicohort InC3 Collaborative. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;66(1):20-8.
68. Nazari SSH, Noroozi M, Soori H, Noroozi A, Mehrabi Y, Hajebi A, et al. The effect of on-site and outreach-based needle and syringe programs in people who inject drugs in Kermanshah, Iran. *International Journal of Drug Policy*. 2016;27:127-31.
69. Meneses C, Romo N, Uroz J, Gil E, Markez I, Giménez S, et al. Adolescencia, consumo de drogas y comportamientos de riesgo: diferencias por sexo, etnicidad y áreas geográficas en España. *Trastornos adictivos*. 2009;11(1):51-63.

70. Ganju D, Ramesh S, Saggurti N. Factors associated with HIV testing among male injecting drug users: findings from a cross-sectional behavioural and biological survey in Manipur and Nagaland, India. *Harm reduction journal*. 2016;13(1):21.
71. Fernández-López L, Folch C, Majó X, Gasulla L, Casabona J. Implementation of rapid HIV and HCV testing within harm reduction programmes for people who inject drugs: a pilot study. *AIDS care*. 2016;28(6):712-6.
72. Luo W, Wu Z, Poundstone K, McGoogan JM, Dong W, Pang L, et al. Needle and syringe exchange programmes and prevalence of HIV infection among intravenous drug users in China. *Addiction*. 2015;110(S1):61-7.
73. Platt L, Minozzi S, Reed J, Vickerman P, Hagan H, French C, et al. Needle syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing hepatitis C transmission in people who inject drugs. *The Cochrane Library*. 2017.
74. Norton B, Beitin A, Glenn M, DeLuca J, Litwin A, Cunningham C. Retention in buprenorphine treatment is associated with improved HCV care outcomes. *Journal of substance abuse treatment*. 2017;75:38-42.
75. Jain B, Krishnan S, Ramesh S, Sabarwal S, Garg V, Dhingra N. Effect of peer-led outreach activities on injecting risk behavior among male drug users in Haryana, India. *Harm reduction journal*. 2014;11(1):3.
76. van Beek I, Chronister KJ. Performance and image enhancing drug injectors' access to needle syringe programs: Responding to a public policy dilemma. *International Journal of Drug Policy*. 2015;26(9):868-74.
77. Zule WA, Latypov A, Otiashvili D, Kirtadze I, Ibragimov U, Bobashev GV. Factors that influence the characteristics of needles and syringes used by people who inject drugs in Tajikistan. *Harm reduction journal*. 2015;12(1):37.
78. Matiko E, Khatib A, Khalid F, Welty S, Said C, Ali A, et al. HIV prevalence and risk behaviors among people who inject drugs in two serial cross-sectional respondent-driven sampling surveys, Zanzibar 2007 and 2012. *AIDS and Behavior*. 2015;19(1):36-45.
79. Booth RE, Davis JM, Dvoryak S, Brewster JT, Lisovska O, Strathdee SA, et al. HIV incidence among people who inject drugs (PWIDs) in Ukraine: results from a clustered randomised trial. *The Lancet HIV*. 2016;3(10):e482-e9.
80. Ruan Y, Liang S, Zhu J, Li X, Pan SW, Liu Q, et al. Evaluation of harm reduction programs on seroincidence of HIV, hepatitis B and C, and syphilis among intravenous drug users in southwest China. *Sexually transmitted diseases*. 2013;40(4):323-8.
81. Roy É, Richer I, Morissette C, Leclerc P, Parent R, Claessens C, et al. Temporal changes in risk factors associated with HIV seroconversion among injection drug users in eastern central Canada. *AIDS*. 2011;25(15):1897-903.
82. Uusküla A, Des Jarlais DC, Raag M, Pinkerton SD, Feelemyer J. Combined prevention for persons who inject drugs in the HIV epidemic in a transitional country: the case of Tallinn, Estonia. *AIDS care*. 2015;27(1):105-11.
83. Huang Y-F, Yang J-Y, Nelson KE, Kuo H-S, Lew-Ting C-Y, Yang C-H, et al. Changes in HIV incidence among people who inject drugs in Taiwan following introduction of a harm reduction program: a study of two cohorts. *PLoS medicine*. 2014;11(4):e1001625.
84. Yang L, Chen M, Ma Y, Luo H, Yang C, Su Y, et al. The changing trends of HIV-1 prevalence and incidence from sentinel surveillance of five sub-populations in Yunnan, China, 2001–2010. *BMC public health*. 2015;15(1):376.
85. Tarján A, Dudás M, Wiessing L, Horváth G, Rusvai E, Tresó B, et al. HCV prevalence and risk behaviours among injectors of new psychoactive substances in a risk environment in Hungary—an expanding public health burden. *International Journal of Drug Policy*. 2017;41:1-7.
86. Marshall BD, Friedman SR, Monteiro JF, Paczkowski M, Tempalski B, Pouget ER, et al. Prevention and treatment produced large decreases in HIV incidence in a model of people who inject drugs. *Health Affairs*. 2014;33(3):401-9.

87. Organization WH. WHO expands recommendation on oral preexposure prophylaxis of HIV infection (PrEP): Policy brief. WHO, Geneva. 2015.
88. Riddell J, Amico KR, Mayer KH. HIV preexposure prophylaxis: a review. *Jama*. 2018;319(12):1261-8.
89. Martin M, Vanichseni S, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M, et al. Risk behaviors and risk factors for HIV infection among participants in the Bangkok tenofovir study, an HIV pre-exposure prophylaxis trial among people who inject drugs. *PloS one*. 2014;9(3):e92809.
90. Control CfD, Prevention. Update to Interim Guidance for Preexposure Prophylaxis (PrEP) for the Prevention of HIV Infection: PrEP for injecting drug users. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2013;62(23):463.
91. Smith DK, Pan Y, Rose CE, Pals SL, Mehta SH, Kirk GD, et al. A brief screening tool to assess the risk of contracting HIV infection among active injection drug users. *Journal of addiction medicine*. 2015;9(3):226.
92. Shrestha R, Karki P, Huedo-Medina TB, Copenhaver M. Intent to use preexposure prophylaxis (PrEP), HIV risk behaviors, and self-report neurocognitive symptoms by high-risk drug users: a mediation analysis. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*. 2017;28(4):612-21.
93. Legoupil C, Peltier A, Henry Kagan V, Segouin C, Alberti C, de Massé L, et al. Out-of-Hospital screening for HIV, HBV, HCV and Syphilis in a vulnerable population, a public health challenge. *AIDS care*. 2017;29(6):686-8.
94. Des Jarlais DC. Harm reduction in the USA: the research perspective and an archive to David Purchase. *Harm reduction journal*. 2017;14(1):51.
95. Wiessing L, Ferri M, Běláčková V, Carrieri P, Friedman SR, Folch C, et al. Monitoring quality and coverage of harm reduction services for people who use drugs: a consensus study. *Harm reduction journal*. 2017;14(1):19.
96. Strike C, Millson M, Hopkins S, Smith C. What is low threshold methadone maintenance treatment? *International Journal of Drug Policy*. 2013;24(6):e51-e6.
97. Silva MJ, Pereira C, Loureiro R, Balsa C, Lopes P, Água-Doce I, et al. Hepatitis C in a mobile low-threshold methadone program. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2017;29(6):657-62.
98. Walters SM, Rivera AV, Reilly KH, Anderson BJ, Bolden B, Wogayehu A, et al. Exchange Sex Among Persons Who Inject Drugs in the New York Metropolitan Area: The Importance of Local Context, Gender and Sexual Identity. *AIDS and Behavior*. 2018:1-15.
99. La Rosa JV, Ryan P, Alvaro-Meca A, Troya J, Cuevas G, Gutiérrez J, et al. HCV seroconversion in a cohort of people who use drugs followed in a mobile harm reduction unit in Madrid: Breaking barriers for HCV elimination. *PloS one*. 2018;13(10):e0204795.
100. Organization WH. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection: World Health Organization; 2016.
101. Grebely J, Feld JJ, Wyles D, Sulkowski M, Ni L, Llewellyn J, et al., editors. Sofosbuvir-Based Direct-Acting Antiviral Therapies for HCV in People Receiving Opioid Substitution Therapy: An Analysis of Phase 3 Studies. *Open forum infectious diseases*; 2018: Oxford University Press US.
102. Grebely J, Dalgard O, Conway B, Cunningham E, Bruggmann P, Hajarizadeh B, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/velpatasvir in people with chronic hepatitis C virus infection and recent injecting drug use: the SIMPLIFY study. *Journal of Hepatology*. 2017;66(1):S513.
103. Boerekamps A, van den Berk G, Lauw F, Leyten E, Arends J, Kasteren M, editors. Substantial decline in acute HCV infections among Dutch HIV+ MSM after DAA roll-out. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; 2017.
104. Organization WH. Global hepatitis report 2017: World Health Organization; 2017.
105. Cousien A, Tran VC, Deuffic-Burban S, Jauffret-Roustide M, Mabileau G, Dhersin JS, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of interventions targeting harm reduction and chronic hepatitis C cascade of care in people who inject drugs: The case of France. *Journal of viral hepatitis*. 2018.

106. Gonzalez SA, Fierer DS, Talal AH. Medical and behavioral approaches to engage people who inject drugs into care for hepatitis C virus infection. *Addictive disorders & their treatment*. 2017;16(2 Suppl 1):S1.
107. de la Salud AM. Estrategias mundiales del sector de la salud contra el VIH, las hepatitis víricas y las infecciones de transmisión sexual para el periodo 2016-2021. Organización Mundial de la Salud, 2016.
108. Weinrich M, Stuart M. Provision of methadone treatment in primary care medical practices: review of the Scottish experience and implications for US policy. *Jama*. 2000;283(10):1343-8.
109. Valencia J, Ryan P, Alvaro-Meca A, Troya J, Gutierrez J, Cuevas G, et al. High HIV seroconversion rate in hepatitis C virus-infected drug users followed in a harm reduction unit: a lost opportunity for preexposure prophylaxis. *Aids*. 2018;32(9):1157-63.
110. Organization WH. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. 2018.
111. Samo RN, Altaf A, Agha A, Pasha O, Rozi S, Memon A, et al. High HIV incidence among persons who inject drugs in Pakistan: greater risk with needle sharing and injecting frequently among the homeless. *PloS one*. 2013;8(12):e81715.
112. Milloy MJ, Kerr T, Bangsberg DR, Buxton J, Parashar S, Guillemi S, et al. Homelessness as a structural barrier to effective antiretroviral therapy among HIV-seropositive illicit drug users in a Canadian setting. *AIDS patient care and STDs*. 2012;26(1):60-7.
113. Thompson VV, Ragland KE, Hall CS, Morgan M, Bangsberg DR. Provider assessment of eligibility for hepatitis C treatment in HIV-infected homeless and marginally housed persons. *Aids*. 2005;19:S208-S14.
114. Baggaley RF, Boily M-C, White RG, Alary M. Risk of HIV-1 transmission for parenteral exposure and blood transfusion: a systematic review and meta-analysis. *Aids*. 2006;20(6):805-12.
115. Boily M-C, Baggaley RF, Wang L, Masse B, White RG, Hayes RJ, et al. Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: systematic review and meta-analysis of observational studies. *The Lancet infectious diseases*. 2009;9(2):118-29.
116. Booth RE, Lehman WE, Kwiatkowski CF, Brewster JT, Sinitsyna L, Dvoryak S. Stimulant injectors in Ukraine: the next wave of the epidemic? *AIDS and Behavior*. 2008;12(4):652-61.
117. Niccolai LM, Verevochkin SV, Toussova OV, White E, Barbour R, Kozlov AP, et al. Estimates of HIV incidence among drug users in St. Petersburg, Russia: continued growth of a rapidly expanding epidemic. *The European Journal of Public Health*. 2010;21(5):613-9.
118. Ruan Y, Qin G, Liu S, Qian H, Zhang L, Zhou F, et al. HIV incidence and factors contributed to retention in a 12-month follow-up study of injection drug users in Sichuan Province, China. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2005;39(4):459-63.
119. Eicher A, Crofts N, Benjamin S, Deutschmann P, Rodger A. A certain fate: spread of HIV among young injecting drug users in Manipur, north-east India. *AIDS care*. 2000;12(4):497-504.
120. Perlman DC, Des Jarlais DC, Feelemyer J. Can HIV and Hepatitis C Virus Infection be Eliminated Among Persons Who Inject Drugs? *Journal of addictive diseases*. 2015;34(2-3):198-205.
121. Signs CV. Estimated Percentages and Number of Adults with Indications for Preexposure Prophylaxis to Prevent HIV Acquisition—United States, 2015. *MMWR*. 2015;64:1-6.
122. Moreno S, Antela A, García F, del Amo J, Boix V, Coll P, et al. Executive summary: Pre-exposure prophylaxis for prevention of HIV infection in adults in Spain: July 2016. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica (English ed)*. 2017;35(6):377-83.
123. Organization WH. WHO expands recommendation on oral preexposure prophylaxis of HIV infection (PrEP): Policy brief. Geneva: WHO. 2015.
124. Des Jarlais DC, Paone D, Milliken J, Turner CF, Miller H, Gribble J, et al. Audio-computer interviewing to measure risk behaviour for HIV among injecting drug users: a quasi-randomised trial. *The Lancet*. 1999;353(9165):1657-61.

125. Bruneau J, Roy É, Demers N, Cox J. Some PWID communities are ready for PrEP, so what's next? *Addiction*. 2017;112(4):582-4.
126. Karim SSA. HIV pre-exposure prophylaxis in injecting drug users. *The Lancet*. 2013;381(9883):2060-2.
127. Walters SM, Rivera AV, Starbuck L, Reilly KH, Boldon N, Anderson BJ, et al. Differences in awareness of pre-exposure prophylaxis and post-exposure prophylaxis among groups at-risk for HIV in New York State: New York City and Long Island, NY, 2011–2013. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2017;75:S383-S91.
128. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *The Lancet*. 2011;378(9791):571-83.
129. Maher L, Jalaludin B, Chant KG, Jayasuriya R, Sladden T, Kaldor JM, et al. Incidence and risk factors for hepatitis C seroconversion in injecting drug users in Australia. *Addiction*. 2006;101(10):1499-508.
130. Hagan H, Thiede H, Des Jarlais DC. Hepatitis C virus infection among injection drug users: survival analysis of time to seroconversion. *Epidemiology*. 2004;15(5):543-9.
131. Roy E, Alary M, Morissette C, Leclerc P, Boudreau J, Parent R, et al. High hepatitis C virus prevalence and incidence among Canadian intravenous drug users. *International Journal of Std & Aids*. 2007;18(1):23-7.
132. Kim C, Kerr T, Li K, Zhang R, Tyndall MW, Montaner JS, et al. Unstable housing and hepatitis C incidence among injection drug users in a Canadian setting. *BMC public health*. 2009;9(1):270.
133. Gyarmathy VA, Li N, Tobin KE, Hoffman IF, Sokolov N, Levchenko J, et al. Correlates of unsafe equipment sharing among injecting drug users in St. Petersburg, Russia. *European addiction research*. 2009;15(3):163-70.
134. Platt L, Sutton A, Vickerman P, Koshkina E, Maximova S, Latishevskaya N, et al. Measuring risk of HIV and HCV among injecting drug users in the Russian Federation. *The European Journal of Public Health*. 2009;19(4):428-33.
135. Lima VD, Rozada I, Grebely J, Hull M, Lourenco L, Nosyk B, et al. Are interferon-free direct-acting antivirals for the treatment of HCV enough to control the epidemic among people who inject drugs? *PloS one*. 2015;10(12):e0143836.
136. Thorpe LE, Ouellet LJ, Levy JR, Williams IT, Monterroso ER. Hepatitis C virus infection: prevalence, risk factors, and prevention opportunities among young injection drug users in Chicago, 1997–1999. *The Journal of infectious diseases*. 2000;182(6):1588-94.
137. Basu D, Sharma AK, Gupta S, Nebhinani N, Kumar V. Hepatitis C virus (HCV) infection & risk factors for HCV positivity in injecting & non-injecting drug users attending a de-addiction centre in northern India. *The Indian journal of medical research*. 2015;142(3):311.
138. Tsui JI, Evans JL, Lum PJ, Hahn JA, Page K. Association of opioid agonist therapy with lower incidence of hepatitis C virus infection in young adult injection drug users. *JAMA internal medicine*. 2014;174(12):1974-81.
139. Paintsil E, Binka M, Patel A, Lindenbach BD, Heimer R. Hepatitis C virus maintains infectivity for weeks after drying on inanimate surfaces at room temperature: implications for risks of transmission. *The Journal of infectious diseases*. 2013;209(8):1205-11.
140. Chromy D, Schmidt R, Mandorfer M, Lang G, Popow-Kraupp T, Reiberger T, et al., editors. HCV-RNA Is Readily Detectable in Nasal and Rectal Fluids of Patients with High Viremia. *HEPATOLOGY*; 2018: WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.

