



TESIS DOCTORAL

**USO DE DROGAS ILEGALES EN PACIENTES CON
VIH EN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL**

Vanesa María Castro Granell

Granada, 2022

UNIVERSIDAD DE GRANADA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA SOCIAL

Programa de Doctorado en Farmacia



TESIS DOCTORAL

**USO DE DROGAS ILEGALES EN PACIENTES CON VIH EN
TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL**

Memoria para optar al grado de Doctor presentada por

Vanesa María Castro Granell

Dirigida por:

María José Fuster Ruiz de Apodaca

Granada, 2022

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Vanesa María Castro Granell
ISBN: 978-84-1117-401-5
URI: <http://hdl.handle.net/10481/75632>

A mi familia

Agradecimientos

La realización de esta tesis ha supuesto todo un reto para mí y me ha iniciado en el mundo de la investigación clínica y social. Mentiría si dijera que ha sido fácil, en el camino ha habido obstáculos que parecían imposibles de superar, pero que con tenacidad y esfuerzo consigues esquivar y superar, y al final, siento que ha valido la pena tanto esfuerzo.

Mi primer agradecimiento, está reservado para ti, María José, mi amiga, mi familia y mi directora, por confiar en mí y apoyarme en cada revés que he encontrado en esta carrera de fondo. Te admiro muchísimo por la persona que eres, por tu capacidad de trabajo, tu enorme generosidad, tu gran valía y motivación. Has sabido transmitirme con ilusión el valor del esfuerzo que supone el camino de la investigación, del que te considero mi primer referente. Estos últimos años han sido duros y siempre estuviste ahí para mí, y siempre voy a estar agradecida por todo tu cariño y apoyo.

También quería agradecer su apoyo, a mi amiga y cuñada, y también compañera de profesión, Rosa, por tu tenacidad en que siguiera y terminara la tesis. Siempre me ayudas en todo lo que puedes, me siento afortunada de tenerte a mi lado.

A mis amigas, por su apoyo, comprensión y por ayudarme a desconectar en este proceso tan largo.

Agradecer a mis compañeros del Servicio de Farmacia del Hospital de Villajoyosa con quienes trabajar es un placer. Una mención especial para Goyo, compañero de fatigas durante el desarrollo de esta tesis, porque siempre ha estado a mi lado.

Quería también agradecer al resto de los investigadores que han participado en este proyecto, en especial a Noé Garín, ha sido un placer conocerlos y trabajar con vosotros.

Agradecer a todos los pacientes que participaron en el estudio.

Quiero también dar las gracias a mi tutor, y a Ana Moreno de la Universidad de Granada, por toda la ayuda recibida, su amabilidad y por hacerme las cosas más fáciles.

A *Viv Healthcare* por su ayuda económica en este proyecto.

A mis padres, Ramón y Amparo, por su apoyo incondicional en absolutamente todo. Por inculcarme la importancia del trabajo y del estudio. Sois un verdadero ejemplo a seguir y mi gran apoyo. No sé qué haría sin vosotros.

A mi hermano, que aunque hay distancia entre nosotros, sabemos que estamos ahí el uno para el otro.

A mi tía María, mi segunda madre, por su amor incondicional.

A mi marido, Manuel, la persona más noble que conozco, a quien quiero y admiro, por apoyarme incondicionalmente en este proyecto. Detrás de todo este trabajo está su gran esfuerzo por cuidar de mí y de los niños y darme ánimos cuando siento que no puedo más.

A mis tres príncipes, Manu, Ale y Hugo, sois la luz en mi camino y el centro de mi existencia. Gracias por vuestra comprensión y paciencia conmigo. Espero que el tiempo dedicado a esta tesis y que no he podido dedicar a vosotros os sirva de ejemplo para que tengáis la certeza de que con esfuerzo podéis conseguir lo que os propongáis en esta vida. Os quiero muchísimo.

ÍNDICES Y ABREVIATURAS

RESUMEN	25
ABSTRACT	29
INTRODUCCIÓN	33
1. INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA	35
1.1. Origen del VIH.....	35
1.2. Historia natural de la infección por VIH	37
1.3. Mecanismo de transmisión de la infección por VIH	40
1.4. Situación epidemiológica actual de la infección por VIH	42
1.5. Tratamiento de la infección por VIH	45
1.5.1. <i>Fármacos antirretrovirales disponibles en la actualidad</i>	46
1.5.2. <i>Combinación de fármacos antirretrovirales de elección en la terapia de inicio de tratamiento</i>	47
1.5.3. <i>Combinación de fármacos antirretrovirales ante fracaso de la terapia de inicio</i>	49
2. DROGAS DE USO ILEGAL O DE ABUSO	50
2.1. Definición de droga ilegal o de abuso.....	50
2.2. Clasificación de las drogas ilegales	50
2.3. Principales drogas ilegales consumidas	52
2.3.1. <i>Cannabis y derivados cannabinoides</i>	52
2.3.2. <i>Cocaína</i>	53
2.3.3. <i>Heroína</i>	54
2.3.4. <i>Speed</i>	55
2.3.5. <i>Metanfetaminas</i>	56
2.3.6. <i>Mefedrona</i>	56
2.3.7. <i>Drogas de síntesis</i>	56
2.3.8. <i>Inhalantes</i>	57
2.3.9. <i>Hongos alucinógenos</i>	58
2.3.10. <i>LSD</i>	58
2.3.11. <i>Ketamina</i>	59
2.3.12. <i>GHB/GBL (éxtasis líquido)</i>	60
3. PREVALENCIA DE CONSUMO DE DROGAS ILEGALES EN LA POBLACIÓN GENERAL	60
3.1. A nivel mundial	60

3.2. A nivel europeo	61
3.3. A nivel español	63
4. PREVALENCIA DE CONSUMO DE DROGAS ILEGALES EN PERSONAS CON VIH.....	65
4.1. A nivel europeo	65
4.2. A nivel español	67
5. PATRONES DE CONSUMO DE DROGAS EN PERSONAS CON VIH.....	69
5.1. Patrón de uso recreativo y sexualizado de drogas: “chemsex”	69
5.2. Patrón de uso de drogas tradicionales asociadas a exclusión social.....	74
6. INTERACCIONES ENTRE LOS FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES Y LAS DROGAS ILEGALES ..	76
6.1. Definición y mecanismos de interacción farmacológica	76
6.2. Principales interacciones en función de la familia de fármacos antirretrovirales.....	78
6.2.1. <i>Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleós(t)idos</i>	78
6.2.2. <i>Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos</i>	78
6.2.3. <i>Inhibidores de la proteasa</i>	79
6.2.4. <i>Inhibidores de la integrasa</i>	79
6.2.5. <i>Inhibidores de la entrada</i>	80
6.3. Principales interacciones en función de las drogas ilegales	80
6.3.1. <i>Cannabis</i>	80
6.3.2. <i>Poppers</i>	81
6.3.3. <i>Cocaína</i>	81
6.3.4. <i>MDMA</i>	81
6.3.5. <i>Metanfetaminas</i>	81
6.3.6. <i>Mefedrona</i>	81
6.3.7. <i>GHB</i>	82
6.3.8. <i>Ketamina</i>	82
6.4. Prevalencia de interacciones entre fármacos antirretrovirales y drogas ilegales en personas con VIH	82
7. IMPLICACIONES DEL CONSUMO DE DROGAS ILÍCITAS EN VARIABLES RELACIONADAS CON LA SALUD.....	84
7.1. Adherencia al tratamiento antirretroviral.....	84
7.1.1. <i>Niveles óptimos de adherencia</i>	86

7.1.2. Métodos de medición de la adherencia	86
7.1.3. Repercusión del uso de drogas ilegales en la adherencia al tratamiento antirretroviral ...	87
7.2. Calidad de vida y salud psicológica.....	89
7.3. Economía de la salud	90
JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	93
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	99
SÍNTESIS DE LOS ARTÍCULOS PUBLICADOS: METODOLOGÍA Y RESULTADOS	105
1. METODOLOGÍA.....	107
1.1. Diseño y ámbito de la investigación.....	107
1.2. Participantes	109
1.3. Variables e instrumentos.....	111
1.4. Procedimiento.....	115
1.5. Análisis de los datos	119
2. RESULTADOS	119
2.1. Perfil epidemiológico de las personas con VIH que consumen drogas	119
2.2. Prevalencia de consumo de drogas y otras sustancias en personas con VIH en España	120
2.3. Patrones de consumo de drogas en personas con VIH en España	120
2.4. Prevalencia de interacciones en personas con VIH que consumen drogas en España ..	121
2.5. Conocimiento y creencias acerca de las interacciones y conductas de adherencia adoptadas por las personas con VIH que consumen drogas y toman tratamiento antirretroviral. Grado de comunicación con los profesionales sanitarios	122
2.6. Predictores de consumo de drogas recreativas en personas con VIH.....	122
2.7. Implicaciones clínicas derivadas del uso de drogas en variables de salud y de consumo de recursos sanitarios en personas con VIH.....	122
DISCUSIÓN	125
CONCLUSIONES	139
PROPUESTAS Y RECOMENDACIONES	145
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	151
ANEXOS	181
ANEXO 1: ARTÍCULOS PUBLICADOS	183

Artículo 1: “Drug use and antiretroviral therapy (ART) interactions: a qualitative study to explore the knowledge, beliefs, adherence, and quality of life of people living with HIV taking ART and illicit drugs”	185
Artículo 2: “Prevalence and patterns of illicit drug use in people living with HIV in Spain: A cross sectional study”	209
Artículo 3: “Prevalence, beliefs and impact of drug-drug interactions between antiretroviral therapy and illicit drugs among people living with HIV in Spain”	243
Artículo 4: “Recreational drug use in people living with HIV in Spain: factors associated with drug use and the impact on clinical outcomes”	273
ANEXO 2: GUIÓN DE LAS ENTREVISTAS INDIVIDUALES DEL ESTUDIO 1	307
ANEXO 3: CUESTIONARIO DE RECOGIDA DE LAS VARIABLES DE LOS ESTUDIOS 2, 3 Y 4.....	315
ANEXO 4: FORMULARIO DE SELECCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LOS ESTUDIOS 2 Y 3	351
ANEXO 5: FORMULARIO DE SELECCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO 4	355
ANEXO 6: INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO 1.....	359
ANEXO 7: INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LOS ESTUDIOS 2 Y 3	365
ANEXO 8: INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO 4.....	371

Figuras

Figura 1.	Fases o etapas de la enfermedad por VIH.	40
Figura 2.	Nuevos diagnósticos de VIH. Distribución por modo de transmisión. España, 2018.	43
Figura 3.	Tasas de diagnósticos de VIH anuales según el modo de transmisión.	44
Figura 4.	Prevalencia de consumo en personas que se inyectan drogas a nivel mundial. ..	61
Figura 5.	Prevalencia de consumo de las drogas más consumidas en la población europea.	62
Figura 6.	Prevalencia de consumo según el tipo de droga, en los últimos 12 meses. España, 1995-2019/2020.	64
Figura 7.	Prevalencias de consumo de drogas (en millones de habitantes) en la población general a nivel mundial, europeo y español.	65
Figura 8.	Drogas más consumidas (% personas) según los principales estudios realizados en España.	69
Figura 9.	Frecuencia de consumo de drogas en la población de hombres que mantienen sexo con hombres en el sur de Londres.	71
Figura 10.	Prevalencia de consumo de drogas (%) entre hombres que mantienen sexo con hombres en cinco grandes estudios españoles.	74
Figura 11.	Consumo de drogas en hombres que mantienen sexo con hombres según su estado serológico.	74
Figura 12.	Evolución de la incidencia de consumidores de heroína en España, 1991-2005.	76
Figura 13.	Esquema conceptual de la investigación.	98
Figura 14.	Diseño de la investigación.	107
Figura 15.	ONGs participantes en el estudio 1.	108
Figura 16.	Recogida datos estudio cuantitativo (estudio 2).	108
Figura 17.	Recogida datos estudio retrospectivo (estudio 3).	109

Tablas

Tabla 1.	Recomendaciones, preferentes y alternativas, para el tratamiento inicial del VIH.	48
Tabla 2.	Listas incluidas en el Convenio sobre sustancias psicotrópicas de 1971.	51
Tabla 3.	Principales sustancias incluidas en las listas de fiscalización de la ONU, 1971.	51
Tabla 4.	Clasificación de las drogas de síntesis.	57
Tabla 5.	Revisión de los principales estudios de prevalencia de consumo de drogas en personas con VIH en Europa.	66
Tabla 6.	Prevalencia de consumo de drogas en la muestra española del estudio EMIS.	68
Tabla 7.	Fármacos antirretrovirales que actúan como sustratos, inductores e inhibidores de los isoenzimas.	80
Tabla 8.	Drogas de uso recreativo e impacto en la adherencia al tratamiento antirretroviral según varios estudios.	88
Tabla 9.	Artículos y objetivos que conforman la tesis doctoral.	104
Tabla 10.	Resumen de los estudios, procedimiento y participantes de la investigación. ..	118
Tabla 11.	Resumen de los resultados de los estudios de la investigación.	124

Abreviaturas

3TC:	lamivudina
ABC:	abacavir
APV:	amprenavir
ART:	antirretroviral/es
ATV:	atazanavir
BIC:	bictegravir
C:	cluster/es
CCAA:	comunidades autónomas
COBI:	cobicistat
CVP:	carga viral plasmática
CVRS:	calidad de vida relacionada con la salud
d4T:	estavudina
ddI:	didanosina
DOR:	doravirina
DRV:	darunavir
DTG:	dolutegravir
EFV:	efavirenz
ETR:	etravirina
EVG:	elvitegravir
FPV:	fosamprenavir
FTC:	emtricitabina
GHB/GBL:	gamma-hidroxibutirato/gamma-butirolactona
HSH:	hombres que mantienen sexo con hombres
HTX:	heterosexual/es
IDD:	interacción/es fármaco/s antirretroviral/es-droga/s ilegal
IE:	inhibidores de la entrada

IF:	inhibidores de la fusión
II:	inhibidores de la integrasa
INV:	indinavir
IP:	inhibidores de la proteasa
ITIAN:	inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleós(t)idos
ITINN:	inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos
ITS:	infecciones de transmisión sexual
LAV:	virus asociado a linfadenopatías
LPV:	lopinavir
LSD:	dietilamida de ácido lisérgico
MDMA:	metilendioximetanfetamina
NFV:	nelfinavir
NVP:	nevirapina
OMS:	Organización Mundial de la Salud
ONGs:	organizaciones no gubernamentales
ONUSIDA:	Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida
p:	potenciado
PCDR:	personas que consumen drogas recreativas
PID:	personas que se inyectan drogas
PNCDR:	personas que no consumen drogas recreativas
PVIH:	personas que viven con el VIH
RAL:	raltegravir
RPV:	rilpivirina
RTV:	ritonavir
SIDA:	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SNC:	sistema nervioso central
SQV:	saquinavir

TAF:	tenofovir alafenamida
TAR:	tratamiento antirretroviral
TARGA:	terapia antirretroviral de alta eficacia o gran actividad
TDF:	tenofovir disoproxilo
THC:	tetrahidrocannabinol
TPV:	tipranavir
UDPGT:	uridindifosfato-glucuroniltransferasas
VHC:	virus de la hepatitis C
VIH:	virus de la inmunodeficiencia humana
VIS:	virus de inmunodeficiencia de simios
ZDV:	zidovudina

RESUMEN

Introducción

El consumo de drogas de uso recreativo es un problema emergente con potenciales implicaciones entre las personas con VIH (PVIH). La presente tesis doctoral se centró en los siguientes objetivos: 1) conocer la prevalencia y los patrones de consumo de drogas ilegales en PVIH en tratamiento antirretroviral (TAR) en España, 2) conocer la prevalencia y severidad de las interacciones (IDD) derivadas del uso de drogas en PVIH en TAR, explorar el grado de conocimiento y creencias acerca de las posibles IDD y su repercusión en la adherencia al TAR, y por último, 3) determinar las implicaciones clínicas derivadas del uso de drogas recreativas en variables clínicas de salud y de consumo de recursos sanitarios en PVIH en TAR.

Metodología

Se realizó un estudio con diseño mixto exploratorio secuencial en el que participaron 33 centros sanitarios y ONGs. Se realizaron tres estudios multicéntricos con diferentes diseños metodológicos. En el primero, de carácter cualitativo, se entrevistó a 21 PVIH en TAR que usaban drogas. Este estudio, permitió definir las preguntas de investigación y el diseño del cuestionario utilizado para los siguientes estudios. A continuación, se realizó un estudio cuantitativo transversal ex post-facto, en el que se encuestó a 1.401 PVIH en TAR (objetivos 1 y 2). Se realizó un tercer estudio de naturaleza observacional de cohortes históricas o retrospectivas en el que participaron 275 PVIH en TAR (146 consumían drogas de uso recreativo (PCDR) y 129 no consumían drogas (PNCDR) (objetivo 3). Se recogieron variables epidemiológicas, clínicas, sociales y de consumo de recursos sanitarios relacionadas con el consumo de drogas en PVIH en TAR. El análisis de los datos obtenidos compendió una variedad de técnicas estadísticas en función de la naturaleza de los estudios y sus objetivos.

Resultados

La prevalencia de consumo de drogas ilegales en PVIH en TAR fue del 49,5%. Las drogas más consumidas fueron cannabis, cocaína, poppers y GHB/GBL. Se encontraron cuatro patrones de consumo diferenciados; C1- “clúster heterosexual (HTX) usuarios de cannabis”, C2- “clúster HTX usuarios de heroína y cocaína”, C3- “clúster de hombres que mantienen sexo con hombres (HSH) con uso moderado de drogas” y, C4-“clúster HSH con alto policonsumo”. Dentro de esos cuatro, había dos que agrupaban perfiles de policonsumo bien diferenciados: los HSH (cuyo perfil se relacionaba con el uso de drogas recreativas) con la mayor tasa de policonsumo, y que se asociaba a un mayor riesgo de infecciones de transmisión sexual (ITS), y otro grupo predominantemente HTX (cuyo perfil se asociaba al uso de drogas tradicionales como la heroína), que mostraban

una peor adherencia al TAR y sufrían peores resultados de salud. La prevalencia de IDD fue del 51,1% entre las PVIH en TAR que tomaban drogas. La media de IDD por participante fue de $2,1 \pm 1,7$ (rango 1-10). Las drogas que presentaron más IDD fueron cocaína, cannabis, MDMA y GHB/GBL. Las familias de antirretrovirales (ART) con más IDD fueron inhibidores de la proteasa, inhibidores de la integrasa (elvitegravir/cobicistat) e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos. Los patrones de consumo con más riesgo de IDD fueron $C2 > C4 > C3 > C1$. Las PVIH que consumían drogas tenían conocimiento del riesgo de aparición de IDD y de su influencia negativa en la salud, mostrando comportamientos de no-adherencia intencionada por creencias de toxicidad. Los predictores más asociados al consumo de drogas recreativas fueron ser HSH, haber presentado ITS previamente y ser fumador. Aunque no hubo diferencias significativas en las medias de CD_4 , CD_8 y CD_4/CD_8 entre las PCDR y las PNCDR, sí que se hallaron efectos de interacción entre ambos grupos y la evolución de los parámetros inmunológicos. Así, mientras el porcentaje de CD_8 decreció en el grupo PNCDR, éste permaneció estable en el de PCDR y mientras la ratio CD_4/CD_8 se incrementó en el grupo PNCDR, ésta disminuyó en el de PCDR. Las PCDR presentaron más cambios en el TAR durante el periodo de seguimiento, presentaron niveles más bajos en la puntuación de adherencia, peor salud psicológica, más visitas a urgencias, y se les realizaron más pruebas analíticas.

Conclusiones

Las PVIH presentan una elevada prevalencia de consumo de drogas ilegales y de IDD. El patrón de drogas más frecuente es el asociado a drogas de uso recreativo, aunque persiste minoritariamente el consumo de drogas asociadas a un perfil marginal. Las PVIH que presentan IDD tienen creencias de toxicidad por interacción relacionadas con el uso de drogas y están asociadas a comportamientos de no-adherencia intencionada. El uso de drogas en PVIH se relaciona negativamente con parámetros de salud física y psicológica.

ABSTRACT

Background

Recreational drug use is an emerging problem with potential implications among people living with HIV (PLHIV). This doctoral thesis focused on the following objectives: 1) to know the prevalence and patterns of illicit drug use in PLHIV taking antiretroviral therapy (ART) in Spain, 2) to know the prevalence and severity of drug-drug interactions (DDI) derived from drug use in PLHIV on ART, to explore the degree of knowledge and beliefs about possible DDI and their impact on ART adherence and finally, 3) to determine the clinical implications derived from recreational drug use on clinical health variables and consumption of health resources in PLHIV on ART.

Methods

A sequential exploratory mixed design study was carried out with the participation of 33 health centres and NGOs. Three multicentre studies were carried out with different methodological designs. In the first, qualitative study, 21 PLHIV on ART who used drugs were interviewed. This study helped to define the research questions and the design of the questionnaire used for the following studies. This was followed by a quantitative cross-sectional ex post-facto study, in which 1,401 PLHIV on ART were surveyed (objectives 1 and 2). A third study was conducted as an observational historical or retrospective cohort study involving 275 PLHIV on ART (146 were recreational drug users (RDU) and 129 were non-drug users (RDNU) (objective 3). Epidemiological, clinical, social and health resource use variables related to drug use in PLHIV on ART were collected. Analysis of the data obtained comprised a variety of statistical techniques depending on the nature of the studies and their objectives.

Results

The prevalence of illicit drug use among PLHIV on ART was 49.5%. The most commonly used drugs were cannabis, cocaine, poppers and GHB/GBL. Four patterns of use were found; C1- "heterosexual cluster (HTX) cannabis users", C2- "HTX cluster heroin and cocaine users", C3- "MSM cluster with moderate drug use" and, C4- "MSM cluster with high poly-drug use". Within these four, two clusters had different poly-drug use profiles: MSM (whose profile was associated with recreational drug use) with the highest rate of poly-drug use, and who were associated with a higher risk of sexually transmitted infections (STIs), and another cluster predominantly HTX (whose profile was associated with traditional drug use such as heroin), who showed poorer adherence to ART and suffered poorer health outcomes. The prevalence

of DDI was 51.1% among RDU. The mean DDI per participant was 2.1 ± 1.7 (range 1-10). The drugs with the highest DDI were cocaine, cannabis, MDMA and GHB/GBL. The ART families most frequently involved in DDI were protease inhibitors, integrase inhibitor-boosted regimens (elvitegravir/cobicistat) and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. The patterns of use with the highest risk of DDI were C2>C4>C3>C1. RDU were aware of the risk of DDI and its negative influence on health, showing intentional non-adherence behaviours due to toxicity beliefs. The predictors most associated with recreational drug use were being MSM, having previously experienced STIs and being a smoker. Although there were no significant differences in mean CD₄, CD₈ and CD₄/CD₈ between the RDU and RDNU, interaction effects were found between the two groups and the evolution of immunological parameters. Thus, while the CD₈ percentage decreased in the RDNU group, it remained stable in the RDU group, and while the CD₄/CD₈ ratio increased in the RDNU group, it decreased in the RDU group. The RDU had more changes in ART during the follow-up period, had lower adherence score levels, poorer psychological health, more visits to the emergency department, and had more laboratory tests.

Conclusions

PLHIV have a high prevalence of illicit drug use and DDI. The most frequent pattern of drug use is associated with recreational drugs, although drug use associated with a marginal profile persists in a minority. PLHIV with DDI have interaction toxicity beliefs related to drug use and are associated with intentional non-adherence behaviours. Drug use in PLHIV is negatively related to physical and psychological health parameters.

INTRODUCCIÓN

1. INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

1.1. ORIGEN DEL VIH

Las últimas investigaciones acerca del origen del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), realizadas por las Universidades de Oxford (Inglaterra) y Lovaina (Bélgica) y publicadas en la revista *Science*, lo sitúan en el año 1920 en Kinshasa (1,2). La teoría más aceptada hasta el momento acerca de la procedencia del VIH es que el virus se transmitió de simios originarios de África al hombre (enfermedad zoonótica) a través del contacto directo con sangre infectada durante las cacerías (3). Una vez infectado un hombre en alguna zona del bosque africano, se difundió al mundo urbano y a otras regiones más distantes a través de los fenómenos demográficos y sociales que tuvieron lugar en África en aquella época (4).

El virus de la inmunodeficiencia de simios (VIS) se ha descrito en más de 45 especies diferentes de simios africanos y se trata de un retrovirus muy parecido genéticamente al VIH (3). En aquella época los monos estaban infectados por dos clases de VIS, uno procedía de África Occidental e infectaba a una especie de mono denominado científicamente “*chlocebus sabaues*”, conocido vulgarmente como mono verde, y la otra especie procedía de África Central y afectaba al cercopiteco de nariz blanca (3). El intercambio genético entre éstas dos clases de VIS produjo un nuevo virus que hoy denominamos VIH (VIH-1 y VIH-2), genéticamente muy similares, con diferente distribución territorial, pero que comparten determinados aspectos clínicos y epidemiológicos (3).

El caso más antiguo de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) del que se tiene constancia en los archivos data de 1959 (de un nativo procedente de Zaire)(1). Entre 1960-70 surgen casos aislados de una enfermedad desconocida hasta el momento manifestada con infección por *Candida albicans*, neumonía por *Pneumocystis carinii* (actualmente *Pneumocystis Jiroveci*), se acompaña de erupciones cutáneas correspondientes con una forma agresiva de sarcoma de Kaposi, y en algunos casos, con daños neurológicos y deficiencia del sistema inmunitario sin causa aparente conocida. Estos casos aparecieron en lugares dispares geográficamente hablando como Inglaterra, Suecia, Noruega, Portugal, Francia, y Estados Unidos, pero en aquel momento no fueron tenidos en cuenta por ser casos aislados (5).

El 5 de junio de 1981, los médicos Gottlieb, Siegal y Masur, de la Facultad de Medicina de la Universidad de California, publicaron en el reporte semanal de morbilidad y mortalidad del

Centro para el Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta, un informe de cinco casos de jóvenes homosexuales estudiados en tres hospitales diferentes de Los Ángeles, que presentaban neumonía por *Pneumocystis carinii*, infección poco frecuente y que no suele causar enfermedad en las personas sanas (6). El denominador común de esta incipiente enfermedad era que el sistema inmunológico se encontraba deprimido sin causa aparente que lo justificara. Los autores de la publicación asociaron estas manifestaciones con una fuerte supresión de la población de linfocitos T cooperadores/inductores (linfocitos T CD₄) (6,7).

Una recopilación de los casos diagnosticados entre 1978-1981 en hombres homosexuales de California y Nueva York, mostró 15 casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* y 26 casos de sarcoma de Kaposi. Todos presentaban un importante deterioro del sistema inmunitario (linfocitos TCD₄). A partir de estas primeras referencias, en Estados Unidos surgieron casos similares de forma cada vez más frecuente, y pronto empezaron a notificarse casos en Europa y en el resto del mundo (5). Ante estos hechos, se implantó un sistema de vigilancia en Estados Unidos para la detección de nuevos casos y se establecieron los criterios de diagnóstico de la enfermedad por el CDC de Estados Unidos (5).

El hecho de que hubieran sido hombres homosexuales los primeros casos anunciados de la enfermedad, y a pesar de que ya se habían identificado casos entre mujeres y niños, se llegó a pensar que el estilo de vida homosexual se relacionaba directamente con la enfermedad y se le empezó a denominar como “cáncer gay” o “síndrome gay”, y también “cáncer rosa” o “Peste Rosa” debido a la aparición de manchas rosadas características en la piel (5,8).

Aparecieron enfermos que habían recibido transfusiones de sangre y hemoderivados, y que habían compartido agujas para inyectarse drogas (5). Se diagnosticaron casos entre ciudadanos de origen haitiano que no eran homosexuales, ni personas consumidoras de drogas y que tampoco recibieron transfusiones de sangre. Por estos motivos se le comenzó a llamar la enfermedad de las cuatro “H”: homosexuales, hemofílicos, heroinómanos y haitianos (5,9). La evidencia epidemiológica apuntaba hacia un agente infeccioso que se transmitía a través de determinados fluidos corporales, incluidos la sangre y los hemoderivados.

El 24 de septiembre de 1982, Voeller propuso llamar a esta nueva enfermedad como sida durante un encuentro de la Agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) (5).

El 20 de mayo de 1983, la revista *Science* publica el descubrimiento de dos científicos franceses, Françoise Barré-Sinoussi y Luc Montagnier del Instituto Pasteur, quienes informan que han aislado el virus del sida y lo denominan virus asociado a linfadenopatías (LAV, “Lymphadenopathy Associated Virus”)(5,7,10). Mas tarde, en 2008, estos investigadores ganaron el premio nobel de medicina por el descubrimiento del VIH (10).

En mayo de 1984, se publica en la revista *Science*, que el profesor del Instituto Nacional de Salud de Bethesda, Robert Gallo, había descubierto el virus del sida, virus perteneciente a la misma familia del virus linfotrópico de células T Humanas (HTLV-I) (primer retrovirus HTLV descubierto por Gallo en 1978), denominándolo entonces HTLV-III (5).

A partir de ese momento se desata una polémica entre Francia y Estados Unidos a raíz de la “paternidad” del descubrimiento. El presidente norteamericano Ronald Reagan y el primer ministro francés Jacques Chirac otorgaron una doble paternidad a Gallo-Montagnier. Meses después, el inglés Robert Weiss demuestra que el LAV y el HTLV-III eran un mismo y único virus (5).

Tres meses después, el doctor Jay Levy y su grupo, de la Universidad de San Francisco, informaron, de forma independiente, el aislamiento de un retrovirus en pacientes con sida en la ciudad de San Francisco, denominándolo virus relacionado con el sida (“Related Virus”) (5).

Debido a la diversidad de nombres empleados para la denominación del virus en cuestión (LAV, HTLV-III, “Related Virus”), en mayo de 1986, el Subcomité de Retrovirus del Comité Internacional de Taxonomía Viral, presidido por Harold Vornus, publicó en *Science* una carta donde se propuso el nombre de virus de la inmunodeficiencia humana, el cual fue ampliamente aceptado por la comunidad internacional (5). Ese mismo año, tras la detección de un nuevo retrovirus en un paciente procedente de Cabo Verde, con síntomas muy parecidos a los del sida, el grupo del doctor Montagnier (Paris) llegó a la conclusión de que se trataba de un nuevo tipo de virus, denominándolo VIH-2 (5).

1.2. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VIH

El VIH es un retrovirus que pertenece a la familia lentiviridae. Se trata de un virus con envoltura lipídica cuyo material genético está compuesto por dos cadenas de ARN monocatenario e infecta a los linfocitos T CD₄, macrófagos y células dendríticas del sistema inmunológico de los seres humanos. La enfermedad se caracteriza por un deterioro progresivo del sistema inmune,

en el que umbrales por debajo de 200 linfocitos T CD₄ produce la aparición de infecciones oportunistas.

Es imprescindible iniciar el tratamiento antirretroviral (TAR) lo antes posible tras su diagnóstico, para lograr una respuesta que mantenga al virus bajo control por el sistema inmunitario del huésped y retrasar la evolución de la enfermedad a fases más avanzadas. Actualmente no existe cura para esta enfermedad.

La infección por VIH se divide en diversas etapas o fases conforme avanza el curso de la enfermedad (11)(Figura 1):

- **Primoinfección o fase aguda de la enfermedad**

La fase de la infección aguda o primaria es la fase más temprana de la enfermedad, describe el periodo de tiempo que transcurre desde la entrada del virus al organismo hasta el desarrollo de anticuerpos dirigidos contra el virus (“seroconversión”). Presenta un periodo de duración de entre 4-12 semanas. Comienza con la adhesión del virus al receptor del linfocito T CD₄ a través de la glicoproteína 120 (gp-120), produciéndose el enlace y la fusión y por tanto la entrada del VIH al organismo. Una vez en el interior el virus se disemina de forma inmediata, primero llega a los ganglios linfáticos regionales y a partir de ahí se difunde a órganos linfáticos más distantes (48-72 horas), donde comienza su replicación de forma activa. Durante el desarrollo de la infección, la carga viral plasmática o viremia alcanza un pico máximo a la vez que se produce un descenso en el número de linfocitos T CD₄. Al cabo de poco tiempo, generalmente en las semanas posteriores, el sistema inmunológico prolifera y desarrolla una respuesta inmunológica dirigida al virus que provoca una disminución de la carga viral (11). En este momento se produce un equilibrio entre virus-sistema inmune, cuyo desequilibrio dependerá de la virulencia de las cepas infectantes y de la intensidad generada por el sistema inmune. La carga viral plasmática es un marcador que se utiliza para controlar el progreso de la enfermedad por el VIH por los profesionales sanitarios (marcador pronóstico).

Como hemos comentado anteriormente, el sistema inmunitario limita la replicación viral del VIH pero no consigue su erradicación total debido a que durante las primeras horas de la infección, el virus se acantona en determinadas zonas que no son accesibles al sistema inmunitario (11). Durante esta fase que puede discurrir de forma asintomática o muy leve en algunas personas, los pacientes suelen experimentar síntomas similares a los de la gripe como fiebre, escalofríos, sudoración, etc.

- **Fase crónica de la enfermedad:**

En la fase crónica de la infección por VIH no suelen presentarse síntomas que puedan asociarse con la infección, por esto también se denomina de latencia clínica. Esto se debe a la capacidad que tiene el sistema inmunológico de regeneración linfocitaria y gracias al control de la replicación virológica. Esto no significa que el virus se encuentre inactivo, durante esta fase el VIH sigue replicándose hasta que el sistema inmune se debilita y el virus termina por vencer al sistema inmunitario. Si la enfermedad no es tratada con fármacos antirretrovirales (ART), los linfocitos T CD₄ descienden de manera progresiva debido al desgaste del sistema inmunológico siendo incapaz a medio plazo de contener la replicación del virus.

Dependiendo de la velocidad de progresión de la infección a la fase avanzada de la enfermedad o sida se distinguen: progresores típicos (en torno a 10-12 años, a este grupo pertenece la mayoría de la población VIH); progresores lentos (5-15% de la población VIH, durante más de 10 años) y, progresores rápidos (5-10% de los pacientes con un avance inusualmente rápido)(11). Existen personas que se mantienen asintomáticas durante largos periodos de tiempo (más de 10 años) con carga viral indetectable sin TAR. A este grupo de personas se les denomina controladores de élite.

- **Fase avanzada de la enfermedad o sida**

En la fase avanzada, el daño al sistema inmunológico es grave y no puede contener la replicación viral, comienzan a aparecer infecciones oportunistas, que son causadas por patógenos que generalmente no producen enfermedad en pacientes con un sistema inmunológico no deprimido (*Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, toxoplasmosis, candidiasis, etc.). Los criterios que establecen los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) para el diagnóstico de sida son un recuento de CD₄ inferior a 200/mm³ o presentar antecedentes de una enfermedad definitoria de sida.

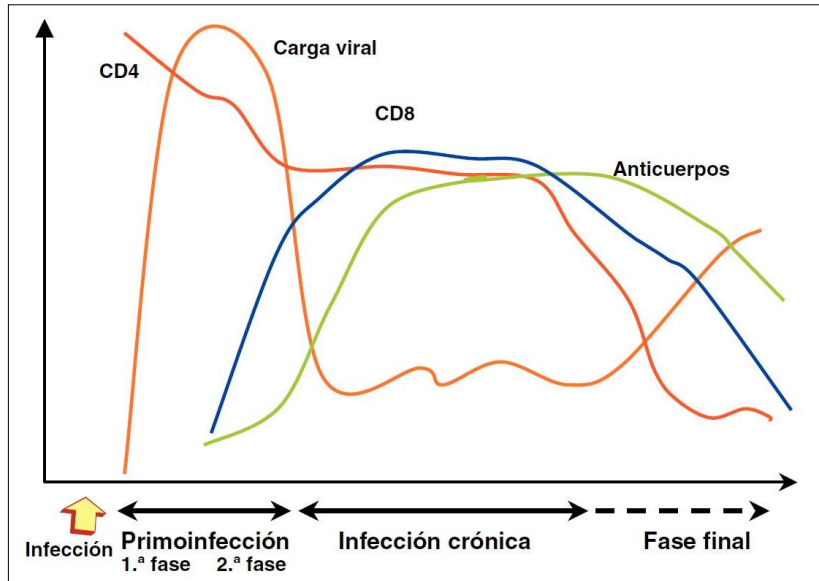


Figura 1. Fases o etapas de la enfermedad por VIH.

Fuente: Alcamí J. et al. Immunopatogenia de la infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29(3):216-226. doi:10.1016/j.eimc.2011.01.006 (12).

1.3. MECANISMO DE TRANSMISIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH

El VIH se ha detectado en la mayoría de los líquidos corporales (sangre, semen, flujo vaginal y cervical, lágrimas, secreciones óticas, secreciones bronquiales, saliva, leche materna, líquido amniótico, orina y líquido cefalorraquídeo), pero solo es capaz de transmitirse a través de la sangre, semen, secreciones vaginales y a través de la leche materna (11).

Se han descrito las siguientes vías de transmisión del virus:

- **Transmisión sexual:** las relaciones sexuales sin protección con una persona con VIH (PVIH) con carga viral detectable es el principal mecanismo de transmisión de la infección a nivel mundial. Existen factores que pueden aumentar el riesgo de transmisión (11):
 - ✓ Factores anatómicos: ausencia de circuncisión, ectopia cervical, utilización de anticonceptivos, estimulación de la expresión del co-receptor del VIH CCR5 (la progesterona aumenta su expresión) y las infecciones de transmisión sexual (ITS), sobre todo las ulcerativas.

- ✓ Factores relacionados con la conducta y las prácticas sexuales: relaciones durante la menstruación, con sangrado causado por traumatismos o el sexo anal.
- ✓ Factores relacionados con el estado virológico e inmunológico: fase aguda o avanzada de la enfermedad.
- ✓ Factores relacionados con el virus: subtipo C.

En cuanto al tipo de encuentro sexual, el sexo anal receptivo no protegido representa el mayor riesgo (0,8-3,0%). El sexo vaginal receptivo presenta un riesgo en torno a 0,05-0,8%, seguido por el vaginal o anal insertivo (0,05-0,065%). El sexo orogenital receptivo sin eyaculación tiene un riesgo bajo (0,01-0,05%)(11,13).

- **Transmisión perinatal o vertical**: se puede producir durante el embarazo (5-6%, representa el 30% de la transmisión vertical), durante el parto (13-18%, el 60% de la transmisión vertical) y a través de la leche materna (12-14%, el 10% de la transmisión vertical) (14). Si el paciente no recibe tratamiento, el riesgo de transmisión oscila alrededor del 20% (11). Gracias al TAR durante el embarazo, la cesárea electiva en la semana 38 y el cese de la lactancia materna, se ha logrado disminuir el porcentaje de contagio al 1%. El factor más importante que determina el contagio es la viremia materna (14).
- **Transmisión sanguínea**: la sangre, constituye el líquido con mayor capacidad infectiva por contener elevadas concentraciones del virus. Las transfusiones sanguíneas supusieron una importante fuente de infección a nivel mundial, debido a que no podemos detectar el virus durante la fase aguda de la enfermedad (periodo de ventana inmunológica), actualmente las transfusiones son seguras gracias a la implementación de medidas preventivas para evitar la transmisión a través de esta vía, siendo en la actualidad prácticamente nula (11,13,14). Entre las personas trasplantadas, los casos de infección son anecdóticos. La transmisión del VIH mediante el uso compartido de jeringuillas continúa siendo una importante forma de transmisión en muchos países. La exposición a material quirúrgico o agujas contaminadas con VIH en el medio

laboral, presenta un riesgo muy bajo de infección, entre 0,24 a 0,65% tras exposición percutánea y del 0,09% tras contacto con mucosas o piel no intacta (11,13).

1.4. SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA ACTUAL DE LA INFECCIÓN POR VIH

Según los datos publicados por el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (ONUSIDA) (15) al cierre del año 2020 a nivel mundial, 37,7 (30,2-45,1) millones de personas vivían con el VIH (36,0 millones en adultos y 1,7 millones en niños), alrededor de 1,5 (1,0-2,0) millones de personas contrajeron la infección del VIH y 680.000 murieron a causa de enfermedades relacionadas con el sida. El 84% de las personas infectadas conocían su estado serológico (alrededor de 6,1 millones de personas no sabían que estaban viviendo con el VIH). 27,5 (26,5-27,7) millones de personas tenían acceso al TAR (73%), en comparación con los 7,8 millones del año 2010. Desde el pico alcanzado en el año 1998, las nuevas infecciones por VIH se han reducido en un 52% (1,5 frente a 3 millones, años 2020-1997) y los casos de muertes relacionadas con el sida se han reducido en más del 60% respecto al pico alcanzado en el año 2004 (690.000 personas frente a 1,7 millones, años 2019-2004) (15).

Desde el inicio de la pandemia 79,3 (55,9-110) millones de personas han sido infectadas y 36,3 (27,2-47,8) millones de personas han fallecido por causas relacionadas con la enfermedad (15).

De todas las PVIH, el 84% (67–98%) conocían su estado, el 73% (56-88%) de éstas tenían acceso al TAR y el 66% (53–69%) presentaban carga viral indetectable en el año 2020. El objetivo planteado a nivel mundial para el año 2020 era conseguir 90-90-90 (16).

Los grupos de población clave (trabajadores sexuales, hombres que mantienen sexo con hombres (HSH), personas que se inyectan drogas (PID), personas transgénero) representan el 96% de las nuevas infecciones por VIH a nivel mundial (15). El riesgo de contraer VIH es 35 veces mayor en PID, 34 veces mayor para las personas transgénero, 26 veces mayor para los trabajadores/as sexuales, y 25 veces mayor para el grupo de HSH (15).

En el año 2018, se diagnosticaron 3.244 nuevos casos en España, lo que supone una tasa de 8,65/100.000 habitantes tras corregir el retraso en la notificación. El 56,4 % de los nuevos diagnósticos fueron hombres y la mediana de edad al diagnóstico fue de 36 años (17). Se estima que actualmente en España viven entre 140.000 y 160.000 PVIH. Existe un porcentaje de

alrededor del 13% que no está diagnosticado, según las últimas estimaciones. En 2016, se calculó que el número de PVIH en TAR era de 116.408.

Los datos en España en cuanto a incidencia de infección por VIH según la vía de transmisión (14): el 83,1% de los nuevos diagnósticos de VIH en 2018 fueron por transmisión sexual; el 56,4% en HSH y un 26,7% por transmisión heterosexual (HTX), seguida de la ocurrida en PID, que sumó un 3,2% (17) (Figura 2).

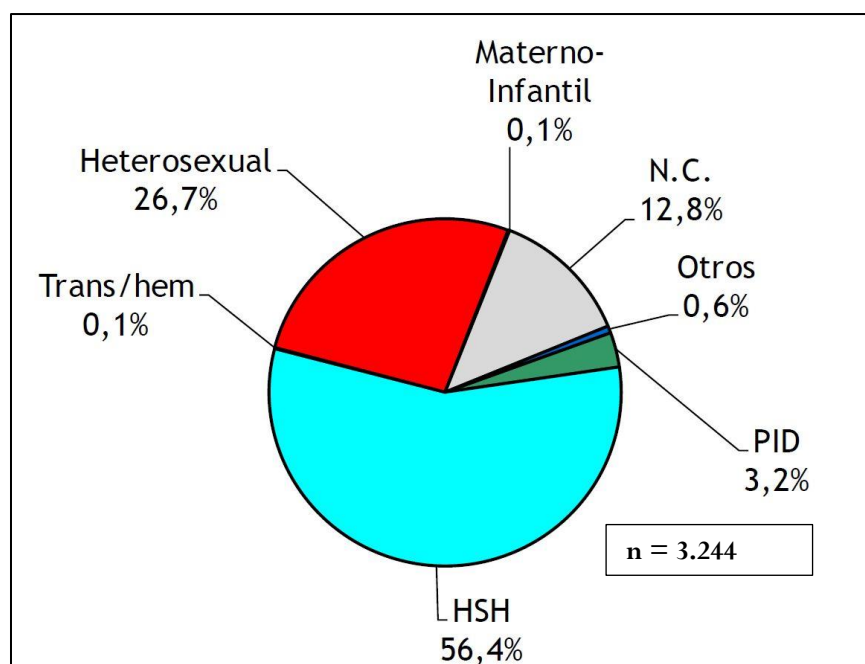


Figura 2. Nuevos diagnósticos de VIH. Distribución por modo de transmisión. España, 2018.

PID: personas que se inyectan drogas, HSH: hombres que mantienen sexo con hombres, NC: no consta información.

Fuente: Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2018. Actualización, 30 de junio de 2019. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (17).

Aunque la tendencia global, en cuanto a transmisión de VIH, es descendente (Figura 3), se aprecian diferencias según el modo de transmisión; así mientras que el porcentaje de nuevos diagnósticos en HSH ha ascendido desde el 47,5% al 55,7% en el periodo comprendido entre 2009-2018, se observa un descenso progresivo en el grupo de las personas HTX y en el grupo de PID, en ambos sexos en el periodo comprendido (2009-2018). La tasa de nuevos diagnósticos en HSH muestra un punto de inflexión en 2016, pero la tendencia antes y después de ese año es estable (17).

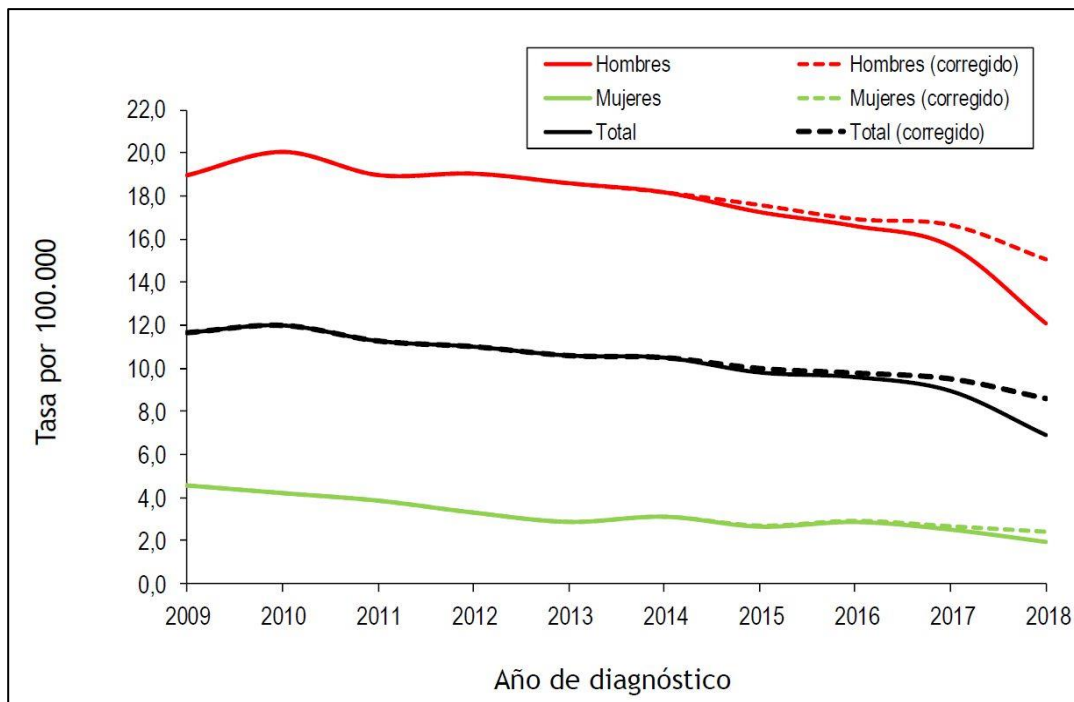


Figura 3. Tasas de diagnósticos de VIH anuales según el modo de transmisión.

** Tasa por 100.000 habitantes. PID: personas que se inyectan drogas, HSH: hombres que mantienen sexo con hombres, NC: no consta información.

Fuente: Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2018. Actualización, 30 de junio de 2019. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (17).

El 31,9% de los nuevos diagnósticos se engloban en el grupo de edad entre 30 y 39 años y el 37,6% han nacido fuera de España. Las comunidades autónomas de Madrid, Cataluña, Canarias y Andalucía presentan el mayor número de nuevos diagnósticos de VIH (17).

La tasa global de nuevos diagnósticos de VIH en España, aunque ha mejorado respecto a décadas pasadas, continúa presentando una tasa superior a la media de la Unión Europea y de los países europeos occidentales, representando las personas de otros países entre un 37% y un 42% de los nuevos diagnósticos (17).

Por su parte, según el Registro Nacional de casos de Sida, los nuevos diagnósticos tras corregir el retraso por la notificación son 498. Esto supone una tasa de 1,4/100.000 habitantes. El 82,9% son varones, con una mediana de edad de 43 años. Desde el inicio de la epidemia en España se han notificado un total de 88.135 casos de sida (datos hasta el 30 de junio de 2019), con una tendencia creciente de personas extranjeras (17).

España está cerca de alcanzar los objetivos marcados por la estrategia mundial de ONUSIDA para 2020 (16), un 87% de las PVIH están diagnosticadas (primer 90). Un 97,3% de las personas recibe tratamiento (segundo 90) y un 90,4% presentan carga viral indetectable. No

obstante, según las últimas estimaciones todavía queda un 13% de personas no diagnosticadas. Cabe destacar que el 47,6% de los nuevos diagnósticos se hacen de forma tardía (17), por lo que es primordial implementar estrategias que nos ayuden a seleccionar o priorizar aquellos pacientes que presenten factores de riesgo de infección por VIH para así conseguir una detección más precoz.

1.5. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIH

Desde la aparición de los primeros casos de sida a principios de los años 80 hasta la utilización de un TAR realmente efectivo basado en una triple terapia pasaron casi 15 años, tiempo en el que los médicos atendían una infección progresiva y casi siempre mortal. No fue hasta 1996 cuando se empezó a utilizar lo que se denominó terapia antiretroviral de alta eficacia o gran actividad (TARGA).

El TARGA tal y como se concibe hoy en día, supuso una revolución en el manejo de los pacientes con infección por VIH, al conseguir una espectacular disminución de la morbimortalidad relacionada con esta enfermedad.

Aunque actualmente se dispone de fármacos que actúan a diferentes niveles del ciclo replicativo del virus y continúan desarrollándose nuevos fármacos frente a distintas dianas terapéuticas, la erradicación completa del VIH no es posible a día de hoy con los fármacos ART actuales. Esto se debe a que el virus se encuentra integrado en el ADN celular en estado de latencia en los linfocitos T CD₄ y macrófagos, desde los estadios iniciales de la infección aguda, siendo capaces de persistir durante un largo periodo de tiempo a pesar de que se logre una supresión prolongada de la replicación viral y de la viremia.

Los objetivos actuales del tratamiento son reducir la morbilidad relacionada con la enfermedad, prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Esto se consigue preservando la función inmunológica al suprimir la replicación viral. El objetivo del TAR es conseguir una carga viral por debajo de 50 copias/ml de forma duradera, con ello evitamos la transmisión del VIH, recuperamos la capacidad inmunitaria, prevenimos la aparición de resistencias al TAR, reduciendo la morbimortalidad y aumentando la supervivencia (13). Históricamente el inicio de la terapia ART se recomendaba cuando los valores de linfocitos T CD₄ bajaban por debajo de un umbral definido y/o en función de la sintomatología (basándose en los criterios CDC de 1993), sin embargo en la actualidad se recomienda iniciar tratamiento en todos los pacientes con VIH-1 tras el diagnóstico (13).

1.5.1. FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES DISPONIBLES EN LA ACTUALIDAD

En España disponemos de 21 fármacos pertenecientes a 6 familias diferentes (13):

- **Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleós(t)idos (ITIAN)**

Análogos de nucleósidos: zidovudina (ZDV), didanosina (ddI), lamivudina (3TC), emtricitabina (FTC) y abacavir (ABC); y un análogo de nucleótido (tenofovir). El tenofovir se presenta mediante dos formulaciones distintas: tenofovir disoproxilo (TDF) y tenofovir alafenamida (TAF). El TAF se desarrolló con posterioridad al TDF para mejorar los efectos secundarios renales y óseos que presenta el TDF. Estavudina (d4T) y didanosina (ddI), ya no se encuentran comercializados debido a que presentaban una elevada toxicidad. La ZDV tiene actualmente un uso limitado. Los efectos adversos más característicos de esta familia se relacionan con su toxicidad mitocondrial (neuropatías, miopatías, esteatosis hepática, acidosis láctica, pancreatitis, etc.). Esta familia de ART se encuentra entre las pautas preferentes de las guías consenso.

- **Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN)**

Efavirenz (EFV), nevirapina (NVP), etravirina (ETR), rilpivirina (RPV) y doravirina (DOR), está última recién comercializada. Los de primera generación presentan baja barrera genética, lo que favorece la aparición de resistencias. Los efectos adversos más asociados a esta familia son las reacciones de hipersensibilidad en forma de exantema cutáneo, hepatotoxicidad y alteraciones del sistema nervioso central (SNC). Ninguno de ellos se encuentra en las pautas preferentes de las guías consenso publicadas.

- **Inhibidores de la proteasa (IP)**

Fosamprenavir (FPV), lopinavir (LPV), ritonavir (RTV) (potenciador), atazanavir (ATV), darunavir (DRV) y tipranavir (TPV). Los IP han de potenciarse con RTV o con cobicistat (COBI). Presentan importantes inconvenientes (alteraciones digestivas, metabólicas, interacciones, efectos lipídicos, etc.). Sin embargo, en aquellos pacientes muy tratados o poco adherentes que requieren de una elevada barrera genética pueden ser de elección. No se encuentran entre las pautas preferentes por las guías consenso.

- **Inhibidores de la integrasa (II)**

Elvitegravir (EVG), raltegravir (RAL), dolutegravir (DTG) y bictegravir (BIC). Son fármacos muy bien tolerados, tanto a nivel digestivo como metabólico. Las reacciones adversas que se presentan con más frecuencia son diarrea, náuseas y cefalea. Presentan pocas interacciones farmacológicas. Todas estas características hacen que sean considerados como pautas preferentes junto con los ITIAN en las guías consenso.

- **Inhibidores de la fusión (IF)**

Solo disponemos de un fármaco: enfuvirtida. Su uso se reserva a pacientes que se encuentren pretratados.

- **Inhibidores de la entrada (IE)**

Solo disponemos de un fármaco: maraviroc (MVC) (antagonista del correceptor CCR5). Solo puede utilizarse en pacientes con variantes virales con afinidad por el correceptor CCR5. La Agencia Española del Medicamento (AEMPS) lo ha aprobado para el tratamiento de pacientes adultos pretratados infectados por VIH-1 con tropismo CCR5.

1.5.2. COMBINACIÓN DE FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES DE ELECCIÓN EN LA TERAPIA DE INICIO DE TRATAMIENTO

En el momento actual las pautas recomendadas para el tratamiento inicial del VIH consisten en una combinación de dos o tres fármacos (13):

- ✓ Pautas triples: dos ITIAN asociados a un II, a un ITINN, o a un IP/p.
- ✓ Pauta doble: un ITIAN (3TC) y un II (DTG) (única pauta recomendada actualmente).

En la Tabla 1 se muestra las recomendaciones del panel de expertos GeSida y el plan Nacional del Sida, con actualización a enero de 2020 (13).

Tabla 1. Recomendaciones, preferentes y alternativas, para el tratamiento inicial del VIH.

3er Fármaco	Pauta	Comentarios
<p>Preferentes: Pautas aplicables a la mayoría de los pacientes y que en ensayos clínicos aleatorizados han mostrado una eficacia no inferior a otras pautas también consideradas actualmente como preferentes o superior frente a otras pautas y presentan ventajas adicionales en tolerancia, toxicidad o un bajo riesgo de interacciones farmacológicas</p>		
INI	BIC/FTC/TAF	
	DTG/ABC/ 3TC	<ul style="list-style-type: none"> - ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo. - DTG no debe utilizarse en mujeres que deseen quedarse embarazadas o mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces. - No utilizar en pacientes con hepatitis crónica por VHB.
	DTG+FTC/ TAF	<ul style="list-style-type: none"> - DTG no debe utilizarse en mujeres que deseen quedarse embarazadas o mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces.
	RAL+FTC/ TAF	<ul style="list-style-type: none"> - RAL puede administrarse indistintamente como 1 comprimido de 400 mg cada 12 horas, o 2 comprimidos de 600 mg cada 24 horas.
	DTG/3TC	<ul style="list-style-type: none"> - No recomendado en pacientes con cifra basal de CD₄⁺ menor de 200/μL - DTG no debe utilizarse en mujeres que deseen quedarse embarazadas o mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces - No utilizar en pacientes con hepatitis crónica por VHB
<p>Alternativas. Pautas eficaces, pero que no se consideran preferentes bien porque no se ha demostrado eficacia no inferior a las pautas preferentes en ensayos clínicos o no se han comparado con pautas preferentes, o porque tienen desventajas potenciales o restricciones en su indicación. Pueden ser, sin embargo, de elección en subgrupos de pacientes o en casos especiales.</p>		
INI	EVG/c/FTC/ TAF	<ul style="list-style-type: none"> - Es imprescindible evaluar posibles interacciones.
IP potenciado	DRV/c/FTC/ TAF o DRV/ r+FTC/TAF	<ul style="list-style-type: none"> - Es imprescindible evaluar posibles interacciones.
ITINN	DOR+FTC/ TAF	<ul style="list-style-type: none"> - Existe la combinación de DOR/3TC/TDF en comprimido único, que puede utilizarse siempre que se excluya la presencia de alteración renal o de osteopenia/osteoporosis, y no existan factores de riesgo para desarrollarlas.
	RPV/FTC/TAF	<ul style="list-style-type: none"> - No indicado en pacientes con CVP >100.000 copias/mL. - Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN. - Contraindicado si se utilizan inhibidores de la bomba de protones. - Se debe tomar siempre con una comida.

INI: inhibidores de la integrasa, IP: inhibidores de la proteasa, BIC: bictegravir, FTC: emtricitabina, TAF: tenofovir alafenamida, DTG: dolutegravir, ABC: abacavir, 3TC: lamivudina, RAL: raltegravir, EVG/c: elvitegravir/cobicistat, DRV/c: darunavir/cobicistat, DRV/r: darunavir/ritonavir, DOR: doravirina, RPV: rilpivirina, VHB: virus de la hepatitis B, TDF: tenofovir disoproxil fumarato, CVP: carga viral plasmática, ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.

Fuente: Documento de consenso GESIDA y Plan Nacional del sida respecto al TAR en adultos con VIH, actualizado a enero 2020 (13).

1.5.3. COMBINACIÓN DE FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES ANTE FRACASO DE LA TERAPIA DE INICIO

Se define fracaso virológico como una carga viral plasmática (CVP) superior a 50 copias/ml transcurridas 24 semanas desde el inicio del TAR, y confirmada en una segunda muestra consecutiva. En ocasiones, se necesitan más de 24 semanas para tener un fracaso virológico (CVP basal elevada y empleo de pautas con IP/p o ITIAN) (13).

Se define repunte virológico transitorio aislado o “blips” cuando se obtienen valores de CVP entre 50 y 500 copias/ml, cuando las determinaciones previas eran <50 copias/ml. Se asocia con fracaso viral y aparición de resistencias por mutaciones. Sin embargo, aquellos “blips” que se presenten de forma aislada no tienen repercusión clínica (13).

Se define viremia de bajo nivel cuando la CVP se encuentra entre 50 y 1.000 copias/ml en dos o más muestras consecutivas (13).

Las tasas de fracaso virológico con las pautas preferentes a las 48 semanas son inferiores al 10% (13). Los factores que influyen en el fracaso virológico son:

- Baja adherencia al TAR o al seguimiento clínico.
- Tolerabilidad y acontecimientos adversos.
- Interacciones farmacocinéticas fármaco-fármaco, fármaco-alimento, fármaco-droga ilegal.
- Pre-existencia de mutaciones de resistencia.

Para alcanzar el objetivo terapéutico es necesario conseguir una carga viral <50 copias/ml. Para lograrlo se instaurará un tratamiento con tres fármacos (al menos uno de una familia de nueva aparición) y los tres deben ser activos. El tratamiento de rescate no debe demorarse para evitar la progresión de la enfermedad y el deterioro clínico del paciente (13).

2. DROGAS DE USO ILEGAL O DE ABUSO

2.1. DEFINICIÓN DE DROGA ILEGAL O DE ABUSO

El uso de drogas ilegales sin finalidad clínica ha provocado en la humanidad y sigue provocando crisis sociales, sanitarias y económicas.

Droga, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), es un «*término de uso variado que en medicina se refiere a toda sustancia con potencial para prevenir o curar una enfermedad [...]. En el lenguaje coloquial en español, el término suele referirse concretamente a las sustancias psicoactivas y, a menudo, de forma aún más concreta, a las drogas ilegales*»

La diferencia básica entre droga y fármaco no está determinada por criterios farmacológicos, químicos o médicos, sino porque la propia persona se la administra sin prescripción facultativa y el objetivo para hacerlo no es la curación de una enfermedad (18).

Se entiende por droga recreativa al término genérico utilizado para referirse a las drogas psicoactivas, generalmente ilegales, que son consumidas por los participantes en zonas de ocio.

2.2. CLASIFICACIÓN DE LAS DROGAS ILEGALES

Son numerosas las clasificaciones realizadas puesto que son diversas las perspectivas desde las que se evalúan. Existen muchas clasificaciones en función de la legalidad de la sustancia, de su origen, de la peligrosidad, de su acción o efecto farmacológico, etc.

- En función de su **estatus legal** (18), se distinguen las drogas legales y las ilegales. Entre las drogas legales consideraríamos el alcohol, el tabaco o el café, sustancias permitidas en la mayoría de los países occidentales. El resto de las drogas se encuentran reguladas a nivel legal. La Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (organismo dependiente de la ONU para el control de las drogas) distingue cuatro listas con distintos grados de restricción que clasifican las sustancias controladas de acuerdo a su valor terapéutico y al riesgo potencial de producir abuso (Tabla 2) (Lista I: agrupa sustancias sin utilidad médica que generan dependencia y pueden ocasionar riesgos serios para la salud, lista II: sustancias con valor terapéutico limitado, y III-IV: drogas más inocuas y accesibles, algunas con utilidad terapéutica) (Tabla 2).

Tabla 2. Listas incluidas en el Convenio sobre sustancias psicotrópicas de 1971.

Lista I	Lista II	Lista III	Lista IV
Estupefacientes con alto riesgo de uso indebido y que constituyen una amenaza especialmente grave para la salud pública, con escaso o nulo valor terapéutico	Estupefacientes con riesgo de uso indebido y que constituyen una amenaza grave para la salud pública, con bajo o moderado valor terapéutico	Estupefacientes con riesgo de uso indebido y que constituyen una amenaza grave para la salud pública, con moderado o alto valor terapéutico	Estupefacientes con riesgo de uso indebido y que constituyen una amenaza menor para la salud pública, con un alto valor terapéutico

Fuente: Jelsma et al. Guía básica sobre las convenciones de drogas de la ONU. 1º Edición. Octubre, 2015.

Tabla 3. Principales sustancias incluidas en las listas de fiscalización de la ONU, 1971.

Lista I	Dietilamida de ácido lisérgico (LSD), cannabis, éxtasis y derivados (3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA), 3,4-metilendioxianfetamina (MDA), 3,4-metilendioxietilamfetamina (MDEA), etc.), psilocibina, gammahidroxibutirato (GHB), etc.
Lista II	Anfetaminas y derivados (anfetamina, metanfetamina, metilfenidato, etc.), secobarbital, cocaína, etc.
Lista III	Algunos barbitúricos (amobarbital, ciclobarbitol, pentobarbital) y derivados bendodiazepínicos (flunitrazepam), etc.
Lista IV	Bendodiazepinas (alprazolam, diazepam, oxazepam, etc.), barbitúricos, zolpidem, etc.

Fuente: Jelsma et al. Guía básica sobre las convenciones de drogas de la ONU. 1º Edición. Octubre, 2015.

- En relación a su **origen**, tenemos las drogas naturales, que son aquellas que se encuentran en la naturaleza o se someten a procesos simples de transformación (café, tabaco, hongos alucinógenos, marihuana, hoja de coca, etc.), las semisintéticas, que son aquellas que proceden de productos naturales y se someten a procesos de transformación química o física para potenciar su efecto (cocaína, morfina, etc.), y por último las sintéticas o drogas de diseño, que son aquellas drogas que se fabrican en base a compuestos químicos en laboratorios (anfetaminas, ketamina, barbitúricos, etc.). Esta distinción tiene matices y no es sencilla su clasificación, por un lado, para obtener determinadas sustancias es necesario usar procesos físicos o químicos (obtención de la cocaína a partir de la hoja de coca, extracción del hachís a partir de la marihuana, etc.)

y a la vez las drogas sintéticas proceden de precursores que son de origen vegetal (LSD o MDMA) (18).

- En función de la **peligrosidad**, se distinguen las drogas duras (aquellas que producen más toxicidad en el organismo) y drogas blandas, que son aquellas que presentan menor grado de toxicidad (alcohol, tabaco) (18).
- En función de su **efecto** a nivel del SNC existen dos tipos de drogas: drogas estimulantes que son drogas que activan el SNC (cocaína, MDMA, etc.) y drogas depresoras, que disminuyen el grado de actividad del SNC (alcohol, benzodicepinas, barbitúricos, GHB/GBL, etc.). Existe un tercer grupo de sustancias que producen alteraciones perceptivas, y que se denominan psicodélicas (LSD, ketamina, etc.) (18).

2.3. PRINCIPALES DROGAS ILEGALES CONSUMIDAS

2.3.1. CANNABIS Y DERIVADOS CANNABINOIDES

- **Cannabis o “cannabis sativa”**: el compuesto químico psicoactivo más predominante es el tetrahidrocannabinol (THC), aunque contiene otros 113 cannabinoides más (cannabidiol, cannabinol, etc.). Se clasifica en tres grupos en función de la parte de la planta que se consume y de la forma de prepararla: marihuana (6-14% THC), procede de sus hojas y flores, hachís (15-30% THC), procede de la resina de la planta y, el aceite de hachís (65% THC), se obtiene a partir de su destilación con orgánicos. Las vías utilizadas para su consumo son la fumada, que es la más frecuente, inhalada y oral (se preparan bizcochos, galletas, etc.). El efecto por vía oral puede tardar entre 20-60 minutos y es más difícil de predecir (19).
- **Cannabinoides sintéticos o “spice drugs”**: están formados por mezclas de plantas de diferentes orígenes y propiedades. Se llaman cannabinoides porque las sustancias químicas que contienen son similares a la marihuana. Se le suele llamar “marihuana sintética” o “hierba falsa”. Se comercializan como alternativas legales e inofensivas, pero pueden llegar a ser muy potentes. Sus efectos son impredecibles y peligrosos. Se venden en envases coloridos y atractivos visualmente para atraer a los consumidores. Tienen muchos nombres: “Spice”, “Joker”, “K2”, “Black Mamba”, “Kush”, entre otras. Se consume fumando la planta seca (19,20).

Los cannabinoides presentan efectos psíquicos, que se inician con una fase de euforia seguida de otra depresiva. Pueden alterar el sentido del tiempo o el espacio, producir despersonalización, alteraciones de la memoria, cambios en la percepción de colores y sonidos. A dosis más elevadas pueden provocar ataques de pánico, alucinaciones y psicosis paranoide o esquizofrénica; y efectos físicos: boca seca, taquicardia, irritación ocular, hipertensión, etc. Hay que tener especial precaución cuando se consume por vía oral (19).

2.3.2. COCAÍNA

Se trata de un alcaloide que se extrae de una planta (*Erythroxylon coca*), que se cultiva en América del Sur (Argentina, Brasil, Colombia, Perú, Bolivia, etc.). Existen más de 200 especies diferentes. Su hoja es la única parte que contiene cocaína. Es un anestésico local de sabor muy amargo, cuando se consume por vía oral se produce una sensación de adormecimiento de la lengua y cavidad bucal. Una tradición milenaria procedente de los incas es mascar sus hojas para remediar el mal de altura en los países andinos, aunque la cantidad de cocaína ingerida con la masticación de sus hojas es mínima (19,21). Según la forma en la que se produzca su extracción se obtienen diferentes derivados:

- **Sulfato de coca o pasta base:** es una pasta de color negro-verdoso. Se necesitan más de 100 kilogramos de hoja para obtener un kilogramo de pasta base. Su producción requiere secar la hoja, mezclar la hoja triturada con agua y queroseno, extraer el queroseno para provocar su precipitación con ácido sulfúrico, el residuo generado se disuelve en agua y se vuelve a provocar su precipitación con una base fuerte, como el amoníaco, y a continuación se deja secar. Se le llama coloquialmente “basuko”, “baserolo”, “suzuki”, etc.
- **Cocaína base o base libre:** se forma cuando se mezcla la pasta de coca con éter y se evapora por aplicación de calor formándose unos cristales de cocaína base muy potente. En ambientes marginales se le llama “crack”, se llama así porque hace un sonido de crujido cuando se calienta, se parece en aspecto a la porcelana, y triturado se asemeja a escamas de jabón (21).

- **Clorhidrato de cocaína:** es un polvo blanco, cristalino y de sabor amargo. Se obtiene a partir de la pasta base, mezclada con clorhídrico y extraída con acetona y etanol. Se le suele llamar coloquialmente “nieve”, “coca” o “farlopa”.

La vía de consumo más frecuente es la intranasal o esnifada (“tiro” o “raya”), también se consume por vía intravenosa y fumada (“crack”). Se suele combinar con heroína (“speedball”), buscando obtener el efecto rápido de la cocaína y el sedante de la heroína. Se trata de un estimulante del SNC de corta duración de acción. Produce a nivel psíquico; pérdida de contacto con la realidad, agresividad, sensación de euforia y excitación, agudización del estado de alerta, disminución del cansancio, hiperactividad verbal y motora, intensa sensación de felicidad, aumento de la sociabilidad. A nivel físico; taquicardia, sudoración, midriasis, hipertensión, aumento de la temperatura corporal, anorexia, fatiga muscular, etc. El consumo de cocaína se ha relacionado con aumento de la libido, pudiendo producir eyaculación espontánea sin estimulación genital directa (19).

Su uso frecuente a largo plazo puede producir (19):

- Problemas de tipo cardiovascular: hipertensión, arritmia, infarto de miocardio, aneurisma de aorta, etc.
- Problemas pulmonares: hemorragia pulmonar, neumotórax, trombosis pulmonar y reacción de hipersensibilidad pulmonar.
- Problemas en el embarazo: aborto espontáneo, muerte fetal, prematuridad e infarto placentario.
- Complicaciones a nivel renal: insuficiencia renal.
- Complicaciones otorrinolaringológicas: rinitis crónica, erosión o perforación del tabique nasal.
- Problemas psiquiátricos: depresión, paranoia, conductas violentas y psicosis.
- Transmisión de Infecciones: hepatitis, VIH, etc.

2.3.3. HEROÍNA

La heroína (diacetylmorfina o diamorfina) es un derivado opiáceo sintético que se elabora a partir de la morfina, sustancia natural que se obtiene de la adormidera. Se piensa que su nombre procede de la palabra “heroica”, término alemán: “héroisch” (por los efectos que se le atribuían de superpoderes) (21). Es un polvo cristalino, blanco o marrón. Produce sequedad de boca,

depresión respiratoria, miosis, sedación, sensación de calor y euforia. A la larga se puede producir psicosis y epilepsia. Existen varios tipos (19):

- **Heroína “brown sugar”:** es la más común. Su aspecto es terroso y su color va desde blanco a marrón, según su grado de pureza. En ocasiones tiene un fuerte olor a vinagre y suele aparecer mezclada con otras sustancias (25-50% de pureza).
- **Heroína base:** ofrece distintas tonalidades de gris. También puede tener un color amarillento o rosado. Su aspecto es granulado.
- **Heroína tailandesa:** es la que presenta un porcentaje más elevado de principio activo (hasta un 90%). Es un polvo fino de color blanco-crema-amarillo.
- **Heroína negra, heroína pura, etc.**

La heroína se puede fumar, esnifar, inhalar o inyectar por vía subcutánea, intravenosa o intramuscular. Para su uso intravenoso, se prepara mediante disolución de la heroína en agua, se calienta en una cucharilla y se adiciona unas gotas de limón o vinagre. Alcanza el SNC con mucha rapidez (15-30 segundos). Para utilizar por vía fumada o inhalada (“hacerse un chino”) se prepara calentando la heroína en papel de aluminio e inhalando el vapor a través de un rulo o tubo (19).

2.3.4. SPEED

Existe cierta confusión con el término empleado para su denominación, en España cuando se habla de "speed" se habla del sulfato de anfetamina (fenetilaminas), sin embargo, en algunos países se le denomina "speed" a la metanfetamina. Puede presentarse como un polvo blanco, pasta, pastillas, etc. Se suele combinar con adulterantes. Se consume por vía nasal, su efecto es menos potente que la metanfetamina y más potente que la cocaína. Sus principales efectos son sensación de bienestar, incremento en el nivel de alerta y en la capacidad de concentración, disminución del cansancio, sueño y hambre, midriasis, aumento de la presión arterial, aumento de la frecuencia respiratoria, hipertermia, tensión mandibular, etc. Si su consumo es habitual puede desencadenar episodios psicóticos. Sus efectos duran entre 6-8 horas. Se administra inhalado, fumado, ingerido o inyectado (19,21).

2.3.5. METANFETAMINAS

Es una desoxiefedrina perteneciente a la familia de las fenetilaminas. Es un polvo blanco-crema, cristalino, inodoro y amargo. Aunque también se preparan pastillas y cápsulas. Es un potente estimulante del SNC, más potente que el “speed” (anfetamina) y con mayor duración de acción. Se le denomina de forma coloquial: “Meth”, “ice”, “hielo”, “speed”, “crank” (21). Fuera de España se conoce como “crystal” aunque no coincide con lo que se refiere en España “cristal” (MDMA). Presenta mayor potencia que las anfetaminas, por su facilidad de atravesar la barrera hematoencefálica. Produce euforia, incremento del nivel de alerta, insomnio, midriasis, aumento de la capacidad de concentración, taquicardia, hipertensión, hipertermia, tensión mandibular y convulsiones (19).

2.3.6. MEFEDRONA

La mefedrona (4-metilmetcatinona) es un análogo sintético de la catinona. Se obtiene de la planta *Khat* o *Catha edulis*, utilizada de forma habitual como droga estimulante y psicodisléptica en África. Se le conoce como “mefe”, “met”, “miau”, “cat”, etc. Sus denominaciones hacen referencia al gato y su maullido. Se consume masticando sus hojas frescas. Produce sudoración, cefalea, palpitaciones, náuseas, agitación, taquicardia y dolor torácico. Si se consume de forma frecuente puede ocasionar la aparición de brotes psicóticos. Otros análogos sintéticos de la catinona consumidos son la etcatinona y la metcatinona (efedrona). Se fabrican a partir de la oxidación de efedrina/pseudoefedrina y se utilizan por vía intravenosa. Se han detectado casos de parkinsonismo entre consumidores de esta sustancia, atribuidos a la contaminación con manganeso en el proceso de fabricación (22).

2.3.7. DROGAS DE SÍNTESIS

Es un conjunto de sustancias psicoestimulantes, en su mayoría derivadas de anfetaminas. Se fabrican en forma de comprimidos con colores, imágenes o logotipos llamativos y se les denomina coloquialmente “pastillas” (Tabla 4).

La historia de las drogas de síntesis comienza hacia los años 60 con la recuperación de la síntesis del MDMA (3,4-metilendioximetanfetamina). Anteriormente había sido utilizada como vasoconstrictora y anorexígena.

Tabla 4. Clasificación de las drogas de síntesis.

Derivados anfetamínicos	Análogos de la meperidina
Metanfetamina ("speed" o "ice" o "hielo") 2,4,5-trimetoxianfetamina (TMA-2) Para-metoxianfetamina (PMA o "droga de la muerte") 4-metil-2,5-dimetoxianfetamina (DOM, STP de serenidad, tranquilidad y paz) 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA, "píldora del amor") 3,4-metilenodioximetamfetamina (MDMA, "éxtasis", "Adán", "XTC") 3,4-metilenodioxietilamfetamina (MDEA, "Eva") Derivados vegetales: "Éxtasis vegetal"	1-metil-4-fenil-4-propionoxipiperidina (MPPP o "heroína sintética") 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) 1-feniletil-4-fenil-4-acetoxipiperidina (PEPAP)
	Análogos de fentanilo
	Alfa-metilfentanilo (China White) 3-metilfentanilo (3-MF)
Aminorex y derivados	Análogos de fenciclidina
Aminorex 4-metilaminorex	Fenciclidina (PCP o "polvo de ángel") Ketamina N,N-dimetiltriptamina (DMT o "viaje del ejecutivo")

El perfil actual comienza en Ibiza a finales de los años 80. Su uso se ha asociado a fiestas y músicas electrónicas, se popularizó en la llamada "Ruta del bakalao" en Valencia. El número de consumidores se ha estabilizado en los últimos años. Son sustancias de síntesis química, con efectos similares a los alcaloides naturales, aunque presentan mayor potencia y rapidez de acción. Producen mucha dependencia y también tolerancia, por lo general se va incrementando el número de unidades consumidas, con el riesgo de aparición de intoxicaciones. Se ha comprobado que en pocos meses el individuo puede pasar de tomar una pastilla por la noche a tomar incluso de seis a ocho, aspecto que favorece los cuadros de intoxicación. Produce efectos psíquicos: euforia, elevación de la autoestima, desinhibición, agresividad, confusión, efectos alucinógenos, alteraciones de los colores etc. Efectos a nivel del sistema autónomo: hiperhidrosis, visión borrosa, anorexia e hipertensión y taquicardia (19).

2.3.8. INHALANTES

Existen de uso industrial (colas o pegamentos), y también doméstico (productos de limpieza). Se les conoce como: colas, pegamentos, "poppers", gases, etc.

Son depresores del SNC. Se consumen inhalando el vapor que desprenden, actúan de forma muy rápida. Al principio los efectos son parecidos al alcohol, produciendo desinhibición, excitación, risas, pero al cabo de un tiempo producen somnolencia, fragilidad muscular, vasodilatación, enrojecimiento de piel y mucosas, cefaleas, náuseas, vómitos y taquicardia. A

menudo, se presentan síntomas respiratorios, como tos y estornudos. Con el uso crónico, puede producirse descoordinación, desorientación y alteraciones visuales.

- **Poppers:** nitrato de amilo, nitrito de butilo o de isobutilo. Son líquidos incoloros e inodoros que se administran inhalados. El nitrato de amilo es una sustancia muy volátil e inflamatoria y su consumo por vía oral puede ser mortal. Esta droga produce estimulación y vasodilatación, con un inicio de acción muy rápido y breve. A los pocos segundos de la inhalación, se produce euforia, sensación de ligereza, desinhibición sexual, etc. Posteriormente se produce depresión y agotamiento. Se utiliza mucho durante el “chemsex” porque facilita el orgasmo y actúa como relajante anal. Produce enrojecimiento de cara y cuello, dolor de cabeza, náuseas y vómitos, taquicardia e hipotensión ortostática. Produce tolerancia y dependencia física. Se trata de una droga potencialmente peligrosa por su elevado riesgo de intoxicación por sobredosis (19).

2.3.9. HONGOS ALUCINÓGENOS

Hongo perteneciente a la familia de las *stropharias*. Procede de la isla de Cuba (*stropharia cubensis*). Es la única que tiene potentes efectos psicotrópicos, altera la percepción sensorial y el estado de conciencia (disociación cuerpo-mente). El efecto se inicia a la media hora y tienen una duración de acción de unas cuatro horas. Contiene los principios activos psilocina y psilocibina, triptaminas que se encuentran incluidas en la lista I como sustancias psicotrópicas ilegales y sometidas a fiscalización internacional. Para conseguir el efecto esperado se debe desecar y deshidratar previamente al consumo, ya que contiene una gran cantidad de agua. Las dosis recomendadas no son altas, entre 1- 3 gramos sería una dosis media-baja, y entre 5-7 gramos una dosis alta (19).

2.3.10. LSD

El LSD es un hongo que parasita un alcaloide derivado del cornezuelo del centeno. Se le conoce coloquialmente como “ácido”, “tripi”, “ajo”, etc. Fue sintetizado por el químico suizo Albert Hoffman. Posteriormente fue utilizado para el tratamiento de la neurosis obsesiva, psicoterapia y para el tratamiento y la adicción al alcohol y a los opiáceos. Se promocionó en los años 60 por el movimiento “hippie”. El LSD es un alucinógeno más potente que la psilocibina, es un líquido incoloro, inodoro e insípido y se cristaliza formando prismas. Se consume por vía oral y se presenta en forma de minicomprimidos y de cuadrados de papel absorbente serigrafados. La dosis oscila entre 50 y 400 microgramos, en el mercado negro. Los efectos aparecen a la

media hora. El consumo de LSD presenta efectos psicodélicos conocidos como "viaje", y tiene las siguientes fases (19):

- 1ª fase (5 horas): cursa con alteraciones de la percepción, vivacidad de los colores y de las formas de los objetos, deformaciones de los objetos, distorsiones de la realidad, alucinaciones, alteración en la percepción corporal, ideas de delirio y confusión mental. Se puede producir una desorganización del pensamiento tal que puede llegar a producir una crisis de despersonalización con ansiedad, pánico y desconfianza a su alrededor, que se le conoce como "mal viaje". Puede durar más de un día. Es muy peligroso porque en este estado existe un riesgo elevado de producirse accidentes o incluso suicidio. También produce a nivel físico; taquicardia, debilidad muscular, temblor, hipertensión, descoordinación motora, en ocasiones inhibición de las secreciones, midriasis, anorexia, mareos y náuseas.
- 2º fase (2 horas): disminuye la intensidad del efecto alternando periodos de realidad y periodos de alucinaciones. Un consumo prolongado en el tiempo puede desencadenar psicosis esquizofrénica y alteraciones de la memoria y del pensamiento, con necesidad de tratamiento psiquiátrico.

Cuando finalizan sus efectos, normalmente la persona que lo ha consumido recuerda de una forma muy vívida lo que le ha ocurrido y como se ha sentido.

2.3.11. KETAMINA

El clorhidrato de ketamina es un anestésico general humano y veterinario que se encuentra comercializado por varias compañías farmacéuticas. Es bien conocido que los pacientes al despertar manifiestan sus efectos psicodélicos como reales (se ven "saliendo de su cuerpo"). Con dosis altas produce un efecto alucinógeno conocido como "agujero K", y se ha comparado con una experiencia de muerte cercana, no se pueden mover y permanecen sentados o tumbados. El efecto dura un par de horas. Provoca alucinaciones, flashbacks, alteración de la atención y la memoria, bradicardia, hipertensión, arritmia, depresión respiratoria, laringoespasma, y reacciones distónicas (19).

2.3.12. GHB/GBL (ÉXTASIS LÍQUIDO)

El GBL (gamma-butirolactona) es un precursor químico del GHB (gamma-hidroxibutirato). En ocasiones se encuentran mezclados ambos componentes. Es una sustancia depresora del SNC, aunque se le denomina coloquialmente como “éxtasis líquido” o “biberones” (éxtasis= droga estimulante). Se ha utilizado como anestésico general, para el tratamiento del edema cerebral y para el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólico. No existe actualmente comercializado en España. En el año 2002, el GHB fue incluido en la lista de sustancias fiscalizadas internacionalmente. Es un polvo, que se mezcla con agua, y se consume de forma oral, y se suele utilizar con fines recreativos. Presenta un margen estrecho entre un comportamiento recreacional y tóxico. El consumo de alcohol puede potenciar su efecto.