15. ANEXOS

Tabla 3. Características basales de los pacientes atendidos en el Centro SMASD

CENTRO "SMASD"	TOTAL	%
VARIABLES	N= 344	
Nacionalidad		
España	250	72,7
Europa del Este	44	12,8
Europa Occidental	19	5,5
Marruecos y resto Africa	25	7,3
América	6	1,7
Sexo		
Mujer	103	29,9
Hombre	241	70,1
Orientación sexual		
HETEROSEXUAL	331	96,2
GAY/ HOMOSEXUAL	7	2
BISEXUAL	4	1,2
TRANSEXUAL	1	0,3
Desconocido	1	0,3
Chemsex		
No	342	99,4
Si	1	0,3
Desconocido	1	0,3
Trabajo Sexual		
No	275	80,2
Si	47	13,7
Desconocido	21	6,1
ITS previa		
No	291	85,1
Si	28	8,2

Desconocido	23	6,7
Persona sin hogar		
No	129	37,5
Si	208	60,5
Desconocido	7	2
Sustancia consumo		
Heroína	6	1,7
Cocaína	13	3,8
Heroína + cocaína	324	94,2
Cocaína+otras	1	0,3
Vía de consumo		
Fumada	175	50,9
Inyectada	64	18,6
Fumada+inyectada	86	25
Desconocido	19	5,5
UDI		
Nunca ADVP	137	39,8
Ex ADVP	40	11,6
Actualmente	146	42,4
Desconocido	21	6,1
Metadona		
No	133	38,7
Si	210	61
Desconocido	1	0,3
Prision		
No	120	35
Sí	137	39,9
Desconocido	86	25,1
Enfermedad psiquiátrica		
No	294	85,5
Sí	43	12,5
Desconocido	7	2
Edad inicio del consumo	19 (7)	
Edad primer consumo IV	22.5 (11.7)	
Pareja droga		
No	207	60,2
Sí	81	23,5
Desconocido	56	16,3

Trabaja/ Ingresos propios		
No	260	75,6
Sí	21	6,1
Desconocido	35	10,2
Cobra prestación	28	8,1
Infecciones asociadas a inyección IV		
No	194	56,4
Sí	44	12,8
Desconocido	106	30,8
Sobredosis		
No	149	43,3
Sí	46	13,4
Desconocido	149	43,3
Dx. VHC inicial (basal)		
No	184	53,6
Sí	154	44,9
Desconocido	5	1,5
VHB crónica		
No	334	97,7
Sí	5	1,5
Desconocido	3	0,9
Tratamiento VHC		
No	84	56,8
Sí	64	43,2
No aplica	196	

Tabla 4. Características basales de los pacientes atendidos en el centro CAID NORTE

CENTRO CAID NORTE	Total	%
Variables	N= 182	
Nacionalidad		
España	166	91,2
Europa del Este	3	1,6
Europa Occidental	4	2,2
Marruecos y resto Africa	4	2,2
América	5	2,7
Sexo		
Mujer	32	17,6
Hombre	150	82,4
Orientación sexual		
HTX	176	97,2
Gay/ Homosexual	3	1,7
BSX	1	0,6
TRX	1	0,6
Chemsex		
No	178	97,8
Sí	4	2,2
Trabajo Sexual		
No	178	97,8
Sí	4	2,2
ITS previa		
No	168	92,8
Sí	11	6,1
Desconocido	2	1,1
Persona sin hogar		
No	179	99,4
Sí	1	0,6
Sustancia consumo		
Heroína	14	7,7
Cocaína	59	32,4
Heroína + cocaína	58	31,9
Cocaína + otras	51	28
Vía de consumo		

Fumada	165	90,7
Inyectada	3	1,6
Fumada + inyectada	14	7,7
IDU		
Nunca	121	66,5
Ex ADVP	50	27,5
Actualmente	11	6
Metadona		
No	111	61
Sí	71	39
Prisión		
No	142	78,9
Sí	38	21,1
Enfermedad psiquiátrica		
No	131	72
Sí	51	28
Edad inicio del consumo de drogas	19 (\pm 7)	
Edad primera inyección	20 (\pm 7)	
Pareja droga		
No	157	87,2
Sí	22	12,2
Trabaja / Ingresos propios		
No	102	56
Sí	76	41,8
Desconocido	4	2,2
Infecciones asociadas a drogas IV		
No	171	94,5
Sí	7	3,9
Desconocido	3	1,7
Sobredosis		
No	121	67,2
Sí	56	31,1
Desconocido	3	1,7
Diagnóstico VHC inicial		
No	126	69,2
Sí	56	30,8
VHB crónica		
No	178	98,3

Sí	3	1,7
Tratamiento VHC		
No información	NA	NA

Tabla 5. Características basales de los pacientes atendidos en el centro MADROÑO

Centro MADROÑO	TOTAL	%
	N= 122	
Nacionalidad		
España	62	50,8
Europa del Este	42	34,4
Europa Occidental	7	5,7
Marruecos y resto Africa	9	7,4
América	2	1,6
Sexo		
Mujer	23	18,9
Hombre	99	81,1
Orientación sexual		
HTX	120	98,4
Gay/Homosexual	2	1,6
Chemsex		
No	121	99,2
Sí	1	0,8
Trabajo Sexual		
No	105	86,1
Sí	11	9
Desconocido	6	4,9
ITS previa		
No	97	79,5
Sí	19	15,6
Desconocido	6	4,9
Persona sin hogar		

No	63	51,6
Sí	59	48,4
Sustancia consumo		
Heroína	4	3,3
Cocaína	1	0,8
Heroína + Cocaína	117	95,9
Vía de consumo		
Fumada	73	59,8
Inyectada	30	24,6
Fumada + Inyectada	19	15,6
UDI		
Nunca	36	29,5
Ex ADVP	31	25,4
Actualmente	48	39,3
Metadona		
No	2	1,6
Sí	120	98,4
Prision		
No	50	41,3
Sí	67	55,4
Desconocido	4	3,3
Enfermedad psiquiátrica		
No	99	81,1
Sí	23	18,9
Edad inicio del consumo de drogas	20 (7)	
Edad primera inyección	20 (6)	
Pareja consumidora de drogas		
No	79	64,8
Sí	32	26,2
Desconocido	11	9
Trabaja/ Ingresos propios		
No	75	61,5
Sí	10	8,2
Desconocido	37	30,3
Infecciones asociadas a inyección		
No	40	32,8

Sí	20	16,4
Desconocido	62	50,8
Sobredosis		
No	14	11,5
Sí	13	10,7
Desconocido	95	77,9
Diagnóstico VHC inicial (basal)		
No	36	29,5
Sí	86	70,5
Infección VHB crónica		
No	119	97,5
Sí	3	2,5
Tratamiento VHC		
No	59	67
Sí	29	33
Desconocido	34	

Tabla 6. Características basales de los pacientes atendidos en el centro CAID SUR

CAID SUR	Total	%
Variables	N= 242	
Nacionalidad		
España	216	89,3
Europa del Este	10	4,1
Europa Occidental	1	0,4
Marruecos y resto Africa	4	1,7
América	10	4,1
Asia	1	0,4
Sexo		
Mujer	42	17,4
Hombre	200	82,6
Orientación sexual		

Heterosexual	238	98,3
Gay/ Homosexual	2	0,8
Bisexual	2	0,8
Chemsex		
No	242	100
Trabajo Sexual		
No	232	95,9
Sí	5	2,1
Desconocido	5	2,1
ITS previa		
No	231	95,5
Sí	8	3,3
Desconocido	3	1,2
Persona sin hogar		
No	229	95
Sí	12	5
Sustancia consumo		
Heroína	7	2,9
Cocaína	22	9,1
Heroína + Cocaína	121	50
Cocaína + otras	92	38
Vía de consumo		
Fumada	218	90,5
Inyectada	8	3,3
Fumada +Inyectada	15	6,2
UDI		
Nunca	156	64,7
Ex ADVP	63	26,1
Actualmente	22	9,1
Metadona		
No	123	50,8
Sí	119	49,2
Prisión		
No	142	58,7
Sí	99	40,9
Psiquiatría		
No	170	70,5
Sí	71	29,5

Edad inicio consumo de drogas	18 (5)	
Edad primera inyección IV	20 (6)	
Pareja consume drogas		
No	190	78,5
Sí	34	14
Desconocido	18	7,4
ECONOMIA		
No	113	46,7
Sí	69	28,5
Desconocido	59	24,4
Infecciones asociadas a drogas inyectadas		
No	173	71,5
Sí	5	2,1
Desconocido	64	26,4
Sobredosis		
No	65	26,9
Sí	66	27,3
Desconocido	111	45,9
Diagnóstico VHC inicial (basal)		
No	158	65,3
Sí	84	34,7
VHB crónica		
No	235	97,1
Sí	7	2,9
Tratamiento VHC		
No	38	52,1
Sí	29	39,7
Desconocido	6	8,2
No aplica	169	

High HIV seroconversion rate in hepatitis C virus-infected drug users followed in a harm reduction unit: a lost opportunity for preexposure prophylaxis

Jorge Valencia^a, Pablo Ryan^b, Alejandro Alvaro-Meca^c, Jesús Troya^b,
Jorge Gutierrez^e, Guillermo Cuevas^b and Santiago Moreno^d

Objectives: Current harm reduction strategies will probably remain insufficient to eliminate HIV transmission among drug users. We aimed to estimate the HIV seroconversion rate among drug users followed at a harm reduction unit (HRU) to evaluate the potential use of preexposure prophylaxis as a prevention tool.

Design and methods: A cohort of drug users has been followed at an HRU in Madrid between 2013 and 2016. Individuals who were HIV negative at baseline and who had at least one retest for HIV infection were eligible. Kaplan–Meier methods were employed to estimate the incidence density.

Results: A total of 954 drug users had at least an HIV test. At baseline, 260 were HIV negative and had at least one follow-up HIV test. After 330.89 person-years of risk for HIV infection, 10 (3.8%) seroconverted. Overall incidence density of HIV seroconversion was 3.02 [95% confidence interval (CI); 1.4–5.5] per 100 person-years, with differences according to hepatitis C virus (HCV) serostatus: 1.17 (95% CI; 0.1–4.2) per 100 person-years in negative HCV individuals and 4.98 (95% CI; 2.1–9.8) per 100 person-years in positive HCV individuals. In the multivariable analysis, infection with HCV remained independently associated with time to HIV seroconversion (adjusted hazard ratio = 6.43; 95% CI; 1.1–36.5, $P = 0.035$).

Conclusion: Despite efforts in HIV prevention in a HRU, a high incidence of HIV was found among active drug users. Positive HCV status is a strong predictor of HIV seroconversion. In this context, preexposure prophylaxis implementation should be considered as an additional tool for HIV prevention in this population. Copyright ©

2018 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

AIDS 2018, **32**:000–000

Keywords: drug users, harm reduction, hepatitis C virus, HIV seroconversion, preexposure prophylaxis

Introduction

According to WHO reports, there were 2.1 million new HIV infections at the end of 2015 [1]. In Western and Central Europe, and North America, 15% of the new HIV infections were in people who injected drugs (PWIDs) [2].

The Joint United Nations Programme on HIV and AIDS reports that in Western and Central Europe and North America, the number of new infections among PWID has remained stable during the last 15 years, but there are regions such as Eastern Europe and Central Asia where it has increased by 30% in the same period [1].

^aUnidad Móvil de Reducción del daño, Subdirección de Actuación en Adicciones, Dirección General de Salud Pública of Comunidad de Madrid, ^bMedicina Interna, Hospital Universitario Infanta Leonor, ^cDepartamento de Bioestadística, Universidad Rey Juan Carlos, ^dServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, and ^eNon Governmental Organization Madrid Positivo, Madrid, Spain.

Correspondence to Jorge Valencia, PhD, Unidad Móvil de Reducción del daño, Subdirección de Actuación en Adicciones, Dirección General de Salud Pública of Comunidad de Madrid, Calle Antonio López 264, CP 28041 Madrid, Spain.

E-mail: jorge_vlr@yahoo.es

Received: 3 October 2017; revised: 19 January 2018; accepted: 23 February 2018.

DOI:10.1097/QAD.0000000000001806

HIV incidence rates fluctuate according to regions [3–8] and to the total or partial implementation of harm reduction services [9–12]. Factors associated with HIV seroconversion have been identified and have included heroin and cocaine injections [13], receptive syringe sharing [12], sexual work [14], longer length of engagement in drug injection and fentanyl drug injections [15,16].

There are several evidence-based interventions that have been shown to reduce HIV transmission among PWID [17–19]. Needle/syringe programs [20,21], medication-assisted treatment for substance use disorders, opiate substitute therapy (OST) [22] and antiretroviral treatment for HIV infection [23] reduce HIV transmission among PWID. In addition, the low-threshold harm reduction programs (LTHRP) are flexible intervention programs that attend a marginalized population of heroin addicts with unstable lifestyle, who would not have access to regular programs characterized by restrictive selection criteria and limited availability, reducing barriers to admission and improving retention in treatment [24,25]. Despite effective harm reduction strategies, these measures alone are and will remain insufficient to eliminate HIV transmission completely [23].

Antiretroviral preexposure prophylaxis (PrEP) reduces sexual transmission of HIV. WHO and others international and local organizations recommend PrEP to all population groups at substantial risk of HIV infection [26–28]. Offering PrEP should be a priority for populations with an HIV incidence of about three per 100 person-years or higher [29]. In addition, recent results of the randomized, double-blind, placebo-controlled Bangkok Tenofovir Study showed that taking tenofovir daily as PrEP can reduce the risk of HIV infection by 49% in PWIDs [30].

HIV and hepatitis C virus (HCV) infection are readily transmitted among PWID. However, parenteral transmission of the HCV appears to be extremely efficient [17]. HCV is transmitted very efficiently through nonsterile injection practices, contamination of needles and syringes, as well as contaminated injection paraphernalia, creating a need for both more stringent adherence to safe injection techniques and adequate supplies of paraphernalia and syringes in comparison with HIV [31]. As to different biological, social, behavioral and historical-epidemiologic factors in PWID [31], the HCV global prevalence remains high in PWID, compared with HIV [32] and the degree of risk reduction required for population level impact appears to be greater [31,33,34]. Recently, an outbreak of HIV infection centered in the rural town of Austin in Scott County, Indiana, the HCV status was highly prevalent among the newly diagnosed HIV-infected persons [35].

HIV incidence and seroconversion predictors among cocaine and heroin injectors in the era of harm reduction

and treatment as prevention is largely unknown in Spain as in most European countries. We therefore measured the HIV incidence density and factors associated with HIV seroconversion among illicit drug users followed in a harm reduction unit (HRU) in Madrid with the goal of assessing if current reduction harm strategies are sufficient to reduce new HIV infections to desirable levels, or if the implementation of PrEP should be considered as part of a comprehensive prevention plan.

Methods

For the current observational study, we pooled data from a cohort of drug users who actively consume heroin and/or cocaine, either smoked, injected or both, and are being followed at an HRU located in the outskirts of Madrid, Spain.

The HRU attends active drug users who have limited access to standard health care. This population consumes mainly heroin and cocaine in a marginalized way and has comorbidities such as blood-borne virus infections, skin and soft tissue infections, overdoses and emergency-derived aggressions. Also, most of them have impaired physical conditions and poor access to standard medical care. Also, they are psychologically disrupted, socially excluded and with frequent criminal records and behaviors.

The study was designed to estimate the time to HIV seroconversion among active drug users followed in an HRU in the period from January 2013 to December 2016. This HRU consists of mobile units that offer LTHRP such as sex and blood-borne infections counseling and testing, risk-reduction counseling, social services, primary medical care, directly observed treatment for chronic and acute infections that included HIV and HCV, OST, condoms, clean injection equipment, sterile needle and syringes, all free of charge. Methadone is prescribed at the mobile HRU on a daily basis and as a low threshold program. All individuals recruited during the study period were eligible for the analysis of baseline HIV prevalence, whereas individuals who were HIV negative at baseline and who had at least one follow-up visit (to retest for HIV infection) were eligible for the analysis of HIV incidence density.

An HIV enzyme-immunoassay and rapid tests were used as screening. All HIV tests initially reactive on ELISA were later confirmed by western blot analysis. Individuals with an initial HIV-positive test were excluded from the incidence density analysis and considered for the prevalence calculation. The seroconversion was considered as the change of HIV antibody from negative to positive. Baseline characteristics were collected for analysis of HIV seroconversion predictors in seroconverters and nonseroconverters.

Statistical analysis

Data for the analysis were collected from the HRU database that registered the unit's activity between 2013 and 2016. As an initial step, Kaplan–Meier methods were employed to estimate the global incidence density and incidence density stratified by HCV status and reported at 95% confidence intervals (CIs) calculated with normal approximation given the frequent events. The date of HIV seroconversion was estimated as the midpoint between an individual's last negative and first positive test. Although this is a frequently used method, it can be a limitation as presumably recent risk-taking behavior may prompt the service user to be retested. Participants remaining persistently HIV negative were censored at the time of their most recent available HIV antibody test result prior to December 2016. Pearson's chi-squared or Fisher's tests were used to compare categorical variables, and continue variables were compared using the Wilcoxon rank-sum test for independent variables.

We also calculated the unadjusted relative hazard of HIV seroconversion using Cox proportional hazard regression, and stratified for HCV status, to assess the independent effect of HCV status on time to HIV seroconversion. HCV status was determined as positive or negative according to the outcome of the first HCV serology performed after January 2013. We also considered secondary variables that might potentially confound the relationship between the HCV status variable and the outcome. These included in the adjusted analysis: sex (male vs. female), age (per 10 years older), methadone use (yes or not), injected drug use (yes or no) and nationality (Spanish vs. non-Spanish). For the multivariate analyses, all variables described above were adjusted.

Analyses were conducted using R software (R Foundation, Vienna, Austria), and the threshold for statistical significance was set at P less than 0.05. All P values were two sided.

Results

During the study period, 954 illicit drug users were seen and had performed at least an HIV test as part of the individual, initial intervention in our HRU. A total of 648 individuals were excluded, as they had a single HIV test, and 46 due to being HIV-infected at the first visit (Fig. 1). At baseline, 260 drug users were HIV negative and had at least one follow-up HIV test and were therefore included in the analysis of HIV incidence density. Six variables, which were routinely collected at screening (age, sex, nationality, methadone use, intravenous drugs use and HCV status), were available for all the participants and were included in the analyses. A comparison of the 694 HIV-negative drug users excluded from the analysis and the 260 included in the analysis revealed no significant

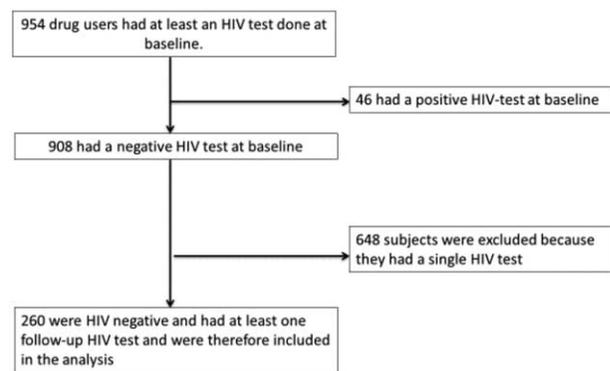


Fig. 1. Flowchart of the study population.

differences between the groups with respect to any of the sociodemographic characteristic considered: age (39.1 vs. 38.4; $P=0.351$), male sex (76.0 vs. 70.2%; $P=0.110$) and Spanish nationality (74.2 vs. 72.1%; $P=0.672$).

Among the 260 baseline HIV-negative drug users, the median age was 36.8 [interquartile range (IQR) 32.3–41.5] and 165 (70.2%) were men. Overall, 85 (32.7%) individuals had a positive HCV test and 55% reported injected drug use. After a median 2.30 (IQR 1.1–3.2) years of follow-up, with a total of 330.89 person-years, 10 individuals (3.8%) seroconverted for HIV. Baseline characteristics of the drug users stratified for HIV nonseroconverters and seroconverters are shown in Table 1. The 10 HIV seroconverters drug users had a median age of 33 years (IQR 28.5–38.5); 70% were Spanish; eight (80%) had a positive HCV status; three (30%) were women, nine (90%) reported injecting drugs and five (50%) had ever received methadone prior to their HIV seroconversion in our HRU. All HIV seroconverters drug users reported to be heterosexual and denied the use of slam or chemsex.

The incidence density of HIV seroconversion for the entire sample was 3.02 (95% CI; 1.4–5.6) per 100 person-years. Stratified by HCV status, the incidence density rates of HIV infection were as follows: 1.17 (95% CI; 0.1–4.2) cases per 100 person-years among participants with negative HCV status at baseline, compared with 4.98 (95% CI; 2.1–9.8) cases per 100 person-years among those with positive HCV status at baseline (Fig. 2).