A dosis bajas produce relajación y desinhibición social. Si se incrementa la dosis aparece depresión respiratoria y del SNC. A dosis más altas (10 mg/kg) produce anestesia e hipotonía muscular, náuseas, vómitos e incluso coma. Después de su consumo puede aparecer dolor de cabeza, incontinencia urinaria, temblor, y dificultad respiratoria (19).

3. PREVALENCIA DE CONSUMO DE DROGAS ILEGALES EN LA POBLACIÓN GENERAL

3.1. DATOS A NIVEL MUNDIAL

La información presentada en el Informe Mundial sobre Drogas del año 2018 (23), muestra la magnitud y la complejidad de los mercados de las drogas ilegales a nivel mundial. Las consecuencias para la salud del consumo de drogas son considerables y las muertes relacionadas con su consumo van en aumento.

En el año 2016, 275 millones de personas a nivel mundial (5,6% de la población), con edades comprendidas entre los 15-64 años, habían consumido drogas en al menos una ocasión. Aproximadamente 31 millones (11,3%) sufren trastornos derivados del consumo, resultando perjudicial hasta el punto de que podrían necesitar tratamiento (23). Según la OMS, 450.000 personas fallecieron como consecuencia del consumo de drogas, 167.750 estaban directamente relacionadas con trastornos derivados de su consumo (principalmente sobredosis). Las PID, unos 12 millones en todo el mundo en el año 2016, son las que afrontan mayores riesgos para la salud. Más de la mitad de esas personas viven con el virus de la hepatitis C (VHC), y una de cada ocho vive con VIH (1,6 millones de personas). Las mayores prevalencias de consumo asociado a la vía parenteral se encuentran en Asia y en Europa Oriental (24) (Figura 4).

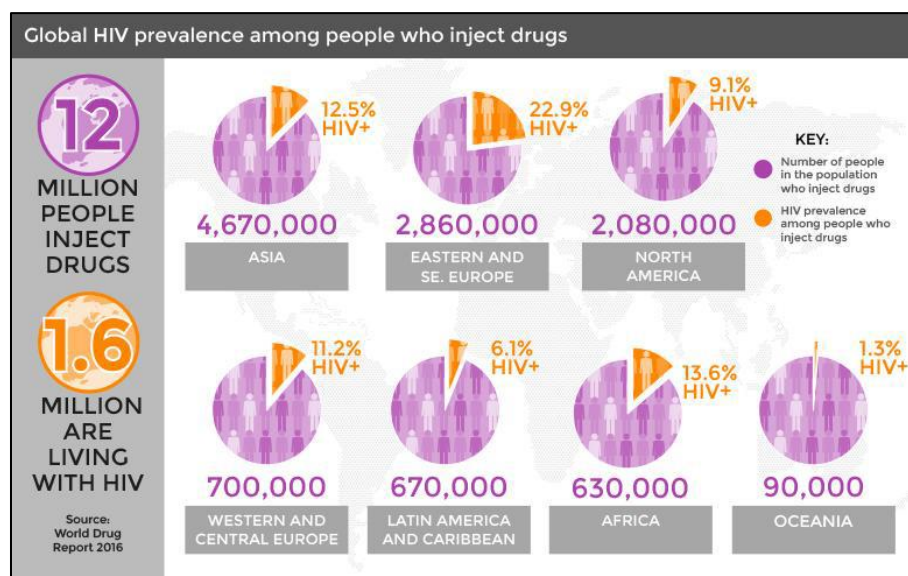


Figura 4. Prevalencia de consumo en personas que se inyectan drogas a nivel mundial.

Fuente: World Drug Report, 2016.

Las cifras de prevalencia de consumidores de drogas casi no han variado en los últimos años, pero si se han producido cambios en algunos patrones de consumo de drogas. Drogas históricas, como la heroína y la cocaína, coexisten cada vez más con nuevas sustancias psicoactivas.

Las drogas más consumidas a nivel mundial son: cannabis (192 millones de personas), opioides (34 millones de personas), anfetaminas (34 millones de personas), éxtasis (21 millones de personas), opiáceos (19 millones de personas) y cocaína (18 millones de personas) (23).

3.2. DATOS A NIVEL EUROPEO

El fenómeno de las drogas en Europa revela la existencia de un mercado resiliente según el último análisis de *“The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction”* (25). Históricamente el problema del consumo de drogas se asociaba al consumo de heroína inyectada. En la actualidad, las personas que solicitan iniciar tratamiento por consumo de heroína han disminuido, las tasas de consumo por vía parenteral han descendido marcadamente, y el porcentaje de nuevos casos de VIH atribuidos al consumo de drogas por esta vía han descendido aproximadamente un 40 % en los 10 últimos años. La puesta en marcha de medidas de reducción de daños ha contribuido a este resultado. Entre los años 70 y 80 hubo extensos mercados de cannabis, heroína y anfetaminas en muchos países europeos. En los 90 aparecieron otras sustancias, como la MDMA y la cocaína. El consumo de drogas en Europa engloba, en la actualidad, un amplio abanico de sustancias con una gran variedad de nuevas sustancias psicoactivas. Se habla de “policonsumo” definido como el consumo de varias drogas

durante un periodo de tiempo, con pautas individuales que van desde el consumo aislado hasta el consumo regular y dependiente.

Se estima que aproximadamente un cuarto de la población adulta en Europa ha consumido alguna droga en algún momento de sus vidas. Las drogas más consumidas a nivel europeo son: cannabis (24,7 millones de personas), cocaína (3,9 millones de personas), MDMA (2,6 millones de personas), anfetaminas (1,7 millones de personas) y opioides (1,3 millones de personas) (Figura 5) (26). La droga más consumida en Europa es el cannabis con cerca del 10% de prevalencia de consumo en países como España, Francia y Republica Checa. La segunda droga más consumida, es la cocaína con cerca del 2% de prevalencia en España y Reino Unido y el 1% para el resto de los países europeos. Destaca el consumo de anfetaminas en los países nórdicos con una prevalencia en torno al 1%. El consumo de éxtasis fue moderado en la mayoría de los países. La tendencia desde los años 90 sugiere que drogas como el cannabis y la cocaína mantienen un consumo estable e incluso descendente, mientras que las anfetaminas y el éxtasis parece que están emergiendo en determinadas zonas (26).

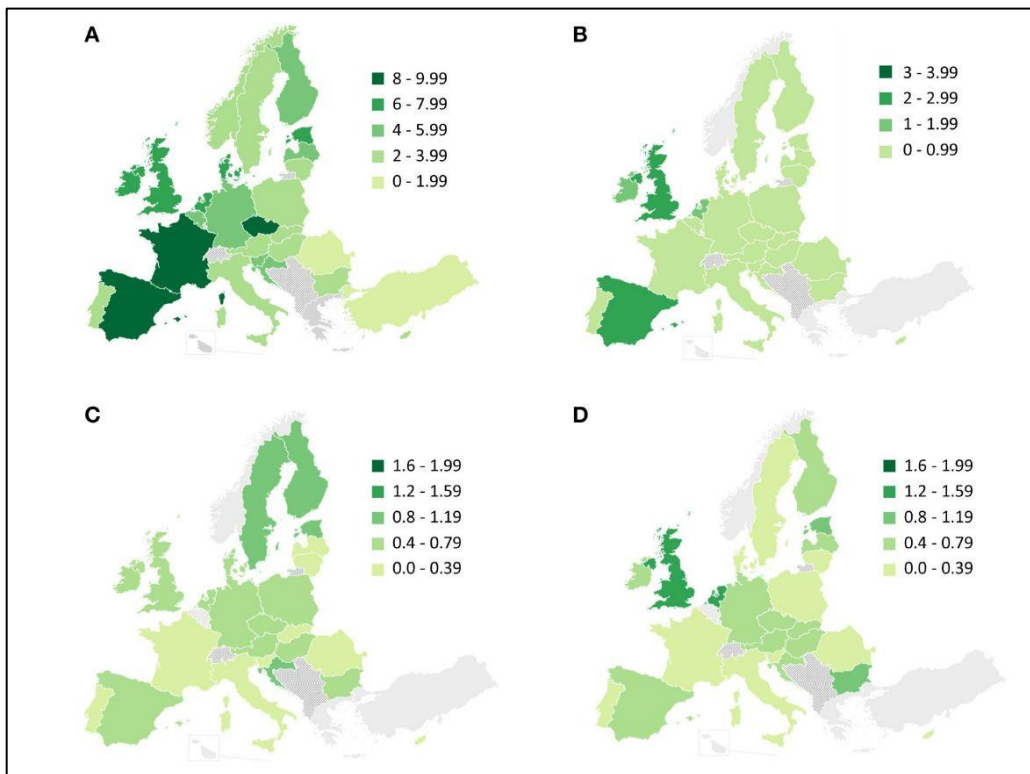


Figura 5. Prevalencia de consumo de las drogas más consumidas en la población europea.

Cannabis (A); cocaína (B); anfetaminas (C); éxtasis (D).

Fuente: www.emcdda.europa.eu

Diversos estudios han observado un consumo elevado de drogas y superior a la población general en el grupo de HSH (27,28). Éste es considerado el grupo de población con más riesgo de infección por VIH a nivel mundial con 18,7 veces más probabilidades que otros grupos de población (29). En Europa, el estudio EMIS 2010 (30) (*European MSM Internet Survey*) mostró una prevalencia elevada de consumo de drogas en HSH durante el último mes previo a la realización de la encuesta. El estudio EMIS forma parte de un proyecto multicéntrico, financiado por la Comisión Europea (UE-Programa de Salud 2008-2013), en el que participaron 174.209 HSH de 38 países europeos.

3.3. DATOS A NIVEL ESPAÑOL

Según el último informe sobre drogas del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, a través de la encuesta sobre alcohol y drogas en España (EDADES 1995-2019/2020) (31) la prevalencia de consumo de sustancias ilícitas en España se ha mantenido relativamente estable a lo largo de los últimos años. El 10,5% de las personas entre 15 y 64 años reconoce haber consumido cannabis alguna vez en el último año, porcentaje que ha disminuido en 0,5 puntos respecto al obtenido en 2017.

Cannabis (10,5%), cocaína (2,7%), MDMA (0,9%) y anfetaminas (0,7%) son las sustancias ilegales más consumidas (Figura 6 y 7). Cannabis es con mucha diferencia la que se encuentra más extendida en España. La segunda droga ilegal más consumida es la cocaína, así el 11,2% de la población entre 15 y 64 años reconoce haberla consumido alguna vez en la vida, indicador que se ha visto incrementado en casi 1 punto porcentual con respecto al dato registrado en 2017. La heroína sigue siendo la droga que más se relaciona con consecuencias sanitarias y sociales más graves. La cocaína es la droga que causa el mayor número de admisiones a tratamiento según los datos de los centros de tratamiento especializados (31).

El consumo de drogas se encuentra más extendido en los hombres que en las mujeres. La prevalencia de policonsumo de drogas legales o ilegales durante el último año fue del 41,2% (28,3% - dos drogas, 10,1% - tres drogas, 2,8% - cuatro o más drogas). Se encuentra más extendido en hombres en todos los tramos de edad, con un porcentaje más elevado en el tramo de edad comprendido entre 25-34 años. La percepción de riesgo es mayor para consumos frecuentes, en las mujeres y para sustancias como heroína, cocaína, éxtasis o alucinógenos (31).

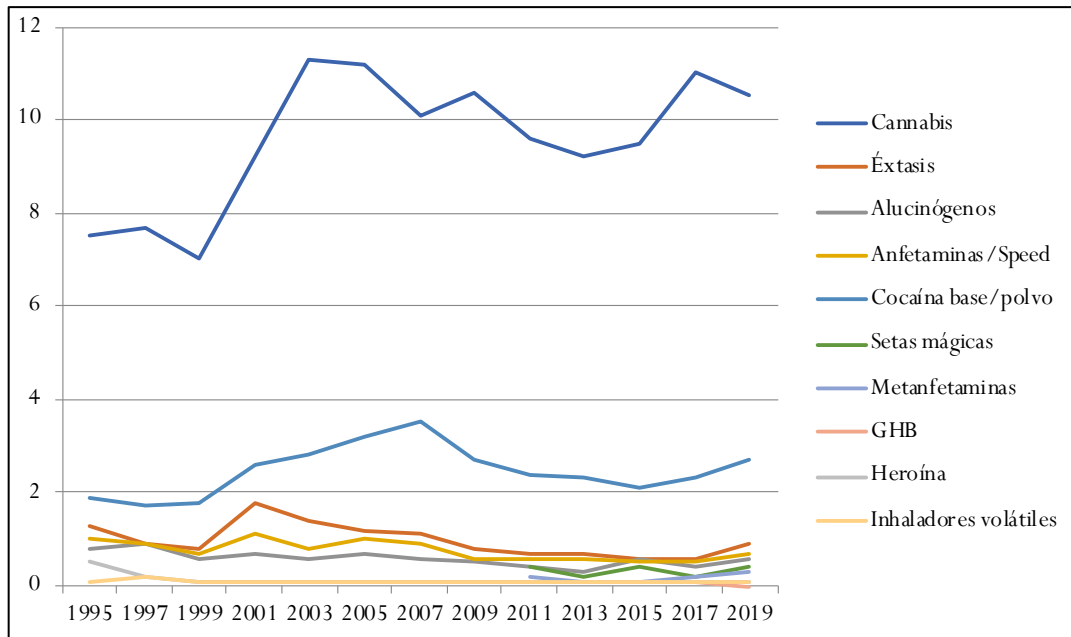


Figura 6. Prevalencia de consumo según el tipo de droga, en los últimos 12 meses. España, 1995-2019/2020.

GHB: ácido gamma-hidroxibutirato.

Fuente: Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (OEDA). Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES) (31).

Toda la información epidemiológica disponible en los últimos años subraya la enorme vulnerabilidad del colectivo de HSH en nuestro país. En 2018, los HSH representaron el 56,4% del total de nuevos diagnósticos de VIH notificados al Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH (17). Asimismo, los datos del estudio EPI-VIH (32), integrado por 20 centros específicos de ITS y VIH, muestran que la incidencia del VIH entre HSH ha aumentado en los últimos años (*EPI-VIH Study Group, 2011*) (32). En relación a la muestra española del estudio EMIS 2010 (33) (13.111 HSH), las sustancias de uso recreacional más consumidas en el último año fueron cannabis (30,1%), poppers (28,4%), cocaína (18,7%) y MDMA (10,1%). Con respecto al número de drogas consumidas en el último año, el 17,2% refirió policonsumo (consumo de tres o más drogas distintas). Del total de participantes, el 2,5% se había inyectado drogas alguna vez en la vida y el 1,4% en el último año.

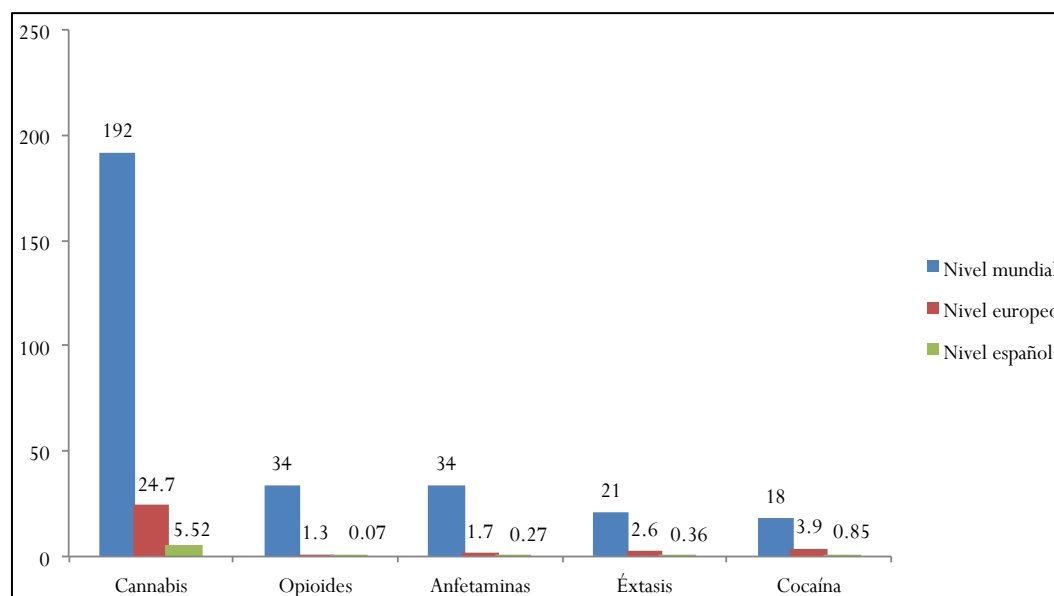


Figura 7. Prevalencias de consumo de drogas (en millones de habitantes) en la población general a nivel mundial, europeo y español.

4. PREVALENCIA DE CONSUMO DE DROGAS ILEGALES EN PERSONAS CON VIH

El consumo de drogas por vía parenteral se ha asociado históricamente a la población con VIH. Las PID presentan problemas sociales graves y un bajo grado de vinculación al sistema sanitario. Este grupo de población ha sido objeto de políticas específicas de reducción de daños, que han supuesto un importante descenso del consumo. Sin embargo, el uso recreativo de drogas, en contextos distintos al consumo tradicional, es más desconocido (34).

4.1. DATOS A NIVEL EUROPEO

A nivel europeo existen diversos estudios (35-47) en los que se ha observado un consumo elevado de drogas y superior a la población general, con prevalencias en torno al 50% en la mayoría de los estudios, y con cifras que parece son más elevadas en el grupo de población formado por HSH. El rango de prevalencia encontrada en los estudios es variable (con datos y análisis de los mismos altamente heterogéneos, frecuencias de consumo muy variables y diferentes marcos temporales) con rangos de prevalencia de entre un 5,5 a 82,4% (26) (Tabla 5).

Tabla 5. Revisión de los principales estudios de prevalencia de consumo de drogas en personas con VIH en Europa.

Autor	País	N	Población	Pacientes en TAR	Tipo de estudio	Tiempo previo consumo	Prevalencia de consumo de drogas (%)
Allavena et al, 2014 (35)	Francia	1.354	VIH+	NA	Transversal	NA	Cannabis: 11.7 Cocaína: 1.7
Daskalopoulou et al, 2014 (36)	UK	2.248	VIH+ HSH	85.0%	Transversal	3 meses previos	Nitratos: 27.1 Cannabis: 21.2 Cocaína: 20.2 Ketamina: 12.5 MDMA: 11.5 GHB: 9.8 Mefedrona: 7.2 Anfetaminas: 3.4 Otros: 8
Masiá et al, 2012 (37)	España	1.019	VIH+	65.4%	Transversal	NA	Cocaína: 7
Pérez Gonzalez et al, 1999 (38)	España	219	VIH+	NA	Transversal	1 mes previo	Cocaína: 61 Cannabis: 53
Li and McDavid et al, 2014 (39)	Escocia	24	HSH	NA	Transversal	12 meses previos	Nitratos: 58.3 DR: 54.2
De Ryck et al, 2013 (40)	Europa	1.118	VIH+HSH	80.3%	Transversal	6 meses previos	Éxtasis/GHB/Poppers: 17.6 Nitratos: 26.4 Cannabis: 19.1
Dirks et al, 2012 (41)	Alemania	445	VIH+HSH	NA	Transversal	12 meses previos	Anfetaminas: 7.9 Cocaína: 3.3 GHB: 2.6 Alucinógenos: 1.8 Opioides: 1.1
Schmidt et al, 2011 (42)	Alemania	101	VIH+HSH	77.2%	Casos- controles	Frecuente/ siempre	CASOS (n=34) Cocaína/Anfetaminas/Ketamina (nasal): 82.4 Nitratos: 64.7 CONTROLES (n=67) Nitratos: 53.7 Cocaína/Anfetaminas/Ketamina (nasal): 52.2
Peretti-Watel et al, 2006 (43)	Francia	2.484	VIH+	100%	Transversal	12 meses previos	Cannabis: 26.8 Nitratos: 12.3 Éxtasis/Anfetaminas/Cocaína: 5.7
Faggian et al, 2005 (44)	Italia	134	VIH+	100%	Retrospectivo	Uso habitual	Cannabis: 16.4 Cocaína: 11.2 Éxtasis: 4.5 >1 sustancia: 7.5
Carrieri et al, 2003 (45)	Francia	114	VIH+	61.4%	Cohortes	6 meses previos	Cocaína: 18.4, Drogas psicotrópicas: 56.1
Jimenez et al, 2013 (46)	España	264	VIH+HSH	80.0%	Prospectivo	Uso regular	Cocaína/cristal/metanfetaminas; Alcohol: 39.4
Nicholas et al, 2007 (47)	Varios	445	VIH+	77.9%	Transversal	NA	Cannabis: 11.9 "Street drugs": 5.8

HSH: hombres que mantienen sexo con hombres, NA: datos no aplicables o no claros, DR: drogas recreativas, UK: United Kingdom, GHB: ácido gamma-hidroxibutirato.

Fuente: Garin et al. Recreational drug use among individuals living with HIV in Europe: review of the prevalence, comparison with the general population and HIV guidelines recommendations. *Front Microbiol.* 2015 Jul 14;6:690. doi: 10.3389/fmicb.2015.00690 (26).

En cuanto a la frecuencia y porcentaje de consumo según el tipo de droga consumida también son muy variables entre los estudios. Así en el territorio europeo, drogas como el cannabis y la cocaína presentaron unos rangos de consumo entre el 11,7-26,8% y el 1,7-20,2% respectivamente. Los nitratos emergen como una de las drogas más consumidas con rangos de 12,3-64,7% (26).

En Europa, el estudio EMIS 2010 (30) reclutó 174.209 HSH, con diferentes patrones de consumo de drogas según los países participantes. Poppers (19%) y cannabis (11%) fueron las drogas más prevalentes. El 12,5% eran VIH+. En el estudio EMIS 2017 (48) con 127.792 HSH, el 42% consumía drogas ilegales. Las drogas más consumidas fueron cannabis (39% de consumo), cocaína, éxtasis, anfetaminas y GHB/GBL (10-20% de consumo) y ketamina, LSD, metanfetaminas, mefedrona y heroína (<10% de consumo). El 10% de la muestra eran VIH+ y el 94% se encontraban en TAR.

El estudio ASTRA (36) reclutó 2.248 HSH VIH+ en Reino Unido en el año 2012 y analizó la prevalencia de consumo de drogas. El 85% se encontraban en TAR. El 50,6% de los participantes declararon haber consumido drogas en los últimos tres meses. Las drogas más frecuentemente consumidas fueron: nitratos (27,1%), cannabis (21,2%), cocaína (20,2%), ketamina (12,5%), MDMA (11,5%), GHB/GBL (9,8%), metanfetaminas (7,8%) y mefedrona (7,2%). El 32% de los participantes consumían una droga, el 21% dos drogas, el 16% tres, el 10% cuatro y el 21%, cinco o más drogas. El estudio ASTRA es el estudio más grande en PVIH que se ha hecho en Reino Unido hasta la fecha.

En la Tabla 4 se describen los estudios europeos revisados, con las prevalencias de consumo de drogas recreativas y el tipo de droga consumida en cada estudio.

4.2. DATOS A NIVEL ESPAÑOL

En España, la prevalencia de consumo de drogas en PVIH es incierta. Se han realizado estudios aislados en las ciudades más importantes.

La población española del estudio EMIS 2010 en HSH (33), mostró que las drogas recreativas de mayor consumo fueron: cannabis (30,1%), poppers (28,4%), cocaína (18,7%) y éxtasis (10,1%). Las PVIH (23%) presentaron prevalencias de consumo de drogas superiores a las de aquellos que eran negativos para el VIH o de estado serológico desconocido, siendo este consumo de más del triple para GHB (18,9 frente a 4,4%), ketamina (15,2 frente a 4,4%) y

mefedrona (5,5 frente a 0,9%) (Tabla 6). La prevalencia de VIH en HSH inyectores fue del 23%.

Tabla 6. Prevalencia de consumo de drogas en la muestra española del estudio EMIS.

	Edad			Estado serológico frente al VIH			Otras ITS previas*			Prevalencia total
	<25 años	25 años o más	p	Positivo	Negativo o desconocido	p	Sí	No	p	
Cannabis (marihuana. hachís)	34,1	29,0	< 0,0001	41,9	28,9	< 0,0001	39,1	29,1	< 0,0001	30,1
Popper	17,1	31,7	< 0,001	56,2	25,6	< 0,0001	45,7	26,1	< 0,0001	28,4
Viagra®, Cialis® o Levitra®	2,5	16,5	< 0,0001	32,9	11,4	< 0,0001	21,9	12,2	< 0,0001	13,0
Cocaína	13,1	20,3	< 0,0001	38,2	16,8	< 0,0001	32,0	17,0	< 0,0001	18,7
Éxtasis/MDMA	8,1	10,7	< 0,0001	24,2	8,7	< 0,0001	18,8	9,0	< 0,0001	10,1
Speed	7,4	7,7	0,658	16,0	6,8	< 0,0001	15,0	6,7	< 0,0001	7,7
Metanfetamina de cristal	5,6	6,0	0,384	10,9	5,4	< 0,0001	11,1	5,3	< 0,0001	5,9
GHB/GBL (éxtasis líquido)	3,8	6,3	< 0,0001	18,9	4,4	< 0,0001	14,6	4,6	< 0,0001	5,7
Ketamina	4,2	5,7	0,001	15,2	4,4	< 0,0001	12,5	4,4	< 0,0001	5,4
Mefedrona	0,9	1,5	0,029	5,5	0,9	< 0,0001	3,2	1,1	< 0,0001	1,4
LSD	1,9	1,1	0,001	2,2	1,2	0,002	2,8	1,1	< 0,0001	1,3
Heroína	1,0	0,8	0,408	1,4	0,8	0,059	1,6	0,8	0,001	0,9
Crack	0,8	0,6	0,300	1,2	0,6	0,018	1,2	0,6	0,005	0,7

ITS: infecciones de transmisión sexual, GHB: ácido gamma-hidroxibutirato, GBL: gamma-butirolactona, MDMA: 3,4-metilendioximetanfetamina, LSD: dietilamida del ácido lisérgico.

*Últimos 12 meses. Datos expresados en porcentajes.

Fuente: Coll J. et al. Drogas recreativas y sexo en hombres que tienen sexo con hombres: chemsex. Riesgos, problemas de salud asociados a su consumo, factores emocionales y estrategias de intervención. Rev Enf Emerg 2016;15(2):77-84 (58).

Un estudio multicéntrico realizado en Madrid (U-SEX GESIDA 9416) (49), en el que participaron 22 hospitales con 742 HSH HIV+ reportaron una prevalencia de consumo de drogas del 59%. El 96% se encontraban en TAR. Las drogas más frecuentemente consumidas fueron: nitratos (72%), cocaína (52%), mefedrona u otras catinonas (44%), GHB (39%) y metanfetaminas (15%).

Una prevalencia similar (56,3%) se reportó en Cataluña (50), con una población de siete millones de habitantes, la muestra incluía a 850 HSH, en el año 2006. El 18% de la muestra era policonsumidora (definido en el estudio como el consumo de tres o más drogas). Las drogas más consumidas fueron: poppers, cannabis y cocaína (40,8%, 26,0% y 18,8%, respectivamente).

Otro estudio realizado en Barcelona (51) con 208 PVIH en tratamiento ART, reportó una prevalencia de consumo de drogas del 44,2% en los últimos 12 meses. El 47,8% refirió policonsumo. Las drogas más consumidas fueron cannabis (68,5%), cocaína (45,5%) y poppers (31,5%).

Todos los estudios realizados en determinadas zonas de España hasta el momento revelan prevalencias importantes de consumo de drogas recreativas (Figura 8).

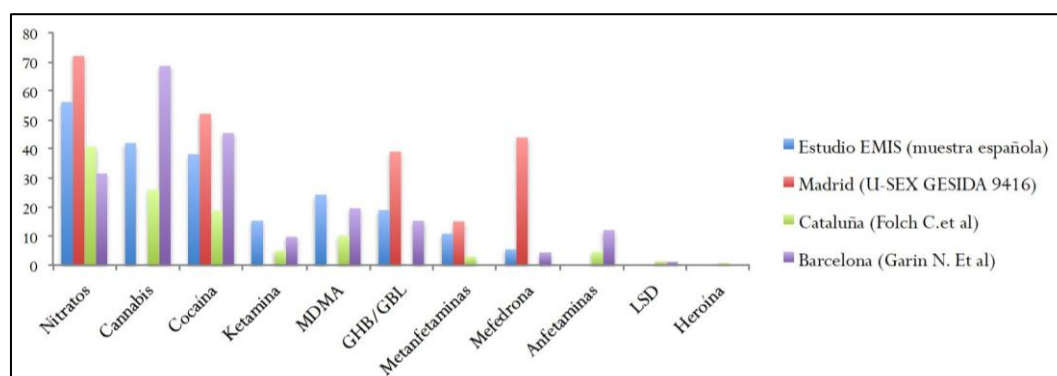


Figura 8. Drogas más consumidas (% personas) según los principales estudios realizados en España.

GHB: ácido gamma-hidroxibutirato, GBL: ácido gamma-butirolactona, MDMA: 3,4-metilendioximetanfetamina, LSD: dietilamida de ácido lisérgico.

5. PATRONES DE CONSUMO DE DROGAS EN PERSONAS CON VIH

5.1. PATRÓN DE USO RECREATIVO Y SEXUALIZADO DE DROGAS: “CHEMSEX”

El fenómeno “chemsex” surge en Estados Unidos como cualquier otra corriente y no es hasta principios de la década pasada cuando aparece en Reino Unido.

Una de las definiciones más extendidas denomina al “chemsex” como el uso intencionado de drogas estimulantes para tener relaciones sexuales por un período largo de tiempo, que puede durar desde varias horas hasta varios días. En el recuadro mostrado en la página siguiente se recogen varias de las definiciones que nos aportan los expertos, extraídas del artículo “Sesión de sexo, morbo y vicio” del Dr. Fernández-Dávila (52).

“Búsqueda intencionada de sexo bajo la influencia de drogas psicoactivas, mayormente en HSH”
(McCall et al, 2015) (53).

“Es la combinación intencional de tener relaciones sexuales con el uso de determinadas drogas sin receta médica con el fin de facilitar y potenciar el encuentro sexual”
(Bourne et al, 2015) (54).

“Se define como ChemSex la práctica de sexo durante muchas horas, con el consumo de al menos, una de las siguientes sustancias estupefacientes: GHB, mefedrona y metanfetamina”
(Definición de una ONG-Apoyo Positivo).

“Juntar sexo y drogas no es nuevo. Si lo es, sin embargo, hacerlo de forma compulsiva durante dos o tres días seguidos, con un consumo de estupefacientes en altas dosis y con una alta frecuencia, y mediando sexo duro, pasional, sin preservativo y con varias parejas. Además de la adicción a las drogas, supone una posible vía de contagio de ITS. Por supuesto es una conducta irresponsable”.
(La Vanguardia, ChemSex: sexo y drogas sin control, 11 de noviembre del 2015) (55).

“El ChemSex se debe de entender como un uso intencionado de ciertas drogas para tener relaciones sexuales por un período largo de tiempo (que puede durar varias horas hasta varios días). Esta definición incluye un uso no-problemático y problemático. Y por “problemático” entendemos aspectos relacionados a dependencia /adicción y/o interferencia /impacto en la vida cotidiana, como puede ser, por ejemplo, no ir a trabajar por querer seguir de fiesta o por no encontrarse completamente recuperado física o mentalmente de una sesión larga de varios días”.
(Dr. Percy Fernández-Dávila (52)).

En este contexto el uso de estas drogas a través de la vía intravenosa es conocida como “slamsex” o “slamming” (52). Las drogas con las que se suele hacer “slamming” son metanfetaminas y mefedrona, aunque también se utilizan MDMA o cocaína. Se suele preparar con jeringuillas cargadas con la droga disuelta en suero fisiológico y se inyecta en vena, en el músculo o debajo de la piel. El efecto es casi inmediato (entre 15 y 30 segundos) y potente.

En España, los términos y expresiones coloquiales más comunes para referirse al “chemsex” incluyen “vicio”, “chill”, “chems”, “chuches” y “dulces” (56). Este patrón de uso de drogas se encuentra asociado al grupo de población de HSH. El “chemsex” es un fenómeno dinámico y las sustancias de consumo varían a lo largo del tiempo en cada ciudad (56). Aunque la variedad de drogas relacionadas con el “chemsex” es muy amplia y pueden variar en diferentes contextos, las drogas asociadas a este patrón de consumo, de manera más frecuente son: GHB/GBL, cocaína, mefedrona y metanfetaminas (drogas que incrementan el deseo sexual y favorecen la desinhibición) (52,56,57). El policonsumo (58) es habitual, pudiéndose añadir a las drogas mencionadas entre otras: ketamina, MDMA, poppers, “speed”, además de alcohol o inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafil, vardenafil, tadalafilo, etc.).

A nivel mundial se han realizado numerosos estudios de este patrón sexualizado de drogas, en Estados Unidos (59–61), China (62), Vietnam (63), Malasia (64), Taiwán (65) y Australia (66). Estos estudios destacan un aumento de las prácticas sexuales de riesgo y un mayor riesgo de transmisión de ITS (tres veces más para PVIH). Algunos cuentan con diferentes programas comunitarios de soporte para usuarios de “chemsex” con atención directa para reducir el consumo de drogas y promover la salud (67).

En Europa, la práctica del “chemsex” toma mayor dimensión a partir de la publicación “Chemsex Study”, estudio cualitativo realizado en HSH del sur de Londres (57) (Figura 9).

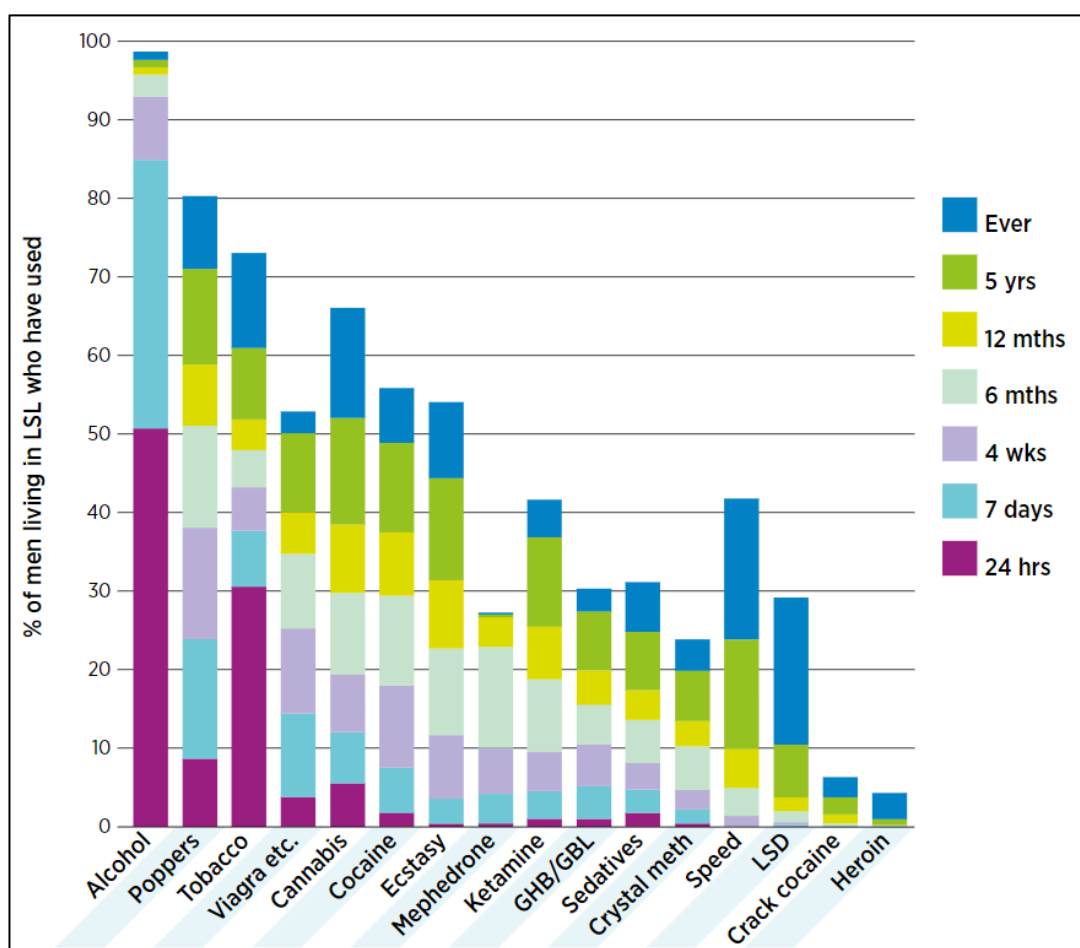


Figura 9. Frecuencia de consumo de drogas en la población de hombres que mantienen sexo con hombres en el sur de Londres.

LSL: London Boroughs of Lambeth, Southwark and Lewisham, yrs: years, mths: months, wks: weeks, hrs: hours.

Fuente: Bourne A et al. The Chemsex Study: drug use in sexual settings among gay and bisexual men in Lambeth, Southwark & Lewisham. London School of Hygiene and Tropical Medicine. March 2014 (57).

Previamente, en el estudio EMIS de 2010 (30), ya se había observado un aumento del consumo de alcohol, drogas recreativas y drogas asociadas a “chemsex” entre las personas encuestadas. Un 6% declaró consumir drogas asociadas al sexo (éxtasis, anfetaminas, cristal de metanfetamina, mefedrona, GHB/GBL, ketamina y cocaína). Su consumo fue más frecuente en países de Europa occidental y suroccidental (Holanda 17%, Reino Unido 13%, España 12%), en hombres jóvenes, entre 25 y 39 años y con un nivel de educación elevado. Al analizar los resultados de las personas encuestadas en España se encontró que había una asociación entre el consumo elevado de drogas y las prácticas sexuales de riesgo en HSH. El uso de la vía inyectada presentaba no solo una mayor prevalencia de conductas sexuales de riesgo, sino también un mayor riesgo infección por el VIH, VHC y otras ITS (33).

Rozinska y col. en su estudio sobre consumo de drogas y práctica de “chemsex” realizado en HSH de 13 ciudades europeas, entre las que se incluía Barcelona, encontraron que un 30% de los encuestados consumió alguna droga en el último año y que un 3,4% se asociaban a “chemsex” (GHB/GBL, ketamina, mefedrona o cristal de metanfetamina). La media de edad de los usuarios de “chemsex” fue de 32 años, y la mayoría (67,2%) tenía estudios universitarios completos (68).

Diversos estudios realizados en Reino Unido coinciden con estas observaciones, y destacan además una prevalencia mayor de prácticas de “chemsex” entre los HSH infectados por VIH (36,69–71). Se ha estimado que un tercio de los HSH sexualmente activos que asisten a clínicas de VIH de Reino Unido y Gales (29,5%), había practicado “chemsex” en el último año, asociándose esta práctica a presentar niveles de carga viral detectable, infección por VHC y diagnóstico de ITS (70).

Resultados similares se han encontrado en estudios realizados en Dublín (72), Amsterdam (73) y Alemania (74).

En España, al igual que en algunos países europeos, hay cada vez más estudios epidemiológicos sobre el “chemsex” y sobre sus consecuencias para la salud. Existe cierto grado de consenso en que su prevalencia es mayor en grandes ciudades, especialmente Madrid y Barcelona, aunque también se ha observado en otras ciudades como Málaga y Valencia, así como en los destinos turísticos homosexuales más populares (49,52,75).

Durante el año 2016, dos organizaciones no gubernamentales (ONGs) españolas, “Imagina Más” y “Apoyo Positivo”, realizaron una encuesta sobre la práctica de “chemsex” entre HSH (75). El estudio con 486 HSH, principalmente de Madrid y Barcelona, tenía como objetivo caracterizar a la población que practicaba “chemsex” en España. Entre las drogas más frecuentemente utilizadas se encontraron poppers, GHB, alcohol, cocaína, éxtasis, mefedrona, metanfetamina, ketamina e inhibidores de la fosfodiesterasa-5. Un 5,6% declaró consumir otras sustancias que no se incluyeron en la encuesta. Además, se observó que la mefedrona se consumía con más frecuencia en Madrid, mientras que la metanfetamina en Barcelona. Entre quienes practicaron “chemsex”, la mayoría tenía estudios superiores, eran de nacionalidad española y se encontraban activos laboralmente. La mediana de edad fue de 35 años. También en 2016, se realizó en la Comunidad de Madrid la primera investigación hospitalaria multicéntrica para evaluar la magnitud del “chemsex” y analizar los factores asociados a esta práctica y a las ITS, en pacientes con infección por el VIH pertenecientes al colectivo HSH (49). Se analizó una muestra de 742 pacientes de 22 hospitales madrileños y se encontró que el 29% de esta población había practicado “chemsex” al menos una vez en el último año. Entre aquellos que lo practicaban, alrededor del 15% refirió haber realizado “slamming”. En este estudio se definió, el uso sexualizado de drogas o “chemsex” como el uso intencional de mefedrona o similares, catinonas, MDMA, metanfetamina, anfetaminas, GHB/GBL, ketamina o cocaína durante las relaciones sexuales. La investigación concluye que el “chemsex” se asoció a mayores prácticas sexuales de riesgo, más ITS y una peor adherencia al TAR (49).

En una revisión de cinco grandes estudios con HSH (30,76–79) realizados a nivel estatal durante un periodo de 10 años, se ha encontrado en todos ellos altas prevalencias de consumo de drogas, tal como se observa en la Figura 10.

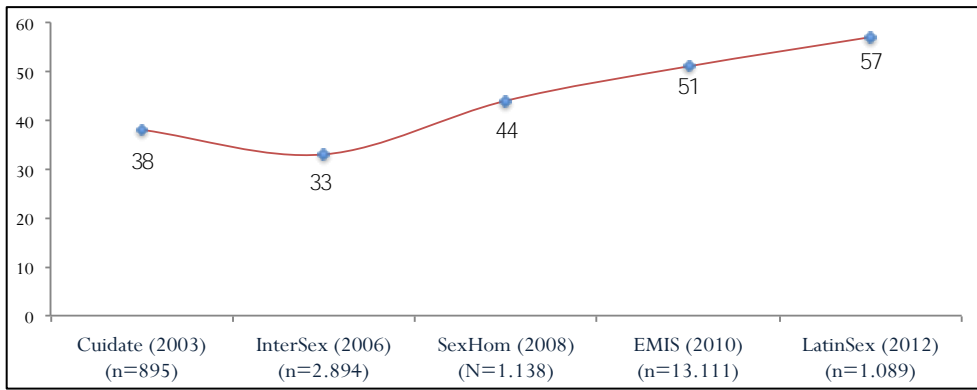


Figura 10. Prevalencia de consumo de drogas (%) entre hombres que mantienen sexo con hombres en cinco grandes estudios españoles.

Fuente: Fernández-Dávila P. et al. "Sesión de sexo, morbo y vicio": una aproximación holística para entender la aparición del fenómeno ChemSex entre hombres gays, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres en España. Revista Multidisciplinar del Sida, ISSN-e2340-3365, Vol. 4, N°. 7, 2016, págs.41-65 (52).

Si en estos mismos estudios observamos el porcentaje de HSH que consumen drogas según el estado serológico respecto a la infección por el VIH (Figura 11) en todos ellos observamos que quienes consumen en mayor proporción son HSH que tienen VIH.

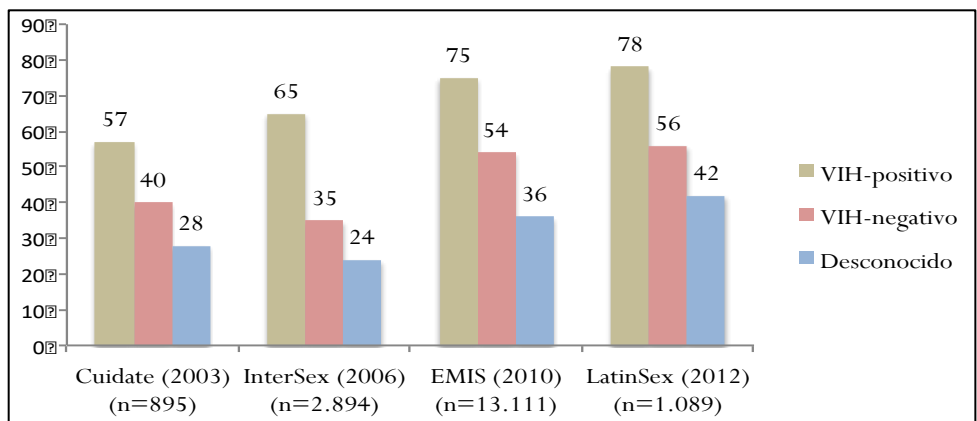


Figura 11. Consumo de drogas en hombres que mantienen sexo con hombres según su estado serológico.

Fuente: Fernández-Dávila P. et al. "Sesión de sexo, morbo y vicio": una aproximación holística para entender la aparición del fenómeno ChemSex entre hombres gays, bisexuales y otros HSH en España. Revista Multidisciplinar del Sida, ISSN-e2340-3365, Vol. 4, N°. 7, 2016, págs.41-65 (52).

5.2. PATRÓN DE USO DE DROGAS TRADICIONALES ASOCIADAS A EXCLUSIÓN SOCIAL

El patrón de consumo de drogas ha experimentado en los últimos años un profundo proceso de transformación, en paralelo a la evolución de las sociedades desarrolladas (Figura 12). Actualmente en España, las drogas se asocian a la cultura del ocio, a diferencia de lo que sucedía

en los años 80, donde el consumo de drogas se vinculaba a marginalidad y delincuencia (58). Las drogas más asociadas a este perfil son la heroína y la cocaína base (30).

La heroína ha sido la droga que más alarma social ha generado en el mundo por los graves problemas sanitarios, sociales, familiares y económicos que ha provocado. Entre estos problemas se encuentran; las muertes por sobredosis asociadas a su consumo, su relación con la transmisión del VIH y de otras enfermedades infecciosas, y su asociación a la provocación de delitos por parte de los que la consumen.

Actualmente, el consumo de heroína en España es inferior al de otras drogas, aunque hace años fue la droga más significativa. El número de personas en tratamiento por dependencia a heroína ha descendido y se ha producido un cambio en la vía de administración predominante, pasando de la inyección a la vía fumada e inhalada. En estos cambios ha tenido un papel muy relevante la aparición del sida y el desarrollo de programas de prevención y de reducción de daños, como los programas de intercambio de jeringuillas y de mantenimiento con metadona, ya desde hace años considerada una alternativa terapéutica eficaz (80).

La incidencia de personas que adquieren el VIH por vía intravenosa ha ido progresivamente disminuyendo hasta representar en 2018 el 3,2 % del total de las vías de transmisión (17). Como consecuencia, los principales problemas sanitarios derivados de su consumo (infección por VIH, mortalidad por intoxicación aguda o sobredosis), se han reducido a lo largo de estos años. No obstante, datos de prevalencia del año 2006 mostraban antecedentes de este patrón de consumo en un 20-40% de PVIH (81). No existen estudios actuales que muestren si estas personas actualmente continúan consumiendo y su patrón de consumo actual.

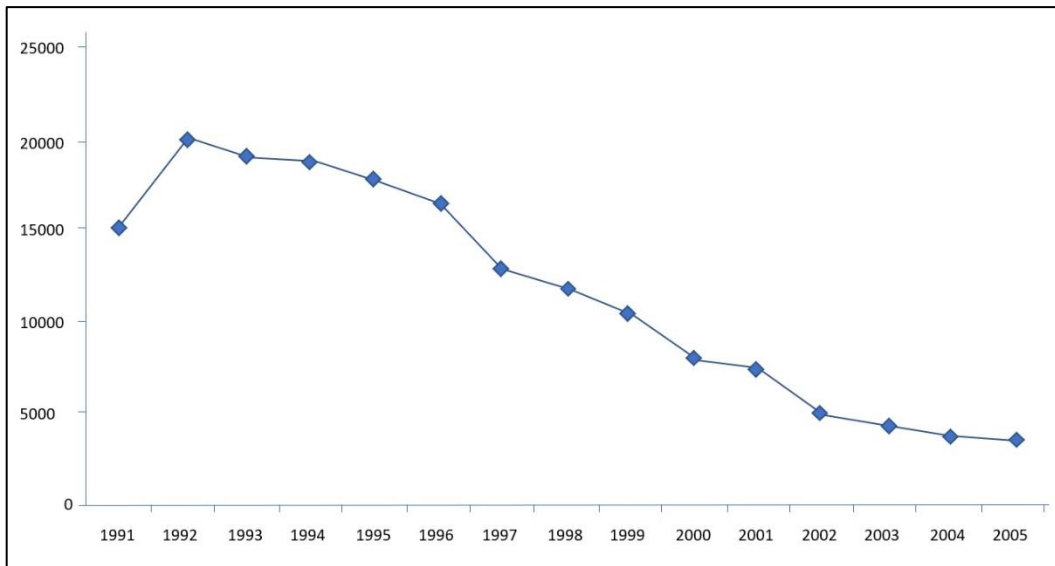


Figura 12. Evolución de la incidencia de consumidores de heroína en España, 1991-2005.

Fuente: Guía sobre drogas. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional de Drogas. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2007 (80).

6. INTERACCIONES ENTRE LOS FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES Y LAS DROGAS ILEGALES

6.1. DEFINICIÓN Y MECANISMOS DE INTERACCIÓN FARMACOLÓGICA

Se habla de interacción farmacológica cuando el efecto de un fármaco se ve modificado o alterado por la acción de otro fármaco y/o droga. En todas las interacciones hay al menos un fármaco objeto cuya acción es modificada por el otro, llamado fármaco precipitante. En algunos casos, ambos fármacos pueden ser objeto y precipitante a la vez (82). En el contexto del consumo de drogas en PVIH en TAR, generalmente el ART se comportaría como fármaco precipitante y la droga como fármaco objeto. En la práctica se observa que son los fármacos los que en la mayor parte de las ocasiones provocan cambios en el metabolismo de las drogas. Como consecuencia, las drogas pueden acumularse o eliminarse más rápido según sea el caso.

Las interacciones se pueden producir por dos mecanismos diferentes, y en base a ello, se clasifican en interacciones de tipo farmacocinético o farmacodinámico, aunque en ocasiones puede ocurrir que en una misma interacción confluyan ambos mecanismos (82).

Las interacciones farmacodinámicas son las que se producen a nivel del mecanismo de acción del fármaco, ya sea actuando a nivel de los receptores farmacológicos (impidiendo o alterando la unión fármaco-diana) o alterando los efectos farmacológicos propiamente dichos. Sobre la

actuación a través de los receptores farmacológicos se pueden producir fenómenos de sinergia, potenciación, agonismo parcial, antagonismo, hipersensibilización o desensibilización de los receptores (82). Algunas interacciones farmacodinámicas en los ART (modificación del efecto, sin cambio en las concentraciones) tienen significación clínica.

Las interacciones farmacocinéticas son las que afectan a uno o varios de los procesos de absorción, distribución, metabolismo o eliminación que siguen los fármacos en el organismo (82).

El proceso de metabolismo y excreción es el responsable de la eliminación del medicamento y/o droga del organismo. El objetivo del metabolismo es transformar las sustancias que ya no son necesarias para el organismo o que son tóxicas, en metabolitos menos activos y más hidrosolubles, para facilitar su eliminación. El metabolismo enzimático es el protagonista de las interacciones farmacocinéticas de los ART, y dentro de éstas, las que se producen por alteraciones del metabolismo hepático, principalmente a través del citocromo P-450. El citocromo P-450 es un sistema enzimático que se encuentra fundamentalmente en el hígado y la mucosa intestinal y está formado por varias familias y subfamilias de enzimas, de las cuales, las isoenzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4 son las responsables del metabolismo de la mayoría de los fármacos a través de procesos de oxidación, reducción e hidrólisis (83). El CYP3A4 es el más predominante, representa el 30-40% de todos los enzimas y es responsable del 30% de la actividad a nivel del hígado y del 70% en el intestino delgado. Es responsable del 50% de los procesos oxidativos hepáticos (82).

Las interacciones metabólicas en el citocromo P-450 se producen por inducción o inhibición de las isoenzimas hepáticas.

La inducción enzimática es un proceso lento que requiere días o semanas en producirse. Los fármacos inductores disminuyen la concentración de los sustratos, lo que puede provocar fracaso terapéutico y aparición de resistencias (82). NVP y EFV son los principales inductores enzimáticos. La inhibición enzimática se genera de manera inmediata (pocas horas) y produce un aumento de la concentración de los sustratos sobre los que actúa, con riesgo de aparición de toxicidades. El grado de inhibición enzimática depende de la concentración del fármaco (82). Es necesario tener en cuenta que el uso de drogas ilegales como el éxtasis, asociados a inhibidores enzimáticos puede tener consecuencias graves para el paciente (se han descrito casos de muerte asociados a RTV). Los principales inhibidores enzimáticos son: IP (RTV ± LPV

>> indinavir (INV) = nelfinavir (NFV) = amprenavir (APV) = ATV >> saquinavir (SQV)), EFV, aunque principalmente es un inductor, también ha mostrado un efecto inhibitorio in vitro sobre algunas isoenzimas del citocromo P450 (83). En la actualidad, la inhibición enzimática que producen algunos fármacos (RTV, COBI) se utiliza para potenciar la farmacocinética de otros ART que son sustratos del citocromo P-450. De esta manera se consiguen pautas más asequibles para el paciente, con mejores niveles de adherencia y se omiten las restricciones dietéticas (RTV y COBI, son llamados potenciadores por esta razón).

También pueden producirse interacciones en el proceso de glucuronidación hepática (83). Cuando el fármaco se ha oxidado interviene el complejo enzimático de las uridindifosfato-glucuroniltransferasas (UDPGT). Paradójicamente, algunos inhibidores de citocromo P450 son inductores de la glucuronidación y viceversa. Así, por ejemplo, RTV y, en menor medida, NFV, inhiben varias subfamilias del citocromo P450 y son inductores de las UDPGT. ATV inhibe la UDPGT1A1 (82).

También se producen interacciones por interferencia con la actividad de la glicoproteína-P (P-gp). Ésta es una glicoproteína ampliamente expresada en el epitelio intestinal que expulsa gran cantidad de sustancias al exterior. Se trata de un importante mecanismo de defensa ante sustancias xenobióticas.

6.2. PRINCIPALES INTERACCIONES EN FUNCIÓN DE LA FAMILIA DE FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES

6.2.1. INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEÓS(T)IDOS

Tienen pocas interacciones metabólicas. ZDV sufre glucuronidación hepática. Presenta principalmente interacciones farmacodinámicas. 3TC, FTC, d4T, ddI y TDF se eliminan mayoritariamente por vía renal, por lo que son poco susceptibles de presentar interacciones metabólicas a nivel del citocromo P450 (83). TAF es transportado por la P-gp, por lo que cabe esperar que fármacos inductores o inhibidores afecten a la concentración de este ART.

6.2.2. INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS

NVP se comporta como inductor y sustrato del CYP3A y del CYP2B6. EFV es un inductor y sustrato del CYP3A4, aunque “in vitro” se comporta también como inhibidor de algunas isoenzimas como el CYP2B. ETR es un inductor débil de CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19. Sufre glucuronidación por UDPGT. RPV es un sustrato de CYP3A4 (83). DOR se metaboliza

de manera principal por CYP3A4, por lo que no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que sean potentes inductores de esta enzima, porque podría producirse una importante disminución de su concentración y pérdida de eficacia de este fármaco.

6.2.3. INHIBIDORES DE LA PROTEASA

RTV se comporta como inhibidor de las siguientes isoenzimas: CYP3A4 y CYP2C9 e inductor del CYP1A2, 2B6, 2C9/19, 3A4 y de la glucuronidación. Es un fármaco autoinductor. NFV es inhibidor del CYP3A4 y, aunque de forma más débil, de los CYP2C19, 2D6 y 1A2, y actúa como inductor del CYP2B6 y de la glucuronidación. INV es un inhibidor del CYP3A4. SQV es un inhibidor del CYP3A4. FPV, profármaco de APV, es un inhibidor del CYP3A4 y, en menor proporción, del CYP2C19. Es probable que presente efecto inductor sobre el CYP3A4. LPV/RTV inhibe el CYP3A4 “in vitro” y, en menor proporción, el CYP2D6. “In vivo” es autoinductor e induce la glucuronidación de los CYP2C9/19. ATV es inhibidor del CYP3A4 y de la UDPGT1A1, que también es la enzima encargada de la glucuronidación de la bilirrubina y es por ello, que con este fármaco es habitual el aumento de bilirrubina total (especialmente la no conjugada). TPV se diferencia del resto de IP en que es predominantemente un inductor enzimático. Sin embargo, cuando se utiliza en combinación con RTV predomina el efecto inhibidor enzimático de RTV. No obstante, se recomienda mucha precaución a la hora de valorar posibles interacciones, ya que, recientemente se han observado reducciones importantes en los niveles plasmáticos de diferentes IP/p con RTV al añadir TPV. DRV es metabolizado principalmente a través de CYP3A4. Inhibe CYP3A4 y CYP2D6. Actúa como inductor de CYP2C9 y de CYP2C19 (83).

6.2.4. INHIBIDORES DE LA INTEGRASA

RAL se metaboliza principalmente por glucuronidación a través de UGT1A1. Los inductores de esta enzima van a producir disminución de su concentración. No tiene efecto inhibidor ni inductor del citocromo P450. Presentan un escaso riesgo de interacciones. DTG se metaboliza principalmente por glucuronidación a través de UGT1A1 o sustrato CYP3A4. Inductores de esta enzima producen disminución de su concentración. EVG es sustrato de CYP3A4. Inductores de esta enzima producen disminución de su concentración. Se encuentra coformulado con COBI, potente inhibidor de CYP3A4, generando interacciones frente a fármacos o drogas que actúen sobre esta isoenzima (83).

6.2.5. INHIBIDORES DE LA ENTRADA

MVC es sustrato del CYP3A4, requiere ajuste de dosis cuando se coadministra con otros fármacos inductores o inhibidores de esta enzima. Es sustrato de la P-gp (83).

Tabla 7. Fármacos antirretrovirales que actúan como sustratos, inductores e inhibidores de los isoenzimas.

Enzimas	Sustrato	Inductor	Inhibidor
CYP3A4	Amprenavir Atazanavir Cobicistat Darunavir Indinavir Lopinavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Tipranavir Efavirenz Nevirapina Etravirina Rilpivirina Maraviroc	Amprenavir Ritonavir Tipranavir Efavirenz Nevirapina Etravirina	Amprenavir Atazanavir Cobicistat Darunavir Indinavir Nelfinavir Lopinavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Tipranavir ³ Efavirenz
CYP2B6	Nevirapina Efavirenz	Nevirapina ²	Efavirenz Nelfinavir Ritonavir
CYP1A2		Ritonavir	Tipranavir
CYP2C9/C19	Nelfinavir Etravirina	Lopinavir Ritonavir Darunavir ¹	Ritonavir Tipranavir Efavirenz Etravirina Elvitegravir (C9)
CYP2C8		Ritonavir	Atazanavir
CYP2D6	Nelfinavir Ritonavir Cobicistat		Ritonavir Cobicistat Tipranavir Darunavir ¹ Maraviroc ⁴

NOTA: Los ITIAN se eliminan principalmente por vía renal, por lo que son poco susceptibles de presentar interacciones metabólicas a nivel citocromo P450. ¹Asociado a ritonavir. ²Potencialmente. ³Efecto neto cuando se administra con ritonavir. ⁴A dosis altas.

Fuente: Girona L. et al. Introducción a las interacciones farmacológicas. 1º edición. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (82).

6.3. PRINCIPALES INTERACCIONES EN FUNCIÓN DE LAS DROGAS ILEGALES

6.3.1. CANNABIS

Cannabis presenta un riesgo de interacción bajo con otras drogas (34,84,85). Un estudio realizado con 67 PVIH encontró que un 50% de los pacientes fumadores de cannabis en tratamiento con ATV tenían niveles infraterapéuticos (86).

6.3.2. POPPERS

Tienen un riesgo de interacción con ART muy bajo. Estas sustancias se metabolizan en el hígado por hidrólisis originando metabolitos hidrosolubles que se eliminan a través de la orina (34,84,87).

6.3.3. COCAÍNA

El riesgo de interacción entre los ART y la cocaína es moderado-bajo (34,69,84,87). El 90% de la cocaína se metaboliza por esterasas en la sangre, y una proporción baja lo hace por el CYP3A4 en el hígado. Inductores CYP3A4 (EFV, ETR, NVP) pueden potenciar la vía hepática que da lugar a la producción de norcocaína, que resulta potencialmente hepatotóxica. Esta interacción se ha examinado en grandes consumidores de cocaína y parece que no presenta significación clínica (34). Inhibidores CYP3A4 (RTV, COBI) no presentan impacto clínico a este nivel (34). Cabe destacar que se puede producir una interacción farmacodinámica con fármacos que, como la cocaína, pueden prolongar el intervalo QT del corazón. Estos fármacos son ATV, LPV, SQV y RPV. Aunque se recomienda precaución ante el consumo de cocaína con estos ART la calidad de la evidencia es baja (85).

6.3.4. MDMA

El riesgo de interacción entre MDMA y los fármacos ART es moderada (34,69,84,85). Se metaboliza por el CYP2D6. La inhibición de esta isoenzima por RTV o COBI puede provocar aumento de la concentración de MDMA, con riesgo de intoxicación. Con dosis elevadas de RTV, (actualmente ya no se utilizan), la concentración de MDMA podía ascender hasta 5-10 veces más. Es importante que la persona conozca los síntomas de intoxicación de MDMA para poder detectarla a tiempo. Finalmente, hay que destacar que la MDMA produce deshidratación y su consumo podría aumentar el riesgo de litiasis en el caso de pacientes que toman INV (34).

6.3.5. METANFETAMINAS

El riesgo de interacción entre metanfetaminas y los fármacos ART es moderada (34,69,84,85). Se metaboliza por el CYP2D6. Es importante igualmente conocer los síntomas de la intoxicación para manejarla de manera correcta y a tiempo.

6.3.6. MEFEDRONA

El riesgo de interacción entre mefedrona y los fármacos ART es moderada (34,69,84,85). Se metaboliza por el CYP2D6.

6.3.7. GHB

GHB y sus precursores (GBL y 1,4-butanediol) se metabolizan a través de deshidrogenasas, sin implicación de la vía CYP, sin embargo se han publicado casos de pacientes con intoxicaciones graves de GHB con fármacos inhibidores tipo RTV o COBI. Por ello, el riesgo de interacción entre GHB y los ART se considera alto (34,69,84,85).

6.3.8. KETAMINA

El riesgo de interacción entre ketamina y los fármacos ART es alta (34,69,84,85). Se metaboliza por el CYP3A4. Los ART que se comportan como inhibidores potentes de esta isoenzima (RTV, COBI) aumentan la concentración de ketamina con peligro de producirse intoxicación (34). Los fármacos inductores (EFV, NVP, ETR) producirán una eliminación más rápida de ketamina. En este caso, el verdadero problema reside en que el usuario habitual de ketamina, que toma dosis altas como consecuencia de la tolerancia ocasionada por una eliminación más rápida de la droga, si de repente se le cambia el TAR podría producirse una intoxicación (toma de dosis altas sin inducción) (34).

6.4. PREVALENCIA DE INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES Y DROGAS ILEGALES EN PERSONAS CON VIH

La propia idiosincrasia de los fármacos ART (muchos de ellos inductores o inhibidores enzimáticos del metabolismo, principalmente a través del isoenzima CYP3A4 (88–90)) y el consumo de drogas ilegales de forma concomitante con el TAR, hace que las interacciones entre ART-droga (IDD) puedan ser frecuentes en este tipo de pacientes. Así, mientras que la prevalencia de las interacciones asociadas al uso de medicación concomitante a la terapia ART para el tratamiento de comorbilidades derivadas de la cronicidad de la infección está bien descrita, situándose entre el 34,9% y el 89,2% según los estudios publicados (91-95), todavía son escasos los datos acerca de las interacciones entre los fármacos ART y las drogas de uso ilegal (69,96–98), especialmente en cuanto a datos de prevalencia se refiere.

La relevancia de estas IDD se justifica porque pueden producir aumento de la toxicidad, especialmente de las drogas consumidas, o disminución de la eficacia de los fármacos implicados, que puede conllevar al fracaso del tratamiento y la pérdida de opciones terapéuticas para los pacientes (97,99,100). Asimismo, la inducción del metabolismo de las drogas puede producir la pérdida del efecto deseado, y esto puede iniciar una cadena de retroalimentación, en la cual las personas combinan más sustancias o incrementan las dosis de las drogas

consumidas o incluso utilizan la vía parenteral para evitar el metabolismo de primer paso asociado a la vía oral, y así producir el efecto deseado, con riesgos de toxicidad aún mayores y más impredecibles (69,97).

Algunos estudios publicados han reportado interacciones graves e incluso letales entre las drogas recreativas y la terapia ART (69,97,98,101–103).

Un aspecto importante que considerar es que no todos los ART o drogas se caracterizan por un alto potencial de IDD. Las familias de ARV como los IP, ITINN o EVG/COBI (co-formulado junto con TDF o TAF/FTC) perteneciente a la familia de los II, pueden inducir o inhibir el metabolismo de las drogas asociadas (69). Por el contrario, los ITIAN, la RPV, II, como RAL y DTG, y MVC se caracterizan por un bajo potencial de IDD y se consideran fármacos más seguros durante la administración conjunta con drogas ilegales (69,89).

En cuanto a las drogas, el cannabis, los opioides y los nitratos parece que presentan un bajo potencial de IDD con los fármacos ART (69).

Una limitación importante en esta cuestión es que los resultados procedentes de los estudios publicados acerca de las IDD se basan en los mecanismos metabólicos o en casos graves individuales publicados, ya que no existen ensayos clínicos de pacientes que tomen ART y drogas ilegales.

Los datos de prevalencia de IDD publicados revelan una alta proporción en PVIH en TAR.

Garin et al. en España reportó un 50% de prevalencia de IDD en un estudio con 208 PVIH que consumían drogas recreativas (51). Otro estudio realizado en el sur de Taiwán con 384 PVIH usuarios de drogas recreativas reportó una prevalencia del 33% (104).

7. IMPLICACIONES DEL CONSUMO DE DROGAS ILÍCITAS EN VARIABLES RELACIONADAS CON LA SALUD

En cuanto al impacto clínico del consumo de drogas ilegales, parece que el patrón asociado a PID presenta una evidencia clara de malos resultados en salud (105–108). Sin embargo, el interés por las drogas recreativas es relativamente reciente y más desconocido en el campo del VIH. Los estudios realizados han focalizado el interés sobre todo en el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas, principalmente ITS, ocasionadas por una mayor prevalencia de conductas de riesgo asociadas al consumo (39,50,51,58,70,78,109–112).

7.1. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Haynes definió el término cumplimiento como “el grado en el que un paciente sigue las recomendaciones del prescriptor” (113).

La OMS la definió en un informe publicado en 2003 como “el grado en el que la conducta de una persona, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario” (114).

La diferencia entre ambas definiciones radica en que la primera se basa en una conducta pasiva por parte del paciente (obedece las indicaciones del profesional sanitario) y en la segunda, el paciente participa activamente en su tratamiento (colaboración paciente-profesional sanitario).

La adherencia es un comportamiento que puede variar a lo largo del tiempo, no es un concepto estático. Se compone de iniciación, implementación y discontinuación (115).

La iniciación comienza en el momento en el que el paciente toma la primera dosis del tratamiento prescrito. Si el paciente no llega a comenzar el tratamiento se trata de una no-adherencia primaria (116). La implementación es el periodo de tiempo en el que el paciente toma el tratamiento, desde el inicio hasta la última dosis. Cuando el paciente no toma el tratamiento en la fase de implementación hablamos de no-adherencia secundaria (116).

Entre los predictores más robustos de no adherencia en PVIH destaca el uso de drogas ilegales. La relación entre el consumo de drogas recreativas y la falta de adherencia es compleja e incluye mecanismos intencionales y no intencionales. La falta de adherencia también se puede clasificar según si es de origen involuntario o intencionado.

La no-adherencia involuntaria o no-intencionada es aquella en la que el paciente no sigue el tratamiento prescrito sin la intención de dejar de tomarlo (proceso inconsciente). Se debe a olvidos, falta de comprensión en las instrucciones del tratamiento, problemas físicos, psíquicos, etc. (117,118). Ocurre debido a cuatro causas (34):

1. Déficit cognitivo temporal.
2. Alteración del patrón del sueño.
3. Imposibilidad de ingerir a causa de problemas en la masticación y deglución.
4. Necesidad de tomar ciertos medicamentos con comida o por alteración en los horarios de las tomas.
5. Fallo de los soportes de apoyo a la adherencia que algunos pacientes necesitan para realizar las tomas de medicación.

Los efectos del consumo de sustancias en PVIH en TAR implican sobre todo la aparición de intoxicaciones (119). Según un estudio realizado en Estados Unidos con 530 PVIH (120), el 8% de los pacientes declararon olvidar tomar su ART cuando presentaban intoxicaciones debidas al consumo de drogas.

Cuando el paciente decide omitir alguna dosis o dejar definitivamente el tratamiento de forma activa se conoce como no-adherencia intencionada (117,118).

En el caso del consumo de drogas en PVIH, se produce cuando las personas dejan de tomar su medicación ART porque creen que la combinación droga ilegal-ART podría resultar perjudicial. Esto se conoce como creencias de toxicidad por interacción. Este efecto está claramente descrito en el caso del alcohol, así una de cada cuatro PVIH que consumen alcohol, no toman su medicación ART cuando beben para evitar mezclarlos (121). La existencia de creencias de toxicidad y su repercusión en la no-adherencia intencionada en el caso del alcohol, se ha estudiado ampliamente, sin embargo, existen pocos estudios que ahonden estos aspectos en el consumo de drogas ilegales.

Un estudio en PVIH en prisión en Estados Unidos (122) encontró que el 77 % de los pacientes creían que era perjudicial tomar ART con heroína y, el 67% de los pacientes que consumían drogas ilegales no tomaban el ART si planeaban tomar drogas.

En un estudio realizado en Atlanta con 530 PVIH que tomaban drogas (120), el 35% reportó no-adherencia intencional cuando consumían drogas y, éstos presentaban peores resultados en

los porcentajes de adherencia comparados con los pacientes que no presentaban comportamientos de no-adherencia intencionada. El 32% de estos pacientes presentaban cargas virales detectables, frente al 22% en pacientes que no presentaban no-adherencia intencionada.

Así, los resultados de los estudios apuntan a que los consumidores de drogas presentan creencias de toxicidad por interacción y dejan de tomar su medicación ART cuando toman drogas. Esto se traduce en peores resultados de adherencia que repercute en el fallo de la terapia ART y la aparición de cargas virales detectables.

No existen estudios en España que estudien estas cuestiones.

7.1.1. NIVELES ÓPTIMOS DE ADHERENCIA

La adherencia se puede expresar de forma cualitativa (adherente/no adherente) o cuantitativa (porcentaje de dosis tomadas de la medicación durante un periodo de tiempo determinado). El porcentaje de adherencia oscila entre 0% a $\geq 100\%$ (debido a que se toman más dosis de las prescritas o bien porque recogen antes de tiempo la medicación, cuando la medición se extrae de los registros de dispensación en farmacia) (123).

Es importante señalar, que la evidencia científica actual muestra que se necesitan niveles menos exigentes de adherencia para sostener supresión viral (80-90%) (124) que los puntos de corte utilizados en la mayoría de los estudios realizados (90-95%) y, la mayoría de los pacientes en la actualidad presentan regímenes de ART simplificados (una pastilla/día), los cuales, se han relacionado con altas tasas de adherencia en PVIH que usan drogas (125). Estos factores podrían modular el impacto final de la adherencia en los resultados de salud.

7.1.2. MÉTODOS DE MEDICIÓN DE LA ADHERENCIA

Existen métodos directos e indirectos para medir la adherencia. Se recomienda la utilización de varios métodos de medición (126).

Los métodos directos engloban la determinación de la concentración del fármaco en la sangre u orina (técnica muy costosa de realizar), o bien el tratamiento directamente observado que corresponde al acto de dar la medicación observando de forma física que el paciente se lo ha tomado (se debe comprobar que la medicación no se encuentra en la boca, que lo ha ingerido).

Existen varios métodos indirectos, el que más se utiliza es la entrevista clínica o cuestionario validado. Normalmente los cuestionarios se validan según el tipo de paciente al que va dirigido,

su patología, etc. La información proporcionada por cada cuestionario puede ser diferente; cuando hablamos de medición de adherencia, existen cuestionarios que estudian el comportamiento del paciente ante la toma de su tratamiento, otros que estudian aquellos factores que determinan una óptima adherencia terapéutica, o incluso aquellos que estudian el conocimiento y/o creencias que se asocian con la adherencia (127). Por ello, es muy importante hacer una adecuada selección del cuestionario que mejor se adapte al objetivo que se quiere estudiar y el tipo de paciente al que va dirigido (127).

Otros métodos indirectos serían el recuento de medicación, manual o mediante el uso de dispositivos electrónicos, o el análisis de las dispensaciones realizadas por los servicios de farmacia.

La ventaja de los métodos directos es que son objetivos, pero presentan como inconvenientes que suelen ser caros, son dicotómicos en su respuesta y no ahondan en las posibles causas de la falta de adherencia, y difícilmente son aplicables a la práctica clínica. Estos inconvenientes son resueltos por los métodos indirectos, los cuales son sencillos, aplicables en la práctica clínica y económicos (126).

7.1.3. REPERCUSIÓN DEL USO DE DROGAS ILEGALES EN LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

La adherencia al TAR es primordial para controlar la infección por VIH, y está asociada con resultados clínicos positivos (128,129).

La mayor parte de los estudios que han evaluado el consumo de drogas y la adherencia al tratamiento han sido en un contexto amplio de consumo, que incluye el “chemsex” pero también otros patrones de uso, por lo que no cuentan con resultados específicos según los patrones de consumo. En la mayor parte de los estudios recientes sobre el tema se ha observado una menor adherencia en el grupo de personas que toman drogas respecto a los que no las toman (36,43,51,120,130-133) (Tabla 8).

A pesar de relacionarse con una menor adherencia, la relevancia clínica del consumo de drogas es incierta a este nivel. El perfil farmacocinético de los ART actuales podrían modular el impacto final del problema de la adherencia. El uso de drogas en el fenómeno del “chemsex” se produce con una frecuencia esporádica o una periodicidad baja (quincenal o mensual). Por ello, se podría esperar que el impacto real sobre la adherencia no sea elevado (34). En este sentido, algunos estudios afirman que el consumo de drogas recreativas en PVIH no impacta

de manera negativa en la carga viral (134,135) y destacan que el aspecto más influyente en cuanto al impacto en la salud no es específicamente el uso de drogas en sí mismo sino como afecta dicho consumo al estilo de vida, es decir, del grado de dependencia de consumo de drogas. En esta línea, tanto los resultados del estudio ASTRA en Londres como otro estudio en Barcelona muestran que la carga viral de la mayor parte de usuarios de drogas recreativas es indetectable (36,51). El impacto más importante se prevé en aquellos pacientes con consumos muy intensivos, que podría llevar a la pérdida frecuente de tomas comprometiendo la eficacia del TAR.

Tabla 8. Drogas de uso recreativo e impacto en la adherencia al tratamiento antirretroviral según varios estudios.

Autor	Año	País	Tamaño muestral	Droga	Resultado
Daskalopoulou M, et al (36)	2014	UK	1904	varias	↓adherencia
Peretti-Watel P, et al (43)	2006	Francia	2484	varias	↓adherencia (alcohol + policonsumo)
Garin N, et al (51)	2017	España	208	varias	↓adherencia
Kalichamn SC, et al (120)	2015	USA	530	varias	35% no toma intencionada
Stuart D, et al (130)	2015	UK	874	varias	30% baja adherencia
Parsons JT, et al (131)	2013	USA	210	Metanfetamina	↓adherencia mismo día ↓adherencia límite 90% No diferencias globales
Márquez C, et al (132)	2009	USA	653	Metanfetamina	↓adherencia

Fuente: Garín et al. Impacto clínico del chemsex en las personas con VIH. Monográfico 2017. Vol. 5. Núm. 11. Julio 2017 (34).

La adherencia al TAR se encuentra estrechamente vinculada con la supresión viral y la recuperación del sistema inmunitario, y por tanto, se considera un claro índice predictor del éxito del ART y de supervivencia (135). El fracaso terapéutico conlleva consecuencias en la eficiencia de los sistemas sanitarios, cambios a terapias más costosas e intensificaciones de tratamiento para conseguir la eficacia esperada, lo que también puede comprometer la seguridad de la terapia ART (136).

La relevancia clínica del impacto de la adherencia en la salud en PVIH que consumen drogas recreativas continúa incierta. Existen estudios que muestran que el uso de drogas recreativas puede repercutir negativamente en la adherencia al TAR (36,51,131,137). No obstante, los resultados han sido variables y controvertidos (26,43,58,133,138–141).

7.2. CALIDAD DE VIDA Y SALUD PSICOLÓGICA

La expansión de la terapia ART ha supuesto una mejora en la situación inmunológica de las PVIH, lo cual ha generado grandes descensos de la morbimortalidad y ha mejorado la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de las PVIH, conocida como objetivo “cuarto 90” (142).

La OMS en 1997, define la calidad de vida global como: *“La percepción de un individuo de su posición en la vida, en el contexto cultural y el sistema de valores en que vive, con relación a sus metas, objetivos, expectativas, valores y preocupaciones”*.

La CVRS se refiere al impacto de la enfermedad y el tratamiento en el funcionamiento diario de la persona; en el bienestar físico, emocional y social percibido después del diagnóstico y del tratamiento. Es la capacidad que tiene una persona para llevar a cabo una vida que le resulte satisfactoria. La CVRS es subjetiva y multidimensional (dimensión física, psicológica, social), incluye sentimientos positivos y negativos y es dinámica en el tiempo (143).

Se mide a través de cuestionarios estandarizados que son cumplimentados por el propio paciente o por el personal sanitario (143). Existen varias escalas de medición de la CVRS, en función de la dimensión que se quiera estudiar, del paciente al que va dirigido, algunas son más genéricas y otras son más específicas. Muchas de ellas han sido validadas en varios idiomas. Las escalas específicas de VIH más utilizadas son WHO Quality of Life-HIV (WHOQOL-HIV) de la Organización Mundial de la Salud y Medical Outcomes Study-HIV (MOS-HIV). Estos cuestionarios estudian diferentes dimensiones, entre las que se incluyen aspectos como la salud física, psicológica, relaciones sociales y el medio ambiente (143). El WHOQOL BREF es la escala que aporta mayor solidez metodológica y se centra en el grado de satisfacción que la personas tienen frente a diversas situaciones de su cotidianidad.

Son muchos los estudios que han evaluado la CVRS en PVIH y sus determinantes, así se describe menor puntuación de CVRS asociado a menor nivel de escolaridad, depresión/ansiedad, falta de soporte económico/social, presencia de síntomas, estigmatización, comorbilidades, menor accesibilidad al sistema sanitario y consumo de drogas y alcohol (144).

La mayoría de los estudios realizados se han focalizado en PID (principalmente heroína), se ha estudiado poco el uso de drogas recreativas, pero parece que se ve más afectada la salud mental que la física. El uso de drogas recreativas tiene repercusiones en la salud mental, si bien es difícil

establecer causalidad o direccionalidad en el impacto porque concurren de manera muy frecuente (145). Se ha investigado el impacto negativo del uso de opioides y estimulantes (incluyendo metanfetamina) en la dimensión de salud mental de la calidad de vida (146) y se ha hallado que el uso de estas drogas se asocia con un incremento de la ansiedad, depresión y psicosis (147). Además, la ansiedad y la depresión son particularmente prevalentes en HSH y existe una fuerte asociación con el uso de drogas (148). Ambas se asocian a prácticas sexuales de riesgo, mayor riesgo de transmisión de VIH y utilización más frecuente de servicios médicos (atención primaria y especializada) (149–151). No obstante, también existen autores que han encontrado que las personas que usan drogas recreativas en general presentan un buen ajuste a su entorno social, familiar y laboral, lo que aparentemente se percibe como una falta de consecuencias negativas derivadas del consumo (58).

7.3. ECONOMÍA DE LA SALUD

En Europa, el consumo de drogas ilegales es una de las causas más importantes de muerte en los jóvenes (bien sea por la enfermedad del sida o por una reacción aguda al consumo o intoxicación). Entre 7.000 y 9.000 personas murieron por esta causa entre 1995-2005, con tendencias que varían según el país (152). El alcohol y las drogas ilegales afectan al sistema cognitivo y a la capacidad de procesamiento de la información, reducen el autocontrol, y la capacidad de reconocimiento de señales que nos avisan frente a situaciones que pueden ser peligrosas, provocan alteraciones del sueño, depresión, ansiedad, problemas psicológicos y psiquiátricos (153-155).

En España se desconoce el impacto de las drogas recreativas en la salud. Un estudio realizado en un hospital español en el año 2001 reveló que el 4% de las urgencias médicas se relacionaba con el consumo de cocaína. Ésta era la segunda droga implicada en las urgencias médicas después del alcohol (156).

Otros estudios realizados en urgencias médicas destacaron el policonsumo entre el uso recreativo de las drogas, siendo las más asociadas en este contexto la GHB y MDMA (157-159).

El consumo de drogas ilegales impacta en los servicios de urgencias según un informe científico realizado por el Ministerio de sanidad y Consumo (160). La percepción de los profesionales es que atienden a usuarios muy jóvenes, las visitas se producen mayoritariamente los fines de semana y por la noche. Además de los problemas agudos como las intoxicaciones plantean otros

riesgos asociados: accidentes de tráfico, agresiones, violencia doméstica, etc. Alcohol, cocaína, cannabis y GHB son las drogas más mencionadas en los episodios de urgencias. Algunas son sustancias clásicas y muy conocidas en el ámbito clínico, otras sin embargo son nuevas y ofrecen más problemas en cuanto a su detección y tratamiento.

Según un metaanálisis publicado (161) la tasa combinada de los estudios que analizó fue de 151 visitas a urgencias por cada 100 personas y año (IC_{95%} 114-201) en la población general que consume drogas. Entre los predictores de riesgo de utilización de servicios de urgencia hospitalaria en pacientes usuarios de drogas ilegales se incluye a pacientes con diagnóstico de VIH, con problemas de salud mental y el policonsumo, entre otros (105,150,162–167).

El uso de drogas recreativas puede también tener consecuencias en la economía de la salud. Así, algunos autores también afirman que ésta puede deteriorarse por un aumento de hospitalizaciones y visitas a los centros ambulatorios y de urgencias (151,161), aumentos de dosis o cambios en la prescripción o aumento o realización de pruebas diagnósticas más invasivas (168). Hasta donde llega nuestro conocimiento no existen estudios en España que hayan examinado esta cuestión en PVIH.

JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Casi 40 años después de la notificación de los primeros casos, el VIH continúa siendo una emergencia a nivel mundial, constituyendo uno de los retos más importantes en el último siglo, por su alcance de proporciones endémicas, con 38 millones de personas infectadas en el año 2019, según los datos de la OMS y ONUSIDA.