Table 2 shows the results of the unadjusted and adjusted Cox proportional hazard regression analyses of the time to HIV infection for baseline characteristics. In univariate analysis, the positive HCV status was positively associated with time to HIV seroconversion (hazard ratio = 8.34; 95% CI; 1.8–39.4, $P=0.007$). In the multivariable analysis, after adjusting for sex, age, nationality, injected drugs use and methadone, the positive HCV status remained independently and positively associated with

Table 1. Baseline characteristics of drugs users stratified by HIV seroconversion.

Characteristics	HIV seroconversion		P value
	No, <i>n</i> = 250 (96.15%)	Yes, <i>n</i> = 10 (3.85%)	
Age, median (IQR)	39 (32–46)	33 (28.5–38.5)	0.074
Sex, male, <i>n</i> (%)	158 (70.2%)	7 (70%)	0.057
Spanish nationality	109 (72.2%)	7 (70%)	0.999
Methodone treatment	156 (66.9%)	5 (50%)	0.478
HCV status, positive	77 (30.8%)	8 (80%)	<0.001
Use of injected drugs	101 (52.1%)	9 (90%)	0.022

HCV, hepatitis C virus; IQR, interquartile range.

time to HIV seroconversion (adjusted hazard ratio = 6.43; 95% CI; 1.1–36.5, $P=0.035$).

Discussion

In the current study, we found a high HIV incidence density among drug users followed in an HRU of Madrid (Spain) between January 2013 and December 2016 despite the implementation of LTHR. Furthermore, a positive HCV status was independently associated with an increased rate of HIV seroconversion after adjusting for various confounders.

The finding of a high incidence in our population is consistent with other studies conducted in different countries [11,36], although some worrying disparities still persist. HIV incidence remains above 10 cases per 100 person-years in Southwest Asia and Eastern Europe, primarily as a result of sharing of injection equipment among heroin injectors and the lack of OST [37]. In contrast, HIV seroincidence densities lower than two

cases per 100 person-years have been reported in some regions, although this might be explained by short follow-up periods [13,38] or that the places of participants recruitment were heterogeneous and included persons with nonactive consumption [14,15]. The different publications in the literature illustrate the vast heterogeneity of the studies that analyze the incidence of HIV seroconversion in drug users. This is related to the different sociodemographic data between countries which include high heterogeneity in the degree of implementation of harm reduction strategies, time of follow-up and the selection of drug users for analysis.

A key finding of the current study is the independent association between a positive HCV status and acquiring HIV after adjusting of injected drug use. There is, however, a substantial overlap in the CI of HIV seroconversion by HCV status, which most likely is related with the low number of seroconversions recorded. To our knowledge, there are no published cohort studies comparing HIV incidence in populations according to HCV status. A cross-sectional survey performed in China found that HCV infection was significantly associated with being HIV positive [11]. HCV and HIV are infections readily transmitted through drug injection [39]. However, HIV is about 10 times less infectious than HCV [34,40]. The risk of HCV infection among PWID is greater than that of HIV infection due to biological, behavioral, social and epidemiological factors [40]. Therefore, the rapidity with which PWID may acquire HCV creates a need to reduce risk among PWID very early in injection careers. Currently, the HCV seroconversion rate remains high in Spanish drug injectors [41], and the HCV prevention efforts are insufficient to control the HCV epidemic among PWID [31], possibly for the inability of identify higher risk individuals of HCV acquiring. Conversely, in HIV, the presence of HCV infection would create a situation that precedes a potential risk of other blood transmitted infections, included HIV, and know the HCV status, could be a relevant tool that to help identify drug users at a higher risk of acquiring HIV infection.

As in other populations, PrEP should be an additional prevention tool inside of a comprehensive package of

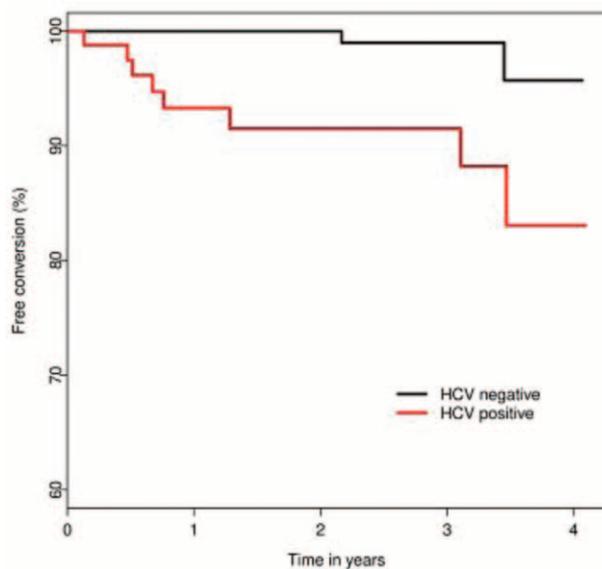


Fig. 2. Kaplan–Meier seroconversion-free survival curve.

Table 2. Univariate and multivariate Cox proportional hazard analyses of the time to HIV seroconversion.

	Overall baseline	HIV nonseroconverts	HIV seroconverts	HR (95% CI)	<i>P</i> value	AHR (95% CI)	<i>P</i> value
Time invariant characteristics							
Sex							
Male	165 (70.2%)	158	7	0.82 (0.21–3.20)	0.780	0.34 (0.08–1.54)	0.162
Female	70 (29.8%)	67	3	1			
Spanish nationality							
Yes	116 (72.1%)	109	7	1.01 (0.25–3.87)	0.999	1.33 (0.30–5.97)	0.706
Not	45 (27.9%)	42	3	1			
Time varying exposure							
Median age (years, IQR)	36.8 (32.3–41.5)	39 (32–46)	33 (28.5–38.5)	0.93 (0.86–1.01)	0.104	0.95 (0.87–1.03)	0.222
Methadone exposure							
Yes	161 (65.5%)	156	5	0.53 (0.15–1.85)	0.324	1.17 (0.31–4.41)	0.819
No	85 (34.5%)	80	5	1			
HCV status							
Positive	85 (32.7%)	77	8	8.34 (1.76–39.42)	0.007	6.43 (1.13–36.50)	0.035
Negative	175 (67.3%)	173	2	1			
IDUs							
Yes	110 (55%)	102	9	7.61 (0.96–60.09)	0.054	3.78 (0.37–38.51)	0.260
No	92 (45%)	90	1	1			

Adjusted covariates include age, nationality, sex, methadone use and injected drugs use. AHR, adjusted hazard ratio; CI, confidence interval; HCV, hepatitis C virus; HR, hazard ratio; IQR, interquartile range.

services [26]. The risk of becoming HIV infected varies largely among different subgroups of PWID, mainly associated with needle/syringe and paraphernalia sharing. Estimating this risk may be important as it has been suggested that the decision to take PrEP by PWID is based, at least in part, on their perceived risk of incident HIV infection [30]. But the graduation of the risk may be difficult, due to the fact that needle/syringe sharing behavior is underreported possibly because of stigmatization [42]. As shown in this report, HCV serostatus may help objectively identify and stratify an increased risk of HIV seroconversion among drug users. We agree with Bruneau *et al.* in that, rather than a polarizing debate around HIV PrEP contrasting biomedical tools and other harm-reduction strategies for HIV prevention, a better focus now would be to determine how we can integrate PrEP use into the existing arsenal of harm reduction programs for PWID [43]. Considering that PWID are approximately 24 times more likely to acquire HIV than the general adult population [15], omitting the evaluation of PrEP for use by PWID would represent a lack of opportunities of prevention, as well as a lack of ethical accountability [30].

The current study has several limitations. First, the current study does not include a random sample of PWID in our area. Drug users who return for HIV screening to the HRU could be at lower risk of HIV infection than those who are not engaged, and this fact could underestimate the incidence. Nevertheless, in a low threshold harm reduction setting, drug users who are offered screening are those with riskier behaviors. Also, proactive search of those at risk is carried out by healthcare providers at the HRU. Second, this study was carried out under extreme conditions, in which follow-

up and engagement are variable and fluctuant due to prison admissions and relapsed and abstinence periods, frequents in drug addiction. This is a limitation that reduces the sample size, but nevertheless we think that it is still a representative sample of drug users seen at the HRU. Moreover, the extension of the conclusions is limited by the small numbers of HIV and HCV conversions, although the association is still significant. Third, the information related with the characteristics of the population studied, including the drug injection practices and the sexual behavior, were not collected at inclusion. We estimate the impact on sexual transmission may be minimal given that the risk of acquiring HIV through sexual route is much lower than injection practices in PWID as previously reported by El-Bassel *et al.* [33]. Although HIV seroconversion has been adjusted by current intravenous drug use, which is the main transmission risk factor, the results should be interpreted taking into account the missing data and that other needle-sharing behaviors were not analyzed. Fourth, there were 28 cases of HCV seroconversion during follow-up which have not been considered for the association with HIV infection as HCV screening with rapid tests was not available in the HRU during a large part of the study period. Further studies could evaluate the impact of recent HCV seroconversions. The findings of this investigation may not necessarily be generalizable to all persons who inject drugs or who live in other communities or countries. Our population represents a precarious one with high consumption of heroin and cocaine and with few or null periods of abstinence.

In summary, although a decreasing trend of new HIV infections in PWIDs is reported worldwide, there is still a high rate of HIV seroconversion in specific subgroups of

drug users. A positive HCV status remained independently associated with time to HIV seroconversion. In light of the above, our findings have major implications for HRU providers and for outreach workers' efforts to identify target drug users with more HIV acquired risk, doubling the prevention and educational services and HIV retesting more frequently. Therefore, during the time of active consumption, the HCV-infected PWID should be the target of more complex strategies for risk reduction, that could include PrEP as part of combination HIV prevention approaches.

Acknowledgements

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

- HIV/AIDS JUNPo. *Global AIDS update 2016*. Geneva: UN-AIDS. 2016.
- Global A. update, 2016. UNAIDS. Available at www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-update-2016_en.pdf. [Accessed 4 April 2018]
- Des Jarlais DC, Semaan S. **HIV prevention for injecting drug users: the first 25 years and counting**. *Psychosom Med* 2008; **70**:606–611.
- Vanichseni S, Kitayaporn D, Mastro TD, Mock PA, Raktham S, Des Jarlais DC, et al. **Continued high HIV-1 incidence in a vaccine trial preparatory cohort of injection drug users in Bangkok, Thailand**. *AIDS* 2001; **15**:397–405.
- Eicher A, Crofts N, Benjamin S, Deutschmann P, Rodger A. **A certain fate: spread of HIV among young injecting drug users in Manipur, north-east India**. *AIDS Care* 2000; **12**:497–504.
- Bruneau J, Lamothe F, Franco E, Lachance N, Désy M, Soto J, et al. **High rates of HIV infection among injection drug users participating in needle exchange programs in Montreal: results of a cohort study**. *Am J Epidemiol* 1997; **146**:994–1002.
- Niccolai LM, Verevchkin SV, Toussova OV, White E, Barbour R, Kozlov AP, Heimer R. **Estimates of HIV incidence among drug users in St. Petersburg, Russia: continued growth of a rapidly expanding epidemic**. *Eur J Public Health* 2010; **21**:613–619.
- Uusküla A, Kals M, Rajaleid K, Abel K, Talu A, Rütel K, et al. **High-prevalence and high-estimated incidence of HIV infection among new injecting drug users in Estonia: need for large scale prevention programs**. *J Public Health (Oxf)* 2008; **30**:119–125.
- Ahmed MA, Zafar T, Brahmabhatt H, Imam G, Ul Hassan S, Bareta JC, Strathdee SA. **HIV/AIDS risk behaviors and correlates of injection drug use among drug users in Pakistan**. *J Urban Health* 2003; **80**:321–329.
- Baqi S, Nabi N, Hasan SN, Khan AJ, Pasha O, Kayani N, et al. **HIV antibody seroprevalence and associated risk factors in sex workers, drug users, and prisoners in Sindh, Pakistan**. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; **18**:73–79.
- Ruan Y, Qin G, Liu S, Qian H, Zhang L, Zhou F, et al. **HIV incidence and factors contributed to retention in a 12-month follow-up study of injection drug users in Sichuan Province, China**. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; **39**:459–463.
- Samo RN, Altaf A, Agha A, Pasha O, Rozi S, Memon A, et al. **High HIV incidence among persons who inject drugs in Pakistan: greater risk with needle sharing and injecting frequently among the homeless**. *PLoS One* 2013; **8**:e81715.
- Lucidarme D, Bruandet A, Illef D, Harbonnier J, Jacob C, Decoster A, et al. **Incidence and risk factors of HCV and HIV infections in a cohort of intravenous drug users in the North and East of France**. *Epidemiol Infect* 2004; **132**:699–708.
- Blouin K, Leclerc P, Morissette C, Roy É, Blanchette C, Parent R, et al. **Sex work as an emerging risk factor for human immunodeficiency virus seroconversion among people who inject drugs in the SurvUDI network**. *Sex Transm Dis* 2016; **43**:648–655.
- Montain J, Ti L, Hayashi K, Nguyen P, Wood E, Kerr T. **Impact of length of injecting career on HIV incidence among people who inject drugs**. *Addict Behav* 2016; **58**:90–94.
- Peters PJ, Pontones P, Hoover KW, Patel MR, Galang RR, Shields J, et al. **HIV infection linked to injection use of oxymorphone in Indiana, 2014–2015**. *N Engl J Med* 2016; **375**:229–239.
- Degenhardt L, Mathers B, Vickerman P, Rhodes T, Latkin C, Hickman M. **Prevention of HIV infection for people who inject drugs: why individual, structural, and combination approaches are needed**. *Lancet* 2010; **376**:285–301.
- Piot P, Bartos M, Larson H, Zewdie D, Mane P. **Coming to terms with complexity: a call to action for HIV prevention**. *Lancet* 2008; **372**:845–859.
- Vlahov D, Robertson AM, Strathdee SA. **Prevention of HIV infection among injection drug users in resource-limited settings**. *Clin Infect Dis* 2010; **50** (Suppl 3):S114–S121.
- Abdul-Quader AS, Feelemyer J, Modi S, Stein ES, Briceno A, Semaan S, et al. **Effectiveness of structural-level needle/syringe programs to reduce HCV and HIV infection among people who inject drugs: a systematic review**. *AIDS Behav* 2013; **17**:2878–2892.
- Des Jarlais DC, Feelemyer JP, Modi SN, Abdul-Quader A, Hagan H. **High coverage needle/syringe programs for people who inject drugs in low and middle income countries: a systematic review**. *BMC Public Health* 2013; **13**:53.
- Gibson DR, Flynn NM, McCarthy JJ. **Effectiveness of methadone treatment in reducing HIV risk behavior and HIV seroconversion among injecting drug users**. *AIDS* 1999; **13**:1807–1818.
- Wood E, Milloy MJ, Montaner JS. **HIV treatment as prevention among injection drug users**. *Curr Opin HIV AIDS* 2012; **7**:151–156.
- Silva MJ, Pereira C, Loureiro R, Balsa C, Lopes P, Água-Doce I, et al. **Hepatitis C in a mobile low-threshold methadone program**. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; **29**:657–662.
- Strike C, Millson M, Hopkins S, Smith C. **What is low threshold methadone maintenance treatment?** *Int J Drug Policy* 2013; **24**:e51–e56.
- WHO. **WHO expands recommendation on oral preexposure prophylaxis of HIV infection (PrEP): policy brief**. Geneva: WHO; 2015.
- Signs CV. **Estimated percentages and number of adults with indications for preexposure prophylaxis to prevent HIV acquisition – United States, 2015**. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; **64**:1–6.
- Moreno S, Antela A, García F, del Amo J, Boix V, Coll P, et al. **Executive summary: preexposure prophylaxis for prevention of HIV infection in adults in Spain: July 2016**. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017; **35**:377–383.
- WHO. **Guideline on when to start antiretroviral therapy and on preexposure prophylaxis for HIV, 2015**. Available at www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26598776. [Accessed 4 April 2018].
- Martin M, Vanichseni S, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Chaipung B, et al. **Factors associated with the uptake of and adherence to HIV preexposure prophylaxis in people who have injected drugs: an observational, open-label extension of the Bangkok Tenofovir Study**. *Lancet HIV* 2017; **4**:e59–e66.
- Perlman DC, Des Jarlais DC, Feelemyer J. **Can HIV and hepatitis C virus infection be eliminated among persons who inject drugs?** *J Addict Dis* 2015; **34**:198–205.
- Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, Leung J, Grebely J, Vickerman P, et al. **Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review**. *Lancet Glob Health* 2017; **5**:e1192–e1207.
- El-Bassel N, Gilbert L, Terlikbayeva A, Beyrer C, Wu E, Shaw SA, et al. **HIV risks among injecting and noninjecting female partners of men who inject drugs in Almaty, Kazakhstan: implications for HIV prevention, research, and policy**. *Int J Drug Policy* 2014; **25**:1195–1203.

34. Crofts N, Aitken CK, Kaldor JM. **The force of numbers: why hepatitis C is spreading among Australian injecting drug users while HIV is not.** *Med J Aust* 1999; **170**:220–221.
35. Janowicz DM. **HIV transmission and injection drug use: lessons from the Indiana outbreak.** *Top Antivir Med* 2016; **24**:90–92.
36. Ahamad K, Hayashi K, Nguyen P, Dobrer S, Kerr T, Schütz CG, *et al.* **Effect of low-threshold methadone maintenance therapy for people who inject drugs on HIV incidence in Vancouver, BC, Canada: an observational cohort study.** *Lancet HIV* 2015; **2**:e445–e450.
37. Booth RE, Davis JM, Dvoryak S, Brewster JT, Lisovska O, Strathdee SA, *et al.* **HIV incidence among people who inject drugs (PWIDs) in Ukraine: results from a clustered randomised trial.** *Lancet HIV* 2016; **3**:e482–e489.
38. Ruan Y, Liang S, Zhu J, Li X, Pan SW, Liu Q, *et al.* **Evaluation of harm reduction programs on seroincidence of HIV, hepatitis B and C, and syphilis among intravenous drug users in southwest China.** *Sex Transm Dis* 2013; **40**:323–328.
39. Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS. **The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States.** *Hepatology* 2000; **31**:777–782.
40. Vallejo F, Barrio G, Brugal MT, Pulido J, Toro C, Sordo L, *et al.* **High hepatitis C virus prevalence and incidence in a community cohort of young heroin injectors in a context of extensive harm reduction programmes.** *J Epidemiol Community Health* 2015; **69**:599–603.
41. Folch C, Casabona J, Espelt A, Majó X, Meroño M, Gonzalez V, *et al.* **High prevalence and incidence of HIV and HCV among new injecting drug users with a large proportion of migrants – is prevention failing?** *Subst Use Misuse* 2016; **51**:250–260.
42. Des Jarlais DC, Paone D, Milliken J, Turner CF, Miller H, Gribble J, *et al.* **Audio-computer interviewing to measure risk behaviour for HIV among injecting drug users: a quasi-randomised trial.** *Lancet* 1999; **353**:1657–1661.
43. Bruneau J, Roy É, Demers N, Cox J. **Some PWID communities are ready for PrEP, so what's next?** *Addiction* 2017; **112**:582–584.