Los avances en el conocimiento de la infección, así como la aparición de nuevas terapias de alta eficacia, han revolucionado la historia natural de la infección, considerándose hoy en día una enfermedad crónica con tasas de mortalidad similares a la población general en los países más desarrollados, donde existe una alta accesibilidad a estos tratamientos (169–172).

A pesar del éxito del TARGA, se han descrito desafíos que pueden provocar el fracaso de la terapia, entre los que se encuentra el consumo de drogas de uso recreativo. Se trata de un problema emergente que presenta una importante prevalencia y unas potenciales implicaciones entre las PVIH. En España y Europa se han publicado datos sobre el consumo de drogas recreativas en PVIH, con cifras superiores a las observadas en la población general (26,36,49,173). Estos estudios hacen especial énfasis en el “policonsumo” (uso de más de una droga al mismo tiempo o en un periodo de tiempo), fenómeno particularmente predominante en HSH con VIH (174,175).

El consumo de drogas y la infección por VIH han estado claramente asociados desde el inicio de la pandemia. El patrón de consumo de drogas ilícitas en España ha ido cambiando a lo largo del tiempo. Las PID constituyeron inicialmente el grupo de población más afectado por el VIH. Este perfil de la década de los 80 y 90 presentaba un estereotipo de marginalidad social y un bajo grado de vinculación con el sistema sanitario (58). La prevalencia de este perfil ha disminuido de forma progresiva en parte gracias a la aplicación de políticas específicas de reducción de daños (176), y en parte debido a un cambio importante en el patrón de consumo; tanto en el tipo de sustancias consumidas, como los escenarios en los que se produce el consumo, los perfiles de los consumidores y los efectos o el impacto que tiene dicho consumo sobre las personas y la sociedad en su conjunto (58,177). Se habla ahora de un perfil de uso recreativo o lúdico de drogas, que presenta un ajuste a su entorno socio-familiar y laboral lo que aparentemente se percibe como una falta de consecuencias negativas derivadas del consumo (58).

En cuanto al impacto clínico del consumo de drogas ilícitas, parece que el patrón asociado al uso de drogas endovenosas presenta una evidencia clara de malos resultados en salud (105–108). Así se ha relacionado con una mayor prevalencia de conductas de riesgo (178), peor vinculación a la atención sanitaria (161,177), interacciones peligrosas (97,179), peor adherencia al TAR (180,181) y peor pronóstico de la infección por VIH (181). Sin embargo, el interés por las drogas recreativas es relativamente reciente y más desconocido en el campo del VIH. Los estudios realizados se han focalizado sobre todo en el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas, principalmente ITS, ocasionadas por una mayor prevalencia de conductas de riesgo asociadas al consumo (39,50,58,70,78,109–112). Existen estudios que muestran que su consumo puede repercutir negativamente en la adherencia al TAR (36,131,137). No obstante, los resultados han sido variables y controvertidos (26,43,58,133,138–141). Debido al consumo concomitante de las drogas con los fármacos ART pueden aparecer IDD, que pueden provocar fracaso terapéutico o toxicidad. El uso de drogas recreativas puede tener también repercusiones en la salud psicológica, si bien es difícil establecer causalidad o direccionalidad en el impacto porque concurren de manera muy frecuente (145). Asimismo, también puede tener consecuencias en la economía de la salud. Algunos autores afirman que ésta puede deteriorarse por un aumento de hospitalizaciones y visitas a los centros ambulatorios y de urgencias (151,161), aumentos de dosis o cambios en la prescripción o aumento o realización de pruebas diagnósticas más invasivas (168).

A pesar del impacto clínico y económico potencial que ocasiona el uso de drogas ilícitas en PVIH, pocos estudios han focalizado el estudio en este tema en España. Así existen muchos aspectos que han sido poco o nada estudiados en lo referente al consumo de drogas en PVIH. Por ello, la presente tesis doctoral tiene como objetivo general profundizar en el conocimiento del uso de drogas por las personas con VIH en la era actual de la infección, así como conocer sus implicaciones en diversas variables relacionadas con la salud. Para ello, se llevaron a cabo tres estudios realizados en una investigación con diferentes diseños metodológicos secuenciales (Figura 13):

1º Artículo: *“Drug use and antiretroviral therapy (ART) interactions: a qualitative study to explore the knowledge, beliefs, adherence, and quality of life of people living with HIV taking ART and illicit drugs”.*

Este primer estudio, de carácter cualitativo, se realizó con el objetivo de explorar el contexto y variables asociadas al consumo de drogas en PVIH en TAR. Con esta primera aproximación, pudimos profundizar en los dominios más relevantes de la investigación (patrones de consumo de drogas y principales implicaciones clínicas del consumo en PVIH que consumen drogas), que junto con una extensa revisión de los estudios publicados y el análisis por un grupo focal de expertos en la materia de estudio, nos permitió definir las principales preguntas de la investigación y diseñar el cuestionario para los siguientes fases/estudios de la investigación.

2º Artículo: *“Prevalence and patterns of illicit drug use in people living with HIV in Spain: A cross sectional study”.*

Este segundo estudio, se realizó con el objetivo de conocer la prevalencia y los patrones de consumo de drogas en PVIH. Aunque existían estudios de prevalencia publicados en Europa, los datos eran escasos en España y se desconocían los patrones de consumo más recientes. Estudio observacional con metodología de encuesta transversal en el que participaron 1.401 PVIH distribuidas a lo largo de toda la geografía española.

3º Artículo: *“Prevalence, beliefs and impact of drug-drug interactions between antiretroviral therapy and illicit drugs among people living with HIV in Spain”.*

Con la submuestra de personas consumidoras de drogas en el estudio previo de encuesta transversal en la que participaron 1.401 PVIH distribuidas a lo largo de toda la geografía española, se analizó la prevalencia de IDD en PVIH que consumían drogas. Existían muchos estudios publicados acerca de la prevalencia de interacciones entre la terapia ART y los tratamientos asociados para tratar las comorbilidades de las PVIH en la actualidad, pero eran escasos en lo que se refiere a las drogas ilícitas y el TAR.

4º Artículo: *“Recreational drug use in people living with HIV in Spain: factors associated with drug use and the impact on clinical outcomes”.*

Por último, se realizó un tercer estudio que analizó las implicaciones clínicas y económicas que suponía el consumo de drogas en PVIH. Aunque existía abundante evidencia que analizaba el efecto de drogas de uso marginal o tradicional (principalmente opiáceos por uso intravenoso) en la salud, ésta era más escasa en el caso de las drogas de uso recreativo. Se llevó a cabo un estudio de cohortes retrospectivas en el que participaron 275 PVIH.

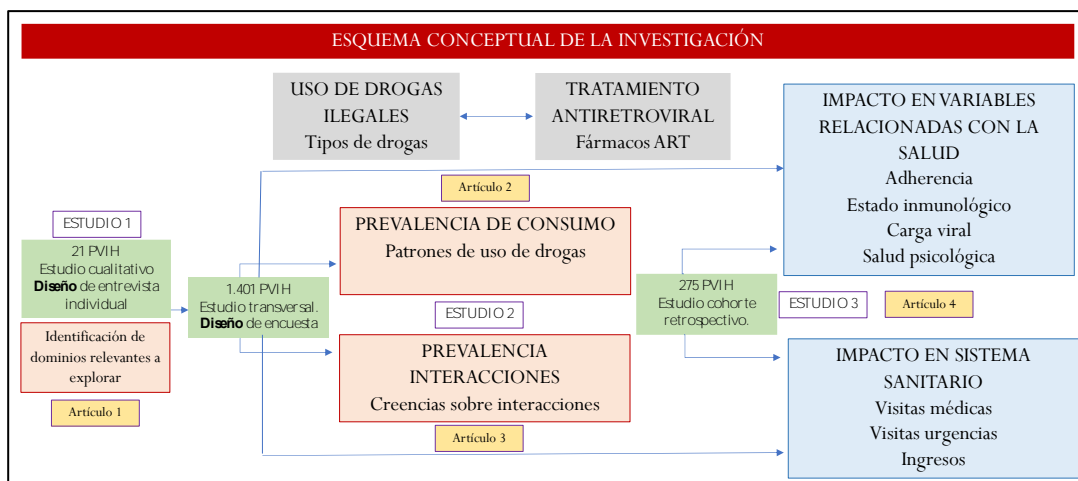


Figura 13. Esquema conceptual de la investigación.

PVIH: personas que viven con VIH, ART: antirretroviral.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Objetivo general 1

Explorar el contexto y las variables asociadas al consumo de drogas en PVIH en TAR y su relación con variables relevantes para el cuidado del VIH. En concreto, perseguimos los siguientes objetivos específicos:

- 1.1. Explorar el uso de drogas ilegales y su contexto en PVIH en TAR que consumen diversos tipos de drogas.
- 1.2. Explorar el conocimiento y las creencias acerca de las posibles IDD de las PVIH que consumen drogas y su repercusión en la adherencia al TAR.
- 1.3. Conocer la repercusión que el uso de drogas tiene en la salud, la calidad de vida, y el uso de recursos sanitarios.

Debido a la naturaleza exploratoria del primer objetivo general no se planteó una hipótesis concreta. Sus resultados junto con la revisión de la literatura sirvieron para formular las preguntas de investigación e hipótesis de los siguientes estudios, así como para definir su diseño, las variables y los instrumentos de medida.

Objetivo general 2

Conocer la prevalencia y patrones de consumo de drogas ilegales en PVIH en TAR en España, analizando su impacto en variables de salud. En concreto, se persiguieron los siguientes objetivos específicos:

- 2.1. Analizar la prevalencia del uso de distintas drogas ilegales y otras sustancias.
 - *Pregunta de investigación 2.1.1:* ¿cuál es la prevalencia de consumo de drogas ilegales y otras sustancias en las PVIH en España?
- 2.2. Analizar los distintos patrones de uso de drogas en función del perfil epidemiológico y demográfico de las PVIH.
 - *Hipótesis 2.2.1:* el patrón de consumo de drogas diferirá en función del perfil epidemiológico y demográfico de los participantes.
 - *Hipótesis 2.2.2:* el uso de drogas tradicionales, por vía endovenosa, asociadas a un patrón de consumo marginal, tales como la heroína y cocaína base, tendrá una prevalencia minoritaria. Predominará el uso de drogas recreativas entre las PVIH.

- 2.3. Examinar la relación que tiene el consumo de drogas ilegales en variables de la salud (adherencia, recuento inmunológico y virológico, ITS) en función de los patrones de consumo.
- *Hipótesis 2.3.1:* se encontrará una relación negativa entre el consumo de drogas tradicionales y las variables de salud estudiadas.
 - *Pregunta de investigación 2.3.2:* ¿el consumo de drogas recreativas se asociará negativamente con las variables de salud estudiadas?

Objetivo general 3

Conocer la prevalencia y la severidad de las IDD derivadas del uso de drogas en PVIH en TAR en España. Concretamente, se persiguieron los siguientes objetivos específicos:

- 3.1. Conocer la prevalencia de las IDD por droga y ART en toda la muestra y según los patrones de consumo asociados al uso de drogas ilegales.
- *Pregunta de investigación 3.1.1:* ¿cuál es la prevalencia de IDD en PVIH que consumen drogas en España?
 - *Hipótesis 3.1.2:* no todas las drogas tendrán el mismo riesgo de producir IDD. Las drogas que presentarán mayor riesgo serán GHB/GBL, ketamina y MDMA.
 - *Hipótesis 3.1.3:* no todos los ART tendrán el mismo riesgo de producir IDD. Los ART con más riesgo serán aquellos pertenecientes a la familia de los IP, algunos ITINN y elvitegravir/cobicistat (II).
 - *Pregunta de investigación 3.1.4:* ¿qué patrones de consumo presentan más riesgo de presentar IDD?
- 3.2. Explorar el conocimiento y las creencias acerca de las posibles IDD de las PVIH que consumen drogas y su repercusión en la adherencia al TAR.
- *Pregunta de investigación 3.2.1:* ¿qué grado de conocimiento y creencias de toxicidad sobre las IDD tienen las PVIH? ¿Hablan con su médico sobre el consumo de drogas?
 - *Hipótesis 3.2.2:* Las creencias de toxicidad acerca de las IDD influyen negativamente en la no-adherencia intencional.

- 3.3. Analizar la relación que las posibles IDD tienen en variables de salud y de consumo de recursos sanitarios.
- *Pregunta de investigación 3.3.1:* ¿Se asociarán las IDD negativamente con los resultados de salud y de consumo de recursos sanitarios?

Objetivo general 4

Determinar las implicaciones clínicas derivadas del uso de drogas recreativas en variables clínicas de salud y de consumo de recursos sanitarios en PVIH en España. En concreto, se persiguieron los siguientes objetivos específicos:

- 4.1. Analizar los predictores asociados al consumo de drogas recreativas en PVIH en TAR.
- *Hipótesis 4.1.1:* los participantes más jóvenes, pertenecientes al colectivo de HSH y los que hayan presentado ITS serán quienes tengan una probabilidad mayor de ser consumidores drogas recreativas.
- 4.2. Analizar y comparar la evolución de los parámetros inmunológicos (CD_4 , CD_8 y CD_4/CD_8) en dos cohortes de PVIH en TAR: consumidores de drogas recreativas y no consumidores.
- *Pregunta de investigación 4.2.1:* ¿influirá el consumo de drogas recreativas de las PVIH que consumen drogas en los parámetros inmunológicos (CD_4 , CD_8 , ratio CD_4/CD_8)?
- 4.3. Analizar y comparar otras variables salud y de consumo de recursos sanitarios en dos cohortes de PVIH en TAR: consumidores de drogas recreativas vs. no consumidores.
- *Hipótesis 4.3.1:* las PVIH que consumen drogas presentarán más cambios de TAR, debido a la presencia de IDD y efectos secundarios provocados por el consumo de drogas.
 - *Hipótesis 4.3.2:* las PVIH que consumen drogas de uso recreativo presentarán un nivel de adherencia menor que las PVIH que no consumen drogas.
 - *Hipótesis 4.3.3:* las PVIH que consumen drogas usarán más recursos sanitarios que las PVIH que no consumen drogas.

Tabla 9. Artículos y objetivos que conforman la tesis doctoral.

Artículo		
1	Drug use and antiretroviral therapy (ART) interactions: a qualitative study to explore the knowledge, beliefs, adherence, and quality of life of people living with HIV taking ART and illicit drugs. <i>AIDS Research and Therapy, 2020.</i>	
	Objetivos	
	1	Explorar el contexto y las variables asociadas al consumo de drogas en PVIH en TAR desde la perspectiva de las propias PVIH que usan diferentes tipos de drogas.
	Objetivos específicos	
	1.1	Explorar el uso de drogas ilegales y su contexto en PVIH que consumen diversos tipos de drogas y que se encuentran en TAR en España.
	1.2	Explorar el conocimiento y las creencias acerca de las posibles IDD de las PVIH que consumen drogas y su repercusión en la adherencia al TAR.
	1.3	Explorar el impacto que tiene el consumo de drogas ilegales en variables de la salud y de consumo de recursos sanitarios.
2	Prevalence and patterns of illicit drug use in people living with HIV in Spain: A cross-sectional study. <i>PLoS ONE, 2019.</i>	
	Objetivos	
	2	Conocer la prevalencia y patrones de consumo de drogas ilegales en PVIH en TAR en España.
	Objetivos específicos	
	2.1	Analizar la prevalencia del uso de distintas drogas ilegales y otras sustancias.
	2.2	Analizar los distintos patrones de uso de drogas en función del perfil de consumo epidemiológico de las PVIH.
	2.3	Examinar la relación que tiene el consumo de drogas ilegales en variables de la salud (adherencia, recuento inmunológico y virológico, ITS) en función de los patrones de consumo.
3	Prevalence, beliefs and impact of drug-drug interactions between antiretroviral therapy and illicit drugs among people living with HIV in Spain. <i>Pendiente de publicación, enviado a PLoS ONE.</i>	
	Objetivos	
	3	Conocer la prevalencia de las IDD derivadas del uso de drogas en PVIH en TAR en España.
	Objetivos específicos	
	3.1	Analizar las IDD por droga y ART en toda la muestra y según los patrones de consumo asociados al uso de drogas ilegales.
	3.2	Explorar el conocimiento y las creencias acerca de las posibles IDD de las PVIH que consumen drogas y su repercusión en la adherencia al TAR.
	3.3	Analizar las implicaciones que tiene la presencia de IDD en variables clínicas de salud y de consumo de recursos sanitarios.
4	Recreational drug use in people living with HIV in Spain: factors associated with drug use and the impact on clinical outcomes. <i>AIDS and Behavior, 2021.</i>	
	Objetivos	
	4	Determinar las implicaciones clínicas derivadas del uso de drogas recreativas en variables clínicas de salud y de consumo de recursos sanitarios en PVIH en España.
	Objetivos específicos	
	4.1	Analizar los predictores asociados al consumo de drogas recreativas en PVIH en TAR.
	4.2	Analizar y comparar la evolución de los parámetros inmunológicos (CD ₄ , CD ₈ y CD ₄ /CD ₈) en dos cohortes de PVIH en TAR: consumidores de drogas recreativas y no consumidores.
	4.3	Analizar y comparar otras variables de salud y de consumo de recursos sanitarios en dos cohortes de PVIH en TAR: consumidores de drogas recreativas y no consumidores

**SÍNTESIS DE LOS ARTÍCULOS
PUBLICADOS:
METODOLOGÍA Y RESULTADOS**

Resumen de la metodología y principales resultados obtenidos en los trabajos publicados, que se compendian en esta Tesis Doctoral.

1. METODOLOGÍA

1.1. DISEÑO Y ÁMBITO DE LA INVESTIGACIÓN

Al inicio de la investigación se constituyó un grupo compuesto por nueve personas expertas de diferentes disciplinas relacionadas con el objeto de estudio, que trabajaban tanto en el ámbito sanitario como en el comunitario, y que asesoraron la investigación y participaron en todas las fases del proyecto de investigación. Este grupo debatió el estado del problema bajo estudio y delimitó las cuestiones relevantes a explorar, y que posteriormente se desarrollaron en los tres estudios que componen esta investigación (Figura 14).

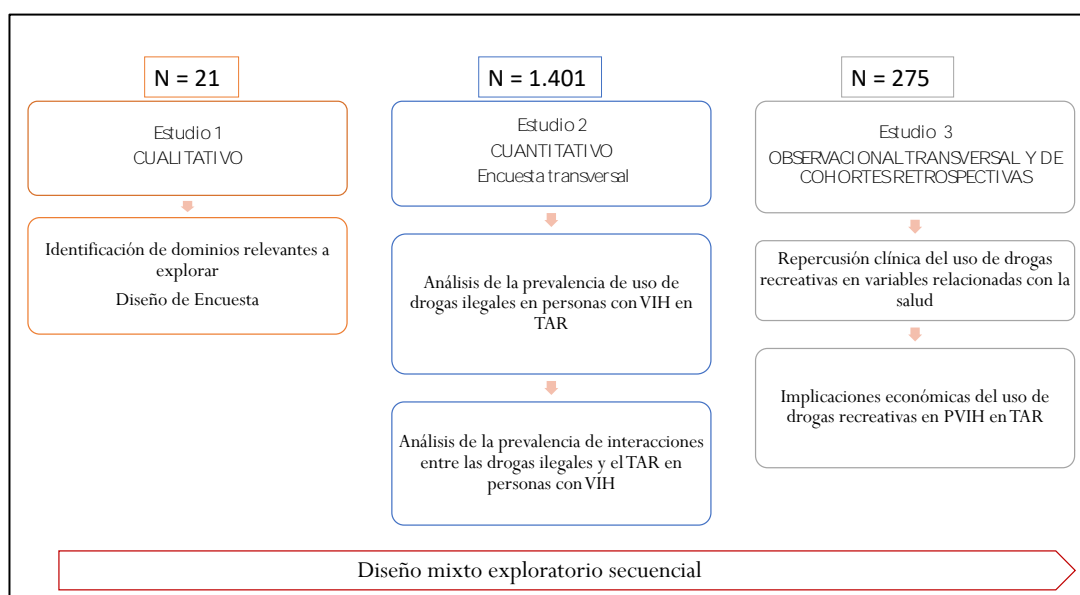


Figura 14. Diseño de la investigación.

TAR: tratamiento antirretroviral, PVIH: personas que viven con VIH.

En primer lugar, se llevó a cabo una investigación de tipo cualitativo (estudio 1). A continuación una investigación multicéntrica con metodología de encuesta transversal ex post-facto (estudio 2). Finalmente, se realizó un estudio multicéntrico observacional transversal y de cohortes históricas o retrospectivas (estudio 3).

El ámbito de la investigación fue estatal y participaron un total de 15 CCAA y 33 centros (12 hospitales (49,3%) y 21 ONGs (51,7%)) (Figura 15, 16 y 17).

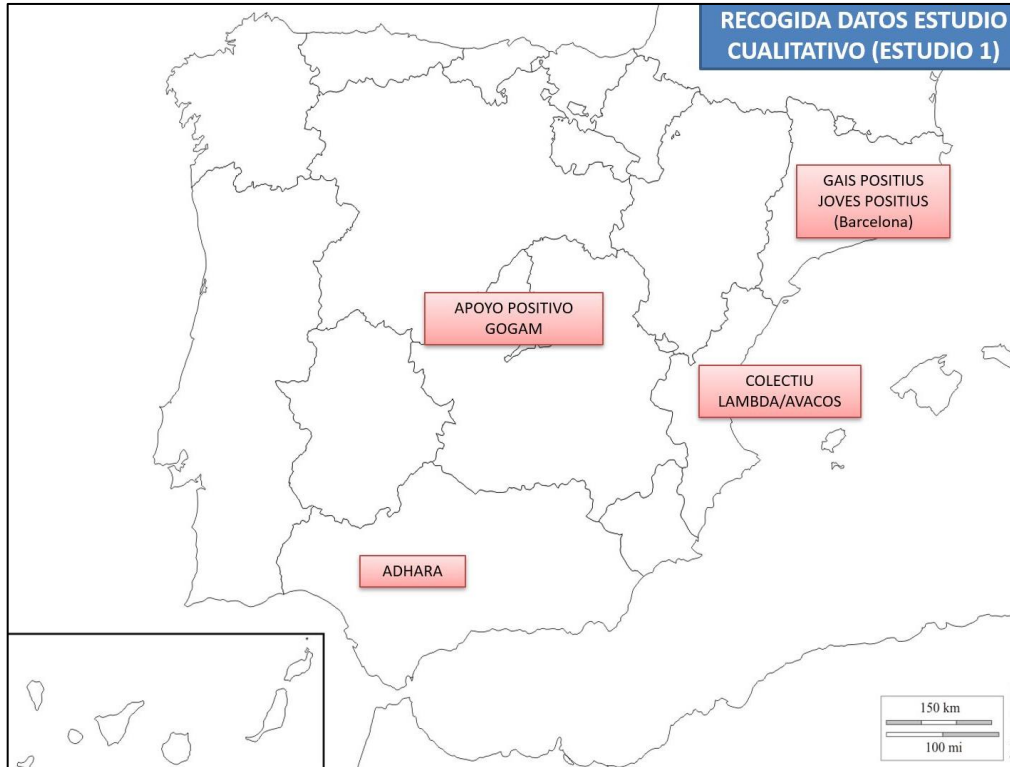


Figura 15. ONGs participantes en el estudio 1.

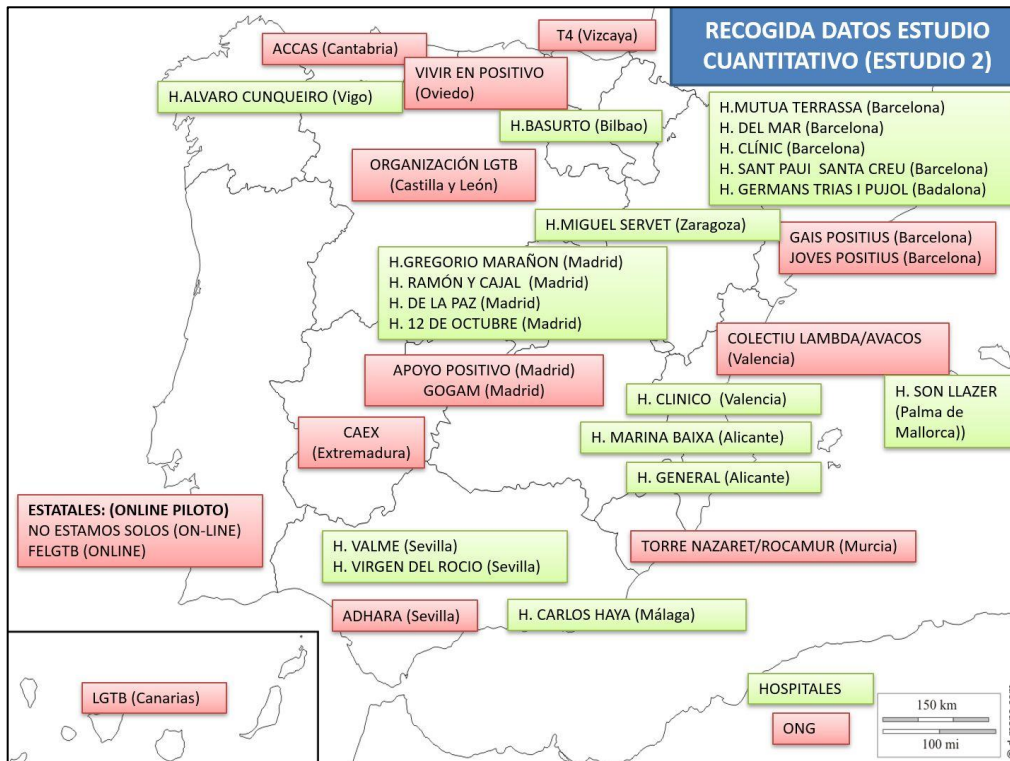


Figura 16. Recogida datos estudio cuantitativo (estudio 2).

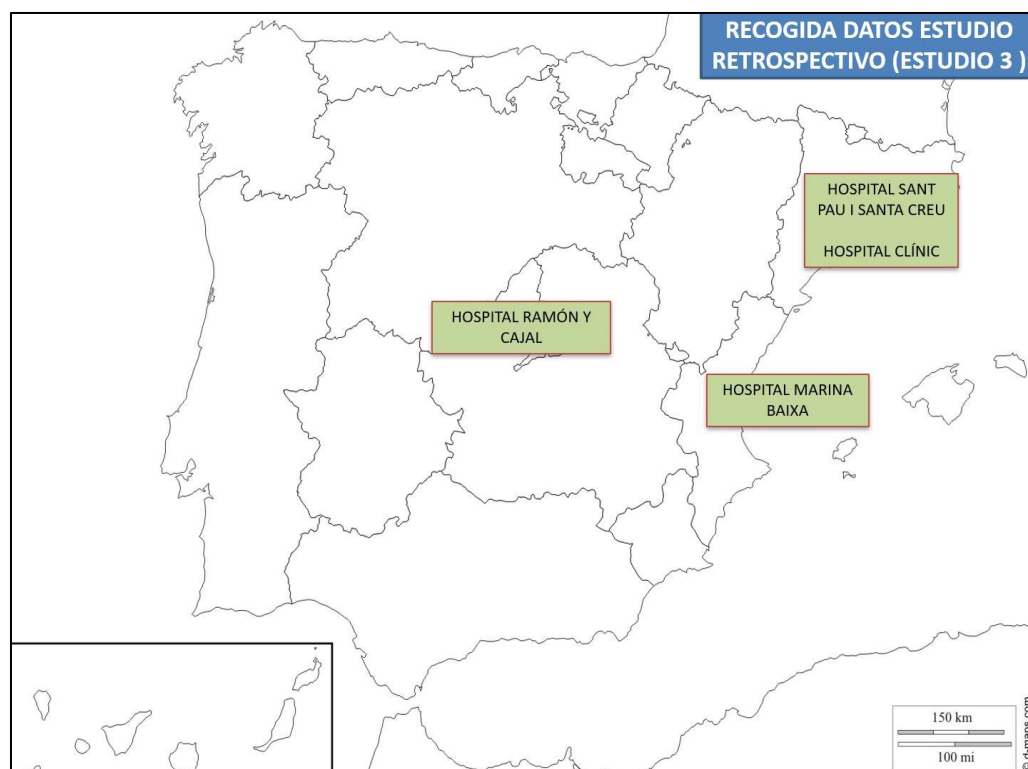


Figura 17. Recogida datos estudio retrospectivo (estudio 3).

1.2. PARTICIPANTES

Los participantes eran personas con diagnóstico de VIH, de ambos sexos, en TAR en los hospitales participantes de la investigación o que recibían asistencia en las ONGs participantes. Los periodos de reclutamiento fueron: estudio 1 (Abril a Junio 2016), estudio 2 (Noviembre 2016 a Mayo 2017) y estudio 3 (Marzo 2017 a Mayo 2018).

En el estudio 1 (estudio cualitativo) participaron 21 PVIH que tomaban drogas ilegales. En el estudio 2 (estudio cuantitativo ex post facto) participaron 1.401 personas con VIH. En el estudio 3 (estudio de cohortes retrospectivas) participaron 275 PVIH (146 expuestos a drogas y 129 no expuestos a drogas).

- **Criterios de inclusión de los participantes comunes para todos los estudios:**
 - Edad superior a 18 años.
 - Diagnóstico de VIH positivo.
 - Con prescripción actual de TAR y tiempo en tratamiento de al menos 12 meses.
 - Capacidad de lectura y comprensión.
- **Criterios de exclusión comunes para todos los estudios:**
 - Presencia de enfermedades agudas o deterioro cognitivo que, en opinión de los investigadores pudiera interferir con los requerimientos del estudio.
- **Criterios de inclusión y exclusión específicos del estudio 3:**

Cohorte de pacientes expuestos a drogas recreativas

Criterios de inclusión:

- Consumo de al menos una de las siguientes drogas recreativas en los últimos 12 meses: cocaína, crack, fenciclidina, GHB/GBL, ketamina, LSD, MDMA, mefedrona, metanfetaminas, morfina, opio, piperazinas, poppers, setas alucinógenas, speed, spice drugs, 2C-B (nexus) u otras (señalar cual), con una frecuencia de exposición de al menos 10 veces en el último año.
- Los pacientes que consumían cannabis a cualquier frecuencia, solo se incluyeron si concurría el consumo de al menos otra droga de las incluidas en el punto anterior.
- Seguimiento clínico en el centro participante en al menos los últimos 12 meses.

Criterios de exclusión:

- Aquellos pacientes que consumían o hubieran consumido en los cinco años previos heroína inyectada y/o estaban o hubieron estado en los cinco años previos en tratamiento sustitutivo con metadona, por las condiciones particulares de consumo de este tipo de pacientes.
- Aquellos pacientes que consumían cannabis únicamente.
- Aquellos pacientes que presentaban problemas de adicción al alcohol al inicio del estudio y/o durante los cinco años previos.
- Aquellos pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión.

Cohorte de pacientes no expuestos a drogas recreativas

Criterios de inclusión:

- No consumo de drogas recreativas, con excepción de cannabis como única droga con una frecuencia inferior a 10 veces al año.
- Seguimiento clínico en el centro participante en al menos los últimos 12 meses.

Criterios de exclusión:

- Aquellos pacientes que habían consumido en los cinco años previos heroína y/o habían estado en tratamiento sustitutivo con metadona, por las condiciones particulares de este tipo de pacientes.
- Aquellos pacientes que consumían cannabis con una frecuencia de consumo superior a 10 veces al año.
- Aquellos pacientes que presentaban problemas de adicción al alcohol al inicio del estudio y/o durante los cinco años previos.
- Aquellos pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión.

1.3. VARIABLES E INSTRUMENTOS

En el estudio cualitativo (estudio 1) se elaboró una entrevista semiestructurada con preguntas abiertas y flexibles, cuyo guion se diseñó partiendo de la revisión de la literatura sobre el objeto de estudio en particular citado en los objetivos, los dominios más relevantes señalados por los expertos en el grupo focal y las preguntas de investigación del estudio sobre dichos dominios (*Anexo I*).

El guion de la entrevista incluyó los siguientes temas:

- ✓ Datos sanitarios de los pacientes y uso de medicamentos.
- ✓ Consumo de drogas y otras sustancias.
- ✓ Conocimiento y creencias acerca de las interacciones.
- ✓ Conductas adoptadas para paliar interacciones y el impacto en su adherencia.
- ✓ Apoyo y la norma social.
- ✓ Impacto del uso de drogas en la salud, calidad de vida y uso de sistema sanitario.

Variables comunes para todos los estudios, recogidas a través del cuestionario diseñado a tal fin:

- **TAR:** ART prescritos en la actualidad y durante el año previo a la entrevista.
- **Consumo de drogas ilegales y otras sustancias:** la encuesta incluía una lista de 18 drogas (cocaína, crack, fenciclidina, GHB/GBL, ketamina, LSD, MDMA, mefedrona, metanfetaminas, morfina, opio, piperazinas, poppers, setas alucinógenas, speed, spice drugs, 2C-B (nexus) u otras), su frecuencia de consumo y vía de administración. Además, incluía preguntas sobre la frecuencia de consumo de alcohol y tabaco, en caso de consumirse. La encuesta también incorporaba ítems relacionados con el consumo de otras sustancias o medicamentos: potenciadores de la erección; metadona, morfina y otros opioides; esteroides anabólicos; sedantes o hipnóticos y, antidepresivos. La frecuencia de consumo de todas las sustancias, excepto el tabaco, se valoró en una escala de 6 puntos que iba desde "a veces en el último año" hasta "a diario". El consumo de tabaco se midió por la cantidad de cigarrillos fumados al día. También se incluyeron ítems relacionados con el contexto de consumo de drogas: consumo de drogas previo al diagnóstico de VIH, principales razones para consumir, frecuencia y patrones de consumo de droga, relación entre el consumo de drogas y el diagnóstico de VIH.
- **Conocimiento, creencias, conductas adoptadas en relación a las IDD y grado de comunicación con los profesionales sanitarios:** esta escala compuesta por 12 ítems incluía preguntas destinadas a averiguar el grado de conocimiento de los participantes sobre las IDD, creencias sobre la potencial toxicidad derivada de la aparición de IDD, conductas adoptadas para paliar las IDD (comportamientos de no-adherencia intencionada) y, comunicación con los proveedores de atención sanitaria sobre el uso de drogas ilícitas e IDD. Todos los ítems se valoraron en una escala de 5 puntos (1: nada, 5: mucho). Los ítems se diseñaron basándose tanto en los resultados del estudio cualitativo (estudio 1) de esta investigación como en la revisión bibliográfica. Muchos de ellos se adaptaron de los utilizados por Kalichman et al (121).

- **Interacciones ART-drogas ilegales:** las IDD teóricas entre las drogas recreativas y los regímenes de TAR se comprobaron con el programa “*HIV Drug Interaction Checker*”, desarrollado por la Universidad de Liverpool (<http://www.hiv-druginteractions.org>) (85). En el análisis sólo se consideraron las IDD clínicamente significativas (aquellas que requerían una estrecha vigilancia o la modificación de la dosis del fármaco o del momento de la administración) y las combinaciones contraindicadas (debido a su potencial para causar eventos adversos graves).
- **Adherencia al tratamiento farmacológico:** la evaluación de la adherencia se realizó a través del cuestionario CEAT-VIH v2.0 de Remor (182). Este cuestionario validado en España consta de 17 ítems, medidos en una escala tipo Likert del 1 al 5. Abarca los factores moduladores de la adherencia: cumplimiento del tratamiento, antecedentes de la falta de adherencia, interacción médico-paciente, percepciones del paciente y utilización de estrategias para recordar la toma de fármacos. La puntuación total de la suma de los ítems da 89 como valor máximo y 17 como valor mínimo.
- **Calidad de vida:** Para su medición se empleó la versión validada en castellano del WHOQOL-HIV-Bref (183), instrumento específico de medición de la CVRS en personas con VIH. En total contiene 31 puntos que se agrupan en seis dominios: salud física, salud psicológica, nivel de independencia, relaciones sociales, ambiente y espiritualidad.
- **Bienestar psicológico:** para su medición se utilizó la versión validada en castellano del General Health Questionnaire (GHQ-12) (184).
- **Variables demográficas:** sexo, edad, estado civil, nivel educativo, situación laboral, lugar de residencia, orientación sexual, situación socioeconómica, etc.

Variables específicas del estudio 3: Las siguientes variables se recogieron de las historias clínicas de los pacientes durante un periodo de seguimiento de un año, se incluyeron todos los valores durante dicho periodo.

- **Evaluación de la adherencia a través de los registros de dispensación de los Servicios de Farmacia:** el cálculo se hizo utilizando las fechas de dispensación de los registros de los Servicios de Farmacia de los hospitales participantes. Se incluyeron las unidades dispensadas durante el año previo a la realización del cuestionario.

- **Efectividad del TAR:** el cumplimiento del plan terapéutico en los pacientes no es un objetivo en sí mismo, pues su importancia está dada en la efectividad del medicamento. Se considera que una incorrecta utilización del TAR produce una subóptima concentración en sangre y ofrece el medio más idóneo para que proliferen cepas más resistentes al fármaco empleado. Al respecto, la efectividad es medida por parámetros clínicos y biológicos (carga viral y recuento linfocitario, respectivamente). Por otra parte, existen infecciones oportunistas y neoplasias que sirven como marcadores de gravedad de la depresión inmunitaria.
 - Resultados en respuesta virológica: definida por el número de copias de ARN VIH-1/ml.
 - Resultados en respuesta inmunológica: definida por el recuento linfocitario CD₄/μl y CD₈/μl.
 - Resultados en resistencia al tratamiento: definida por el número de mutaciones recogidas a través de los test genotípicos de resistencia.
 - Resultados en aparición de infecciones oportunistas: definida por el número de infecciones oportunistas en los pacientes con VIH, recogidas por criterios diagnósticos clínicos que consten en la historia clínica del paciente.

- **Seguridad del TAR:** como variables de seguridad se recogieron todos los efectos secundarios relacionados con el tratamiento y/o la enfermedad y el nivel de gravedad. El nivel de gravedad de las reacciones adversas se consideró como:
 - Leve: No requiere tratamiento. No prolonga la hospitalización.
 - Moderado: requiere modificación de la posología, prolonga hospitalización y/o requiere tratamiento especial.

- Grave: requiere suspensión de la administración del fármaco, determina la hospitalización del paciente para su tratamiento, causa discapacidad o incapacidad persistente del paciente y/o puede causar directa o indirectamente la muerte del paciente.
- **Comorbilidades:** se recogieron las comorbilidades más frecuentes presentes en las PVIH (eventos cardiovasculares, renales, hepáticos, óseos, neuropsiquiátricos, metabólicos, neoplasias y otros).
- **Coste sanitario:** se recogieron los siguientes datos:
 - Número de visitas a urgencias y motivo de la visita.
 - Número de visitas a medicina comunitaria y motivo de la visita.
 - Número de visitas a medicina especializada y motivo de la visita.
 - Número de test diagnósticos realizados.

1.4. PROCEDIMIENTO

Asesoramiento de expertos: en la investigación participaron nueve personas expertas en el ámbito objeto de estudio cuya misión fue asesorar sobre los dominios relevantes a explorar en la investigación y contribuir a la construcción y validez de los instrumentos que se utilizaron en la investigación. Se utilizó la técnica de grupo de discusión, con una duración de aproximadamente cuatro horas y se realizaron dos sesiones. La primera sesión se llevó a cabo al inicio del proyecto, y la segunda una vez concluida las entrevistas a las PVIH del estudio cualitativo (estudio 1). Estas personas eran miembros de ONGs y profesionales que trabajaban con PVIH (psicólogos, médicos, farmacéuticos). Los participantes se reclutaron de diversas ciudades de España.

- **Estudio Cualitativo (Artículo 1):** se entrevistaron 21 PVIH en TAR y que consumían drogas ilegales. La selección de estas personas se hizo a través de ONGs. Estas entrevistas se realizaron en las siguientes ciudades: Barcelona, Madrid, Sevilla y Valencia, durante los meses de abril a junio de 2016. Su duración fue de aproximadamente una hora y se realizaron presencialmente. El guion de la entrevista era semiestructurado para acceder a los discursos y creencias de las personas

entrevistadas. Previamente se realizó una sesión de entrenamiento para unificar criterios en cuanto a la forma de plantear la entrevista. Se permitió la expresión libre y espontánea de las cuestiones planteadas. Para el registro de los datos y su posterior transcripción se pidió permiso para la grabación de las entrevistas en audio.

- **Estudio cuantitativo con metodología de encuesta transversal ex post facto (Artículos 2 y 3)** en el que participaron 1.401 PVIH. Debido a la imposibilidad de realizar un muestreo probabilístico se determinó una muestra lo suficientemente amplia para maximizar la posibilidad de que los datos obtenidos se aproximaran a la normalidad. Aproximadamente la mitad de las personas participantes se reclutaron a través de ONGs y la otra mitad a través de hospitales. Se diseñó un cuestionario online a través del programa *Qualtrics*®. La recogida de cuestionarios se hizo a través de los profesionales sanitarios y del personal de las ONGs colaboradoras en la investigación. Se administró el cuestionario utilizando un soporte de tabletas con conexión a internet. Los profesionales encargados de la recogida de datos explicaron los objetivos de la investigación, recabaron el consentimiento informado y dieron las instrucciones apropiadas que garantizaban la confidencialidad de los datos. La encuesta se diseñó a partir del estudio cualitativo previo y se pilotó y refinó usando una muestra con 61 PVIH que usaban drogas. Se siguieron las recomendaciones psicométricas para la construcción del test y que consistieron en los siguientes pasos: a) definición de los constructos b) elaboración de los ítems a partir de ello y su selección por el equipo investigador en base a su relevancia, representatividad y claridad, c) estudio de comprensión en el que participaron 10 PVIH y, d) estudio psicométrico piloto en una muestra de 61 PVIH dirigido a analizar las propiedades psicométricas del instrumento. Este procedimiento garantizó la validez de contenido y las propiedades psicométricas de la encuesta.
- **Estudio observacional transversal y de cohortes históricas o retrospectivas (Artículo 4):** los datos de los participantes en el estudio se recogieron de cuatro hospitales universitarios: Madrid (Hospital Ramón y Cajal), Barcelona (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Hospital Clínic) y Alicante (Hospital Marina Baixa), entre abril de 2017 y mayo de 2018. Se reclutaron dos cohortes de PVIH según los criterios de inclusión y exclusión de cada grupo (consumidores de drogas recreativas vs. no consumidores) durante las visitas clínicas de seguimiento. Los

profesionales sanitarios explicaron los objetivos del estudio a los participantes, solicitando su participación y obtuvieron su consentimiento informado. En la misma visita clínica, los participantes respondieron a una encuesta transversal online que contenía las variables auto-reportadas. Se administró el cuestionario utilizando un soporte de tableta con conexión a internet. Se incluyó a un total de 275 PVIH en el estudio (146 consumidoras de drogas recreativas (PCDR) y, 129 no consumidoras de drogas recreativas (PNCDR). Se excluyó a 12 participantes debido a una desviación del protocolo detectada durante la depuración de los datos. La muestra final analizada (N = 263) se compuso por 135 PCDR (51,3%) y 128 PNCDR (48,7%). A continuación, los investigadores colaboradores recopilaron datos clínicos retrospectivos de los 12 meses anteriores a partir de las historias clínicas.