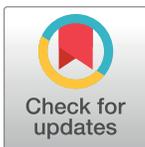
RESEARCH ARTICLE

HCV seroconversion in a cohort of people who use drugs followed in a mobile harm reduction unit in Madrid: Breaking barriers for HCV elimination

Jorge Valencia La Rosa^{1*}, Pablo Ryan², Alejandro Alvaro-Meca³, Jesús Troya², Guillermo Cuevas², Jorge Gutiérrez⁴, Santiago Moreno⁵

1 Unidad Móvil de Reducción del Daño, Subdirección General de Asistencia en Adicciones, Madrid, España, **2** Medicina Interna, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España, **3** Departamento de Bioestadística, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España, **4** Organización no gubernamental “Madrid Positivo”, Madrid, España, **5** Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, IRYCIS, Madrid, España

* jorge_vlr@yahoo.es



OPEN ACCESS

Citation: Valencia La Rosa J, Ryan P, Alvaro-Meca A, Troya J, Cuevas G, Gutiérrez J, et al. (2018) HCV seroconversion in a cohort of people who use drugs followed in a mobile harm reduction unit in Madrid: Breaking barriers for HCV elimination. *PLoS ONE* 13(10): e0204795. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204795>

Editor: Jason Blackard, University of Cincinnati College of Medicine, UNITED STATES

Received: March 15, 2018

Accepted: September 15, 2018

Published: October 3, 2018

Copyright: © 2018 Valencia La Rosa et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: Availability of data of patients attended at certain public institutions in Spain is limited by the Data Protection Law (Ley de Protección de Datos). Data of patients included in this report may be available from the Subdirección General de Adicciones (Madrid, Spain) Institutional Data Access for researchers who meet the criteria for confidential data (contact Elisa Alba Yague; e-mail: ealba.agad@salud.madrid.org).

Abstract

Background and aims

Harm reduction strategies have been shown to decrease the incidence of human immunodeficiency virus (HIV) infection in people who inject drugs (PWID), but the results have been inconsistent when it comes to prevention of hepatitis C virus (HCV) infection. We aimed to examine the rate of HCV seroconversion among people who use drugs (PWUD) followed at a mobile harm reduction unit (MHRU) to evaluate if a low-threshold methadone substitution program (LTMSP) is associated with a low HCV seroconversion rate and subsequently identify barriers for elimination.

Materials and methods

A cohort of PWUD have been followed at a MRHU in Madrid between 2013 and 2016. Individuals who were negative for HCV antibodies at baseline and who had at least one retest for HCV antibodies were eligible. Kaplan-Meier methods were employed to estimate the global incidence density.

Results

During the study period, 946 PWUD were screened for HCV at least once. At baseline 127 PWUD were negative for HCV antibodies and had at least one follow-up HCV antibodies test. The baseline HCV prevalence was 33%. After a median 0.89 (IQR 0.3–1.5) years of follow-up and 135 person-years of risk for HCV infection, 28 subjects seroconverted. The incidence density for HCV seroconversion for this sample was 20.7 cases (95% CI: 14.3–29.7) per 100 person-years. Injecting drugs in the last year was strongly associated to HCV seroconversion (AHR 15.5, 95%CI 4.3–55.8, $p < 0.001$). Methadone status was not associated to HCV seroconversion.

Funding: The work has been partially funded by the “Fundación para la Investigación Biomédica de Atención Primaria (FIBAP) of the Community of Madrid Grants for Translation/Publications 2017”. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Conclusions

A high incidence of HCV infection was found among PWUD at a MHRU in Madrid. In this setting opiate substitutive treatment (OST) as a LTMSP does not appear to protect against HCV seroconversion.

Introduction

According to the World Health Organization (WHO), viral hepatitis was the seventh highest cause of mortality in 2015, being responsible for an estimated 1.3 million deaths per year from acute infection and hepatitis-related liver cancer and cirrhosis [1]. Of those deaths, approximately 30% are attributable to hepatitis C virus (HCV). World Health Organization estimates that worldwide, there were about 1.75 million new HCV infections in 2015 [2].

It is estimated that there are 15.6 million people who inject drugs (PWID) between the ages of 15 and 64 years [3]. Globally 52.3% of PWID are HCV-antibody positive, although with substantial geographic variation. China, USA and Russia had the largest such populations [4]. New HCV cases continue to occur among PWID despite the implementation of harm reduction strategies, with an HCV incidence in this group ranging from 10 to 50 cases per 100 person-years [5–8]. There are several known factors associated with the acquisition of HCV infection, including older age, recent onset of injection drug use, sharing of syringes, engaging in risky sexual behaviors, commercial sex work, frequent injection of cocaine [9], homelessness [10] and reporting front- and back-loading [11].

Harm reduction programs are designed to prevent blood-borne infections transmission in PWID and include needle and syringe programs (NSP) and opiate substitutive treatment (OST) as core interventions [1]. Although they have been shown to be effective at reducing HCV seroconversion [12], a recent systematic review found that NSP were effective in reducing HIV transmission [13], while there were mixed results regarding a reduction of HCV infection [14]. Similarly, OST has been associated with lower relative hazards for becoming infected with HCV over time compared to those not on OST [15].

There are several reasons that could help explain why these interventions have not been consistently successful in decreasing the HCV incidence in PWID [14, 16]. Among others, an important reason is the ineligibility for HCV treatment of drug users in active consumption [17] and certain populations at risk for HCV infection (e.g., incarcerated, homeless, and uninsured persons) with limited or no access to care [18], which could likely be the focus of new HCV infections. The low-threshold methadone substitution programs (LTMSP) have been designed for these specific populations. They are flexible intervention programs that give OST and treat a marginalized population of people addicted to heroin with unstable lifestyle, who would not have access to regular programs [19].

The specific objective of this study was to measure the HCV incidence and to examine the factors associated with HCV seroconversion among PWUD actively drug users enrolled in a MHRU in Madrid, with the goal of assessing if a LTMSP is a protective factor in HCV seroconversion rate in the times of the DAAs.

Materials and methods

For the present observational study, we pooled data from a cohort of PWUD who actively consumed heroin and/or cocaine, either smoked or injected, and were being followed at a MHRU

located in the outskirts of Madrid, Spain. Data are available from the Subdirección General de Adicciones (Madrid, Spain) Institutional Data Access for researchers who meet the criteria for confidential data. When entering the MHRU, clients sign different documents, which include informed consents for blood tests, standard follow-up at the Unit, and inclusion of information in a database for purposes of analysis. The database is anonymized with an alphanumeric code unique for each client, so that no person can be identified and linked to the registered information. In these circumstances, no additional approval from an Ethics Committee was required.

The MHRU attends PWUD actively street outreach who have limited access to standard healthcare. This population consumes heroin and/or cocaine usually mixed in different proportions with one another. Both drugs can be used via smoked, either through pipes or aluminum foil, or injected. This information was collected through direct report to study personnel when they request the injection equipment (needles and syringes) at the MHRU. Participants report comorbidities, such as blood borne virus infections, skin and soft tissue infections, overdoses, emergency derived aggressions, impaired physical conditions, and poor access to standard medical care. Also, they may be psychologically challenged due to mental illness associated with drug use, socially excluded, and may have multiple criminal records and behaviors related to thefts.

The study was designed to estimate the time to HCV seroconversion of PWUD actively followed in our MHRU in the period from January 2013 to December 2016. This MHRU offers addiction treatment, directly observed treatment (DOT) of chronic diseases, sex and blood borne infections counselling and testing, risk-reduction counselling, social services, primary medical care, condoms/lubricants, clean injection equipment, sterile needle and syringes, all free of charge. Also, OST is prescribed as an LTMSp. All individuals recruited during the study period were eligible for the analysis of baseline prevalence of HCV antibodies, whereas only individuals who were HCV-negative at baseline, and who had at least one follow-up visit (to re-test for HCV infection) were eligible for the analysis of HCV incidence density.

An HCV enzyme-immunoassay [EIA] and rapid tests were used as screening. Individuals with an initial positive HCV antibodies test were considered for the prevalence calculation and excluded from the incidence density analysis. Seroconversion was considered if HCV antibody changed from negative to positive during the study period. Baseline characteristics were collected for analysis of HCV seroconversion predictors in seroconverters and non-seroconverters.

Statistical analysis

Data for the analysis was collected from the MHRU database that registered the unit's activity between 2013 and 2016. As an initial step, Kaplan-Meier methods were employed to estimate the overall incidence density and incidence density according to methadone status; 95% confidence intervals were calculated with normal approximation given the frequent events. The date of HCV seroconversion was estimated as the midpoint between an individual's last negative and first positive HCV antibodies test. Participants remaining persistently HCV negative were censored at the time of their most recent available HCV antibodies test result prior to December 2016.

We also calculated the unadjusted relative hazard of HCV seroconversion using Cox proportional hazard regression, and stratified for methadone status, to assess the independent effect of an LTMSp on time to HCV seroconversion. Methadone status was determined as positive or negative according to the administration of methadone in the period between the first and last HCV serology. We also considered secondary variables that might potentially

confound the relationship between the methadone status variable and the outcome. The following variables were included in the adjusted analysis: gender (male vs. female), age (per 10 years older), nationality (Spanish vs. non-Spanish) and the use of injected drugs during the last year (yes or no).

Analysis were conducted using R Software, the threshold for statistical significance was set at $p < 0.05$. All p-values were two sided.

Results

During the study period, 946 PWUD were seen at the MHRU and had performed at least an HCV antibodies test as part of the individual, initial intervention in our MHRU. HCV and HIV antibodies prevalence of the initial sample were 33.3% and 4.8%, respectively.

504 subjects were excluded because they had a single HCV antibodies test, and 315 due to being HCV-infected at the first visit Fig 1. At baseline, 127 PWUD were HCV negative and had at least one follow-up HCV antibodies test and were therefore included in the analysis of HCV incidence density. HIV positive individuals were not excluded from the study; however, all 127 PWUD were HIV-seronegative at baseline.

Among the 127-baselinenegative HCV PWUD, the mean age was 41.3 (SD ± 8.5), 72 (59%) were male, 99 (81.1%) were Spaniards and 37 (38.5%) used injected drugs during the last year. Overall, 53 (41.7%) subjects were receiving methadone. After a median 0.89 (IQR 0.3–1.5) years of follow-up and a total of 135.1 person-years of risk for HCV infection, 28 subjects seroconverted for HCV. Also, one HIV seroconversion was found. Although the information is not routinely collected in all PWUD, all HCV seroconverters drug users reported to be heterosexual and denied the use of chemsex. Baseline characteristics of the PWUD are shown in Table 1.

The incidence density of HCV seroconversion for the entire sample was 20.7 (95% CI; 14.3–29.7) cases per 100 person-years. Stratified by methadone status, the incidence density rates of HCV infection were as follows: 24.1 (95% CI; 11.0–37.2) cases per 100 person-years among participants with a negative methadone status, compared to 18.8 (95% CI; 9.3–28.4) cases per 100 person-years among those with positive methadone status ($p = 0.26$) Fig 2.

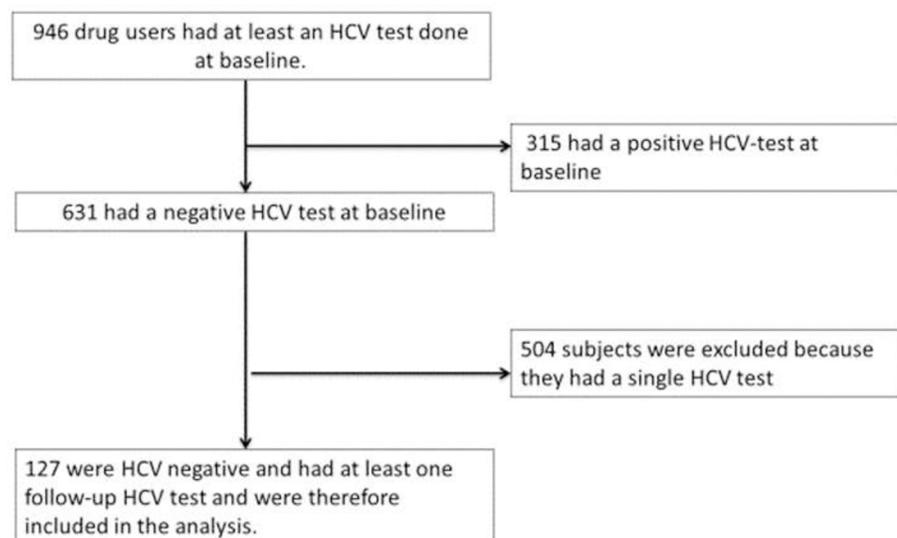


Fig 1. Flowchart of the study population.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204795.g001>

Table 1. Baseline characteristics of the population of study and HCV incidence.

Characteristics	N (%)	HCV incidence density
		Rate per 100 PY; 95%CI
Age*		
Mean (SD)	41.3 (±8.5)	unreported
Sex*		
Male	72 (59%)	18.5 (9.2–27.9)
Female		28.1 (12.8–43.4)
Spanish nationality*		
Yes	99 (81.1%)	25.6 (15.6–35.6)
Not		10.2 (0.1–21.8)
Methadone treatment		
Yes	53 (41.7%)	18.8 (9.3–28.4)
Not		24.1 (11.0–37.2)
Injecting drug users**		
Yes	37 (38.5%)	72.5 (43.5–100.6)
Not		4 (0.1–8.6)

Note: HCV, Hepatitis C virus; SD, Standard deviation; PY, person-year

* Age, sex and nationality are missing for 5 participants

** last 12 months; date is missing for the 31 participants

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204795.t001>

Table 2 shows the results of the unadjusted and adjusted Cox proportional hazard regression analyses of the time to HCV infection for baseline characteristics. In unadjusted analysis, the age (HR = 0.91 [95% CI: 0.86–0.96], p = 0.001) and the use of injected drugs (HR = 18.94 [95% CI: 5.59–64.2], p < 0.001) were positively associated with time to HCV seroconversion. In the adjusted analysis, after adjusting for sex, age, nationality and methadone status, the use of injected drugs in the last year was positively associated with time to HCV seroconversion (adjusted hazard ratio [AHR] = 15.53 (95% CI: 4.3–55.9) p < 0.001). The methadone status was not associated with time to HCV seroconversion in the bivariable or multivariable analysis.

Discussion

In this study, we found that the HCV incidence density for PWUD actively followed in a MHRU of Madrid (Spain) between January 2013 and December 2016 remains unacceptably high despite the availability of newer antivirals and the universal treatment for HCV infection in our country. Furthermore, the use of injected drugs in the last year is an independent robust predictor of HCV seroconversion, and the OST as a LTMSp was not associated with lower HCV seroconversion rates.

The finding of a high incidence in our population is consistent with other studies conducted in Spain [6]) and in different countries in Europe [20, 21]) and North America [9, 22]), showing that HCV incidence density in recent years remains high and in all cases above 20 cases per 100 PY. Unsafe injection practices remains the main route of HCV transmission [23, 24]), although sharing injection equipment other than syringes may be an important cause of HCV transmission between PWID [7, 11, 23, 25, 26]).

Recent studies have reported that local injecting networks are the main viral reservoirs for HCV incident infections in developed countries [27]). The disorganized lifestyle associated with active consumption, the high prevalence of psychiatric illness and unstable housing may

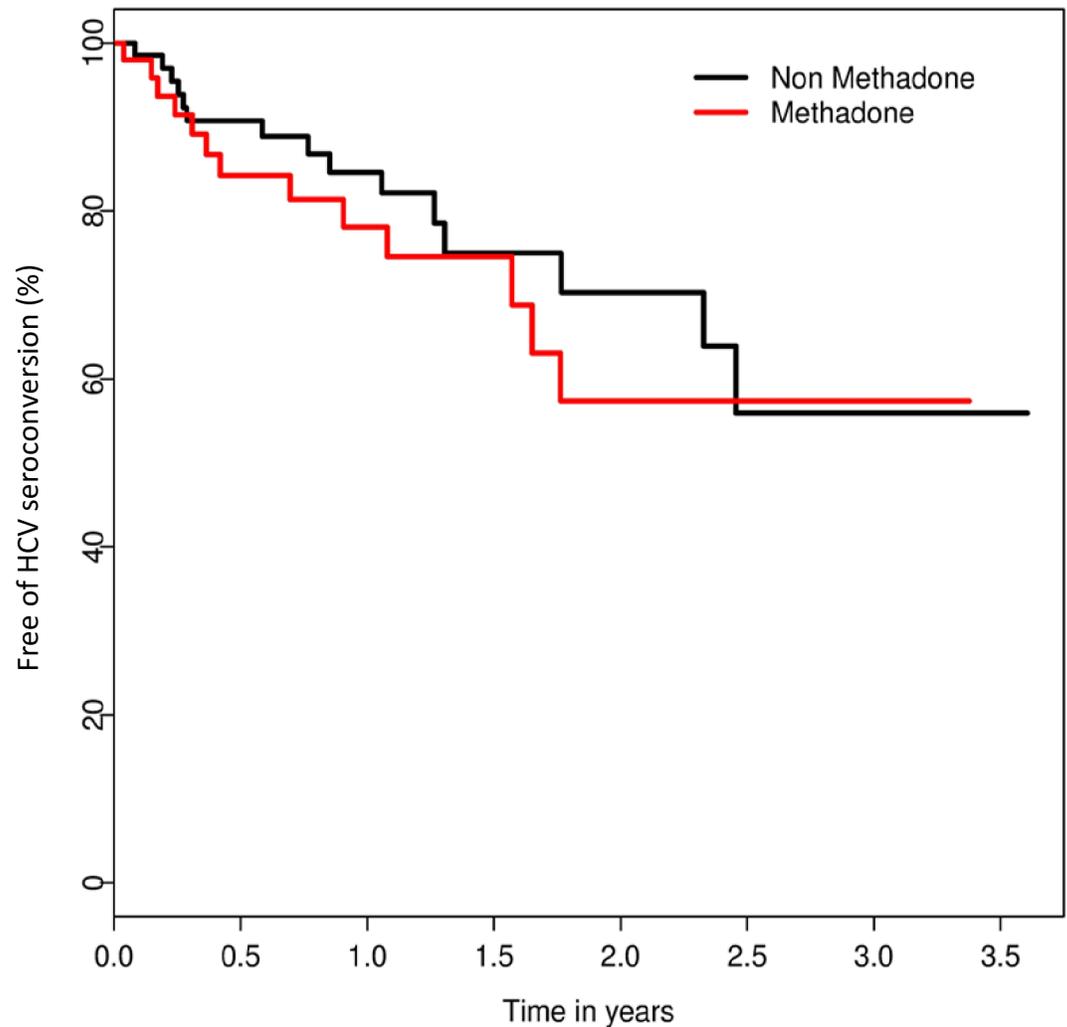


Fig 2. Kaplan- Meier graphs of time to HCV seroconversion stratified by methadone status at baseline, among drug users followed at a mobile harm reduction unit, Madrid, Spain. 2013–2016.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204795.g002>

act, as well, as a barrier for this population in accessing HCV treatment and care [10]). In our opinion this injecting network might powerfully influence HCV transmission to new and younger injectors, people who recently change the route of drug administration, and previously treated patients who are currently in drug relapse (reinfections).

Of note, in the present study, OST as a LTMSP did not have an impact on HCV seroconversions. These results are contradictory with another previously published study which included only participants under age 30 [15]), and with a recent meta-analysis which reported reductions in HCV incidence in association with OST ranging from 40% to 60% [12]). However, the characteristics of the observational studies included in the meta-analysis could limit the conclusions since HCV incidence rates were rather low and inclusion criteria were heterogeneous, such as participants in prison or variable degree of OST exposure and consumption of amphetamines jointly. Current studies show that cocaine and heroin have been the preferred injecting drugs in the last decade and highly predictive of HCV infection [28, 29]). Our population represents a precarious one with high consumption of injected or smoked heroin and cocaine and with shortorabsent periods of abstinence.

Table 2. Cox proportional hazards analyses of factors associated with time to HCV seroconversion of our study sample.

Variables	Unadjusted HR (95%CI)	p value	Adjusted HR (95%CI)	p value
Age (per 10- year older)	0.91 (0.86–0.96)	0.001	0.96 (0.90–1.03)	0.26 (NS)
Sex				
Male	0.67 (0.31–1.41)	0.29	0.74 (0.32–1.70)	0.48 (NS)
Female	1			
Nationality				
Spanish	2.51 (0.75–8.32)	0.13	1.76 (0.47–6.5)	0.39 (NS)
Non- Spanish	1			
Methodone				
Yes	1.26 (0.60–2.66)	0.53	1.37 (0.58–3.22) p 0.47	0.47 (NS)
Not	1			
Injecting drug users*				
Yes	18.94 (5.59–64.2)	< 0.001	15.53 (4.31–55.89)	< 0.001
Not	1			

Adjusted covariates include age, nationality, sex, methadone and injecting drugs use

Note: HR, hazard ratio; CI, confidence interval; HCV, hepatitis C virus; NS, non- significant.

* in the last year

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204795.t002>

WHO would expect to reach a 90% reduction in new cases of hepatitis in 2030 [1]). However, the new HCV infections have not decreased in the last years and even after the introduction of DAA among PWUD, as shown in this report. Efforts should be directed to break barriers in the cascade of HCV treatment in the next years [22]) and forward individualized therapy for all people who actively inject drugs within an addiction care setting. Recently, EASL recommendations confirm that HCV treatment for PWID should be considered on an individualized basis and delivered within a multidisciplinary team setting, regardless a history of intravenous drug use and recent drug use [30]). Indeed, we think that new models of care for this population, such as the MHRUs, are the places suitable for HCV treatment and follow-up, that include linkage to specialized consultation, surveillance of adherence to HCV treatment, adverse effects monitoring and prevention of reinfection. We agree with P. Bruggmann and A. Litwin in that, a high level of acceptance of the individual life circumstances of PWID rather than rigid exclusion criteria will determine the level of success of any model of HCV management [27]).

Similar to HIV infection, the use of antiviral therapy as a method to prevent HCV transmission (Treatment as Prevention, TasP) among PWID has recently been described [31, 32]). Knowing that the efficacy of HCV therapy is similar among PWID and non-PWID [33, 34]) and that HCV reinfection rates are lower than expected [35]), TasP should be implemented without any restrictions in this population [17]). Also, some simulated HCV transmission models reveal that treating PWID and all or at least most of their contacts are an effective treatment strategy reducing the reinfection and incidence rates and combined infection[31]).

This study has several limitations. First, the present study does not include a random sample of PWID in our area. A significant proportion of PWUD attended at our MHRU never came back after their first visit, so the evaluated sample may not be representative of the population. It must be noted, however, that PWUD who return for HCV screening could be at a lower risk of HCV infection than those who are not engaged. Thus, we might have underestimated the real incidence, which would reinforce the conclusions of the study. Second, the method used to calculate the date of HCV seroconversion may also limit the strength of the

results. Although this is a frequently used method, it can be a limitation as presumably recent risk-taking behavior may prompt the service user to be retested. Third, the sample size is small, but it is still a representative sample of PWUD considering the high HCV prevalence in PWUD in Spain. Fourth, the information collected on the characteristics of the population studied, including the drug injection practices and sexual behavior, were not uniformly collected at inclusion. We estimate that the impact on sexual transmission may be minimal given that the risk of acquiring HCV through sexual route in a heterosexual population is extremely low [36]). For the correct interpretation of the results it should be considered that no missing data imputation was conducted, thus those with missing data (primarily injecting drug use and sexual behavior) were omitted from the regression analysis. Fifth, the HCV RNA amplification was not performed routinely and therefore, the HCV reinfections were not reported during the follow-up. Given that up to 25% of participants may spontaneously clear the virus, a high reinfection rate could occur. Further studies could evaluate the impact of reinfections in the HCV incidence. Sixth, the methadone status was considered qualitative during the period of study; moreover, the duration, withdrawal and the adherence to methadone administration were not collected, which could lead to information bias. Also, these findings may not necessarily be generalizable to others OST, such as buprenorphine/naloxone or buprenorphine-based OST programs.

Conclusions

The incidence of HCV remains high in PWUD actively followed at a MHRU in Madrid, despite a LTMSp and other current harm reduction strategies. In particular, OST as a LTMSp was not a protective factor to HCV seroconversion. The findings of this investigation may not necessarily be generalizable to all PWUD or who live in other communities or countries with different characteristics but it points to the need of different measures to limit the continuous spread of HCV among PWUD.

Acknowledgments

We would like to acknowledge all the patients involved in this study.

Author Contributions

Conceptualization: Jorge Valencia La Rosa, Pablo Ryan, Jesús Troya, Guillermo Cuevas, Jorge Gutiérrez, Santiago Moreno.

Data curation: Jorge Valencia La Rosa.

Formal analysis: Jorge Valencia La Rosa, Alejandro Alvaro-Meca, Santiago Moreno.

Funding acquisition: Jorge Valencia La Rosa.

Investigation: Jorge Valencia La Rosa, Alejandro Alvaro-Meca, Jorge Gutiérrez, Santiago Moreno.

Methodology: Jorge Valencia La Rosa, Pablo Ryan, Alejandro Alvaro-Meca.

Project administration: Jorge Valencia La Rosa.

Resources: Jorge Valencia La Rosa.

Software: Jorge Valencia La Rosa, Alejandro Alvaro-Meca, Jesús Troya.

Supervision: Jorge Valencia La Rosa, Pablo Ryan, Santiago Moreno.

Validation: Jorge Valencia La Rosa, Alejandro Alvaro-Meca.

Visualization: Jorge Valencia La Rosa, Santiago Moreno.

Writing – original draft: Jorge Valencia La Rosa.

Writing – review & editing: Jorge Valencia La Rosa, Santiago Moreno.

References

1. Organization WH. Global hepatitis report 2017: World Health Organization; 2017.
2. Larney S, Peacock A, Leung J, Colledge S, Hickman M, Vickerman P, et al. Global, regional, and country-level coverage of interventions to prevent and manage HIV and hepatitis C among people who inject drugs: a systematic review. *The Lancet Global Health*. 2017; 5(12):e1208–e20. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30373-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30373-X) PMID: 29074410
3. Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, Leung J, Grebely J, Vickerman P, et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *The Lancet Global Health*. 2017; 5(12):e1192–e207. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30375-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30375-3) PMID: 29074409
4. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *The Lancet*. 2011; 378(9791):571–83.
5. Maher L, Jalaludin B, Chant KG, Jayasuriya R, Sladden T, Kaldor JM, et al. Incidence and risk factors for hepatitis C seroconversion in injecting drug users in Australia. *Addiction*. 2006; 101(10):1499–508. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01543.x> PMID: 16968352
6. Vallejo F, Barrio G, Brugal MT, Pulido J, Toro C, Sordo L, et al. High hepatitis C virus prevalence and incidence in a community cohort of young heroin injectors in a context of extensive harm reduction programmes. *J Epidemiol Community Health*. 2015;jech-2014-205070.
7. Hagan H, Thiede H, Des Jarlais DC. Hepatitis C virus infection among injection drug users: survival analysis of time to seroconversion. *Epidemiology*. 2004; 15(5):543–9. PMID: 15308953
8. Page K, Hahn JA, Evans J, Shiboski S, Lum P, Delwart E, et al. Acute hepatitis C virus infection in young adult injection drug users: a prospective study of incident infection, resolution, and reinfection. *The Journal of infectious diseases*. 2009; 200(8):1216–26. <https://doi.org/10.1086/605947> PMID: 19764883
9. Roy E, Alary M, Morissette C, Leclerc P, Boudreau J, Parent R, et al. High hepatitis C virus prevalence and incidence among Canadian intravenous drug users. *International Journal of Std & Aids*. 2007; 18(1):23–7.
10. Kim C, Kerr T, Li K, Zhang R, Tyndall MW, Montaner JS, et al. Unstable housing and hepatitis C incidence among injection drug users in a Canadian setting. *BMC public health*. 2009; 9(1):270.
11. Folch C, Casabona J, Espelt A, Majó X, Meroño M, Gonzalez V, et al. High prevalence and incidence of HIV and HCV among new injecting drug users with a large proportion of migrants—is prevention failing? *Substance use & misuse*. 2016; 51(2):250–60.
12. Hagan H, Pouget ER, Des Jarlais DC. A systematic review and meta-analysis of interventions to prevent hepatitis C virus infection in people who inject drugs. *Journal of Infectious Diseases*. 2011; 204(1):74–83. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir196> PMID: 21628661
13. Fernandes RM, Cary M, Duarte G, Jesus G, Alarcão J, Torre C, et al. Effectiveness of needle and syringe programmes in people who inject drugs—An overview of systematic reviews. *BMC public health*. 2017; 17(1):309. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4210-2> PMID: 28399843
14. Hernandez-Aguado I, Ramos-Rincon J, Aviño M, Gonzalez-Aracil J, Perez-Hoyos S, De la Hera M, et al. Measures to reduce HIV infection have not been successful to reduce the prevalence of HCV in intravenous drug users. *European journal of epidemiology*. 2001; 17(6):539–44. PMID: 11949726
15. Tsui JI, Evans JL, Lum PJ, Hahn JA, Page K. Association of opioid agonist therapy with lower incidence of hepatitis C virus infection in young adult injection drug users. *JAMA internal medicine*. 2014; 174(12):1974–81. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.5416> PMID: 25347412
16. Thorpe LE, Ouellet LJ, Hershov R, Bailey SL, Williams IT, Williamson J, et al. Risk of hepatitis C virus infection among young adult injection drug users who share injection equipment. *American journal of epidemiology*. 2002; 155(7):645–53. PMID: 11914192
17. Thompson VV, Ragland KE, Hall CS, Morgan M, Bangsberg DR. Provider assessment of eligibility for hepatitis C treatment in HIV-infected homeless and marginally housed persons. *Aids*. 2005; 19:S208–S14. PMID: 16251820

18. Zibbell JE, Iqbal K, Patel RC, Suryaprasad A, Sanders KJ, Moore-Moravian L, et al. Increases in hepatitis C virus infection related to injection drug use among persons aged ≤ 30 years—Kentucky, Tennessee, Virginia, and West Virginia, 2006–2012. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2015; 64(17):453–8. PMID: [25950251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25950251/)
19. Silva MJ, Pereira C, Loureiro R, Balsa C, Lopes P, Água-Doce I, et al. Hepatitis C in a Mobile Low-Threshold Methadone Program. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2017; 29(6):657–62.
20. Gyarmathy VA, Li N, Tobin KE, Hoffman IF, Sokolov N, Levchenko J, et al. Correlates of unsafe equipment sharing among injecting drug users in St. Petersburg, Russia. *European addiction research*. 2009; 15(3):163–70. <https://doi.org/10.1159/000220344> PMID: [19506377](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19506377/)
21. Platt L, Sutton A, Vickerman P, Koshkina E, Maximova S, Latishevskaya N, et al. Measuring risk of HIV and HCV among injecting drug users in the Russian Federation. *The European Journal of Public Health*. 2009; 19(4):428–33. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckp041> PMID: [19349288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19349288/)
22. Lima VD, Rozada I, Grebely J, Hull M, Lourenco L, Nosyk B, et al. Are interferon-free direct-acting antivirals for the treatment of HCV enough to control the epidemic among people who inject drugs? *PloS one*. 2015; 10(12):e0143836. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143836> PMID: [26633652](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26633652/)
23. Basu D, Sharma AK, Gupta S, Nebhinani N, Kumar V. Hepatitis C virus (HCV) infection & risk factors for HCV positivity in injecting & non-injecting drug users attending a de-addiction centre in northern India. *The Indian journal of medical research*. 2015; 142(3):311. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.166596> PMID: [26458347](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26458347/)
24. Muñoz F, Burgos JL, Cuevas-Mota J, Teshale E, Garfein RS. Individual and socio-environmental factors associated with unsafe injection practices among young adult injection drug users in San Diego. *AIDS and Behavior*. 2015; 19(1):199–210.
25. Thorpe LE, Ouellet LJ, Levy JR, Williams IT, Monterroso ER. Hepatitis C virus infection: prevalence, risk factors, and prevention opportunities among young injection drug users in Chicago, 1997–1999. *The Journal of infectious diseases*. 2000; 182(6):1588–94. <https://doi.org/10.1086/317607> PMID: [11069228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11069228/)
26. Ruan Y, Qin G, Liu S, Qian H, Zhang L, Zhou F, et al. HIV incidence and factors contributed to retention in a 12-month follow-up study of injection drug users in Sichuan Province, China. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2005; 39(4):459–63. PMID: [16010170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16010170/)
27. Bruggmann P, Litwin AH. Models of care for the management of hepatitis C virus among people who inject drugs: one size does not fit all. *Clinical Infectious Diseases*. 2013; 57(suppl_2):S56–S61.
28. Grebely J, Lima VD, Marshall BD, Milloy M, DeBeck K, Montaner J, et al. Declining incidence of hepatitis C virus infection among people who inject drugs in a Canadian setting, 1996–2012. *PloS one*. 2014; 9(6):e97726. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097726> PMID: [24897109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24897109/)
29. Reyes-Urueña J, Brugal MT, Majo X, Domingo-Salvany A, Caylà JA. Cross sectional study of factors associated to self-reported blood-borne infections among drug users. *BMC public health*. 2015; 15(1):1122.
30. Grassi A, Ballardini G. Hepatitis C in injection drug users: It is time to treat. *World journal of gastroenterology*. 2017; 23(20):3569. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i20.3569> PMID: [28611509](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28611509/)
31. Hellard M, Rolls DA, Sacks-Davis R, Robins G, Pattison P, Higgs P, et al. The impact of injecting networks on hepatitis C transmission and treatment in people who inject drugs. *Hepatology*. 2014; 60(6):1861–70. <https://doi.org/10.1002/hep.27403> PMID: [25163856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25163856/)
32. Metzsig C, Surey J, Francis M, Conneely J, Abubakar I, White PJ. Impact of Hepatitis C treatment as prevention for people who inject drugs is sensitive to contact network.
33. Dore GJ, Altice F, Litwin AH, Dalgard O, Gane EJ, Shibolet O, et al. Elbasvir–grazoprevir to treat hepatitis C virus infection in persons receiving opioid agonist therapy: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2016; 165(9):625–34. <https://doi.org/10.7326/M16-0816> PMID: [27537841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27537841/)
34. Litwin A, Agyemang L, Akiyama M, Norton B, Heo M, Ning Y, et al. The PREVAIL study: intensive models of HCV care for people who inject drugs. *Journal of Hepatology*. 2017; 66(1):S72.
35. Martinello M, Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ, Matthews GV. HCV Cure and Reinfection Among People With HIV/HCV Coinfection and People Who Inject Drugs. *Current HIV/AIDS Reports*. 2017; 14(3):110–21. <https://doi.org/10.1007/s11904-017-0358-8> PMID: [28432579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28432579/)
36. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, Tavis JE, Kiss A, Levin T, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. *Hepatology*. 2013; 57(3):881–9. <https://doi.org/10.1002/hep.26164> PMID: [23175457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23175457/)

Elsevier Editorial System(tm) for
International Journal of Drug Policy
Manuscript Draft

Manuscript Number: DRUGPO-D-19-117

Title: High rates of early HCV reinfection after DAA therapy in active intravenous drug users attended at mobile harm reduction units

Article Type: Research Paper

Keywords: Key words: HCV; people who use drugs; IDU; LTMHRUs; DAA; Reinfections

Corresponding Author: Dr. Jorge Valencia, Ph.D.

Corresponding Author's Institution: Sub Direccion General de Adicciones

First Author: Jorge Valencia, Ph.D.

Order of Authors: Jorge Valencia, Ph.D.; Santiago Moreno, PhD; Alejandro Alvaro-Meca, PhD; Jesús Troya, PhD; Guillermo Cuevas, MD; Jorge Gutiérrez, MD; Angela Morro, MD; Jorge Alvarez, MD; Laura Pulido, MD; Ismael Escobar; Irene Cañamares

Abstract: Background and Aims

The World Health Organization recently called for the elimination of hepatitis C virus (HCV) and has identified people who inject drugs (PWID) as a key target population. Clinical trials analyzing currently available all-oral regimens have demonstrated a high degree of efficacy in this population, with a relatively low reinfection rate. There is an urgent need to confirm these data in a harm reduction and active consumption setting. The aims of this study were to evaluate the efficacy of HCV therapy and to determine the HCV reinfection rate in active drug users followed at low-threshold mobile harm reduction units (LTMHRUs).

Method

We included active drug users (persons who had smoked or injected heroin/cocaine in the previous 6 months) who received HCV treatment and were attended at 2 LTMHRUs over 19 months. Sustained virological response was assessed 12 weeks after therapy (SVR12). The incidence density of HCV reinfection was defined as the number of reinfections per 100-person years (PY) using person-time of observation and was stratified by drug consumption at initiation of HCV treatment. Cox proportional hazard regression analysis was used to assess factors associated with reinfection.