El comité de ética del Hospital Clínico de Valencia aprobó el protocolo de la investigación. Se informó a los participantes de los objetivos del estudio y se obtuvo su consentimiento informado por escrito. Todos los procedimientos del estudio siguieron la Declaración de Helsinki de 1964 (revisada en 1996), así como las directrices de buena práctica clínica. Se compensó a los participantes en el estudio cualitativo con 30 euros y en los estudios cuantitativos con 15 euros.

Tabla 10. Resumen de los estudios, procedimiento y participantes de la investigación.

PASOS INVESTIGACIÓN	PROCEDIMIENTO	PARTICIPANTES	PERIODO	ÁMBITO	INSTRUMENTO
Paso 1					
Grupo de discusión 1	Identificación del estado de la cuestión y dominios relevantes a explorar en la investigación.	9 expertos	Marzo 2016	Estatal	Entrevista semiestructurada
Paso 2					
Estudio cualitativo (ESTUDIO 1: Artículo 1)	Identificación de contenidos y dominios iniciales reportados por personas con VIH.	N=21 VIH+	Abril-Junio 2016	Barcelona, Madrid, Sevilla y Valencia (7 ONGs)	Entrevistas individuales con preguntas abiertas.
Paso 3					
Grupo de discusión 2	Revisión de resultados preliminares de las entrevistas individuales. Definición de variables recogida en el cuestionario del estudio cuantitativo.	9 expertos	Julio 2016	Estatal	Entrevista semiestructurada
Paso 4					
Diseño de la encuesta Estudio psicométrico piloto	Análisis de la calidad de los ítems con criterios empíricos. Análisis de la estructura del cuestionario diseñado ad-hoc sobre conocimiento y creencias de las interacciones	N=61 VIH+	Septiembre-Octubre 2016	Barcelona, Madrid, Sevilla y Valencia	Cuestionario con variables auto-reportadas.
Paso 5					
Estudio cuantitativo transversal (ESTUDIO 2: Artículos 2 y 3)	Análisis de la prevalencia y patrón de uso de drogas en personas con VIH. Análisis de la prevalencia de las interacciones droga-antirretroviral. Análisis del conocimiento y creencias sobre interacciones.	N=1.401 VIH+	Noviembre 2016- Mayo 2017	Galicia, Cantabria, Asturias, País Vasco, Cataluña, Aragón, Comunidad Valenciana, Madrid, Extremadura, Murcia, Andalucía, Baleares, Canarias, Castilla y León	Cuestionario con variables auto-reportadas.
Paso 6					
Estudio observacional de cohortes históricas o retrospectivas (ESTUDIO 3: Artículo 4)	Análisis de las implicaciones clínicas y económicas que supone el uso recreativo de drogas en personas con VIH. Análisis de los predictores asociados a uso de drogas en personas con VIH.	N=275 VIH+	Marzo 2017- Mayo 2018	Cataluña, Comunidad Valenciana y Madrid (4 hospitales)	Cuestionario con variables auto-reportadas. Datos revisados de las historias clínicas.

1.5. ANÁLISIS DE LOS DATOS

El análisis de datos comprendió una variedad de técnicas en función de la naturaleza de los estudios y de sus objetivos. El análisis del material cualitativo del estudio 1 se realizó mediante análisis temático del contenido de los discursos (185). Para ello, los registros de los sistemas de audio de las entrevistas se transcribieron literalmente. Los relatos de las entrevistas se categorizaron basándonos en unidades de registro y siguiendo criterios relativos a la temática y a las áreas conceptuales suministradas por el conjunto de las entrevistas. Esta categorización tuvo control interjueces. A continuación se llevó a cabo la codificación de los datos por medio de la contabilización, presencia y frecuencia de las menciones en el relato de cada una de las categorías (186). Se usó el programa MAXQDA v.12®. Este programa nos permitió también hacer un análisis cuantitativo sobre los datos cualitativos a través de su herramienta de métodos mixtos (187).

Los análisis del estudio 2 (artículos 2 y 3) se analizaron por medio del programa estadístico para Ciencias Sociales SPSS-PC® v.22 para Windows. Se realizaron análisis tanto de naturaleza descriptiva como inferencial. Se realizó análisis de cluster en dos fases para conocer el patrón de uso de drogas. El resto de análisis consistieron en diferentes técnicas para analizar diferencias entre grupos, como análisis de la varianza (ANOVA), análisis de la covarianza (ANCOVA), comparaciones de medias (t-Student) y comparación de proporciones (Chi Cuadrado o Test Fisher). Se realizó también análisis de regresión logística para estudiar las variables predictoras asociadas al uso de drogas y se usó el modelo lineal general de medidas repetidas para analizar los datos longitudinales.

2. RESULTADOS

2.1. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE LAS PERSONAS CON VIH QUE CONSUMEN DROGAS

Los resultados del análisis exploratorio del artículo 1 anticiparon que la mayoría de las PVIH que consumen drogas recreativas son hombres, con una media de edad de 40 años, pertenecientes al colectivo de HSH, con un nivel educacional alto y, en estado activo a nivel laboral. La mayoría adquirieron la infección por VIH, a través de la vía sexual, hace unos 14 años (de media) y se encontraban en TAR desde hace 10 años. El artículo 4, confirma estos datos exploratorios; así en la cohorte de PCDR el 98,5% eran hombres, de 42 años de media, el 89.6% eran HSH, la mitad tenían estudios universitarios y el 76% se encontraban en régimen

laboral activo. El 85,9% adquirieron el VIH por vía sexual, con una media de duración de la infección de 11,7 años y, tomaban TAR desde hacía 10 años. La mayoría vivían en áreas urbanas (98,5%) y el 65,9% no tenían pareja en el momento del estudio. Un porcentaje alto eran fumadores y bebían alcohol de forma frecuente. El 51,9% presentaron ITS durante el año previo al inicio de este estudio.

2.2. PREVALENCIA DE CONSUMO DE DROGAS Y OTRAS SUSTANCIAS EN PERSONAS CON VIH EN ESPAÑA

Según los resultados del artículo 2, el alcohol fue la sustancia más consumida (86,7%), después el tabaco (55%), las drogas ilegales, con una prevalencia de consumo del 49,5% de la muestra y, otras sustancias (27,1%); medicamentos para la disfunción eréctil (23,5%), hipnóticos (17,0%), antidepresivos (7,9%), etc. En cuanto a la frecuencia de consumo de dichas sustancias: más del 10% bebía alcohol diariamente, fumaban una media de 13 cigarrillos/día, y la frecuencia de consumo de las drogas fue heterogénea, la droga que se consumía de forma más frecuente fue el cannabis, con una frecuencia diaria.

Las drogas más consumidas fueron cannabis (73,8%), cocaína (53,9%), poppers (45,4%), y GHB/GBL (25,3%). Los tipos de drogas consumidas en todos los estudios son similares, aunque los poppers ocupaban la primera posición en el estudio 3 (89,5%), ya que participaron PVIH consumidoras de drogas en un contexto recreativo. Según los resultados del estudio 2 en el que participaron personas de diferentes zonas geográficas de España, el tipo de droga de consumo difirió entre ciudades. La media del número de drogas consumidas fue más alta para el estudio 1 (5,3 drogas) y para el estudio 3 (5,5 drogas), formado por participantes que se seleccionaron en base a criterios de consumo elevado de drogas. El estudio 2 presentó una media de consumo de 3,3 drogas (DE=0,7; rango:1-14). Las vías de consumo mayoritarias eran la vía fumada (77,1%), esnifada (58,4%) y oral (41,4%), con resultados similares en los otros estudios. Cabe reseñar que existía un porcentaje de PVIH que utilizaban la vía endovenosa, con una prevalencia del 6,8% en el estudio 2 y 10,4% en el estudio 3. La mayoría de los participantes en la investigación consumían drogas antes de adquirir el VIH.

2.3. PATRONES DE CONSUMO DE DROGAS EN PERSONAS CON VIH EN ESPAÑA

Los resultados del análisis exploratorio del artículo 1 anticiparon un perfil de uso de drogas predominantemente recreativo, no obstante todavía existía un remanente de PVIH que

consumían drogas en un contexto marginal. En el estudio 2 se encontraron cuatro clusters (C) de consumo: dos de ellos formados principalmente por HTX (C1[24,8%] y C2[12,1%]) y los otros dos formados por HSH (C3[41,1%] y C4[22,0%]). Las características de los clusters compuestos principalmente por HTX fueron: edad media 50 años, tiempo con VIH de más de 20 años, nivel educacional y económico bajo, alta prevalencia de desempleo, vía de adquisición de VIH por compartir jeringas. Las razones de consumo fueron principalmente evitar preocupaciones y sentimientos negativos. El C1 consumía cannabis principalmente y el policonsumo era bajo. El C2 consumía heroína y cocaína, principalmente por vía intravenosa y más de la mitad se encontraban en tratamiento con metadona. El policonsumo era moderado. Las características de los clusters de HSH fueron: edad media 40 años, con mayor valor adquisitivo y educacional, activos laboralmente y diagnóstico de VIH más reciente. La vía de adquisición era predominantemente sexual. Estos patrones difirieron en su patrón de consumo; el C3 presentó un consumo moderado de drogas recreativas mientras que el C4 obtuvo el más alto nivel de policonsumo, alrededor del 10% practicaba “slamming”, es decir usaban drogas por vía inyectada para fines sexuales. Las razones del consumo de drogas se relacionaron con un propósito recreativo y sexualizado. Los cuatro perfiles fueron denominados: C1- “clúster HTX usuarios de cannabis”, C2- “clúster HTX usuarios de heroína y cocaína”, C3- “clúster HSH con uso moderado de drogas” y, C4- “clúster HSH con alto policonsumo”.

2.4. PREVALENCIA DE INTERACCIONES EN PERSONAS CON VIH QUE CONSUMEN DROGAS EN ESPAÑA

Los resultados del artículo 1 anticipaban una elevada prevalencia de IDD, así la mayoría de los participantes (n=16) presentó IDD (2.95 ± 3.18) que requerirían intervención o monitorización clínica. El artículo 3 confirmó estos datos. El 51,1% de las PVIH que consumían drogas presentaban IDD. La media de IDD por participante fue de 2.1 ± 1.7 (rango 1-10). Las drogas que presentaron más IDD fueron cocaína (79,7%), cannabis (20,6%), MDMA (20,6%) y GHB/GBL (18,8%). Las drogas con un perfil de riesgo más elevado independientemente de su frecuencia de consumo fueron opio (2:1), LSD (1,7:1), cocaína (1,2:1) y heroína (0,7:1). Las familias de ART con más IDD: IP (41,7%), II (32,1%) e ITINN (26,3%). DRV/p (29,0%) fue el ART con más IDD en IP, EVG/p (21,2%) en II y, RPV (22,7%) y EFV (13,7%) en ITINN. Sin embargo, los ART con más riesgo de IDD fueron ATV/p (7,2:1), ETR (1,9:1) y EVG/p (1,9:1).

Cuando se analizaron las IDD en función de los patrones de consumo, los clústers con mayor riesgo de presencia de IDD fueron C2 (79.3%) > C4 (62.4%) > C3 (47.5%) > C1 (31.9%).

2.5. CONOCIMIENTO Y CREENCIAS ACERCA DE LAS INTERACCIONES Y CONDUCTAS DE ADHERENCIA ADOPTADAS POR LAS PERSONAS CON VIH QUE CONSUMEN DROGAS Y TOMAN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL. GRADO DE COMUNICACIÓN CON LOS PROFESIONALES SANITARIOS

El estudio 1 mostró que la mayoría de los participantes que presentaron IDD desconocían la presencia de IDD entre las drogas y los fármacos ART. Sin embargo, presentaban creencias de toxicidad por interacción que fueron asociadas a comportamientos de no-adherencia intencional (la mitad de los pacientes omitían o retrasaban su medicación ART si iban a consumir drogas), pero esto no era percibido como una consecuencia negativa para la salud. La mayoría de los participantes (n=17) comunicaban el uso de drogas al especialista sanitario, sin embargo, solo seis de ellos reportaron presentar una comunicación abierta. El artículo 3 confirmó estos resultados mostrando que las PVIH que consumían drogas tenían conocimiento sobre la posibilidad de aparición de IDD y de que éstas podían influir de forma negativa en la salud. Afirmaban tener una comunicación abierta acerca de su consumo con el especialista en VIH. Las PVIH que consumían drogas y presentaban IDD mostraban más comportamientos de no adherencia por la existencia de creencias de toxicidad por interacción. Los clústers de consumidores de drogas que presentaron más comportamientos de no-adherencia intencionada fueron los del grupo HSH (C3 y C4).

2.6. PREDICTORES DE CONSUMO DE DROGAS RECREATIVAS EN PERSONAS CON VIH

Los predictores del uso de drogas recreativas fueron ser HSH (OR=4,1), haber presentado ITS previamente (OR=4,0) y ser fumador (OR=2,7). Con una potencia menor: el consumo frecuente de alcohol (OR=1,19) y la edad (OR=0,94) (factor protector).

2.7. IMPLICACIONES CLÍNICAS DERIVADAS DEL USO DE DROGAS EN VARIABLES DE SALUD Y DE CONSUMO DE RECURSOS SANITARIOS EN PERSONAS CON VIH

Según los resultados del estudio 1, más de la mitad de los participantes (n=14) presentó problemas de salud como consecuencia del uso de drogas, en su mayoría ITS. La mitad de los

participantes presentaron mayor frecuencia de visitas a urgencias, a especializada y necesidad de hospitalización. Las personas con perfil de uso de drogas marginal o tradicional presentaron problemas en la esfera social y aquellos con perfil de uso de drogas recreativas presentaron más problemas en la esfera psicológica (emocional) con ansiedad como manifestación más predominante, sobre todo después de su consumo. La mayoría de los participantes (n=16) expresaron una percepción positiva de su CVRS, este discurso fue más negativo en las personas que presentaban un perfil de uso de drogas marginal.

Si analizamos las implicaciones clínicas según los patrones de consumo (artículo 2), el C2 “clúster HTX usuarios de heroína y cocaína” presentó los peores resultados de salud, con los niveles más bajos de adherencia y de recuento de CVP. El C4 -“clúster HSH con alto policonsumo” presentó la mayor prevalencia de ITS.

La presencia de IDD puede ocasionar importantes consecuencias clínicas en los PVIH que consumen drogas (artículo 3). La mayoría de las veces se produce un aumento de la toxicidad de las drogas consumidas por inhibición de su metabolismo, con el consiguiente riesgo de aparición de intoxicaciones, pero también puede disminuir la eficacia de los fármacos ART por inducción de su metabolismo ocasionando el fracaso terapéutico. En nuestro estudio, solo un 2,7% tenían como resultado una disminución de la concentración del ART. No hubo diferencias en las variables de salud entre las personas con y sin IDD.

En referencia al consumo de drogas recreativas (artículo 4), no hubo diferencias significativas en las medias de CD_4 , CD_8 y CD_4/CD_8 entre las PCDR y PNCDR. Sin embargo, sí que se produjo una interacción entre el grupo (PCDR y PNCDR) y la evolución de los parámetros inmunológicos (entre la primera y la última determinación en los valores de CD_8 y en el ratio CD_4/CD_8). Así, mientras el porcentaje de CD_8 decreció en el grupo PNCDR, éste permaneció estable en el de PCDR y mientras la ratio CD_4/CD_8 se incrementó en el grupo PNCDR, ésta disminuyó en el de PCDR. Las PCDR presentaron más cambios en el TAR durante el periodo de seguimiento, debido a efectos secundarios y a la presencia de IDD, presentaron niveles más bajos en la puntuación de adherencia (por dos métodos de medición diferentes), peor salud psicológica, más visitas a urgencias, y se les realizaron más pruebas analíticas.

Tabla 11. Resumen de los resultados de los estudios de la investigación.

VARIABLES	ESTUDIO 1	ESTUDIO 2	ESTUDIO 3
Edad (media)	40	45	45
HSH (%)	71,4	55,3	78,7
Prevalencia de consumo (%)	100	49,5	51,3
Drogas más consumidas	cocaína, cannabis, MDMA y GHB/GBL	cannabis, cocaína, poppers y GHB/GBL	poppers, cocaína, cannabis y GHB/GBL
Número de drogas (media)	5,3 (3-8)	3,3 (1-14)	5,5 (1-14)
Vías de consumo prevalentes	esnifada/oral	fumada/esnifada	esnifada/oral
Vía de consumo inyectada	28,6% heroína/cocaína mefedrona/metanfetamina	6,8% heroína, cocaína, mefedrona.	10,4% Metanfetamina/mefedrona/MDMA/ketamina
Patrones de consumo	Perfil tradicional (14,3%) Perfil recreativo (85,7%)	C1 (24,8%) HTX usuarios cannabis C2 (12,1%) HTX usuarios heroína/cocaína C3 (41,1%) HSH consumo moderado C4 (22,0%) HSH alto policonsumo	
Prevalencia de IDD (%)	76,2	51,1%	63,2%
Número de IDD (media)	2,95	2,10	4,10
Riesgo de IDD		C1 + C2 +++++ C3 ++ C4 ++++	
Drogas con más IDD	cocaína, ketamina, GHB/GBL, MDMA	cocaína, cannabis, MDMA, GHB/GBL	cocaína, cannabis, ketamina, GHB/GBL
Impacto en la salud	66,7% problemas salud (ITS) 75,0% percepción positiva CVRS	C2: peores resultados en salud, baja adherencia y de recuento de carga viral plasmática C4: mayor prevalencia de infecciones de transmisión sexual	PCDR: más cambios de ART (35,6% vs 21,9% PNCDDR), peor adherencia, peor resultado en salud psicológica
Visitas sanitarias	52,4% mayor frecuencia de visitas sanitarias		PCDR: 61,8% visitas a urgencias (vs 38,2% PNCDDR), 26,7% pruebas analíticas (vs 12,5% PNCDDR)

HTX: heterosexual, HSH: hombres que mantienen sexo con hombres, IDD: interacciones, C: clúster, PCDR/PNCDDR: personas que consumen/no drogas recreativas, ART: antirretroviral.

DISCUSIÓN

El objetivo principal de esta tesis doctoral fue profundizar en el conocimiento del uso de drogas por las PVIH en la era actual, examinar la magnitud del problema, así como conocer sus implicaciones en diversas variables relacionadas con la salud. El conocimiento adquirido a través de esta tesis doctoral tiene implicaciones importantes debido a la escasez de estudios realizados en España sobre el tema objeto de estudio en la era actual de la infección por VIH. Se realizaron tres estudios secuenciales. El primero de ellos, de naturaleza cualitativa, nos permitió explorar todas las variables de nuestro marco teórico de forma conjunta y formular las preguntas de investigación, así como definir las variables y diseñar los instrumentos de los siguientes estudios. Estos estudios permitieron responder las preguntas de investigación y comprobar las hipótesis de esta tesis usando diferentes diseños de investigación y muestras amplias y geográficamente distribuidas.

Prevalencia de consumo de drogas en España

Con carácter previo a la realización de esta tesis doctoral, se desconocía la prevalencia de uso de drogas en España. No obstante, los datos de los estudios realizados en determinadas zonas de España, hasta ese momento, revelaban prevalencias importantes de consumo de drogas recreativas. El consumo de estas drogas mostraba un patrón de uso sexualizado emergente con prevalencias variables, en función de la población estudiada, la definición de chemsex o las drogas consideradas. Esta prevalencia también fue diferente según la comunidad autónoma, aunque existe cierto consenso en que su prevalencia es mayor en grandes ciudades, especialmente Madrid y Barcelona (49,75,188), así como en los destinos turísticos homosexuales más populares (por ejemplo, Maspalomas, Torremolinos, o Sitges) (56).

Asimismo, la evidencia existente indicaba que, persistía el consumo de drogas tradicional o asociado a un perfil de exclusión social que fue muy relevante al inicio de la epidemia de VIH, pero que se había observado un descenso progresivo según indicaban los datos epidemiológicos y otros estudios (17,80,81,189). No existían estudios, en el momento actual de la infección por VIH, que mostraran si estas personas actualmente continúan consumiendo y su patrón de consumo actual.

Los resultados de esta tesis mostraron, en orden de mayor prevalencia de consumo en PVIH, las siguientes sustancias: alcohol, tabaco y drogas ilícitas. Las PVIH presentaban prevalencias de consumo de alcohol, tabaco y drogas, superiores a las reportadas por la población general española (31,190). Los estudios realizados en otros países en PVIH confirman estos resultados

(35-47, 191). Casi la mitad de los participantes habían consumido drogas en el último año. Existe una considerable variabilidad en cuanto a la prevalencia, frecuencia de consumo y tipos de drogas consumidas en los diferentes países que reportan estudios (25,49-51,189), incluso entre ciudades dentro del mismo país, lo que sugiere que los patrones de consumo de drogas parecen estar determinados por factores culturales y sociales, psicológicos, y también estructurales, ocasionados por las diferencias en la disponibilidad de las drogas y las normas relativas a su consumo (192,193). Los estudios realizados a nivel nacional y europeo coinciden en afirmar que existe una alta prevalencia de consumo de drogas entre las PVIH (35-46,50,51), al igual que muestran los resultados de esta investigación. Cabe resaltar que es difícil realizar comparaciones directas puesto que los estudios realizados presentan marcos temporales de consumo que son variables entre sí.

Patrones de consumo de drogas en España

Siguiendo lo hipotetizado en esta tesis, el patrón de uso de drogas más frecuente era el de drogas de uso recreativo. Sin embargo, nuestro estudio aportó más datos puesto que se vio que existían distintos patrones de uso de drogas dentro de dos grandes perfiles epidemiológicos - HTX (C1-C2) y HSH (C3-C4), cuyas diferencias en las características sociodemográficas y epidemiológicas son concordantes con las existentes en los datos nacionales de España sobre prevalencia e incidencia del VIH (17,194,195). Por una parte, encontramos un grupo de HSH (cuyo perfil estaba relacionado con el uso de drogas recreativas): más jóvenes, con diagnóstico de VIH más reciente y una mejor situación socioeconómica. Los motivos de consumo se relacionaban con la satisfacción y el disfrute sexual. Presentaban la mayor tasa de policonsumo (tanto en la prevalencia como en la diversidad de drogas consumidas), y este grupo se asociaba con un mayor riesgo de ITS. El otro grupo formado por HTX (cuyo perfil estaba asociado con el uso de drogas tradicionales como la heroína y la cocaína base), consumían drogas para evitar preocupaciones o sentimientos negativos y, mostraban una peor adherencia al TAR y peores resultados de salud.

Las vías de consumo más frecuentes (fumada, inhalada) se corresponden con las que habitualmente se usan para las drogas halladas de uso más prevalente (cannabis y cocaína), sin embargo, el uso de la vía parenteral no solo fue asociada al patrón de consumo marginal (grupo HTX) sino que existía un porcentaje de participantes pertenecientes al patrón de HSH, que utilizaba esta vía para el consumo de drogas recreativas. Este porcentaje de práctica de

“slamming” fue inferior al encontrado por Baeza et al (49) y similar a Folch et al (33) a nivel nacional. En otros países, como en Reino Unido, parece que la frecuencia es superior (70). La prevalencia de consumo asociada a esta vía de administración en nuestro estudio (3,4 % del total) es comparable con los datos de incidencia de VIH asociada al consumo de drogas por vía parenteral reportados en España y en los países de la Unión Europea y del Espacio Económico Europeo (17,189). Cabe destacar, que solo un tercio de los participantes pertenecientes al clúster de personas HTX que usaban drogas tradicionales (C2) continuaba inyectándose drogas a pesar de que la mayoría adquirieron la infección por VIH vía intravenosa. Con esto podemos concluir la importante reducción en España del consumo de drogas inyectadas asociadas a un perfil de exclusión social.

Predictores asociados al consumo de drogas recreativas

Los resultados del estudio de cohortes que llevamos a cabo permitieron comprobar que los predictores asociados al uso de drogas recreativas eran ser HSH, haber padecido alguna ITS durante el año previo y ser fumador habitual. Éstas fueron las variables más fuertemente asociadas con el consumo, pero también se asociaron la frecuencia de consumo de alcohol y ser más joven, aunque estas variables con menor potencia estadística. Estos resultados confirman los hallazgos de otros estudios, con prevalencias de consumo mayores entre los más jóvenes (196,197) y una mayor incidencia de ITS en las PVIH (17,198,199). El alcohol y el tabaco son las drogas legales más consumidas por los HSH (30). Dado que la mayoría de los estudios publicados incluyen dichas sustancias cuando estudian el efecto de las drogas y muestran una elevada prevalencia de consumo combinado (134,200), tiene sentido pensar que el consumo de alcohol y/o tabaco se encuentre relacionado con el consumo de drogas.

Estos resultados son de vital importancia para focalizar las intervenciones dirigidas a mejorar las consecuencias derivadas del consumo de drogas en PVIH de manera preferente al colectivo de HSH, en especial a los más jóvenes, fumadores y aquellos que tengan un historial previo de ITS. Debe prestarse especial atención a los policonsumidores. En nuestro análisis se encontraron muchos participantes que realizaban policonsumo (66,5%), en consonancia con otros autores que también encontraron tasas de prevalencia elevadas entre el 47,0% y el 74,7% (36,51,104,198). Este grupo debe ser objeto de especial atención para minimizar los riesgos derivados del policonsumo, las IDD, la mala adherencia y las conductas sexuales de riesgo (51,196).

Interacciones drogas-tratamiento antirretroviral

Una de las implicaciones importantes del uso de drogas es la presencia de potenciales interacciones farmacológicas entre las drogas y el TAR. Las IDD pueden ocasionar consecuencias serias en la salud de las PVIH, principalmente por un aumento en la concentración de la droga consumida, generando intoxicaciones y sobredosis, también podrían afectar a la efectividad del TAR, por disminución en la concentración del ART, ocasionando fallo terapéutico (97,99,100). Algunos estudios han hallado letales consecuencias debido a la presencia de IDD (97,98,101–103). En nuestro estudio, el 97,3% de las IDD analizadas darían lugar a una acumulación de las drogas o de sus metabolitos tóxicos y el 2,7% restante, disminuirían los niveles plasmáticos de los fármacos ART por debajo del rango terapéutico, según la información teórica revisada.

Esta tesis mostró una prevalencia alta de IDD, que no todas las drogas y/o ART presentaban el mismo riesgo de presentar IDD y que, éstas diferían en función del patrón de uso de drogas. Con respecto a la prevalencia de IDD, se halló una prevalencia similar en un estudio realizado en Barcelona (51), e inferior en otro estudio realizado en Taiwán (104). Las diferencias en la prevalencia posiblemente se deban a las diferencias existentes en los patrones de consumo de drogas, en los regímenes de TAR utilizados según la zona geográfica y a las diferencias en las drogas recreativas consumidas. Las drogas con mayor prevalencia de IDD fueron cocaína, cannabis y MDMA. En lo que respecta a los regímenes de TAR, los IP fueron la familia farmacológica más frecuentemente asociada a la presencia de IDD, seguido de los regímenes basados en II/p e ITINN. Estos resultados coinciden con los resultados obtenidos por Garin et al (51) en España y por Daskalopoulou et al (201) en Reino Unido, entre otros (104). Como hemos mencionado anteriormente, el riesgo de presentar IDD es diferente para cada tipo de droga. Así, si no tenemos en cuenta la frecuencia de consumo, drogas como el cannabis, asociadas a altas tasas de consumo, se asocian a un potencial de IDD muy bajo (10,0%). Por otro lado, otras drogas como el opio o el LSD se asocian a un alto riesgo de IDD (casi el 70%), aunque su consumo es mucho menos frecuente. Esta información nos permitirá seleccionar los ART más adecuados para utilizar en PVIH que consumen drogas. Los actuales regímenes de TAR deben incluir dos ITIAN más un II, un ITINN o un IP/p, según las actuales guías nacionales e internacionales (13,202), así el mejor candidato en las PVIH que consumen drogas recreativas sería un ITINN o un II, en particular dolutegravir y raltegravir. En estos casos, debe evitarse el uso de IP/p o II/p, debido a su alta prevalencia de IDD.

Para comprender mejor que PVIH presentan más riesgo de presentar IDD, se hizo un análisis según los patrones de consumo obtenidos en el estudio 2, y dos patrones se asociaron con un mayor riesgo: el de personas HTX con perfil de uso de drogas marginal (C2) y el de HSH policonsumidores de drogas de uso recreativo (C4). El C2 presentó la mayor prevalencia de IDD, a pesar de que usaron menos drogas que el grupo C4. Esto podría deberse al hecho de que las PVIH pertenecientes al C2 consumían principalmente heroína, que se asocia a un elevado riesgo de IDD, y al hecho de que estaban principalmente bajo un régimen ART basado en IP ya que llevaban más de 20 años diagnosticados de VIH. Los IP son medicamentos ART que presentan una elevada barrera genética a la resistencia, esto los convierte en los fármacos ART con mayor permisividad a la no adherencia. El C4 merece especial atención porque este grupo podría presentar conductas asociadas al “chemsex”, con consumos de dosis más altas y de varias sustancias al mismo tiempo, con un efecto más intenso y un riesgo también elevado de IDD. Los hallazgos mencionados sugieren que el consumo de drogas y los patrones de consumo son variables y que son aspectos que los clínicos deben tener en cuenta a la hora de prescribir un régimen de TAR. No obstante, según los resultados del estudio 3 la presencia de IDD en la PVIH que consumían drogas no afectó a las variables clínicas de salud estudiadas (carga viral, recuento de CD₄, calidad de vida o número de visitas a centros sanitarios).

Creencias de toxicidad por interacción y conductas de no-adherencia intencionada

Estudios previos habían mostrado que las creencias que se tienen sobre las interacciones influían en los resultados de la adherencia, sobretudo en la adherencia-no intencional (120). Esta tesis quiso evaluar el papel que jugaban dichas creencias en el consumo de drogas. En el estudio cualitativo se concluyó que los pacientes presentaban creencias de toxicidad por IDD y que éstas se asociaban a conductas de no-adherencia intencionada con el fin de paliar su efecto tóxico. Esta relación ya se había encontrado en otros estudios en PVIH pero asociadas al consumo de alcohol (121). Así una de cada cuatro personas con VIH, deja de tomar su TAR cuando beben para evitar la mezcla de medicamentos con alcohol (120). Aunque las creencias de toxicidad-interacción del alcohol son bien conocidas, hay pocas investigaciones que estudien la falta de adherencia intencional en relación con el consumo de drogas ilícitas. Según los resultados preliminares del estudio cualitativo esta conducta también se asociaba al consumo de drogas. Además, se comprobó que un diálogo abierto con el especialista en salud también se relacionaba con la presencia de estas creencias de toxicidad. Los resultados del estudio cualitativo nos permitieron diseñar un cuestionario para poder medir el conocimiento y

creencias sobre las IDD y comprobar que efecto tenían en la adherencia de las PVIH que tomaban drogas. Los resultados mostraron que tanto el conocimiento como las creencias son variables importantes a tener en cuenta en el manejo clínico de los pacientes, puesto que influyen en la no adherencia intencional (anticipación, retrasos o interrupción del TAR cuando se consumen drogas). Del mismo modo, encontramos que cuanto mayor es el grado de conocimiento de las IDD, más firme es la creencia de que podría producirse toxicidad. Sin embargo, la concienciación también se asoció con una comunicación más abierta con los profesionales sanitarios. Este es un aspecto que no fue evaluado en estudios anteriores (120). Estos resultados señalan la importancia de promover una comunicación abierta entre el médico y el paciente. También es necesario que los profesionales sanitarios dediquen tiempo al asesoramiento, a la información y al establecimiento de una relación médico-paciente basada en la confianza, con el fin de promover el conocimiento de las IDD y ayudar a los pacientes a rechazar algunas creencias relacionadas con la toxicidad que podrían conducir a comportamientos de no-adherencia intencionada. Para lograr este objetivo, es primordial que los profesionales sanitarios no mantengan una actitud sentenciosa al abordar el consumo de drogas.

Impacto del consumo de drogas en variables de salud

La evidencia existente y los discursos de las PVIH entrevistadas en el primer estudio apuntaban hacia que el uso de drogas podía tener un impacto negativo en diversas variables de salud. Una de ellas es la adherencia al TAR. Los resultados del segundo estudio mostraron que eran las personas con perfil de uso marginal, los que tenían peor adherencia. Por tanto, las actuaciones dirigidas a mejorar la adherencia (entrevista motivacional, terapia cognitivo-conductual, intervenciones multidisciplinares, etc.) (203) irán dirigidas sobre todo a este patrón de consumo. La relación negativa del uso de opioides en la adherencia ya había sido establecida (203-205).

Entre las personas que usaban drogas recreativas, nosotros hallamos que existe un perfil de usuarios de drogas de uso moderado, que presenta niveles óptimos de adherencia. No obstante, aquellos con perfil policonsumidor y sexualizado de drogas, presentaban niveles más bajos de adherencia y así se comprobó en el estudio de cohortes, mediante dos métodos indirectos de determinación de adherencia. Nuestros resultados son acordes con otros estudios que demuestran que las personas que usan drogas recreativas son más propensas a experimentar

problemas de adherencia (36,51,131,137). La falta de adherencia está estrechamente vinculada a la supresión viral y es considerada un claro predictor de éxito de la TAR y por tanto de la supervivencia (206,207). Sin embargo, en nuestro caso, la menor adherencia entre consumidores de drogas recreativas no tuvo repercusión en sus parámetros inmunológicos ni en su recuento viral. Existen resultados contradictorios a este nivel según los estudios publicados (134,135,208-210). Es posible que con los actuales niveles de adherencia menos restrictivos (entre 80-90%) gracias a la alta efectividad de los TAR (124), se requieran niveles inferiores de adherencia para influir en la supresión virológica. En este sentido, algunos estudios afirman que el consumo de drogas recreativas en las PVIH no impacta negativamente en la carga viral, y argumentan que el aspecto más influyente en términos de impacto en la salud no es específicamente el consumo de drogas en sí, sino el grado de dependencia del consumo de drogas (134,135). La adherencia permanece estable durante los dos primeros años de TAR y decrece en un 5% cada 6 meses (135). Es de esperar que el consumo de drogas durante tiempos prolongados provoque una disminución en la adherencia más pronunciada y pueda ocasionar un impacto en la carga viral. También hemos hallado que el consumo de drogas tenía efectos negativos sobre otras variables de salud física y psicológica. En el estudio cualitativo, las PVIH con un perfil de consumo marginal, presentaron más problemas en la esfera social y un discurso más negativo en la percepción de la CVRS, mientras que el perfil de uso recreativo presentó más problemas en la esfera emocional, con una percepción positiva en la CVRS. En la actualidad, este perfil se encuentra bien adaptado a su entorno social, familiar y laboral, lo que se percibe como una falta de consecuencias negativas derivadas del consumo (58). No obstante, las PVIH del patrón HSH presentaron una alta prevalencia en la adquisición de ITS. El consumo de drogas, según los estudios publicados está asociado a un aumento del número de parejas sexuales ocasionales y a una mayor prevalencia de conductas de riesgo asociadas con el consumo (33,36,39,50,51,58,70,78,109-112). En el patrón de HSH, las medidas estarán más dirigidas a reducir el riesgo de presentar ITS, provocado por una mayor prevalencia de conductas de riesgo asociadas al consumo. Estudios recientes destacan la importancia del fenómeno "chemsex" y sus consecuencias para la salud de quienes lo practican (49,58,72). Las intervenciones en este grupo de población podrían incluir el apoyo para gestionar o reducir la frecuencia de consumo de drogas, la formación de los profesionales sobre las nuevas drogas recreativas y su papel en las relaciones sexuales, servicios para abordar los problemas psicológicos que experimentan este grupo de PVIH, asesoramiento sobre alternativas de ocio

saludables, programas de reducción de daños o preventivos, como la profilaxis pre-exposición con ART, entre otras medidas (75,193,211,212).

También se examinó si el consumo de drogas en PVIH podía afectar al recuento inmunológico, en concreto al porcentaje de CD₄, CD₈ o CD₄/CD₈. Los resultados no mostraron efectos principales, es decir, ni diferencias significativas entre las dos cohortes (PCDR y PNCDR), ni tampoco entre las dos medidas del periodo estudiado, en el año de seguimiento. Las variables epidemiológicas y clínicas que caracterizaban a los PCDR, como tener VIH durante menos tiempo, ser más joven o tener menos antecedentes clínicos, podría haber influido en la falta de diferencias en las medidas transversales entre ambos grupos. Sin embargo, y más importante en el tipo análisis realizado fue que encontramos efectos de interacción significativos en la evolución de los parámetros inmunitarios en el período de seguimiento, controlando algunas variables que podrían influir en estos parámetros (edad, tiempo desde diagnóstico VIH, cambios en TAR), según la literatura. Mientras que el porcentaje de CD₈ decreció en el grupo PNCDR, éste permaneció estable en el de PCDR y mientras la ratio CD₄/CD₈ se incrementó en el grupo PNCDR, ésta disminuyó en el de PCDR. Los resultados obtenidos hay que interpretarlos con precaución porque puede haber otras variables que podrían estar influyendo en esta interacción. Además, se ha sugerido que el hecho de ser HSH podría estar asociado a un cambio en la relación CD₄/CD₈ porque los agentes bacterianos y virales responsables de las ITS, muy frecuentes en este grupo de población, pueden aumentar la activación inmunitaria y resultar en un incremento de la población CD₈ (213). El cociente CD₄/CD₈ se considera un predictor de morbilidad asociado a la edad no relacionado con eventos definitorios de sida y además, recientemente se ha demostrado que es un marcador de pronóstico inmunológico más sensible que el recuento de células CD₄, que suele normalizarse con un TAR eficaz (213).

Además de los resultados inmunológicos hallamos diferencias en otras variables de salud relevantes. Las PVIH que consumían drogas experimentaron más cambios en el TAR durante el año de seguimiento del estudio, considerado como un factor predictivo de fracaso viral (214). Asimismo, encontramos que presentaban peor salud psicológica, sobretodo ansiedad y depresión, dos síntomas altamente prevalentes en las PVIH (147,148), y que pueden ser consecuencia del consumo problemático de drogas (215).

Repercusión del consumo de drogas en los recursos sanitarios

Esta tesis ha indagado también sobre la posible repercusión que el consumo de drogas tiene en el uso de recursos sanitarios. Algunos autores afirman que la economía sanitaria puede deteriorarse debido al consumo de drogas por aumento de las hospitalizaciones y de las visitas a los centros ambulatorios y a las unidades de emergencia, aumentos de dosificación de los ART o cambios en las prescripciones y, aumento de las pruebas diagnósticas o realización de pruebas más invasivas (168). Nuestros resultados indican que consumir drogas se asocia a una mayor frecuencia de visitas a urgencias, a atención médica especializada y a una mayor necesidad de hospitalización. Se necesitan futuros estudios que profundicen en las causas específicas del consumo de dichos recursos con el fin de diseñar intervenciones que disminuyan o prevengan los problemas.

Nuestra investigación tiene limitaciones y fortalezas. El estudio cualitativo (estudio 1) con una muestra de 21 PVIH, presenta como limitaciones principales las debidas al tamaño de la muestra, que impiden la generalización de los resultados. Sin embargo, gracias al diseño del estudio, tuvimos acceso a la información directa de la opinión de la población objeto de estudio (a través de entrevistas individuales) y al asesoramiento a través de expertos en esta materia que pertenecían al colectivo de PVIH, muchos de ellos fueron las personas encargadas de realizar las entrevistas individuales a los participantes, lo cual creó un clima de confianza que reforzó una comunicación más abierta de los participantes.

Para reforzar las limitaciones que presentan los estudios cualitativos, realizamos varios tipos de triangulación de los datos y del investigador, utilizando diferentes fuentes y examinando el tema desde diferentes entornos locales y tipologías de PVIH, lo cual aporta validez en los resultados obtenidos. Este estudio nos permitió conocer los principales dominios a explorar y diseñar la herramienta (cuestionario) que utilizamos para los siguientes estudios, que nos permitió resolver las principales hipótesis planteadas en esta investigación.