Results

During the study period, 165 drug users started HCV therapy. Of those who started therapy in recent abstinence (71 participants), 39 (55%) relapsed during follow-up. The overall SVR12 rate was 80% in the ITT analysis (reinfection=failure) and 97.5% in the mITT analysis. The cohort at-risk for reinfection (n=121) included 47 (39.2%) drug users who initiated HCV treatment in recent abstinence. Reinfection was identified in 10 persons (8.3%), and the median time to reinfection was 7.2 (IQR 4.2-18) months. Total follow-up time at-risk was 101.1-PY (median 0.6 years, IQR 0.3-1.3). The overall incidence of reinfection was 9.8 per 100-PY (95% CI

4.7,18.2). The incidence of reinfection was higher amongst those who had injected drugs in the previous 6 months (16.7 [95%CI 8.0; 30.7] per 100-PY) and in the previous 30 days (18.9 [95% CI 8.1; 37.2] per 100-PY). In the adjusted analysis, only injecting drugs in the month prior to initiation of HCV therapy was associated with reinfection (aHR 8.7, 95%CI 1.0; 73.6; p 0.04).

Conclusion

Given the high efficacy of treatment, active drug users attended and followed at LTMHRUs should be treated for HCV. The high rate of early HCV reinfections in this setting should promote surveillance for reinfection at 6-month intervals or earlier.

Suggested Reviewers: Jason Grebely
Kirby Institute,, University of New South Wales
jgrebely@kirby.unsw.edu.au

Julie Bruneau
Department of Family Medicine and Emergency Medicine,, University of
Montreal
bruneau@umontreal.ca

Letter presentation

Dear Editor:

I am pleased to submit an original research article entitled: "High rates of early HCV reinfections after DAA therapy in active intravenous drug users attended at mobile harm reduction units" for consideration for publication in The Journal of Hepatology as an original manuscript.

In this manuscript, "nosotros evaluamos la respuesta al tratamiento y la tasa de reinfecciones del VHC en personas que consumían drogas (heroína y cocaína) en los últimos seis meses y que fueron atendidas en dos Unidades de Reducción del daño. Nuestro equipo decidió iniciar tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) a PWUD activamente con hepatitis C crónica, a pesar de la escasez de estudios de eficacia, recomendaciones de abstinencia previa, prejuicios de mala adherencia y temor de alto riesgo de reinfecciones. Actualmente son las PWUD activamente, las poblaciones clave para cumplir la meta de la eliminación de la hepatitis C.

Nuestro estudio demuestra que debido a las características de cronicidad y alta frecuencia de recaídas de la Adicción a drogas; la tasa de eficacia de los AAD y la incidencia de reinfecciones es igual entre aquellos PWUD y que inician el tratamiento en abstinencia reciente o en consumo activo; siendo las reinfecciones más altas en aquellos que usan drogas inyectadas en el mes previo al inicio de tratamiento. Además, encontramos que en esta población marginalizada y outreach, la presentación de reinfecciones se produce precozmente y tan solo 6 meses después de iniciado el tratamiento; lo que lleva a cambiar las recomendaciones actuales de monitoreo y seguimiento en esta población".

We believe that this manuscript is appropriate for publication because "que tiene unas implicancias en la práctica clínica muy relevantes y que permitirá a los médicos cambiar el abordaje y seguimiento de estos pacientes".

All the authors believe that the manuscript represents valid work; carefully read and fully approve of it. We also warrant that the article is original and that is not submitted anywhere other than your journal. We have no conflicts of interest to disclose. We would of course be ready to provide further information about our data and methods you so desire.

Thank you very much for your kind attention. I look forward to hearing from you.

The authors.

High rates of early HCV reinfection after DAA therapy in active intravenous drug users attended at mobile harm reduction units

Background and Aims

The World Health Organization recently called for the elimination of hepatitis C virus (HCV) and has identified people who inject drugs (PWID) as a key target population. Clinical trials analyzing currently available all-oral regimens have demonstrated a high degree of efficacy in this population, with a relatively low reinfection rate. There is an urgent need to confirm these data in a harm reduction and active consumption setting. The aims of this study were to evaluate the efficacy of HCV therapy and to determine the HCV reinfection rate in active drug users followed at low-threshold mobile harm reduction units (LTMHRUs).

Method

We included active drug users (persons who had smoked or injected heroin/cocaine in the previous 6 months) who received HCV treatment and were attended at 2 LTMHRUs over 19 months. Sustained virological response was assessed 12 weeks after therapy (SVR12). The incidence density of HCV reinfection was defined as the number of reinfections per 100-person years (PY) using person-time of observation and was stratified by drug consumption at initiation of HCV treatment. Cox proportional hazard regression analysis was used to assess factors associated with reinfection.

Results

During the study period, 165 drug users started HCV therapy. Of those who started therapy in recent abstinence (71 participants), 39 (55%) relapsed during follow-up. The overall SVR12 rate was 80% in the ITT analysis (reinfection=failure) and 97.5% in the mITT analysis. The cohort at-risk for reinfection (n=121) included 47 (39.2%) drug users who initiated HCV treatment in recent abstinence. Reinfection was identified in 10 persons (8.3%), and the median time to reinfection was 7.2 (IQR 4.2-18) months. Total follow-up

time at-risk was 101.1-PY (median 0.6 years, IQR 0.3-1.3). The overall incidence of reinfection was 9.8 per 100-PY (95% CI 4.7,18.2). The incidence of reinfection was higher amongst those who had injected drugs in the previous 6 months (16.7 [95%CI 8.0; 30.7] per 100-PY) and in the previous 30 days (18.9 [95% CI 8.1; 37.2] per 100-PY). In the adjusted analysis, only injecting drugs in the month prior to initiation of HCV therapy was associated with reinfection (aHR 8.7, 95%CI 1.0; 73.6; p 0.04).

Conclusion

Given the high efficacy of treatment, active drug users attended and followed at LTMHRUs should be treated for HCV. The high rate of early HCV reinfections in this setting should promote surveillance for reinfection at 6-month intervals or earlier.

Key words: HCV; people who use drugs; IDU; LTMHRUs; DAA; Reinfections

Acknowledgements: We are grateful to the patients and to the NGO “Madrid Positivo” for their participation in this study. The authors thank Thomas O’Boyle for writing assistance during the preparation of the manuscript.

Financial support statement: The study was partially funded by a research grant from Merck Sharpe & Dohme (MISP IIS#54846). The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

BACKGROUND The hepatitis C epidemic and injection drug use (IDU) are public health issues that are interconnected at the level of transmission (1). IDU among young persons results in rapid dissemination of blood borne pathogens, including HIV and hepatitis C virus (HCV) (2, 3). With respect to HCV infection, the World Health Organization (WHO) estimated that, in 2017, there were 15.6 million people who inject drugs (PWID) aged 15–64 years and that 52% of PWID have serological evidence of past or current HCV infection (1). IDU was the main cause of 1.75 million new HCV infections in 2015, with a global incidence rate of 23.7 per 100,000 (4, 5). Thus, there is a need to decrease transmission of HCV associated with IDU. This can be accomplished by harm reduction strategies or by treating HCV infection (ie, treatment as a prevention strategy).

Harm reduction includes but is not limited to distribution of sterile needles and syringes to PWID (6-8). Low threshold mobile harm reduction units (LTMHRUs) attend heroin- or cocaine-dependent individuals, who do not usually seek medical care and generally engage in behaviors that carry a high risk of transmission of HCV. LTMHRUs would reduce barriers to admission for opiate substitution therapy (OST) and help to retain the patients in the center (9). They deliver medical, social, and psychosocial support in an environment free from stigma and discrimination and in an outreach harm reduction and low-threshold setting (10, 11).

Novel direct-acting antivirals (DAA) are now the standard of care for the management of HCV infection (12, 13). In interferon-free clinical trials, DAAs are associated with high sustained virological response (SVR) at 12 weeks after completion of treatment(14-18). Therapy with DAAs has also been shown to be effective among PWIDs receiving and not receiving OST(19-23). Curing HCV infection not only brings benefits to an infected individual, but it also provides a collective benefit by reducing the burden of HCV infection at the population level(25, 26). Moreover, a recent cost-effectiveness study among PWIDs in Australia showed that treatment with DAA can be cost-effective in this setting (24). Mathematical modelling, which includes evaluation of strategies such as “test and treat” and treating PWID and all their contacts, suggests that treating HCV infection in PWIDs with DAA is cost-effective (8, 27-29).

Reinfection following therapy has been a major concern when considering scaling up treatment of HCV with DAA in PWIDs and is a common finding when HCV treatment is administered to individuals with ongoing risk behaviors (30). Martinello et al. and Rossi et al. reported a high incidence of reinfection following treatment for recent HCV infection in individuals with ongoing exposure to risk (30, 31). However, few studies have evaluated the incidence of HCV reinfection following treatment in a low-threshold harm reduction setting and in outreach PWIDs in the real life.

The aim of this study was to assess the efficacy of HCV therapy and to estimate the incidence of HCV reinfection among individuals treated for HCV infection attending LTMHRUs and to evaluate social and clinical factors associated with reinfection in this specific population.

MATERIALS AND METHODS

Study population

The present observational study was based on data from a follow-up cohort of HCV-infected people who use drugs (PWUD) and who consumed heroin and/or cocaine during the previous 6 months and received interferon-free HCV treatment at 2 LTMHRUs located in Madrid (Spain) between January 2016 and July 2018. All participants had chronic HCV infection confirmed by HCV RNA measurements. Participants received HCV treatment while in active consumption or recent abstinence in a low-threshold setting. Sociodemographic variables and characteristics related to drug use were collected at initiation of HCV treatment and during follow-up.

In the LTMHRUs, a comprehensive multidisciplinary team cared for and followed active PWUDs who had limited access to standard healthcare. Several services were offered, including needle and syringe exchange, OST, addiction treatment, frequent testing for infectious diseases, treatment of diseases (infectious, psychiatric, and other chronic diseases), prevention counselling, coverage of basic needs, and social support.

Furthermore, referral to addiction centers and a detoxification service are provided. This population consumes heroin and/or cocaine through smoking, injection, or both (information was collected by self-report to healthcare personnel before the initiation of HCV treatment). This specific group of PWUDs is characterized by frequent blood-borne viral infections, skin and soft tissue infections, overdoses, emergency care for physical aggressions, impaired physical conditions, and poor access to standard medical care. They are also frequently psychologically challenged owing to mental illness associated with drug use, socially excluded, and marginalized and may have multiple criminal records and behaviors associated with theft.

Case definitions

End-of-treatment response (ETR) was defined as an undetectable HCV viral load at the end of treatment. SVR was defined as undetectable viral load at the first available HCV RNA measurement obtained a minimum of 12 weeks after the end of treatment. Virological failure was defined as detectable plasma HCV RNA before the date of SVR. Reinfection was defined as the presence of detectable HCV RNA after an ETR with detection of an HCV genotype that differed from the baseline genotype, or by the presence of detectable HCV RNA (with no genotype identified or with the same genotype) after an ETR without sequence data, but occurring 24 weeks after treatment. All HCV reinfection samples were assessed in the same laboratory.

Recent abstinence was defined as cessation of drug consumption for at least 15 days and no more than 6 months. It was established by direct observation or drug testing in urine performed by healthcare staff when users were admitted to detoxification clinics. Relapse in drug use during follow-up was self-reported by users or by the LTMHRU team.

Liver stiffness was evaluated using transient elastography. Liver disease stage was defined based on established liver stiffness cutoffs. Cirrhosis (F4) was diagnosed when liver stiffness was ≥ 14.0 kPa.

Ethical aspects

The databases of both LTMHRUs were anonymized with an alphanumeric code that was unique for each individual. Thus, the participant could not be identified and linked to the registered information. When entering the LTMHRU, all individuals signed various documents, including informed consents for blood tests, forms for standard follow-up at the unit, and inclusion of information in a database for purposes of analysis. In these circumstances, no additional approval from an Ethics Committee was required.

Statistical analysis

The intent-to-treat (ITT) outcome was SVR in all patients. To evaluate the efficacy of DAAs in this population, we performed a modified intent-to-treat (mITT) analysis, in which patients who were lost to follow-up after completion of treatment and those who discontinued treatment were excluded.

The individuals at risk for reinfection were those with ETR without virological failure and who had at least 1 valid HCV RNA measurement after achieving an ETR. The time at risk for reinfection was calculated from the date of the end of treatment in individuals with an ETR to the date of reinfection or the last undetectable HCV RNA load. The estimated date of reinfection was calculated as the midpoint between the dates of the last undetectable HCV RNA load and the first detectable HCV RNA load during follow-up.

Categorical variables were compared using the Pearson chi-squared test or Fisher exact test; continuous variables were compared using the Wilcoxon rank-sum test for independent variables. The Kaplan-Meier method was used to estimate the overall incidence density and incidence density of HCV reinfection according to OST, use of drugs at baseline, and HIV status; 95% confidence intervals (CIs) were calculated using the normal approximation, given the frequent events based on person-time of observation.

Cox proportional hazard regression analysis was used to assess factors associated with HCV reinfection. In the unadjusted analyses, potential predictors were determined and included age, sex, income, nationality, HIV infection, social support, homeless status, mental health illness, OST, injector partner, and IDU (previous 6 months and previous 30 days at initiation of HCV treatment). All variables with $p < 0.05$ in the univariate analysis

were included in the multivariate regression models using a backward stepwise approach. Statistical significance was set at $p < 0.05$; p-values were 2-sided.

Data were collected and managed using Research Electronic Data Capture (Redcap), and analyses were performed using R software (R Foundation, Vienna, Austria).

RESULTS

A total of 165 individuals initiated interferon-free therapy for HCV infection with DAA at the 2 LTMHRUs between January 2016 and July 2018. The demographics of the cohort are outlined in Table 1. Notably, 120 patients (72.7%) were homeless, and 122 (73.9%) and 88 (53.3%) reported IDU in the 6 months and 30 days prior to HCV treatment, respectively. In addition, 142 (86.1%) were receiving OST, 59 (36%) had HIV coinfection, 19 (13.6%) had cirrhosis, 31 (18.9%) had mental disorders, and 71 (43%) started therapy in recent abstinence. Of those who started therapy in recent abstinence, 39 (55%) relapsed during follow-up.

As of data lock (September 30, 2018), 159 patients had achieved ETR, 1 had discontinued treatment and was lost to follow up, and 5 were still on treatment. Virological failure was recorded in 3 participants and reinfection in 10. Eight participants were lost to follow-up after achieving ETR. Thirty participants with ETR were waiting for an SVR analysis (Fig. 1). The overall SVR rate was 80% (108/135) in the ITT analysis (reinfection=failure) and 97.5% (118/121) in the mITT analysis. All patients with virological failure had a positive HCV RNA load with the same baseline genotype after ETR and before SVR.

Participants with virological failure and those who were lost to follow-up after ETR were excluded from the analysis of the risk for reinfection. The characteristics of the overall cohort at risk for reinfection and a comparison of those who were and were not reinfected are shown in Table 2. When follow-up was censored at the estimated date of reinfection, total time at risk for reinfection was 101.1-PY (median, 0.6 years; IQR, 0.3-1.3).

During the post-treatment follow-up, we identified 10 reinfections. Detailed demographic and clinical characteristics of the 10 participants with HCV reinfection are shown in Table 3. Five participants reported IDU at initiation of HCV treatment, and another 5 initiated HCV treatment during recent abstinence. One participant who had HCV reinfection also seroconverted for HIV during follow-up. HCV genotypes of reinfection changed in all the patients compared with baseline. Low-level quantifiable HCV RNA was detected in an HIV/HCV-coinfected patient with reinfection and, as such, the genotype could not be sequenced. In this patient, quantifiable HCV RNA was detected only at week 116 after completion of treatment, with repeatedly negative HCV RNA between SVR and week 88 after treatment. Eight patients (80%) developed persistent infections, while 2 patients cleared the virus spontaneously. At the time of writing, 5 of the patients with persistent reinfections were subsequently retreated and achieved SVR, 2 were under treatment, and 1 had not received treatment. No symptomatic acute reinfections were reported.

Among the 10 patients with HCV reinfection, median estimated time to HCV reinfection was 7.2 (IQR, 4.2-18) months after the end of treatment. Median time to reinfection was shorter in those who reported IDU at initiation of HCV treatment (5.9 months; IQR, 4.3-7.8). The overall reinfection rate was 9.8 per 100-PY (95% CI, 4.7; 18.2) (Fig. 2). The incidence of reinfection was not statistically different according to baseline HIV status (HIV-positive 11.0 [95% CI, 4.0; 23.9] per 100 PY compared with HIV-negative 8.6 [95% CI, 2.3; 21.9] per 100 PY, p 0.73), OST (OST 10.0 [95% CI, 4.5; 19.0] per 100 PY compared with no OST 13.6 [95% CI, 0.3; 75.9] per 100 PY, p 0.76), or IDU at baseline (recent abstinence at baseline 9.1 [95% CI, 2.9; 21.3] per 100 PY compared with active consumption at baseline 10.8 [95% CI, 3.5; 25.2] per 100 PY, p 0.79). The incidence of reinfection was higher among those who reported IDU in the previous 6 months and 30 days at baseline: 16.7 (95% CI, 8.0; 30.7) per 100 PY and 18.9 (95% CI, 8.1; 37.2) per 100 PY, respectively.

The variables associated with HCV reinfection in the no adjusted analysis were age (HR, 0.9; 95% CI, 0.8; 0.9) and IDU at 30 days previous to HCV treatment initiation (HR, 11.69; 95% CI, 1.5; 93.9). Sociodemographic variables, history of mental illness, OST, cirrhosis status, and HIV coinfection were not associated with HCV reinfection in the no adjusted

analysis. In the adjusted analysis, only active IDU at 30 days before initiation of HCV treatment remained positively correlated with HCV reinfection (aHR, 8.73; 95% CI, 1.03; 73.63) (Table 4).

DISCUSSION

This study assessed the HCV reinfection rate following ETR in a population comprising PWUDs who had been in recent abstinence or in active drug consumption at initiation of HCV treatment. All of the patients reported using drugs, either smoked or injected, at least 6 months prior to HCV treatment. Ten cases of reinfection were identified for an overall incidence of reinfection of 9.8 per 100 PY, which increased to 16.7 and 18.9 cases per 100 PY in those who injected drugs in the previous 6 months and 30 days, respectively. All patients with reinfections reported IDU during or after treatment, with the average time to reinfection being 6 months. To our knowledge, this is the first real-life study of post-interferon-free treatment of HCV infection with DAA in LTMHRUs that included marginalized and outreach PWUDs. Individuals in this population do not usually adhere to conventional medical care [15] and are most likely not reliably represented in previously published studies(10).