El estudio cuantitativo (artículos 2 y 3), dada su naturaleza transversal no nos permitió establecer relaciones causales. Para la selección de la muestra, no utilizamos un muestreo probabilístico, aunque el gran tamaño de la muestra y la amplia distribución geográfica de la recogida de datos podrían mitigar esta limitación. En este sentido, las características sociodemográficas de nuestros participantes fueron concordantes con los datos epidemiológicos españoles de las PVIH (195). Nuestro objetivo era proporcionar una visión

general del consumo de drogas, que incluyera diferentes subgrupos de PVIH, esto puede hacer dificultosa la comparación con otros estudios centrados únicamente en HSH. A pesar de esto, nuestra muestra incluyó un alto porcentaje de HSH, similar a la encontrada en otros estudios, y en nuestros resultados y análisis mostramos los datos específicos de este grupo de población. Como método de recogida de datos utilizamos un cuestionario auto-reportado, que permitió acceder a una amplia área geográfica y que proporcionó más libertad en las respuestas debido a la anonimidad de los encuestados. Sin embargo, existe la posibilidad de que la información proporcionada fuera incierta o de que la interpretación de las preguntas realizadas fuera incorrecta. Para paliar esto, había una persona experta en la materia de estudio que estaba disponible para cualquier duda que se presentara al participante durante la realización del cuestionario. Es posible que los encuestados hayan atenuado sus respuestas en relación al consumo de drogas y otras cuestiones (infradeclaración), ya que el consumo de drogas es un tema que puede tener una menor aceptación social. Se tomaron medidas para paliarlo, como la programación del cuestionario on-line sin poder retroceder a páginas anteriores una vez finalizada la encuesta. Además, la recogida de datos distribuida entre ONGs y hospitales tuvo como fin reducir este potencial sesgo.

Los resultados de esta investigación corresponden al área geográfica de España, no pudiendo extrapolar estos resultados a otros territorios diferentes. Así las comparaciones con otros estudios son complicadas debido a la gran variabilidad en cuanto a los criterios de inclusión de los participantes en los estudios, los diferentes periodos de consumo de drogas, los tipos de drogas incluidas, patrones o colectivos de consumo, rango de edad y orientación sexual.

Otra posible limitación de nuestro estudio es que establecimos nuestras IDD en base a los datos teóricos publicados, proporcionando las IDD esperadas en función de la información de la base de datos “*HIV Drug Interaction Checker*”, desarrollado por la Universidad de Liverpool (<http://www.hiv-druginteractions.org>) (85), pero no cotejamos estos datos midiendo los efectos ni las concentraciones plasmáticas de los ART y/o drogas.

Por su parte, aunque hayamos utilizado un diseño longitudinal en el tercer estudio, para estudiar el impacto del uso de drogas, nuestros resultados están limitados por un corto periodo de tiempo de seguimiento (un año). Al ser un estudio observacional, puede haber variables de confusión que no hayamos tenido en cuenta. Se incluyeron PVIH con criterios de inclusión basados en una elevada frecuencia de consumo, pero debido al diseño retrospectivo del estudio

no nos fue posible determinar la variación en la frecuencia y el número de drogas consumidas a lo largo del periodo. No obstante, se trata de un estudio de cohortes con un muestreo probabilístico diseñado para mostrar diferencias significativas entre cohortes con un riesgo alfa de 0.05, que nos ha permitido conocer importantes resultados que eran más desconocidos hasta el momento en la PVIH en España.

A pesar de estas limitaciones, esta investigación nos ha permitido conocer la prevalencia de consumo de drogas, los patrones de consumo, las IDD más prevalentes a nivel nacional, y el impacto del uso de drogas recreativas en variables relevantes salud. Esta es la investigación más amplia realizada en España, compuesta por tres estudios, en el que han participado 1758 PVIH, 55 centros (ONGs y hospitales) y un grupo de expertos multidisciplinares, que incluía a personas del colectivo estudiado, que han asesorado toda la investigación.

CONCLUSIONES

1. Las PVIH presentan una alta prevalencia de consumo de alcohol, tabaco y drogas en España, superior a la población general. Casi la mitad de las PVIH consumen drogas ilegales.
2. Las drogas más consumidas en las PVIH son cannabis, cocaína, poppers y GHB/GBL a nivel nacional. El tipo de drogas consumidas difiere entre algunas ciudades estudiadas.
3. El patrón de drogas más frecuente es el asociado a drogas de uso recreativo, aunque persiste minoritariamente el consumo de drogas asociadas a un perfil marginal.
4. Existen cuatro patrones de consumo asociados a drogas en España; que se engloban dentro de dos grandes perfiles epidemiológicos: HTX y HSH;
 - Perfil HTX (asociado al uso de drogas marginales), que consumen para evitar preocupaciones o sentimientos dolorosos y muestran los peores resultados de salud.
 - C1- “cluster HTX usuarios de cannabis”
 - C2- “cluster HTX usuarios de heroína y cocaína”
 - Perfil HSH (asociado al uso de drogas recreativas): más jóvenes, con diagnóstico VIH más reciente y mejor situación socioeconómica. Consumen drogas para disfrutar del sexo y presentan la mayor tasa de policonsumo. Presentan más comportamientos de riesgo e ITS.
 - C3- “cluster HSH con uso moderado de drogas”
 - C4- “cluster HSH con alto policonsumo”
5. La prevalencia de PVIH que consumen drogas por vía intravenosa asociadas a un perfil marginal ha disminuido considerablemente, sin embargo esta vía se ha asociado en los últimos tiempos al consumo de drogas recreativas (“slamming”), con un porcentaje del 10% en nuestro estudio.
6. Los factores más asociados al consumo de drogas son pertenecer al grupo de HSH, haber padecido ITS previamente y ser fumador. También se asociaron el consumo de alcohol y ser más joven, aunque con menor potencia estadística.

7. Las PVIH que consumen drogas presentan una alta prevalencia de IDD (alrededor del 50%). Las drogas con mayor prevalencia de IDD fueron cocaína, cannabis y MDMA. Las familias de ART que presentan menos IDD y parecen ser más seguras en combinación con el uso de drogas son los ITINN y los II.
8. Los patrones de consumo de drogas con más riesgo de presentar IDD son el grupo de HTX con perfil de uso de drogas marginal (C2) y el grupo de HSH policonsumidores de drogas recreativas (C4). Se deberán tener en cuenta estos patrones de forma preferente a la hora de realizar una adecuada selección de aquellos ART que produzcan menos IDD.
9. La presencia de IDD en las PVIH que consumen drogas no se asocia a peores resultados en salud.
10. Las PVIH que presentan IDD tienen creencias de toxicidad por interacción relacionadas con el uso de drogas y que están asociadas a comportamientos de no-adherencia intencionada. Estos comportamientos son más frecuentes en el patrón HSH. Es importante un adecuado asesoramiento a estos pacientes que ayude a reestructurar algunas creencias de toxicidad para aumentar la adherencia al TAR, incluso si consumen drogas.
11. La comunicación abierta acerca de las IDD con los profesionales de la salud se relaciona con presentar más creencias de toxicidad. Esto señala la importancia de que los profesionales sanitarios se formen en los aspectos relacionados con las IDD y las drogas y mantengan una actitud no sentenciosa a la hora de abordar el consumo de drogas.
12. El uso de drogas en PVIH se relaciona negativamente con la adherencia al TAR (intencional y no intencionada), pero estos resultados no se traducen en un impacto negativo en el recuento viral.

13. El consumo de drogas tiene consecuencias en la salud psicológica, principalmente incrementa la ansiedad y la depresión. El patrón asociado al perfil marginal presenta más problemas en la esfera social y un discurso más negativo de la CVRS, sin embargo el perfil de uso recreativo presenta más problemas en la esfera emocional con una percepción positiva de la CVRS.
14. Las PVIH pertenecientes al patrón HSH presentan una elevada prevalencia de ITS, provocadas por conductas sexuales de riesgo asociadas al consumo de drogas.
15. La evolución del ratio CD_4/CD_8 , considerado como un marcador pronóstico más sensible que el recuento de CD_4 , de las personas que consumen drogas era peor que la de quienes no la consumen, una vez controlado el efecto de covariables relevantes.
16. Las PVIH que consumen drogas presentan más cambios en el TAR, considerado como un factor predictivo de fracaso viral.
17. Las PVIH que consumen drogas visitan con mayor frecuencia urgencias hospitalarias y atención especializada y presentan una mayor necesidad de hospitalización.

PROPUESTAS Y RECOMENDACIONES

Estas propuestas que recomendamos, dados los resultados de nuestra investigación, van dirigidas a todos aquellos profesionales de la salud que tratan con PVIH, con la intención de mejorar el cuidado de este grupo de población:

I. Identificar a las PVIH que consumen drogas, identificar a que patrón de consumo pertenecen y si el consumo se puede considerar problemático.

Dados nuestros resultados las personas que consumen drogas en el contexto marginal y los HSH policonsumidores son los que presentan un perfil más vulnerable en cuanto a riesgos para la salud. Para poder realizar una adecuada identificación de estos pacientes es necesario utilizar herramientas como la entrevista clínica y una adecuada formación de los profesionales sanitarios en habilidades de comunicación para crear un clima de confianza que permita la expresión de las preocupaciones de las PVIH acerca del consumo de drogas.

II. Utilizar las estrategias disponibles para mejorar la adherencia al TAR de las personas que consumen drogas, principalmente en los patrones de consumo señalados anteriormente.

Las estrategias de intervención de tipo educacional y cognitivo-conductual son las que mejores resultados han mostrado. La entrevista clínica nos permite trabajar varios factores modificadores de los comportamientos asociados al uso de drogas gestionando adecuadamente sus emociones y creencias, mejorando la educación sanitaria, fomentando la motivación para provocar cambios conductuales y creando un clima de confianza paciente-profesional sanitario. Recientemente han aumentado las intervenciones tecnológicas con mensajes SMS y el uso de otras aplicaciones informáticas.

III. Realizar una adecuada selección del TAR más dirigido al perfil de consumo del paciente con el fin de limitar la presencia de IDD.

En las PVIH que consumen drogas es especialmente importante una adecuada selección de aquellas familias de ART que no presentan IDD con las drogas recreativas. En principio sería mejor seleccionar como 3º fármaco asociado a los dos ITIAN, un II no potenciado o un ITINN. En caso de la necesidad de utilizar ART que presenten riesgo de presentar IDD, el riesgo fundamental cuando se consumen drogas recreativas es la acumulación de la droga o sus metabolitos con riesgo de intoxicaciones, por lo que es clave que la persona

que consume conozca los signos y síntomas de intoxicación para poder derivarle a un centro sanitario lo más rápido posible en caso de reconocer dichos síntomas. Esta educación acerca de la toxicidad de las drogas idealmente debería realizarse también al grupo de personas que van a tomar drogas, por si la persona a la que le ocurre la intoxicación no puede actuar, que haya gente a su alrededor que reconozca el problema. De forma menos frecuente el consumo de drogas puede llevar a una mayor eliminación de la droga consumida o del fármaco ART. En el caso de la droga, una mayor eliminación puede llevar a que si el especialista de la Unidad de Enfermedades Infecciosas cambia el TAR por cualquier causa, esta interacción desaparezca y el consumo habitual de las drogas pueda producir intoxicación. Esto puede ocurrir con los ITINN (con excepción de RPV y DOR) en combinación con LSD y/o ketamina. En este sentido es importante informar al paciente y desde el punto de vista del profesional sanitario tenerlo en cuenta a la hora de realizar cualquier cambio en el TAR del paciente. La asociación de atazanavir con cannabis puede disminuir la concentración plasmática del ART, en este caso, la única opción sería el cambio de ART. En todos los casos expuestos, es necesario crear un clima de confianza en la entrevista clínica con el paciente y evitar una actitud paternalista que puede actuar como barrera para una correcta comunicación.

IV. Realizar programas de autocuidado que incluyan información sobre las IDD con el fin de disminuir posibles creencias erróneas de toxicidad y potenciales riesgos asociados

Es necesario proveer a estos pacientes de una adecuada información sobre la presencia de IDD y cómo manejar la terapia ART cuando consumen drogas para evitar comportamientos de no-adherencia intencionada. En este sentido, las intervenciones basadas en redes sociales, con la creación de grupos y comunidades puede resultar de gran utilidad para comprender y predecir comportamientos relacionados con la intoxicación de las drogas.

V. Fomentar la realización de actividades/proyectos sobre reducción de riesgos, dirigidas sobre todo a personas de alto riesgo como el colectivo de HSH policonsumidor/HTX marginal.

Es necesario el abordaje multidisciplinar de todos los profesionales implicados en el manejo del PVIH, con actividades globales dirigidas al beneficio del paciente: formación en el uso de jeringas, consumo seguro (no compartir jeringas), uso de preservativo por el riesgo de transmisión de ITS u otros medios de prevención o reducción de riesgos, información de las drogas, adecuada formación en cuanto a mezclas consideradas peligrosas, signos y síntomas de alerta, que hacer en caso de sobredosis, entre otras intervenciones.

VI. Realizar una evaluación continuada de la salud psicológica y la calidad de vida de las PVIH que consumen drogas.

De esta manera se podrá monitorizar y prevenir posibles deterioros, interviniendo en todos aquellos factores de riesgo que vayan apareciendo y que sean modificables.

VII. Se recomienda la derivación a profesionales de la psicología, pares y ONGs especializadas para el apoyo de los pacientes que lo precisen

Los pacientes con enfermedades crónicas requieren un tipo de atención más holística. Es necesario profundizar en las razones por las que el paciente consume drogas (auto-percepción de sí mismo, necesidades emocionales, sentimientos de soledad, desinhibición sexual y social). La atención sanitaria actual debería centrarse en la persona y prestar más atención a sus necesidades, prioridades, emociones y sentimientos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Villatoro MP. El misterio sin resolver del paciente cero: ¿Cómo se infectó el mundo?. ABC historia [Internet]. 2015 Dic [citado 12 diciembre 2020]. Disponible en: https://www.abc.es/historia/abci-sida-misterio-sin-resolver-paciente-cero-como-infecto-mundo-201512010326_noticia.html
2. Ibarra R. Un estudio desvela dónde y cuando se originó la pandemia del sida. ABC salud [Internet]. 2014 Oct [citado 9 diciembre 2020]. Disponible en: <http://www.abc.es/salud/noticias/20141002/abci-sida-origen-pandemia-201410021430.html>
3. La historia del VIH: cómo el virus pasó del mono al ser humano - Gaceta Médica [Internet]. 2018 Ene [citado 9 diciembre 2020]. Disponible en: <https://gacetamedica.com/opinion/la-contra/la-historia-del-vih-como-el-virus-paso-del-mono-al-ser-humano-ad1342174/>
4. García de Lomas J, Gimeno C, González J, López J, Prieto J. SIDA: crónica y protagonistas. 1.ª ed. Madrid: Doyma; 2000.
5. Miranda O, Nápoles M. Historia y teorías de la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana. Rev Cub Med Mil [Internet]. 2009 Dic [citado 5 junio 2020];38(3-4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572009000300007&lng=es
6. Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1981 Jun 5;30(21):250-2. PMID: 6265753.
7. Carrillo E, Villegas A. El descubrimiento del VIH en los albores de la epidemia del SIDA. Rev. invest. clín. [Internet]. 2004 Abr [citado 5 junio 2021]; 56(2): 130-133. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762004000200003&lng=es
8. Ortega E. El sida: 30 años. Revista española de drogodependencias 2011; 36(4); 389-392.

9. Pérez M. SIDA, el misterioso síndrome de las cuatro haches . [Internet]. 1983 Oct [citado 9 diciembre 2020]. Disponible en: https://elpais.com/diario/1983/10/30/sociedad/436316410_850215.html
10. El Nobel premia a los descubridores de los virus del sida y el cáncer de cuello de útero. El Mundo salud [Internet]. 2008 Oct [citado 9 diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.elmundo.es/elmundosalud/2008/10/06/medicina/1223281004.html>
11. Fuster R. Aspectos relacionados con el tratamiento y la enfermedad de las personas que viven con VIH. Atención farmacéutica a pacientes externos; 14 Abril-29 Noviembre 2020. Sociedad Valenciana de Farmacia Hospitalaria (SEFH).
12. Alcamí J, Coiras M. Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011 Mar 1;29(3):216–26.
13. Documento de consenso de Gesida/plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización 2020). Panel de Expertos de GeSIDA y Plan nacional sobre el Sida. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.
14. Sánchez C, Acevedo J, González M. Factores de riesgo y métodos de transmisión de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Rev CES Salud Pública. 2012;3(1):28–37.
15. United Nations Programme on HIV/AIDS. UNAIDS DATA; 2020. Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf
16. ONUSIDA[Internet];c2019. 90-90-90 Tratamiento para todos. [Consultado 28 octubre 2019]. Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90_90_90_es.pdf
17. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2018 (Actualización 30 Junio de 2019): Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Centro Nacional de Epidemiología ISCIII. Madrid; Nov 2019.

18. Caudevilla, F. Drogas: conceptos generales, epidemiología y valoración del consumo. Grupo de Intervención en drogas semFYC. Disponible en: <http://www.comsegovia.com/pdf/cursos/tallerdrogas/Curso%20Drogodependencias/Drogas,%20conceptos%20generales,%20epidemiologia%20y%20valoracion%20del%20consumo.pdf>
19. 1NFODROGAS.infodrogas.org [Internet] [citado 5 diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.infodrogas.org/drogas>
20. Albertson TE. Recreational drugs of abuse. Clin Rev Allergy Immunol. 2014 Feb;46(1):1-2. doi: 10.1007/s12016-013-8382-y. PMID: 23832389
21. Sustancias psicoactivas [Internet]. [citado 9 diciembre 2020]. Disponible en: <https://sites.google.com/site/sustanciaspsicoactivas12/home>
22. Burillo-Putze G, Climent B, Echarte JL, Munné P, Miró O, Puiguriguer J, et al . Drogas emergentes (I): las «smart drugs». Anales Sis San Navarra [Internet]. 2011 Ago [citado 2021 Jun 05];34(2): 263-274. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272011000200012&lng=es. <https://dx.doi.org/10.4321/S1137-66272011000200012>
23. UNODC: Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito. Informe mundial sobre las drogas 2018: Resumen, conclusiones y consecuencias en materia de políticas. 2018. Disponible en: https://www.unodc.org/wdr2018/prelaunch/WDR18_ExSum_Spanish.pdf
24. UNAIDS (2018): 'Miles to go: closing gaps, breaking barriers, fighting injustices'[pdf].
25. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (2019), Informe Europeo sobre Drogas 2019: Tendencias y novedades, Oficina de Publicaciones de la Unión Europea, Luxemburgo.

26. Garin N, Velasco C, de Pourcq JT, Lopez B, Gutierrez MM, Haro JM, et al. Recreational drug use among individuals living with HIV in Europe: review of the prevalence, comparison with the general population and HIV guidelines recommendations. *Front Microbiol.* 2015; 6: 690. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00690>. PMID: 26236288
27. Beyrer C, Baral SD, Walker D, Wirtz AL, Johns B, Sifakis F. The expanding epidemics of HIV type 1 among men who have sex with men in low- and middle-income countries: diversity and consistency. *Epidemiol Rev.* 2010;32:137–51.
28. Baral S, Sifakis F, Cleghorn F, Beyrer C. Elevated risk for HIV infection among men who have sex with men in low- and middle-income countries 2000-2006: a systematic review. *PLoS Med.* 2007 Dec;4(12):e339. doi: 10.1371/journal.pmed.0040339. PMID: 18052602
29. van Griensven F, de Lind van Wijngaarden JW, Baral S, Grulich A. The global epidemic of HIV infection among men who have sex with men. *Curr Opin HIV AIDS.* 2009 Jul;4(4):300-7. doi: 10.1097/COH.0b013e32832c3bb3. PMID: 19532068
30. EMIS Network. EMIS 2010: the European Men-Who-Have-Sex-wWith-Men Internet Survey. Findings from 38 countries. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2013. [http:// www.emis-project.eu](http://www.emis-project.eu).
31. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Informe 2021. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España (EDADES). Madrid: Ministerio de Sanidad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas; 2021. 243 p.
32. Grupo EPI-VIH. Estudio prospectivo de prevalencia de VIH en personas atendidas en una red de centros específicos de VIH/ITS, 2000-2013. Plan Nacional sobre el Sida. S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología. Centro Nacional de Epidemiología.ISCIII. Madrid; 2016.
33. Folch C, Fernández-Dávila P, Ferrer L, Soriano R, Díez M, Casabona J. Alto consumo de drogas recreativas y conductas sexuales de riesgo en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres. *Med Clin (Barc).* 2015; 145(3): 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2014.04.030>. PMID: 25256434

34. Garin N, Zurita B, Velasco C. Impacto clínico del chemsex en las personas con VIH. *Revista multidisciplinar del Sida. Monográfico* 2017. Vol.5. Núm 11. Julio 2017.
35. Allavena C, Guimard T, Billaud E, de la Tullaye S, Reliquet V, Pineau S, et al. Prevalence and risk factors of sleep disturbances in a large HIV-infected adult population. *J Int AIDS Soc.* 2014; 17: 19576. <https://doi.org/10.7448/IAS.17.4.19576>. PMID: 25394083
36. Daskalopoulou M, Rodger A, Phillips AN, Sherr L, Speakman A, Collins S, et al. Recreational drug use, polydrug use, and sexual behaviour in HIV-diagnosed men who have sex with men in the UK: results from the cross-sectional ASTRA study. *Lancet HIV.* 2014; 1: e22–31. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(14\)70001-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(14)70001-3). PMID: 26423813
37. Masiá M, Pérez-Cachafeiro S, Leyes M, López-Aldeguer J, López M, Segura F, et al. Riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en España. Cohorte CoRIS, 2011 [Cardiovascular risk in human immunodeficiency virus-infected patients in Spain. CoRIS cohort, 2011]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012 Nov;30(9):517-27. Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2012.02.014. PMID: 22551653
38. Pérez González K, Domingo-Salvany A, Hartnoll R. Prevalencia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y conductas de riesgo en consumidores de opioides visitados en un servicio de urgencias [Prevalence of human immunodeficiency virus and risk behaviours among opioid users seen in an emergency room]. *Gac Sanit.* 1999 Jan-Feb;13(1):7-15. Spanish. doi: 10.1016/s0213-9111(99)71316-6. PMID: 10217672
39. Li J, Mcdaid LM. Alcohol and drug use during unprotected anal intercourse among gay and bisexual men in Scotland: what are the implications for HIV prevention? *Sex Transm Infect.* 2014; 90(2): 125– 132. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2013-051195>. PMID: 24345556
40. De Ryck I, Van Laeken D, Noestlinger C, Platteau T, Colebunders R. The use of erection enhancing medication and party drugs among men living with HIV in Europe. *AIDS Care.* 2013;25(8):1062–6. <https://doi.org/10.1080/09540121.2012.748877>

41. Dirks H, Esser S, Borgmann R, Wolter M, Fischer E, Potthoff A, et al. Substance use and sexual risk behaviour among HIV-positive men who have sex with men in specialized out-patient clinics. *HIV Med.* 2012 Oct;13(9):533-40. doi: 10.1111/j.1468-1293.2012.01005.x. PMID: 22435363
42. Schmidt AJ, Rockstroh JK, Vogel M, An der Heiden M, Baillot A, Krznicar I, et al. Trouble with bleeding: risk factors for acute hepatitis C among HIV-positive gay men from Germany-a case-control study. *PLoS One.* 2011 Mar 8;6(3):e17781. doi: 10.1371/journal.pone.0017781. PMID: 21408083
43. Peretti-Watel P, Spire B, Lert F, Obadia Y, VESPA Group. Drug use patterns and adherence to treatment among HIV-positive patients: evidence from a large sample of French outpatients (ANRS-EN12-VESPA 2003) Patrick. *Drug Alcohol Depend.* 2006;82 (Suppl1):S71–9. [https://doi.org/10.1016/s0376-8716\(06\)80012-8](https://doi.org/10.1016/s0376-8716(06)80012-8)
44. Faggian F, Lattuada E, Lanzafame M, Antolini D, Concia E, Vento S. Recreational substance use and tolerance of efavirenz in HIV-1 infected patients. *AIDS Care.* 2005 Oct 18;17(7):908–10. <https://doi.org/10.1080/09540120500038371>
45. Carrieri MP, Rey D, Loundou A, Lepeu G, Sobel A, Obadia Y; MANIF-2000 Study Group. Evaluation of buprenorphine maintenance treatment in a French cohort of HIV-infected injecting drug users. *Drug Alcohol Depend.* 2003 Oct 24;72(1):13-21. doi: 10.1016/s0376-8716(03)00189-3. PMID: 14563539
46. Jiménez E, Pedrazuela MG, Pérez MM, de Mosteyrín SF, Arrieta JJ, Guerrero ML. Prevalence of pharyngeal infection by *Neisseria gonorrhoeae* among human immunodeficiency virus-positive men who have sex with men in downtown Madrid, 2011. *Int J STD AIDS.* 2013 Nov;24(11):875-8. doi: 10.1177/0956462413486455. PMID: 23970602.
47. Nicholas PK, Voss JG, Corless IB, Lindgren TG, Wantland DJ, Kemppainen JK, et al. Unhealthy behaviours for self-management of HIV-related peripheral neuropathy. *AIDS Care.* 2007 Nov;19(10):1266-73. doi: 10.1080/09540120701408928. PMID: 18071970

48. EMIS Network. EMIS 2017: the European Men-Who-Have-Sex-With-Men Internet Survey. Key findings from 50 countries. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2019.
49. González-Baeza A, Dolengevich-Segal H, Pérez-Valero I, Cabello A, Téllez MJ, Sanz J, et al. Sexualized Drug Use (Chemsex) Is Associated with High-Risk Sexual Behaviors and Sexually Transmitted Infections in HIV-Positive Men Who Have Sex with Men: Data from the U-SEX GESIDA 9416 Study. *AIDS Patient Care STDS*. 2018 Mar;32(3):112-118. doi: 10.1089/apc.2017.0263. PMID: 29620925
50. Folch C, Esteve A, Zaragoza K, Muñoz R, Casabona J. Correlates of intensive alcohol and drug use in men who have sex with men in Catalonia. Spain *Eur J Public Health*. 2010;20(2):139–45. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckp091>
51. Garin N, Zurita B, Velasco C, Feliu A, Gutierrez M, Manges MA. Prevalence and clinical impact of recreational drug consumption in people living with HIV on treatment: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2017;7(1):e014105. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014105>
52. Fernández-Dávila P. “Sesión de sexo, morbo y vicio”: una aproximación holística para entender la aparición del fenómeno ChemSex entre hombres gais, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres en España. *Revista Multidisciplinar del Sida*. 2016;4(7): 41-65.
53. McCall H, Adams N, Mason D, Willis J. What is chemsex and why does it matter? *BMJ*. 2015 Nov 3;351:h5790. doi: 10.1136/bmj.h5790. PMID: 26537832
54. Bourne A, Reid D, Hickson F, Torres-Rueda S, Steinberg P, Weatherburn P. "Chemsex" and harm reduction need among gay men in South London. *Int J Drug Policy*. 2015 Dec;26(12):1171-6. doi: 10.1016/j.drugpo.2015.07.013. PMID: 26298332
55. Chemsex: Sexo y drogas sin control [Internet] 2015. [cited 2020 Dec 5]. Disponible en: <https://www.lavanguardia.com/vida/20151111/54438765571/chemsex-sexo-drogas.html>

56. Documento técnico sobre abordaje del fenómeno del chemsex. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. Ministerio de Sanidad. 2020.
57. Bourne A, Reid, D, Hickson F, Torres S, Weatherburn P. The Chemsex study: drug use in sexual settings among gay & bisexual men in Lambeth, Southwark & Lewisham. London: Sigma Research, 2014. Disponible en: <https://www.lambeth.gov.uk/sites/default/files/ssh-chemsex-study-final-main-report.pdf> (Consulta febrero 2015)
58. Coll J, Fumaz CR. Drogas recreativas y sexo en hombres que tienen sexo con hombres: chemsex. Riesgos, problemas de salud asociados a su consumo, factores emocionales y estrategias de intervención. *Rev Enf Emerg*. 2016;15(2):77–84.
59. McCarty-Caplan D, Jantz I, Swartz J. MSM and drug use: A latent class analysis of drug use and related sexual risk behaviors. *AIDS Behav*. 2014 Jul;18(7):1339-51. doi: 10.1007/s10461-013-0622-x. PMID: 24065437
60. Rice CE, Vasilenko SA, Lanza ST, Davis JA, Fields KS, Ervin M, et al. Time Since First Acting on Same-Sex Attraction and Recreational Drug Use among Men Who Have Sex With Men (MSM): Is There an Effect of "Gay Age"? *Subst Use Misuse*. 2018 Apr 16;53(5):852-858. doi: 10.1080/10826084.2017.1388407. PMID: 29131695
61. Yu G, Wall MM, Chiasson MA, Hirshfield S. Complex drug use patterns and associated HIV transmission risk behaviors in an Internet sample of U.S. men who have sex with men. *Arch Sex Behav*. 2015 Feb;44(2):421-8. doi: 10.1007/s10508-014-0337-8. PMID: 25104104
62. Dai Y, Musumari PM, Chen H, Huang Y, Techasrivichien T, Suguimoto SP, et al. Recreational Drug Use, Polydrug Use and Sexual Behaviors Among Men Who Have Sex With Men in Southwestern China: A Cross-Sectional Study. *Behav Med*. 2019 Oct-Dec;45(4):314-322. doi: 10.1080/08964289.2018.1538099. PMID: 30605354
63. Nguyen TV, Van Khuu N, Nguyen PD, Tran HP, Phan HTT, Phan LT, et al. Sociodemographic Factors, Sexual Behaviors, and Alcohol and Recreational Drug Use Associated with HIV Among Men Who Have Sex with Men in Southern Vietnam. *AIDS Behav*. 2016 Oct;20(10):2357-2371. doi: 10.1007/s10461-015-1265-x. PMID: 26767537

64. Lim SH, Akbar M, Wickersham JA, Kamarulzaman A, Altice FL. The management of methamphetamine use in sexual settings among men who have sex with men in Malaysia. *Int J Drug Policy*. 2018 May;55:256-262. doi: 10.1016/j.drugpo.2018.02.019. PMID: 29605540
65. Wu HH, Shen YT, Chiou CS, Fang CT, Lo YC. Shigellosis outbreak among MSM living with HIV: a case-control study in Taiwan, 2015-2016. *Sex Transm Infect*. 2019 Feb;95(1):67-70. doi: 10.1136/sextrans-2017-053410. Epub 2018 Mar 13. PMID: 29535222
66. Hammoud MA, Bourne A, Maher L, Jin F, Haire B, Lea T, et al. Intensive sex partying with gamma-hydroxybutyrate: factors associated with using gamma-hydroxybutyrate for chemsex among Australian gay and bisexual men - results from the Flux Study. *Sex Health*. 2018 Apr;15(2):123-134. doi: 10.1071/SH17146. PMID: 29268075
67. Stardust Z, Kolstee J, Joksic S, Gray J, Hannan S. A community-led, harm-reduction approach to chemsex: case study from Australia's largest gay city. *Sex Health*. 2018 Apr;15(2):179-181. doi: 10.1071/SH17145. PMID: 29592830
68. Rosinska M, Gios L, Nöstlinger C, Vanden Berghe W, Marcus U, Schink S, et al. Prevalence of drug use during sex amongst MSM in Europe: Results from a multi-site bio-behavioural survey. *Int J Drug Policy*. 2018 May;55:231-241. doi: 10.1016/j.drugpo.2018.01.002. PMID: 29402683
69. Bracchi M, Stuart D, Castles R, Khoo S, Back D, Boffito M. Increasing use of 'party drugs' in people living with HIV on antiretrovirals: a concern for patient safety. *AIDS*. 2015 Aug 24;29(13):1585-92. doi: 10.1097/QAD.0000000000000786. PMID: 26372268
70. Pufall EL, Kall M, Shahmanesh M, Nardone A, Gilson R, Delpech V, et al. Sexualized drug use ("chemsex") and high-risk sexual behaviours in HIV-positive men who have sex with men. *HIV Med*. 2018; 19 (4): 261–70. <https://doi.org/10.1111/hiv.12574>. PMID: 29368440

71. Sewell J, Speakman A, Phillips AN, Cambiano V, Lampe FC, Gilson R, et al. Attitudes to and Understanding of Risk of Acquisition of HIV Over Time: Design and Methods for an Internet-based Prospective Cohort Study Among UK Men Who Have Sex With Men (the AURAH2 Study). *JMIR Res Protoc*. 2016 Jun 15;5(2):e128. doi: 10.2196/resprot.5582. PMID: 27307218
72. Glynn RW, Byrne N, O'Dea S, Shanley A, Codd M, Keenan E, et al. Chemsex, risk behaviours and sexually transmitted infections among men who have sex with men in Dublin, Ireland. *Int J Drug Policy*. 2018 Feb;52:9-15. doi: 10.1016/j.drugpo.2017.10.008. PMID: 29223761
73. Drückler S, van Rooijen MS, de Vries HJC. Chemsex Among Men Who Have Sex With Men: a Sexualized Drug Use Survey Among Clients of the Sexually Transmitted Infection Outpatient Clinic and Users of a Gay Dating App in Amsterdam, the Netherlands. *Sex Transm Dis*. 2018 May;45(5):325-331. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000753. PMID: 29465683
74. Graf N, Dichtl A, Deimel D, Sander D, Stöver H. Chemsex among men who have sex with men in Germany: motives, consequences and the response of the support system. *Sex Health*. 2018 Apr;15(2):151-156. doi: 10.1071/SH17142. PMID: 29580377
75. Zaro I, Navazo T, Vázquez J, García A, Ibarguchi L. A closer look at chemsex in Spain, 2016. *Imagina Más. Apoyo Positivo*. Available from: <https://apoyopositivo.org/wp-content/uploads/2017/04/A-closer-look-at-Chemsex-in-Spain-2016.pdf>
76. Stop Sida. *Cuídate.Info. El sexo que practicamos*. Barcelona: Stop Sida, 2008. Disponible en: <http://www.sidastudi.org/resources/inmagic-img/DD10820.pdf> (Consulta enero 2021)
77. Fernández-Dávila P, Zaragoza Lorca K. Internet y riesgo sexual en hombres que tienen sexo con hombres. *Gac Sanit*. 2009; 23: 380-7.
78. Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les Infeccions de Transmissió Sexual i Sida de Catalunya (CEEISCAT). Informe epidemiològic biennal CEEISCAT. Sistema integrat de vigilància epidemiològica de la SIDA/VIH/ITS a Catalunya (SIVES). Document tècnic número 22. Barcelona: CEEISCAT, 2015. Disponible en: <http://www.ceeiscat.cat/documents/sives2015.pdf> (Consulta junio 2021)

79. Fernández-Dávila P. Comportamiento sexual en hombres latinoamericanos que tienen sexo con hombres en España: una triangulación de métodos para entender su vulnerabilidad y el riesgo de infección por el VIH. Tesis doctoral. Barcelona: Universitat Ramon Llull, 2014: 313 p.
80. Ministerio de Sanidad y Consumo. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Guía sobre drogas [internet]. 2007 [citado 6 junio 2021]. Disponible en: https://www.girona.cat/adminwebs/docs/g/u/guia__drogas.pdf
81. De la Fuente L, Brugal MT, Domingo-Salvany A, Bravo M, Neira-León M, Barrio G. Más de treinta años de drogas ilegales en España: una amarga historia con algunos consejos para el futuro. *Rev Esp Salud Pública*. 2006; 80(5): 505–520. PMID: 17193814
82. Girona L. et al. Introducción a las interacciones farmacológicas.1º edición. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
83. Guelar A, Knobel H. [Internet] 2011. Barcelona: Hospital del Mar; [cited 2009 Mar 29]. Available from: https://www.parcdesalutmar.cat/mar/interaccions_antirretrovirals_2011.pdf
84. Urbina A, Faragon J. Recreational Drugs and HIV Antiretrovirals- Recreational Drugs and HIV Antiretrovirals.A Guide to Interactions for Clinicians.Disponible en: https://aidsetc.org/sites/default/files/resources_files/2014_Recreational%20Drug%20Interaction%20Guide.pdf
85. Liverpool HIV Pharmacology Group (LHPG). HIV drug interactions webpage. <http://www.hiv-druginteractions.org/>
86. Tobacco and Marijuana Uses Significantly Decrease Atazanavir (ATV) Trough Concentrations in HIV Infected Individuals [Internet]. [cited 2020 Dec 5]. Available from: https://www.natap.org/2009/ICCAC/ICCAC_10.htm
87. Bruce RD, Altice FL, Friedland GH. Pharmacokinetic drug interactions between drugs of abuse and antiretroviral medications: implications and management for clinical practice. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2008 Jan;1(1):115-27. doi: 10.1586/17512433.1.1.115. PMID: 24410515

88. Cascorbi I. Drug interactions: principles, examples and clinical consequences. *Dtsch Arztebl Int.* 2012 Aug;109(33-34):546-55; quiz 556. doi: 10.3238/arztebl.2012.0546. PMID: 23152742
89. Baecke C, Gyssens IC, Decoutere L, van der Hilst JCH, Messiaen P. Prevalence of drug-drug interactions in the era of HIV integrase inhibitors: a retrospective clinical study. *Neth J Med.* 2017 Jul;75(6):235-240. PMID: 28741582
90. Shapiro LE, Shear NH. Drug interactions: Proteins, pumps, and P-450s. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Oct;47(4):467-84; quiz 485-8. doi: 10.1067/mjd.2002.126823. PMID: 12271287
91. Jakeman B, Nasiri M, Ruth L, Morse C, Mahatme S, Patel N. Comparing the Frequencies of Contraindicated Drug-Drug Interactions Between Differing Antiretroviral Regimens in HIV-Infected Patients. *Ann Pharmacother.* 2017 May;51(5):365-372. doi: 10.1177/1060028016685115. PMID: 28367698
92. Priyanka PSSL, Varma DM, Immadiseti K, Rajesh R, Vidyasagar S, Guddattu V. Recognition of possible risk factors for clinically significant drug-drug interactions among Indian people living with HIV receiving highly active antiretroviral therapy and concomitant medications. *International Journal of Risk and Safety in Medicine.* 2017;29(1-2):25-55. <https://doi.org/10.3233/JRS-170738>
93. Yiu P, Nguyen NN, Holodny M. Clinically significant drug interactions in younger and older human immunodeficiency virus-positive patients receiving antiretroviral therapy. *Pharmacotherapy.* 2011 May;31(5):480-9. doi: 10.1592/phco.31.5.480. PMID: 21923429
94. Iniesta-Navalón C, Franco-Miguel JJ, Gascón-Cánovas JJ, Rentero-Redondo L. Identification of potential clinically significant drug interactions in HIV-infected patients: a comprehensive therapeutic approach. *HIV Med.* 2015 May;16(5):273-9. doi: 10.1111/hiv.12205. PMID: 25523089

95. Patel N, Abdelsayed S, Veve M, Miller CD. Predictors of clinically significant drug-drug interactions among patients treated with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-, protease inhibitor-, and raltegravir-based antiretroviral regimens. *Ann Pharmacother.* 2011 Mar; 45(3): 317-24. <https://doi.org/10.1345/aph.1P576>. PMID: 21386025
96. Staltari O, Leporini C, Caroleo B, Russo E, Siniscalchi A, De Sarro G, et al. Drug-drug interactions: antiretroviral drugs and recreational drugs. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2014; 9(3): 153-63. <https://doi.org/10.2174/1574889809666141127101623>. PMID: 25429704
97. Kumar S, Rao PS, Earla R, Kumar A. Drug-drug interactions between anti-retroviral therapies and drugs of abuse in HIV systems. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015 Mar; 11(3): 343-55. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.996546>. PMID: 25539046
98. Antoniou T, Tseng AL. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother.* 2002 Oct; 36(10): 1598-613. <https://doi.org/10.1345/aph.1A447>. PMID: 12243611
99. Pirmohamed M. Drug-drug interactions and adverse drug reactions: separating the wheat from the chaff. *Wien Klin Wochenschr.* 2010 Feb; 122(3-4): 62-4. <https://doi.org/10.1007/s00508-010-1309-1> PMID: 20213370
100. J.I. Serrano López de las Hazas. Interacciones farmacológicas de los nuevos antirretrovirales. *Farm Hosp.* 2011; 35(1): 36—43. ISSN 1130-6343. <https://doi.org/10.1016/j.farma.2010.01.018>
101. Zhou J, Shaw SG, Gilleece Y. Dilated common bile duct and deranged liver function tests associated with ketamine use in two HIV-positive MSM. *Int J STD AIDS.* 2013 Aug; 24(8): 667-9. <https://doi.org/10.1177/0956462413479894>. PMID: 23970577
102. Henry JA, Hill IR. Fatal interaction between ritonavir and MDMA. *Lancet.* 1998 Nov 28; 352(9142): 1751-2. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)79824-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)79824-X). PMID: 9848354

103. Hales G, Roth N, Smith D. Possible fatal interaction between protease inhibitors and methamphetamine. *Antivir Ther.* 2000 Mar; 5(1): 19. PMID: 10846588
104. Chen GL, Lin SY, Lo HY, Wu HC, Lin YM, Chen TC, et al. Clinical impact of recreational drug use among people living with HIV in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020 Aug 12: S1684-1182(20): 30172-9. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.07.016>. PMID: 32847749
105. Palepu A, Tyndall MW, Leon H, Muller J, O'Shaughnessy MV, Schechter MT, et al. Hospital utilization and costs in a cohort of injection drug users. *CMAJ.* 2001 Aug 21;165(4):415-20. PMID: 11531049
106. Kendall CE, Boucher LM, Mark AE, Martin A, Marshall Z, Boyd R, et al. A cohort study examining emergency department visits and hospital admissions among people who use drugs in Ottawa, Canada. *Harm Reduct J.* 2017;14:16. <https://doi.org/10.1186/s12954-017-0143-4>
107. Takahashi TA, Merrill JO, Boyko EJ, Bradley KA. Type and location of injection drug use-related soft tissue infections predict hospitalisation. *J Urban Health.* 2003;80(1):127–36. <https://doi.org/10.1093/jurban/jtg127>
108. Butler AJ, Rehm J, Fischer B. Health outcomes associated with crack-cocaine use: systematic review and meta-analyses. *Drug Alcohol Depend.* 2017;180:401–16. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.08.036>
109. Buchacz K, McFarland W, Kellogg TA, Loeb L, Holmberg SD, Dilley J, et al. Amphetamine use is associated with increased HIV incidence among men who have sex with men in San Francisco. *AIDS.* 2005 Sep 2;19(13):1423-4. doi: 10.1097/01.aids.0000180794.27896.fb. PMID: 16103774
110. Mansergh G, Purcell DW, Stall R, McFarlane M, Semaan S, Valentine J, et al. CDC consultation on methamphetamine use and sexual risk behavior for HIV/STD infection: summary and suggestions. *Public Health Rep.* 2006 Mar-Apr;121(2):127-32. doi: 10.1177/003335490612100205. PMID: 16528944