Reinfection is common when HCV treatment is given to individuals with ongoing risk behavior(32). Based on data from studies of interferon-based treatment, the incidence of reinfection after sustained virological response ranges from 2 to 6/100 PY among PWIDs (33). Currently, DAA-based studies in this population have shown the incidence of reinfection to range from 1.2 per 100 PY to 5.7 per 100 PY(31, 34-36), which is significantly lower than that found in our study. The differences could be explained by the context in which previous studies were performed. Some were performed in the setting of clinical trials, such as SIMPLIFY (4.8 per 100 PY) and C-EDGE CO-STAR study (2.3 per 100 PY), while others included cohorts composed of mixed populations of HIV-infected men who have sex with men (MSM) and PWIDs(30, 37) or former injection drug users(31). Two Spanish cohorts of HIV/HCV-coinfected patients also reported low reinfection rates (0.21 [0.09-0.52] and 1.21 [0.3-3.09] cases per 100 PY for PWIDs) (38, 39); however, both

cohorts were constituted by heterogeneous populations including mainly MSM or individuals who reported injecting drugs once in a lifetime (38). Of note, the reinfection rate was 8.72 (4.8-23.7) cases per 100 PY in a small subset of patients (3 out of 11 [27%]) who used heroin and/or cocaine during follow-up (38). More recently, a UK community needle and syringe program with a population profile similar to that of the present study found an even higher HCV reinfection rate (23.5 per 100 PY), although the regimens used in this study included interferon-based treatment (40). More studies are clearly needed in outreach PWUDs who report recent IDU and who are treated in a harm reduction setting to confirm the real incidence of reinfection in this high-risk population.

Addiction is a chronic neuropsychiatric disease, and relapse is a major characteristic of drug dependence(41, 42). In the present cohort of PWUDs at risk of HCV reinfection, around two thirds of participants who reported abstinence at initiation of HCV treatment subsequently relapsed to drug use during follow-up, as reported elsewhere (43, 44). Given the few therapeutic options to treat severe cocaine dependence(45, 46), this population continues to be at high risk of reinfection even after treatment with DAAs. The relapsing and remitting nature of drug dependence (43, 47) might explain the lack of differences in the HCV reinfection rate we found between PWUDs who initiate HCV treatment in recent abstinence or those who were injecting drugs at baseline. These data indicate that clinicians should not restrict or delay the initiation of treatment based on judgment of active or severe drug dependence or concern for reinfection. On the contrary, efforts should be aimed at improving retention in care for HCV and reinforcing adherence to therapy(48).

Relapse to IDU clearly predicted reinfection in some studies (33). Thus, once treated, relapsing individuals should continue to be tested regularly for reinfection. According to AASLD and EASL, testing for HCV reinfection among patients at ongoing risk for HCV infection (eg, IDU or high-risk sexual exposure) should be performed annually (12, 13). However, we found a mean time to HCV reinfection of around 6 months after ETR in patients who reported IDU at initiation of HCV treatment. This short time until reinfection is probably associated with the characteristics of the population evaluated, for example, an unstable life-style, relapse, and marginalization, which are not usually represented in previous studies. Therefore, clinicians who treat this population should request post-

treatment HCV RNA measurements at 6-month intervals, or even more frequently, based on risk behaviors. Early detection and treatment of reinfection is of paramount importance, since it prevents transmission of HCV to other contacts and reduces the burden of HCV infection at the population level (25, 49).

Mathematical models have suggested that dramatic reductions in the prevalence and incidence of HCV are possible by scaling-up treatment of HCV in patients at high risk of transmission(50). In addition, the approach is cost-effective(1, 8, 51). Between 2015 and 2030, WHO targets include reducing new HCV infections by 80%. To achieve this goal, the prevalence of viremia should be reduced among those most at risk of onward transmission, including populations seeking care in LTMHRUs. An Australian experience shows that high DAA uptake leads to a rapid fall in the rates of HCV viremia from 43% to 25% among PWIDs after unrestricted access to DAAs(52). Similarly, a report from the Netherlands showed a decrease of 52% in acute HCV infections among HIV-infected MSM after 1 year of unrestricted DAA therapy (53).

Some studies have shown SVR rates above 90%, with no differences between active PWID and non-PWIDs(20-22). Our study showed high SVR rates with no differences according to HIV status, IDU status, or OST status (data not shown). Indeed, a recent systematic review and meta-analysis found that the response to DAA therapy was favorable among people with recent drug use (including those who inject) and among those receiving OST, with higher SVR and lower loss to follow-up in clinical trials than in observational studies (54).

The strengths of our study include its prospective follow-up period and HCV-RNA measurements after SVR, as well as the inclusion of PWUDs with significant rates of highly active injectors, homelessness, unemployment, mental disorders, and high-risk behaviors. In most reinfection studies, PWID consists of both former injectors and recent injectors, with variations in the definition of “recent” ranging from 1 month to 1 year (57). Our findings in people with ongoing risk behaviour should not discourage health professionals from offering HCV therapy to active IDU. On the contrary, they should move to expand the coverage of harm reduction services, thus prioritizing treatment in people

who are actively injecting as a target treatment group in order to reduce the risk of HCV transmission at the population-level, to implement alternative models for access to treatment, and to break the barriers in the HCV care cascade.

Our study is subject to a series of limitations. First, the median follow-up after ETR was relatively short. Reinfection rates could change with a longer follow-up. It seems reasonable to assume that patients with the highest-risk behaviors would become reinfected earlier after SVR, and thus reinfection rates would decrease over time. It is also possible, however, that risk factors did not diminish over time and that high rates of reinfection persist many years after SVR (37). Additionally, given that the study population engaged in high-risk behaviour, we may have underestimated reinfection rates through missing cases of spontaneous clearance after reinfection. Second, injection behavior during treatment and after SVR was self-reported, thus potentially leading to information bias due to under-reporting. Third, the distinction between relapse and reinfection was based on genotyping of HCV RNA results during follow-up. Although the gold standard would be sensitive sequencing methods, 9 out the 10 cases of reinfection were confirmed by switched genotypes. Only 1 patient was considered to have reinfection based on the late recurrence at 116 weeks, with no demonstration of change in genotype. Our assumption was based on the findings of a clinical trial in which <3% of all episodes of sequencing-confirmed late relapse occurred 12 weeks after treatment(36, 58). Four, the 3 cases of HCV RNA virologic relapse could actually be a reinfection with the same genotype, thus increasing the reinfection rate. We considered these episodes to be relapses because 2 patients had suboptimal adherence to treatment (below 80%), and the other patient, who had cirrhosis caused by genotype 3 HCV, received 18 weeks of sofosbuvir/ledipasvir plus ribavirin for genotype 3 in cirrhosis, an approach considered suboptimal in current guidelines (12, 13)).

In summary, relapse to IDU was common in injectors who were in recent abstinence prior to HCV treatment. The efficacy of treatment was notably high, even in this high-risk marginalized population treated in a low-threshold, harm reduction setting. We found high rates of HCV reinfection following successful treatment with DAA, with no differences between active PWUDs and those who were in recent abstinence, or according to HIV

status. These findings highlight the need to encourage treatment of people with ongoing risk in harm reduction facilities, with frequent testing following successful treatment to detect early reinfections.

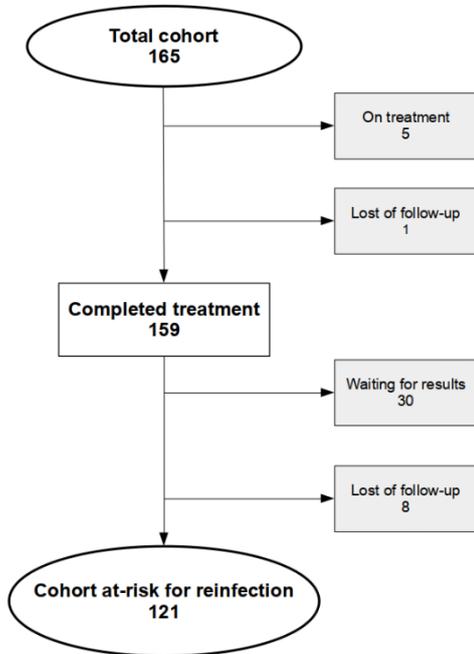
BIBLIOGRAPHY:

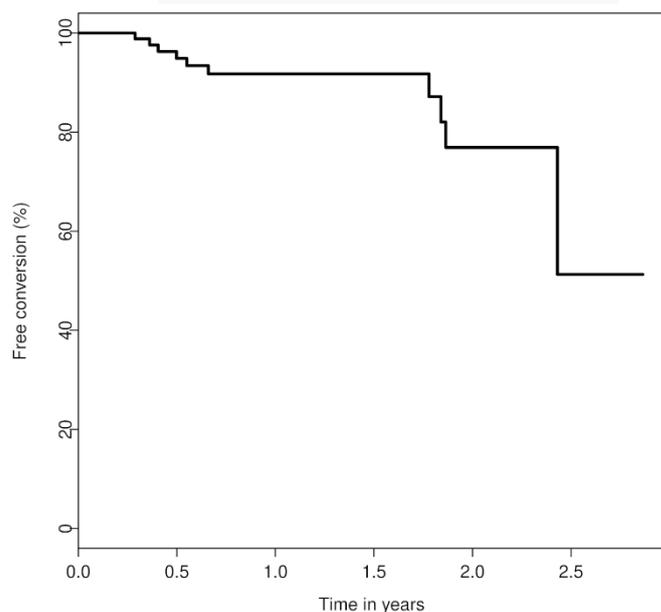
1. Organization WH. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. 2018.
2. Van MH, Rose CE, Hallisey EJ, Kolling JL, Zibbell JE, Lewis B, et al. County-level vulnerability assessment for rapid dissemination of HIV or HCV infections among persons who inject drugs, United States. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2016;73(3):323-31.
3. Lucidarme D, Bruandet A, Ille D, Harbonnier J, Jacob C, Decoster A, et al. Incidence and risk factors of HCV and HIV infections in a cohort of intravenous drug users in the North and East of France. *Epidemiology & Infection*. 2004;132(4):699-708.
4. UNAIDS W. Guidelines on estimating the size of populations most at risk to HIV. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2010:51.
5. Organization WH. Global hepatitis report 2017: World Health Organization; 2017.
6. Stoicescu C. The Global State of Harm Reduction: towards an integrated response. London, UK: Harm Reduction International. 2012.
7. Fernández-López L, Folch C, Majó X, Gasulla L, Casabona J. Implementation of rapid HIV and HCV testing within harm reduction programmes for people who inject drugs: a pilot study. *AIDS care*. 2016;28(6):712-6.
8. Cousien A, Tran VC, Deuffic-Burban S, Jauffret-Roustide M, Mabileau G, Dhersin JS, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of interventions targeting harm reduction and chronic hepatitis C cascade of care in people who inject drugs: The case of France. *Journal of viral hepatitis*. 2018.
9. Strike C, Millson M, Hopkins S, Smith C. What is low threshold methadone maintenance treatment? *International Journal of Drug Policy*. 2013;24(6):e51-e6.
10. Silva MJ, Pereira C, Loureiro R, Balsa C, Lopes P, Água-Doce I, et al. Hepatitis C in a mobile low-threshold methadone program. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2017;29(6):657-62.
11. La Rosa JV, Ryan P, Alvaro-Meca A, Troya J, Cuevas G, Gutiérrez J, et al. HCV seroconversion in a cohort of people who use drugs followed in a mobile harm reduction unit in Madrid: Breaking barriers for HCV elimination. *PloS one*. 2018;13(10):e0204795.
12. Liver EAfTSOT. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *Journal of hepatology*. 2017;66(1):153.
13. Panel AIHG, Chung RT, Davis GL, Jensen DM, Masur H, Saag MS, et al. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology*. 2015;62(3):932-54.
14. Foster GR, Pianko S, Brown A, Forton D, Nahass RG, George J, et al. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and hepatitis C virus genotype 2 infection. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1462-70.
15. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(20):1889-98.
16. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(21):1993-2001.

17. Martinello M, Bhagani S, Gane E, Orkin C, Cooke G, Dore GJ, et al. Shortened therapy of eight weeks with paritaprevir/ritonavir/ombitasvir and dasabuvir is highly effective in people with recent HCV genotype 1 infection. *Journal of viral hepatitis*. 2018.
18. Vallet-Pichard A, Pol S. Grazoprevir/elbasvir combination therapy for HCV infection. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2017;10(1):155-67.
19. Grebely J, Jacobson I, Kayali Z, Verna E, Shiffman M, Hyland R, et al. SOF/VEL/VOX for 8 or 12 weeks is well tolerated and results in high SVR12 rates in patients receiving opioid substitution therapy. *Journal of Hepatology*. 2017;66(1):S513-S4.
20. Grebely J, Feld JJ, Wyles D, Sulkowski M, Ni L, Llewellyn J, et al., editors. Sofosbuvir-Based Direct-Acting Antiviral Therapies for HCV in People Receiving Opioid Substitution Therapy: An Analysis of Phase 3 Studies. *Open forum infectious diseases*; 2018: Oxford University Press US.
21. Alimohammadi A, Holeksa J, Thiam A, Truong D, Conway B, editors. Real-world efficacy of direct-acting antiviral therapy for HCV infection affecting people who inject drugs (PWID) delivered in a multidisciplinary setting. *Open Forum Infectious Diseases*; 2018.
22. Grebely J, Hajarizadeh B, Dore GJ. Direct-acting antiviral agents for HCV infection affecting people who inject drugs. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2017;14(11):641.
23. Robaey G, Christensen S, Lucidarme D, Arain A, Bruggmann P, Kunkel J, et al. Chronic hepatitis C treatment in patients with drug injection history: findings of the INTEGRATE prospective, observational study. *Infectious diseases and therapy*. 2017;6(2):265-75.
24. Scott N, Iser DM, Thompson AJ, Doyle JS, Hellard ME. Cost-effectiveness of treating chronic hepatitis C virus with direct-acting antivirals in people who inject drugs in Australia. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2016;31(4):872-82.
25. Salmon D, Mondelli M, Maticic M, Arends J, Hepatitis ESGfV. The benefits of hepatitis C virus cure: Every rose has thorns. *Journal of viral hepatitis*. 2018;25(4):320-8.
26. Organization WH. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection: World Health Organization; 2014.
27. Hellard M, McBryde E, Davis RS, Rolls DA, Higgs P, Aitken C, et al. Hepatitis C transmission and treatment as prevention—The role of the injecting network. *International Journal of Drug Policy*. 2015;26(10):958-62.
28. Hellard M, Rolls DA, Sacks-Davis R, Robins G, Pattison P, Higgs P, et al. The impact of injecting networks on hepatitis C transmission and treatment in people who inject drugs. *Hepatology*. 2014;60(6):1861-70.
29. van Santen DK, de Vos AS, Matser A, Willemse SB, Lindenburg K, Kretzschmar ME, et al. Cost-effectiveness of hepatitis C treatment for people who inject drugs and the impact of the type of epidemic; extrapolating from Amsterdam, the Netherlands. *PloS one*. 2016;11(10):e0163488.
30. Martinello M, Grebely J, Petoumenos K, Gane E, Hellard M, Shaw D, et al. HCV reinfection incidence among individuals treated for recent infection. *Journal of viral hepatitis*. 2017;24(5):359-70.
31. Rossi C, Butt ZA, Wong S, Buxton JA, Islam N, Yu A, et al. Hepatitis C virus reinfection after successful treatment with direct-acting antiviral therapy in a large population-based cohort. *Journal of hepatology*. 2018;69(5):1007-14.
32. Ingiliz P. Editorial to Martinello et al.'s HCV reinfection incidence among individuals treated for recent infection. *Journal of viral hepatitis*. 2017;24(5):357-8.
33. Midgard H, Weir A, Palmateer N, Re III VL, Pineda JA, Macías J, et al. HCV epidemiology in high-risk groups and the risk of reinfection. *Journal of hepatology*. 2016;65(1):S33-S45.
34. Weir A, McLeod A, Innes H, Valerio H, Aspinall EJ, Goldberg DJ, et al. Hepatitis C reinfection following treatment induced viral clearance among people who have injected drugs. *Drug and alcohol dependence*. 2016;165:53-60.
35. Midgard H, Bjørro B, Mæland A, Konopski Z, Kileng H, Damås JK, et al. Hepatitis C reinfection after sustained virological response. *Journal of hepatology*. 2016;64(5):1020-6.

36. Falade-Nwulia O, Sulkowski M, Merkow A, Latkin C, Mehta S. Understanding and addressing hepatitis C reinfection in the oral direct-acting antiviral era. *Journal of viral hepatitis*. 2018;25(3):220-7.
37. Young J, Rossi C, Gill J, Walmsley S, Cooper C, Cox J, et al. Risk factors for hepatitis C virus reinfection after sustained virologic response in patients coinfecting with HIV. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;64(9):1154-62.
38. Pineda JA, Núñez-Torres R, Téllez F, Mancebo M, García F, Merchante N, et al. Hepatitis C virus reinfection after sustained virological response in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Journal of Infection*. 2015;71(5):571-7.
39. Berenguer J, Gil-Martin Á, Jarrin I, Montes ML, Domínguez L, Aldámiz-Echevarría T, et al. Reinfection by HCV following effective all-oral DAA therapy in HIV/HCV-coinfecting individuals. *AIDS*. 2018.
40. Schulkind J, Stephens B, Ahmad F, Johnston L, Hutchinson S, Thain D, et al. High response and re-infection rates among people who inject drugs treated for hepatitis C in a community needle and syringe programme. *Journal of viral hepatitis*. 2018.
41. Volkow ND, Morales M. The brain on drugs: from reward to addiction. *Cell*. 2015;162(4):712-25.
42. Goldstein MF, Deren S, Magura S, Kayman DJ, Beardsley M, Tortu S. Cessation of drug use: impact of time in treatment. *Journal of psychoactive drugs*. 2000;32(3):305-10.
43. Shah NG, Galai N, Celentano DD, Vlahov D, Strathdee SA. Longitudinal predictors of injection cessation and subsequent relapse among a cohort of injection drug users in Baltimore, MD, 1988–2000. *Drug and alcohol dependence*. 2006;83(2):147-56.
44. West BS, Abramovitz D, Staines H, Vera A, Patterson TL, Strathdee SA. Predictors of Injection Cessation and Relapse among Female Sex Workers who Inject Drugs in Two Mexican-US Border Cities. *Journal of Urban Health*. 2016;93(1):141-54.
45. Andraka-Christou B. A pressing need for pharmacotherapy development to treat drug addiction: an editorial from a legal perspective. *International review of neurobiology*. 126: Elsevier; 2016. p. 15-38.
46. Ling W, Hillhouse MP, Saxon AJ, Mooney LJ, Thomas CM, Ang A, et al. Buprenorphine+ naloxone plus naltrexone for the treatment of cocaine dependence: the Cocaine Use Reduction with Buprenorphine (CURB) study. *Addiction*. 2016;111(8):1416-27.
47. Volkow N, Morales M. The brain on drugs: from reward to addiction. *Cell*. 2015;162(4):712-25.
48. Gonzalez SA, Fierer DS, Talal AH. Medical and behavioral approaches to engage people who inject drugs into care for hepatitis C virus infection. *Addictive disorders & their treatment*. 2017;16(2 Suppl 1):S1.
49. Grebely J, Dore GJ, Morin S, Rockstroh JK, Klein MB. Elimination of HCV as a public health concern among people who inject drugs by 2030—What will it take to get there? *Journal of the International AIDS Society*. 2017;20(1):22146.
50. Martin NK, Vickerman P, Dore GJ, Hickman M. The hepatitis C virus epidemics in key populations (including people who inject drugs, prisoners and MSM): the use of direct-acting antivirals as treatment for prevention. *Current opinion in HIV and AIDS*. 2015;10(5):374-80.
51. Wisløff T, White R, Dalgard O, Amundsen EJ, Meijerink H, Kløvstad H. Feasibility of reaching world health organization targets for hepatitis C and the cost-effectiveness of alternative strategies. *Journal of viral hepatitis*. 2018.
52. Iversen J, Dore GJ, Catlett B, Cunningham P, Grebely J, Maher L. Association between rapid utilisation of direct hepatitis C antivirals and decline in the prevalence of viremia among people who inject drugs in Australia. *Journal of hepatology*. 2018.
53. Boerekamps A, van den Berk G, Lauw F, Leyten E, Arends J, Kasteren M, editors. Substantial decline in acute HCV infections among Dutch HIV+ MSM after DAA roll-out. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; 2017.
54. Hajarizadeh B, Cunningham EB, Reid H, Law M, Dore GJ, Grebely J. Direct-acting antiviral treatment for hepatitis C among people who use or inject drugs: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2018;3(11):754-67.

55. Cunningham EB, Hajarizadeh B, Dalgard O, Amin J, Hellard M, Foster GR, et al. Adherence to response-guided pegylated interferon and ribavirin for people who inject drugs with hepatitis C virus genotype 2/3 infection: the ACTIVATE study. *BMC infectious diseases*. 2017;17(1):420.
56. Cunningham EB, Amin J, Feld JJ, Bruneau J, Dalgard O, Powis J, et al. Adherence to sofosbuvir and velpatasvir among people with chronic HCV infection and recent injection drug use: The SIMPLIFY study. *International journal of drug policy*. 2018;62:14-23.
57. Grebely J, Bruneau J, Bruggmann P, Harris M, Hickman M, Rhodes T, et al. Elimination of hepatitis C virus infection among PWID: The beginning of a new era of interferon-free DAA therapy. *International Journal of Drug Policy*. 2017;47:26-33.
58. Yoshida EM, Sulkowski MS, Gane EJ, Herring RW, Ratziu V, Ding X, et al. Concordance of sustained virological response 4, 12, and 24 weeks post-treatment with sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C virus. *Hepatology*. 2015;61(1):41-5.





Number at risk	119	68	38	25	12	3
Event	0	4	6	6	9	10

Table 1. Baseline characteristics of the cohort (n=165)

Characteristic	n (%) or mean (SD)
Age at treatment, mean (SD) years	44.3 (8)
Gender	
Female	35 (21.2%)
Male	130 (78.8%)
Country of origin	
Spain	121 (73.3%)
Eastern Europe	25 (15.2%)
Other	19 (10.5%)
Mental disorder	31 (18.9%)
IDU during the last 6 months	122 (73.9%)
IDU during the last month	88 (53.3%)
HIV infection	59 (36%)
HCV RNA (log), mean (SD)	13.58 (2.4)
HCV genotype	
1a	73 (47.1%)
1b	20 (12.9%)
2	4 (2.6%)
3	46 (29.7%)
4	12 (7.7%)

HCV treatment-experienced	18 (10.9%)
Cirrhosis*	19 (13.6%)
HCV treatment regimen	
Sofosbuvir/ledipasvir	41 (24.8%)
Sofosbuvir plus ribavirin	18 (10.9%)
Sofosbuvir/velpatasvir	35 (21.2%)
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir	24 (14.6%)
Glecaprevir/pibrentasvir	36 (21.8%)
Elbasvir/grazoprevir	11 (6.7%)
Opiate substitution treatment	142 (86.1%)
Drug use at baseline	94 (57%)
Family support	58 (35.2%)
Employment	24 (14.5%)
Homeless/unstable housing**	120 (72.7%)

Abbreviations: injection drug use (IDU); opiate substitution therapy (OST); standard deviation (SD); hepatitis C virus (HCV)

*Defined as liver stiffness ≥ 14.0 kPa; **Temporary/unstable accommodation/hostel/sofa surfing

Table 2. Baseline characteristics of the cohort at risk for HCV reinfection

Characteristic	n (%) or mean (SD)	No reinfection	HCV reinfection
	n=121	n= 111	n= 10
Age at treatment, mean (SD) years	45.3 (7.6)		
Gender			
Female	21 (17.4%)	18 (16.2%)	3 (30%)
Male	100 (82.6%)	93 (83.8%)	7 (70%)
Country of origin			
Spain	91,75.2%	85 (76.6%)	6 (60%)
Eastern Europe	17 (14%)	13 (11.7%)	4 (40%)
Others	13 (10.8%)	23 (100%)	0
Mental disorder	21 (17.4%)	19 (17.1%)	2 (20%)
IDU during the last 6 months	87 (71.9%)	77 (69.4%)	10 (100%)
IDU during the last month	58 (47.9%)	50 (45%)	8 (80%)
Homeless/unstable housing**	85 (70.8%)	77 (70%)	8 (80%)
HIV coinfection	53 (44.2%)	47 (42.7%)	6 (60%)
HCV RNA (log), mean (SD)	13.7 (2.33)	13.7 (2.2)	13.7 (2.4)
HCV genotype			
1a	49 (43%)	45 (42.9%)	4 (44.4%)
1b	18 (15.8%)	16 (15.2%)	2 (22.2%)

2	4 (3.5%)	2,4 (3.8%)	0
3	34 (29.8%)	32 (30.5%)	2 (22.2%)
4	9 (7.9%)	8 (7.6%)	1 (11.1%)
Cirrhosis*	19 (13.6%)	18 (16.2%)	1 (10%)
HCV treatment–experienced	13 (10.7%)	12 (10.8%)	1 (10%)
HCV treatment regimen			
Sofosbuvir/ledipasvir	39 (32.2%)	35 (31.5%)	4 (40%)
Sofosbuvir plus ribavirin	17 (14.1%)	14 (12.6%)	3 (30%)
Sofosbuvir/velpatasvir	15 (12.4%)	15 (13.5%)	0
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir	17 (14.1%)	15 (13.5%)	2 (20%)
Glecaprevir/pibrentasvir	19 (15.7%)	18 (16.2%)	1 (10%)
Elbasvir/grazoprevir	8 (6.6%)	8 (7.2%)	0
OST	104 (86.7%)	96 (87.3%)	8 (80%)
Drug use at baseline	71 (59.2%)	65 (59.1%)	6 (60%)
Family support	32 (26.7%)	31 (28.2%)	1 (10%)
Employment	32 (26.7%)	29 (26.4%)	3 (30%)
Abbreviations: Injection drug use (IDU); opiate substitution therapy (OST); standard deviation (SD); hepatitis C virus (HCV)			
*Defined as liver stiffness ≥ 14.0 kPa; **Temporary/-unstable accommodation/hostel/sofa surfing			

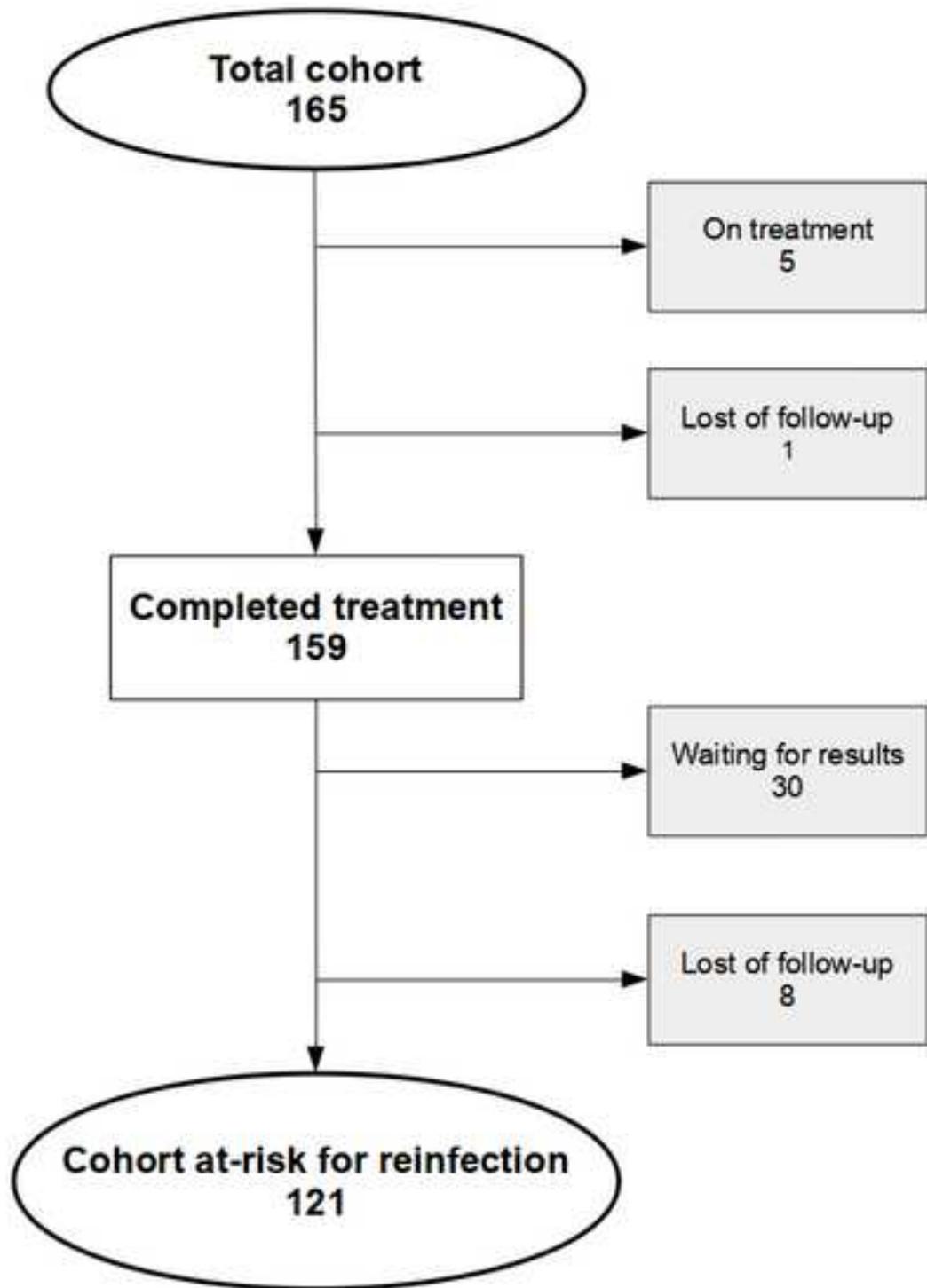
Table 3. Demographic, behavioral, and virologic characteristics of 10 individuals with HCV reinfection

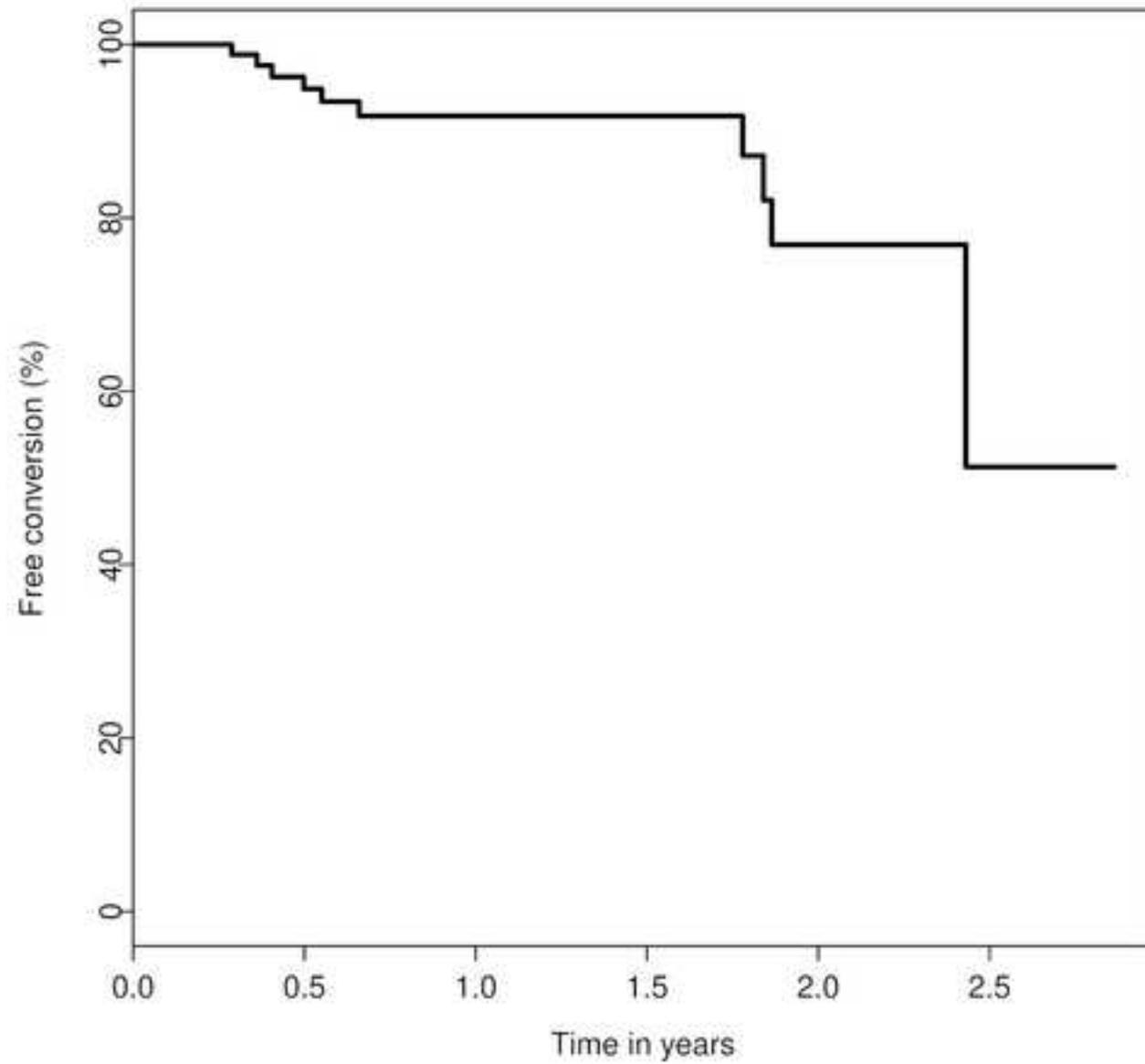
Sex	Age	IDU ²	HIV infection	Primary HCV genotype	Reinfection HCV genotype	Time between EOT and reinfection (weeks)	Reinfection outcome
Male	39	Yes	Yes	1a	4	26	Persistent
Female	35	No	Yes	1b	4	28	Persistent
Female	42	No	Yes	1a	Not identified ²	117	Retreated
Female	51	Yes	No	1a	1b	16	Spontaneous
Male	37	Yes	No	1b	3	28	Spontaneous
Male	51	Yes	Yes	3	1b	86	Persistent
Male	33	Yes	Yes	1a	2	14	Retreated
Male	48	No	No	4	1a	31	Retreated
Male	40	No	Yes	3	1a	32	Retreated
Male	40	No	No	1a	4	128	Retreated

¹Use of injecting drugs at initiation of HCV treatment

²Unable to sequence owing to low HCV RNA at reinfection
Abbreviations: IDU, injection drug use; EOT end of treatment.

Table 4. Cox proportional hazards analysis of factors associated with time to HCV reinfection among individuals who reported drug use 6 months before HCV treatment (n = 121).				
	Unadjusted HR	p value	Adjusted HR	p value
Factor	(95% CI)		(95% CI)	
Age	0.9 (0.82;0.98)	0.013	0.93 (0.85;1.01)	0.095
Gender, male	0.41 (0.1;1.63)	0.207		
HIV infection	0.89 (0.23;3.43)	0.871	0.75 (0.19;2.88)	0.672
IDU 1 month at baseline*	11.69 (1.46;93.91)	0.021	8.73 (1.03;73.63)	0.046
Major mental disorder	0.88 (0.18;4.28)	0.876		
Opiate substitution treatment	1.46 (0.18;11.91)	0.723	2.14 (0.26;17.82)	0.481
Employment status	0.69 (0.09;5.51)	0.724		
Drug use at baseline*	1.07 (0.31;3.72)	0.919		
Family support	0.2 (0.03;1.63)	0.134		
HR, hazard ratio; CI, confidence interval; IDU, injection drug use				
*Baseline: time of initiation of HCV treatment.				





Number at risk	119	68	38	25	12	3
Event	0	4	6	6	9	10

High rates of early HCV reinfection after DAA therapy in active intravenous drug users attended at mobile harm reduction units

Author Contributions: **Jorge Valencia**^{1,5} Formal analysis, Conceptualization, Investigation, Methodology, Project administration, Supervision, Writing – original draft, Writing – review & editing; **Santiago Moreno**² Formal analysis, Investigation, Writing – review and editing; **Alejandro Alvaro-Meca**³ Statistical analysis, Investigation, Methodology; **Jesús Troya**⁴ Formal analysis, Investigation Methodology, Writing – original draft; **Guillermo Cuevas**⁴ Writing – original draft, Investigation, Formal analysis, Methodology; **Jorge Gutiérrez**⁵ Investigation, Methodology, Writing – original draft; **Angela Morro**¹ Investigation, Methodology, Writing – original draft; **Jorge Alvarez**⁶ Methodology, Writing – original draft; **Laura Pulido**⁶ Methodology, Writing – original draft; **Irene Cañamares**⁴ Investigation, Supervision; **Ismael Escobar**^{4,8} Investigation, Supervision; **Pablo Ryan**^{4,7,8} Formal analysis, Acquisition of funding, Conceptualization, Investigation, Methodology, Supervision, Writing – original draft, – review and editing.

Affiliations:

- 1 Harm Reduction Unit “SMASD”, Subdirección General de Adicciones, Madrid, Spain
- 2 Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, IRYCIS, Madrid, Spain
- 3 Biostatistics Unit, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, Spain
- 4 Internal Medicine, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, Spain
- 5 NGO “Madrid Positivo”, Madrid, Spain
- 6 Harm Reduction Unit “MADROÑO”, Instituto de Adicciones, Madrid, Spain
7. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid, Spain
8. School of Medicine, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain

Key words: HCV; people who use drugs; IDU; LTMHRUs; DAA; Reinfections

Figures: 2

Tables: 4

Competing Interests: **JV** has served as a speaker for Gilead; **SM** has been involved in speaking activities and has received grants for research from Abbott, Boehringer&Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Glaxo Smith Kline, Janssen Cilag, Merck Sharp&Dohme, Pfizer, Roche, and Schering Plough.; **JT** has received honoraria for talks from Gilead and Merck; **PR** has received grant/research support from Merck, Gilead, Janssen, AbbVie and ViiV. Other authors declare that they have no conflicts of interest.