111. Carey JW, Mejia R, Bingham T, Ciesielski C, Gelaude D, Herbst JH, et al. Drug use, high-risk sex behaviors, and increased risk for recent HIV infection among men who have sex with men in Chicago and Los Angeles. *AIDS Behav.* 2009 Dec;13(6):1084-96. doi: 10.1007/s10461-008-9403-3. PMID: 18498049
112. Schwarcz S, Scheer S, McFarland W, Katz M, Valleroy L, Chen S, et al. Prevalence of HIV infection and predictors of high-transmission sexual risk behaviors among men who have sex with men. *Am J Public Health.* 2007 Jun;97(6):1067-75. doi: 10.2105/AJPH.2005.072249. PMID: 17463384
113. Haynes RB. A critical review of the “determinants” of patient compliance with therapeutic regimens. In Sackett, D. L. and Haynes, R. B. (eds.), *Compliance with Therapeutic Regimens*, Johns Hopkins University Press, Baltimore, Md., pp. 26–39; 1979.
114. Burkhart PV, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *J Nurs Scholarsh.* 2003;35(3):207. PMID: 14562485
115. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73(5):691-705. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x. PMID: 22486599
116. Fischer MA, Stedman MR, Lii J, Vogeli C, Shrank WH, Brookhart MA, et al. Primary medication non-adherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions. *J Gen Intern Med.* 2010 Apr;25(4):284-90. doi: 10.1007/s11606-010-1253-9. PMID: 20131023
117. Lehane E, McCarthy G. Intentional and unintentional medication non-adherence: a comprehensive framework for clinical research and practice? A discussion paper. *Int J Nurs Stud.* 2007 Nov;44(8):1468-77. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2006.07.010. PMID: 16973166
118. Wroe AL. Intentional and unintentional nonadherence: a study of decision making. *J Behav Med.* 2002 Aug;25(4):355-72. doi: 10.1023/a:1015866415552. PMID: 12136497

119. Cohn SE, Jiang H, McCutchan JA, Koletar SL, Murphy RL, Robertson KR, et al. Association of ongoing drug and alcohol use with non-adherence to antiretroviral therapy and higher risk of AIDS and death: results from ACTG 362. *AIDS Care*. 2011 Jun;23(6):775-85. doi: 10.1080/09540121.2010.525617. PMID: 21293986
120. Kalichman SC, Kalichman MO, Cherry C, Hoyt G, Washington C, Grebler T, et al. Intentional Medication Nonadherence Because of Interactive Toxicity Beliefs Among HIV-Positive Active Drug Users. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015 Dec 15;70(5):503-9. doi: 10.1097/QAI.0000000000000776. PMID: 26226250
121. Kalichman SC, Grebler T, Amaral CM, McNerey M, White D, Kalichman MO, et al. Intentional non-adherence to medications among HIV positive alcohol drinkers: prospective study of interactive toxicity beliefs. *J Gen Intern Med*. 2013 Mar;28(3):399-405. doi: 10.1007/s11606-012-2231-1. PMID: 23065532
122. Altice FL, Mostashari F, Friedland GH. Trust and the acceptance of and adherence to antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001 Sep 1;28(1):47-58. doi: 10.1097/00042560-200109010-00008. PMID: 11579277
123. Rudd P, Byyny RL, Zachary V, LoVerde ME, Mitchell WD, Titus C, et al. Pill count measures of compliance in a drug trial: variability and suitability. *Am J Hypertens*. 1988 Jul;1(3 Pt 1):309-12. doi: 10.1093/ajh/1.3.309. PMID: 329
124. Bezabhe WM, Chalmers L, Bereznicki LR, Peterson GM. Adherence to Antiretroviral Therapy and Virologic Failure: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Apr;95(15):e3361. doi: 10.1097/MD.0000000000003361. PMID: 27082595
125. Mohd Salleh NA, Richardson L, Kerr T, Shoveller J, Montaner J, Kamarulzaman A, et al. A Longitudinal Analysis of Daily Pill Burden and Likelihood of Optimal Adherence to Antiretroviral Therapy Among People Living With HIV Who Use Drugs. *J Addict Med*. 2018 Jul/Aug;12(4):308-314. doi: 10.1097/ADM.0000000000000403. PMID: 29521670
126. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005 Aug 4;353(5):487-97. doi: 10.1056/NEJMra050100. PMID: 16079372

127. Nguyen TM, La Caze A, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Mar;77(3):427-45. doi: 10.1111/bcp.12194. PMID: 23803249
128. Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, Clark RA, Roberston M, Zolopa AR, et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS*. 2001 Jun 15;15(9):1181-3. doi: 10.1097/00002030-200106150-00015. PMID: 11416722
129. Simoni JM, Frick PA, Pantalone DW, Turner BJ. Antiretroviral adherence interventions: a review of current literature and ongoing studies. *Top HIV Med*. 2003 Nov-Dec;11(6):185-98. PMID: 14724327
130. Stuart D, Nwokolo N, McOwan A, Bracchi M, Boffito M. Chemsex: data on recreational drug use and sexual behavior in men who have sex with men (MSM) from a busy sexual Health Clinic in London. UK. Disponible en: http://www.natap.org/2015/EACS/EACS_65.htm (Consulta mayo 2017)
131. Parsons JT, Kowalczyk WJ, Botsko M, Tomassilli J, Golub SA. Aggregate versus day level association between methamphetamine use and HIV medication non-adherence among gay and bisexual men. *AIDS Behav*. 2013 May;17(4):1478-87. doi: 10.1007/s10461-013-0463-7. PMID: 23553345
132. Marquez C, Mitchell SJ, Hare CB, John M, Klausner JD. Methamphetamine use, sexual activity, patient-provider communication, and medication adherence among HIV-infected patients in care, San Francisco 2004-2006. *AIDS Care*. 2009 May;21(5):575-82. doi: 10.1080/09540120802385579. PMID: 19444665
133. Halkitis P, Palamar J, Mukherjee P. Analysis of HIV medication adherence in relation to person and treatment characteristics using hierarchical linear modeling. *AIDS Patient Care STDS*. 2008 Apr;22(4):323-35. doi: 10.1089/apc.2007.0122. PMID: 18290734
134. Ustinov A, Suvorova A, Belyakov A, Makhmatova A, Levina O, Krupitsky E, et al. Psychiatric Distress, Drug Use, and HIV Viral Load Suppression in Russia. *AIDS Behav*. 2016 Aug;20(8):1603-8. doi: 10.1007/s10461-016-1297-x. PMID: 26809193

135. Malta M, Magnanini MM, Strathdee SA, Bastos FI. Adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected drug users: a meta-analysis. *AIDS Behav.* 2010 Aug;14(4):731-47. doi: 10.1007/s10461-008-9489-7. Epub 2008 Nov 20. PMID: 19020970
136. Pagès-Puigdemont N, Valverde-Merino MI. Adherencia terapéutica: factores modificadores y estrategias de mejora. *Ars Pharm* [Internet]. 20 de diciembre de 2018 [citado 6 de junio de 2021];59(4):251-8. Disponible en: <https://revistaseug.ugr.es/index.php/ars/article/view/7357>
137. Moore DJ, Blackstone K, Woods SP, Ellis RJ, Atkinson JH, Heaton RK, et al. Methamphetamine use and neuropsychiatric factors are associated with antiretroviral non-adherence. *AIDS Care.* 2012;24(12):1504-13. doi: 10.1080/09540121.2012.672718. PMID: 22530794
138. Kalichman SC, Rompa D. HIV treatment adherence and unprotected sex practices in people receiving antiretroviral therapy. *Sex Transm Infect.* 2003;79(1):59–61. <https://doi.org/10.1136/sti.79.1.59>
139. Catz SL, Kelly JA, Bogart LM, Benotsch EG, McAuliffe TL. Patterns, correlates, and barriers to medication adherence among persons prescribed new treatments for HIV disease. *Health Psychol.* 2000;19(2):124–33.
140. Mohammed H, Kieltyka L, Richardson-Alston G, Magnus M, Fawal H, Vermund SH, et al. Adherence to HAART among HIV-infected persons in rural Louisiana. *AIDS Patient Care STDS.* 2004 May;18(5):289-96. doi: 10.1089/108729104323076025. PMID: 15186712
141. Martini M, Recchia E, Nasta P, Castanotto D, Chiaffarino F, Parazzini F, et al. Illicit drug use: can it predict adherence to antiretroviral therapy? *Eur J Epidemiol.* 2004;19(6):585-7. doi: 10.1023/b:ejep.0000032353.03967.ef. PMID: 15330132
142. Lazarus JV, Safreed-Harmon K, Barton SE, Costagliola D, Dedes N, del Amo Valero J, et al. Beyond viral suppression of HIV– the new quality of life frontier. *BMC Med* 2016;14(1):94–8. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0640-4>
143. Knobel H. Calidad de vida, satisfacción, adherencia y efectividad del tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005 Oct 1;23(10):579–80.

144. Cabrera SG, Arteta Z, Meré JJ, Cavalleri F. Calidad de vida relacionada a la salud en personas con VIH y factores asociados. *Rev. Méd. Urug.* [Internet]. 2018 [citado 2021 Jun 06];34(1):3-41. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902018000100003&lng=es.
<http://dx.doi.org/10.29193/rmu.34.1.1>.
145. National Institute on Drug Abuse (NIDA). Common comorbidities with substance use disorders, 2018. <https://www.drugabuse.gov>
146. Fletcher JB, Reback CJ. Depression mediates and moderates effects of methamphetamine use on sexual risk taking among treatment-seeking gay and bisexual men. *Health Psychol.* 2015;34(8):865–9. <https://doi.org/10.1037/hea0000207>
147. Gordon A, Holmwood C. Drug and Alcohol Services South Australia et al. Primary Mental Health Care Australian Resource Centre, 2009. Comorbidity of mental disorders and substance use: a brief guide for the primary care clinician. Adelaide: Drug and Alcohol Services South Australia.
148. Pool E, Winston A, Bagkeris E, Vera JH, Mallon P, Sachikonye M, et al. High-risk behaviours, and their associations with mental health, adherence to antiretroviral therapy and HIV parameters, in HIV-positive men who have sex with men. *HIV Med.* 2019 Feb;20(2):131-136. doi: 10.1111/hiv.12690. PMID: 30548745
149. Fendrich M, Avci O, Johnson TP, Mackesy-Amity ME. Depression, substance use and HIV risk in a probability sample of men who have sex with men. *Addict Behav.* 2013;38(3):1715–8. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2012.09.005>
150. Graham K, Cheng J, Bernards S, Wells S, Rehm J, Kurdyak P. How much do mental health and substance use/addiction affect use of general medical services? Extent of use, reason for use, and associated costs. *Can J Psychiatry.* 2017;62(1):48–56. <https://doi.org/10.1177/0706743716664884>
151. Choi SKY, Boyle E, Cairney J, Grootendorst P, Gardner S, Collins EJ, et al. Impact of depression and recreational drug use on emergency department encounters and hospital admissions among people living with HIV in Ontario: A secondary analysis using the OHTN cohort study. *PLoS One.* 2018 Apr 9;13(4):e0195185. doi: 10.1371/journal.pone.0195185. PMID: 29630615

152. Pereiro C, Bermejo A, López de Abajo, B. Muerte por sobredosis: de la reacción aguda tras consumo de opiáceos a la muerte asociada al policonsumo. *Adicciones* [Internet]. 2005;17(2):151-165. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=289122022006>
153. Kodjo CM, Auinger P, Ryan SA. Prevalence of, and factors associated with, adolescent physical fighting while under the influence of alcohol or drugs. *J Adolesc Health*. 2004 Oct;35(4):346.e11-6. PMID: 15830460
154. Hoaken PN, Stewart SH. Drugs of abuse and the elicitation of human aggressive behavior. *Addict Behav*. 2003 Dec;28(9):1533-54. doi: 10.1016/j.addbeh.2003.08.033. PMID: 14656544
155. Pavarin RM. Substance use and related problems: a study on the abuse of recreational and not recreational drugs in Northern Italy. *Ann Ist Super Sanita*. 2006;42(4):477-84. PMID: 17361073
156. Nogué S, Castro M, Medina M, Serrano L, Mestre G, Picón M. Epidemiological profile of emergency cases of drug abuse. XXI International Congress European Association of Clinical Toxicologists. Barcelona, 16-19 may 2001.
157. Miró O, Nogué S, Espinosa G, To-Figueras J, Sánchez M. Trends in illicit drug emergencies: the emerging role of gamma-hydroxybutyrate. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40(2):129-35. doi: 10.1081/clt-120004400. PMID: 12126184
158. Mason PE, Kerns WP 2nd. Gamma hydroxybutyric acid (GHB) intoxication. *Acad Emerg Med*. 2002 Jul;9(7):730-9. doi: 10.1111/j.1553-2712.2002.tb02154.x. PMID: 12093716
159. Banken JA. Drug abuse trends among youth in the United States. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Oct;1025:465-71. doi: 10.1196/annals.1316.057. PMID: 15542750

160. Ministerio de Sanidad y Consumo. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional Sobre drogas. Informe científico: el consumo de drogas en el contexto recreativo y sus consecuencias en los servicios de urgencias médicos (SUM). Junio 2009. Disponible en: <http://www.irefrea.eu/index.php?page=6-16-2&foo=Problemas+atendidos+en+urgencias+derivados+de+la+participación+en+actividades+recreativas+nocturnas>
161. Lewer D, Freer J, King E, Larney S, Degenhardt L, Tweed EJ, et al. Frequency of health-care utilization by adults who use illicit drugs: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2020 Jun; 115(6):1011-1023. doi: 10.1111/add.14892. PMID: 31705770
162. Tran BX, Phan HT, Nguyen LH, Nguyen CT, Nguyen AT, Le TN, et al. Economic vulnerability of methadone maintenance patients: Implications for policies on co-payment services. *Int J Drug Policy*. 2016 May; 31:131-7. doi: 10.1016/j.drugpo.2016.01.017. PMID: 26922633
163. Lloyd-Smith E, Wood E, Zhang R, Tyndall MW, Montaner JS, Kerr T. Risk factors for developing a cutaneous injection-related infection among injection drug users: a cohort study. *BMC Public Health*. 2008 Dec 9;8:405. doi: 10.1186/1471-2458-8-405. PMID: 19068133
164. Schoenbaum EE, Lo Y, Floris-Moore M. Predictors of hospitalization for HIV-positive women and men drug users, 1996-2000. *Public Health Rep*. 2002;117 Suppl 1(Suppl 1):S60-6. PMID: 12435828
165. Laine C, Hauck WW, Gourevitch MN, Rothman J, Cohen A, Turner BJ. Regular outpatient medical and drug abuse care and subsequent hospitalization of persons who use illicit drugs. *JAMA*. 2001 May 9;285(18):2355-62. doi: 10.1001/jama.285.18.2355. PMID: 11343483
166. Kelly E, McKetin R, McLaren J. Health service utilization among regular methamphetamine users. Sydney: National Drug and Alcohol Research Centre; 2005. Available at: <https://web.archive.org/web/20190410220251/> <https://ndarc.med.unsw.edu.au/sites/default/files/ndarc/resources/TR.233.pdf> (accessed 9 June 2021)

167. Floris-Moore M, Lo Y, Klein RS, Budner N, Gourevitch MN, Moskaleva G, et al. Gender and hospitalization patterns among HIV-infected drug users before and after the availability of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003 Nov 1;34(3):331-7. doi: 10.1097/00126334-200311010-00012. PMID: 14600580
168. HIV/AIDS Treatment Adherence, Health Outcomes and Cost Study Group. The HIV/AIDS Treatment Adherence, Health Outcomes and Cost Study: conceptual foundations and overview. *AIDS Care*. 2004;16 Suppl 1:S6-21. doi: 10.1080/09540120412331315312. PMID: 15739266
169. Panos G, Samonis G, Alexiou VG, Kavarnou GA, Charatsis G, Falagas ME. Mortality and morbidity of HIV infected patients receiving HAART: a cohort study. *Curr HIV Res*. 2008 May;6(3):257-60. doi: 10.2174/157016208784324976. PMID: 18473789
170. Lundgren J, Babiker AG, Neaton JD. Antiretroviral Therapy in Early HIV Infection. *N Engl J Med*. 2016 Jan 28;374(4):394. doi: 10.1056/NEJMc1513311. PMID: 26816019
171. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373(9):795-807. doi: 10.1056/NEJMoa1506816. Epub 2015 Jul 20. PMID: 26192873
172. Danforth K, Granich R, Wiedeman D, Baxi S, Padian N. Global Mortality and Morbidity of HIV/AIDS. In: Holmes KK, Bertozzi S, Bloom BR, Jha P, editors. *Major Infectious Diseases*. 3rd ed. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2017 Nov 3. Chapter 2. PMID: 30212096
173. World Health Organization. WHO. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. 2014.
174. Hickson F, Bonell C, Weatherburn P, Reid D. Illicit drug use among men who have sex with men in England and Wales. *Addict Res theory*. 2010;18(1):14–22.

175. Grov C, Kelly BC, Parsons JT. Polydrug use among club-going young adults recruited through time-space sampling. *Subst Use Misuse*. 2009;44(6):848-64. doi: 10.1080/10826080802484702. PMID: 19444726
176. Barrio G, Bravo MJ, Brugal MT, Díez M, Regidor E, Belza MJ, et al. Harm reduction interventions for drug injectors or heroin users in Spain: expanding coverage as the storm abates. *Addiction*. 2012 Jun;107(6):1111-22. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03759.x. PMID: 22151686
177. Sánchez Pardo L. Situación actual y evolución de los consumos de drogas ilícitas en España. *Trastor Adict*. 2001;3(2):85–94.
178. Dasgupta S, Tie Y, Lemons A, Wu K, Burnett J, Shouse RL. Injection Practices and Sexual Behaviors Among Persons with Diagnosed HIV Infection Who Inject Drugs - United States, 2015-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019 Aug 2;68(30):653-657. doi: 10.15585/mmwr.mm6830a1. PMID: 31369525
179. Robertson SM, Penzak SR, Pau A. Drug interactions in the management of HIV infection: an update. *Expert Opin Pharmacother*. 2007 Dec;8(17):2947-63. doi: 10.1517/14656566.8.17.2947. PMID: 18001255
180. Palepu A, Tyndall MW, Chan K, Wood E, Montaner JS, Hogg RS. Initiating highly active antiretroviral therapy and continuity of HIV care: the impact of incarceration and prison release on adherence and HIV treatment outcomes. *Antivir Ther*. 2004 Oct;9(5):713-9. PMID: 15535408
181. Palepu A, Tyndall M, Yip B, O'Shaughnessy MV, Hogg RS, Montaner JS. Impaired virologic response to highly active antiretroviral therapy associated with ongoing injection drug use. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003 Apr 15;32(5):522-6. doi: 10.1097/00126334-200304150-00009. PMID: 12679704
182. Remor E. Systematic review of the psychometric properties of the questionnaire to evaluate the adherence to HIV therapy (CEAT-VIH). *Patient*. 2013;6(2):61-73. doi: 10.1007/s40271-013-0009-0. PMID: 23558754

183. Fuster-RuizdeApodaca MJ, Laguía A, Safreed-Harmon K, Lazarus JV, Cenoz S, Del Amo J. Assessing quality of life in people with HIV in Spain: psychometric testing of the Spanish version of WHOQOL-HIV-BREF. *Health Qual Life Outcomes*. 2019 Aug 19;17(1):144. doi: 10.1186/s12955-019-1208-8. PMID: 31426799
184. Goldberg DP, Hillier VF. A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychol Med*. 1979 Feb;9(1):139-45. doi: 10.1017/s0033291700021644. PMID: 424481
185. Miles MB, Huberman MA, Saldaña J. *Qualitative data analysis: a methods sourcebook*. 3rd ed. California: Sage; 2014.
186. Leimdorfer F. *Statistique textuelle*. Lang société. 1994. Available at: [http://lst-iiep.iiep-unesco.org/cgi-bin/wwwi32.exe/\[in=epidoc1.in\]/?t2000=018897/\(100\)](http://lst-iiep.iiep-unesco.org/cgi-bin/wwwi32.exe/[in=epidoc1.in]/?t2000=018897/(100)
187. Corbin J, Strauss A. *Basics of qualitative research: Techniques and procedures for developing grounded theory*. 3rd ed. SAGE Publications, Inc; 2008. <https://www.doi.org/10.4135/9781452230153>
188. Valencia J, Gutiérrez J, Troya J, González-Baeza A, Dolengevich H, Cuevas G, et al. Consumo de drogas recreativas y sexualizadas en varones seronegativos: datos desde un screening comunitario de VIH. *Revista Multidisciplinar del Sida*. 2018; 6(13):1-13.
189. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). *UNAIDS DATA 2018*. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/unaids-data-2018_en.pdf
190. Observatorio Español de Drogas y Adicciones. *Informe 2017: Alcohol, Tabaco y Drogas ilegales en España*. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Available from: <https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/2017OEDA-INFORME.pdf>
191. Williams EC, Hahn JA, Saitz R, Bryant K, Lira MC, Samet JH. Alcohol Use and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection: Current Knowledge, Implications, and Future Directions. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016 Oct;40(10):2056-2072. doi: 10.1111/acer.13204. PMID: 27696523

192. Schmidt AJ, Bourne A, Weatherburn P, Reid D, Marcus U, Hickson F; EMIS Network. Illicit drug use among gay and bisexual men in 44 cities: Findings from the European MSM Internet Survey (EMIS). *Int J Drug Policy*. 2016 Dec;38:4-12. doi: 10.1016/j.drugpo.2016.09.007. PMID: 27788450
193. Maxwell S, Shahmanesh M, Gafos M. Chemsex behaviours among men who have sex with men: A systematic review of the literature. *Int J Drug Policy*. 2019 Jan;63:74-89. doi: 10.1016/j.drugpo.2018.11.014. PMID: 30513473
194. Fuster-Ruiz de Apodaca MJ, Arazo P, López JC, Sánchez N, Cotarelo M, Dalmau D. HIV patients ‘ appraisal of antiretroviral treatment characteristics in Spain. *Rev Multidiscip del SIDA*. 2015; 3(5): 7–20.
195. Dirección General de Salud Pública Calidad e Innovación. Encuesta Hospitalaria de pacientes con infección por el VIH: Resultados 2016. Análisis de la evolución 2001–2016. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2017. Available from: <https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeEncuestaHospitalaria2016DEF.pdf>
196. Grabovac I, Meilinger M, Schalk H, Leichsenring B, Dorner TE. Prevalence and associations of illicit drug and polydrug use in people living with HIV in Vienna. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 8046. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26413-5>. PMID: 29795303
197. Stevens O, Moncrieff M, Gafos M. Chemsex-related drug use and its association with health outcomes in men who have sex with men: a cross-sectional analysis of Antidote clinic service data. *Sex Transm Infect*. 2020 Mar;96(2):124-130. doi: 10.1136/sextrans-2019-054040. PMID: 31171592
198. Mor Z, Turner D, Livnat Y, Levy I. Recreational drug and excessive alcohol use among HIV-infected men who have sex with men in Central Israel. *BMC Public Health*. 2019 Oct 24;19(1):1360. doi: 10.1186/s12889-019-7747-4. PMID: 31651293
199. Hunter LJ, Dargan PI, Benzie A, White JA, Wood DM. Recreational drug use in men who have sex with men (MSM) attending UK sexual health services is significantly higher than in non-MSM. *Postgrad Med J*. 2014 Mar;90(1061):133-8. doi: 10.1136/postgradmedj-2012-131428. PMID: 24390619

200. Nolan S, Walley AY, Heeren TC, Patts GJ, Ventura AS, Sullivan MM, et al. HIV-infected individuals who use alcohol and other drugs, and virologic suppression. *AIDS Care*. 2017 Sep;29(9):1129-1136. doi: 10.1080/09540121.2017.1327646. PMID: 28513200
201. Daskalopoulou M, Rodger AJ, Phillips AN, Speakman A, Lampe FC. Prevalence of recreational drug use is indiscriminate across antiretroviral regimens of differing drug-drug interactions among MSM. *AIDS*. 2016 Mar 13;30(5):810-2. doi: 10.1097/QAD.0000000000000994. PMID: 26913713
202. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed [9 June 2021]
203. Binford MC, Kahana SY, Altice FL. A systematic review of antiretroviral adherence interventions for HIV-infected people who use drugs. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2012 Dec;9(4):287-312. doi: 10.1007/s11904-012-0134-8. PMID: 22936463
204. De Boni RB, Shepherd BE, Grinsztejn B, Cesar C, Cortés C, Padgett D, et al. Substance Use and Adherence Among People Living with HIV/AIDS Receiving cART in Latin America. *AIDS Behav*. 2016 Nov;20(11):2692-2699. doi: 10.1007/s10461-016-1398-6. PMID: 27091028
205. Jordan MR, Obeng-Aduasare Y, Sheehan H, Hong SY, Terrin N, Duong DV, et al. Correlates of non-adherence to antiretroviral therapy in a cohort of HIV-positive drug users receiving antiretroviral therapy in Hanoi, Vietnam. *Int J STD AIDS*. 2014 Aug;25(9):662-668. doi: 10.1177/0956462413516301. PMID: 24352130
206. Malta M, Strathdee SA, Magnanini MM, Bastos FI. Adherence to antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome among drug users: a systematic review. *Addiction*. 2008 Aug;103(8):1242-57. doi: 10.1111/j.1360-0443.2008.02269.x. PMID: 18855813

207. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 2000 Jul 4;133(1):21-30. doi: 10.7326/0003-4819-133-1-200007040-00004. Erratum in: *Ann Intern Med* 2002 Feb 5;136(3):253. PMID: 10877736
208. Lucas GM, Cheever LW, Chaisson RE, Moore RD. Detrimental effects of continued illicit drug use on the treatment of HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001 Jul 1;27(3):251-9. doi: 10.1097/00126334-200107010-00006. PMID: 11464144
209. Cofrancesco J Jr, Scherzer R, Tien PC, Gibert CL, Southwell H, Sidney S, et al. Illicit drug use and HIV treatment outcomes in a US cohort. *AIDS*. 2008 Jan 30;22(3):357-65. doi: 10.1097/QAD.0b013e3282f3cc21. PMID: 18195562
210. Montarroyos UR, Miranda-Filho DB, César CC, Souza WV, Lacerda HR, Albuquerque Mde F, et al. Factors related to changes in CD₄+ T-cell counts over time in patients living with HIV/AIDS: a multilevel analysis. *PLoS One*. 2014 Feb 5;9(2):e84276. doi: 10.1371/journal.pone.0084276. PMID: 24505247
211. Ramos C, Pardo L, Clara CG, Prado M, Soler V. Programa de educación y salud sexual para usuarios de chemsex : una respuesta coordinada desde la ONG Apoyo Positivo y el Instituto de Adicciones de Madrid. *Rev Multidiscip del Sida*. 2019;7(16):48–52.
212. Stardust Z, Kolstee J, Joksic S, Gray J, Hannan S. A community-led, harm-reduction approach to chemsex: case study from Australia's largest gay city. *Sex Health*. 2018 Apr;15(2):179-181. doi: 10.1071/SH17145. PMID: 29592830
213. Serrano-Villar S, Martínez-Sanz J, Ron R, Talavera-Rodríguez A, Fernández-Felix BM, Herrera S, et al. Effects of first-line antiretroviral therapy on the CD₄/CD₈ ratio and CD₈ cell counts in CoRIS: a prospective multicentre cohort study. *Lancet HIV*. 2020 Aug;7(8):e565-e573. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30202-2. Erratum in: *Lancet HIV*. 2021 May 14;: PMID: 32763219
214. Robbins GK, Johnson KL, Chang Y, Jackson KE, Sax PE, Meigs JB, et al. Predicting virologic failure in an HIV clinic. *Clin Infect Dis*. 2010 Mar 1;50(5):779-86. doi: 10.1086/650537. PMID: 20121574

215. Lee JS, Bainter SA, Carrico AW, Glynn TR, Rogers BG, Albright C, et al. Connecting the dots: a comparison of network analysis and exploratory factor analysis to examine psychosocial syndemic indicators among HIV-negative sexual minority men. *J Behav Med.* 2020 May 2;1–15.

ANEXOS

Anexo 1:
Artículos publicados

Artículo 1:

“Drug use and antiretroviral therapy (ART) interactions: a qualitative study to explore the knowledge, beliefs, adherence, and quality of life of people living with HIV taking ART and illicit drugs”

María José Fuster-Ruiz de Apodaca, Vanessa Castro-Granell, Ana Laguía, Ángeles Jaén, Santiago Cenoz, María José Galindo

AIDS Res Ther (2020)

<https://doi.org/10.1186/s12981-020-00279-y>

Factor de impacto (2020): 2.092

Posición:70/92 (Q4)

ORIGINAL RESEARCH

María José Fuster-Ruiz de Apodaca et al

Drug use and antiretroviral therapy (ART) interactions: a qualitative study to explore the knowledge, beliefs, adherence, and quality of life of people living with HIV taking ART and illicit drugs

María José Fuster-Ruiz de Apodaca,^{1,2} Vanessa Castro-Granell,^{3,4*} Ana Laguía,² Ángeles Jaén,^{1,5} Santiago Cenoz Gomis,⁶ María José Galindo^{1,7}

¹Spanish Interdisciplinary Aids Society (Sociedad Española Interdisciplinaria del Sida, SEISIDA), Madrid (Spain); ²Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED), Facultad de Psicología, Madrid (Spain); ³Doctoral Program in Pharmacy. Granada University. Spain; ⁴Hospital Marina Baixa, Villajoyosa, Alicante (Spain); ⁵Fundació de Docència i Recerca Mutua Terrassa, Terrassa, Barcelona (Spain); ⁶ViiV Healthcare, Tres Cantos, Madrid (Spain); ⁷Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia (Spain)

Correspondence: Vanesa Castro Granell.

Hospital Marina Baixa, Av. Alcalde En Jaume Botella Mayor, 7, 03570 Villajoyosa, Alicante (Spain).

Tel +34 610021158

Fax +34 966859829

Email vanemcg@hotmail.com; castro_van@gva.es

Background: To explore the use of illicit drugs by people living with HIV (PLHIV) taking antiretroviral therapy (ART) and their relationship with variables relevant to the management of HIV infection, such as knowledge and beliefs about drug-drug interactions (DDI), ART adherence, quality of life (QoL), and use of health-care resources.

Methods: 21 PLHIV who concomitantly take illicit drugs and ART participated in this qualitative study. Eight experts collaborated in the design of the semi-structured interview guide which explored the following topics: illicit drug use, knowledge and beliefs about DDIs and their impact on ART adherence, the effects of using illicit drugs on health, QoL, and use of health-care resources. Content analysis of the qualitative data was conducted with the support of the MAXQDA 12 program.

Results: Participants were mainly men (85.7%) and homosexual (76.2%). Content analysis showed that the most frequently consumed illicit drugs were poppers, cocaine, and cannabinoids. Participants were polydrug users and this was, in many cases, prior to HIV diagnosis. Most participants presented theoretical potential moderate DDIs that would require monitoring. More than three quarters of them were not aware of these DDIs. Participants reported interactive toxicity beliefs that lead to intentional nonadherence behaviors. In most cases, the participant’s doctor knew about their drug use, however only six of them had had an open dialogue with their physician about it. Illicit drug use led to some health-related problems, mainly sexually transmitted infections (STI). A positive QoL’s self-perception was found among several participants that used recreational illicit drugs.

Conclusion: Adequate information about DDIs and clues about how to manage ART when PLHIV are using illicit drugs could reduce the negative effects of such interactions and improve ART adherence and QoL.

Keywords: HIV, illicit drugs, antiviral therapy, drug-drug interactions, treatment adherence, quality of life.

Background

The use of illicit drugs in a mainly “recreational” context has increased worldwide during the last two decades, emerging as a global public health problem.¹ This is most prevalent in the subgroup of the population of men who have sex with men (MSM), with significantly higher figures than those observed in the general population.^{2,3} Studies have revealed “polydrug use” (use of more than one illicit drug at the same time or over a period of time), a particularly predominant phenomenon in MSM with HIV.^{4,5}

Illicit drug use has been associated with a higher prevalence of unprotected sexual behavior and, therefore, with a greater acquisition of HIV and other sexually transmitted infections (STI).^{3,6} The use of illicit drugs may also have different implications in diverse health-related variables of PLHIV. One of them is the emergence of potential interactions between the anti-retroviral drug and other drugs,⁷ which could lead to failure of the therapeutic anti-retroviral treatment (ART) or, indeed, to toxicity. Particularly, polydrug use could be associated with severe clinical consequences.⁸

Some studies have also found an association between the consumption of illicit drugs and nonadherence to ART in HIV patients, thereby limiting the benefits of treatment.^{9,10} The most studied effects are the lack of adherence caused by intoxication or secondary forgetfulness after taking illicit drugs (unintentional nonadherence).¹¹ However, apart from unintentional nonadherence, people can intentionally discontinue medication when they consume alcohol or drugs because they believe that taking both would be harmful (beliefs in toxicity by interaction), perceiving a dilemma of choosing between the continuation of ART or stop consuming illicit drugs.¹¹ The few investigations studying unintentional nonadherence show that patients who report intentional nonadherence have worse adherence results than those who report unintentional nonadherence.¹¹

In addition to the emergence of interactions and the impact on ART-adherence, illicit use in PLHIV can lead to other clinical consequences such as a worse link to health care and a worse prognosis of the progression of the infection.^{12,13} Some authors also claim that the health economy may deteriorate, with increased hospitalizations and visits to outpatient centers and emergency units, increases in doses or changes in prescriptions, or increases in or more invasive diagnostic testing.¹⁴

Illicit drug use can also have a negative impact on the quality of life of PLHIV. The results of a review of studies on the determinants of the quality of life of PLHIV showed that illicit drug use was associated with poorer physical and mental health.¹⁵ However, most studies have focused on people who inject or had injected drugs (mainly heroin). The few existing studies on recreational illicit drugs have shown that mental health is affected more than physical health as a result of illicit drug use, and that amphetamines and methamphetamines are associated with greater deterioration.¹⁶

Based on the above background, this research has the following objectives: (a) to explore illicit drug use and its context in PLHIV who were on ART, (b) to explore these people’s knowledge and beliefs about the possible interactions between illicit drugs and ART (drug-drug interactions, DDI) as well as their implications in adherence to ART, and (c) to examine the quality of life of PLHIV who use illicit drugs as well as the use of health-care resources. To achieve these goals, a qualitative study was conducted. This design allowed us to conjointly explore relevant variables for managing the infection that needs further study, having direct information from the target population’s opinion.

Methods

Design and sampling

We interviewed 21 PLHIV who took illicit drugs and had taken ART for at least one year. These people were selected through theoretical sampling that included people of both sexes, diverse sexual orientation, age, and profile of drug use. This research was conducted using a paradigm of community-based participatory research, so that members of the population under study were directly implicated in all its phases.^{17,18} A group made up of eight experts guided the research and participated in its different phases.

The Ethics Committee of the Hospital Clínico of Valencia approved the research protocol. The participants were informed of the objectives of the study and written informed consent was obtained. None of the selected participants refused to participate.

Procedure

Firstly, we conducted a focus group with experts who were working in health-care and in the community. This group discussed the state of the problem under study and delimited the relevant issues to be explored. This focus group lasted approximately three hours. Then, four

of the experts recruited the participants through their non-government organizations (NGOs), following the selection criteria defined in the focal group (sex, age, sexual orientation, and profile of drug use). These four experts were in charge of carrying out the face-to-face interviews, as their proximity to the selected people encouraged the participants to speak confidently about the private issues explored in the interview. We had previously held an individual training session with each expert. Continued supervision and advice were provided while the interviews were conducted. Interviews were conducted in four cities in Spain (Barcelona, Madrid, Sevilla, and Valencia) between April and June 2016 and lasted approximately one hour each.

Instrument

We designed a semi-structured interview with open-ended questions to facilitate the expression of the discourses. The script was based on a review of the literature of the subject under study, particularly those cited in the introduction, on some of the determinants of health behaviors in HIV,^{19,20} relevant domains identified by the experts in the focus group, and on the research questions of the study about such domains. The script was reviewed and agreed on by the group of experts and members of the research team. Three initial interviews were conducted in order to pilot the interview.

Figure 1 shows the domains analyzed in the research. The questions asked in the interview can be found in a supplementary file. In addition, prior to the interview we collected demographic data and limited health data in written form.

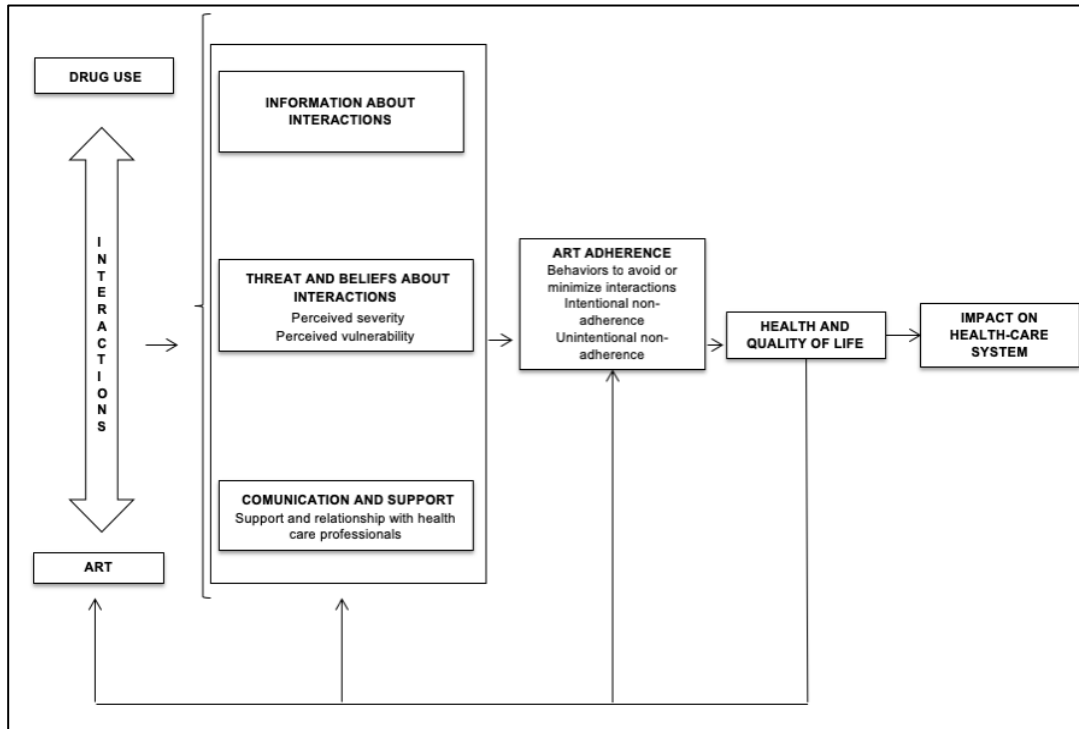


Figure 1. Conceptual framework showing the domains analyzed in the study.

Data analysis

We performed content analysis of the interviews²¹ using MAXQDA 12 software. For this purpose, the interviews were verbatim transcribed, reviewed for accuracy, and coded. A book of deductive codes was developed, following the map of the design of the study and the research questions.²² This process allowed us to rate the information saturation in the main topics of the interview.²³ Next, the codes were grouped into categories, which were formed mainly using a theory-driven approach performed by the main analyst. A second researcher then coded 10 interviews (nearly 50%). The mean percentage of agreement of the presence and frequency of categories in each segment was 69.75% (± 7.6) and Cohen's mean kappa index of agreement was 0.68 (± 0.9). Any inconsistencies among judgements in categorization were resolved by consensus. All the research team reviewed and approved the final categorizations.

To analyze patterns and differences in the categories according to the participant's profile of use of illicit drugs we used the mixed methods tool of the MAXQDA 12 software. This profile was established according to the findings of Folch et al.⁶ They defined traditional illicit drugs those linked to situations of social exclusion (mostly heroin and crack), recreational illicit drugs those mainly related to leisure activities in night parties (eg cocaine, ecstasy, speed, methamphetamine, mephedrone, lysergic acid diethylamide [LSD],

methylenedioxymethamphetamine [MDMA], gamma-hydroxybutyric/gamma-butyrolactone [GHB/GBL], etc), and sexualized drugs those used for sexual purposes (poppers and erection enhancers).

Results

Characteristics of the participants

Table 1 shows the characteristics of the participants. As can be seen, most were homosexual men with a mean age around 40 years old. Five participants, including three women, were selected for having a profile of consumption of traditional illicit drugs (mainly heroin), whereas the profile of the rest was of recreational and/or sexualized illicit drug use.

Table 1. Characteristics of the participants.

	N (%)
N	21
Gender	
Males	18 (85.7)
Females	3 (14.3)
Country of birth	
Spain	19 (90.5)
Other European country	1 (4.7)
Other countries	1 (4.7)
Sexual behavior	
Heterosexual	3 (14.3)
Homosexual	16 (76.2)
Bisexual	2 (9.5)
Educational level	
Primary education	2 (9.5)
Secondary education	9 (42.9)
University degree	10 (47.6)
Other	0 (0)
Work situation	
Working (with a legal contract)	11 (52.4)
Unemployed	6 (28.6)
Retired/work impairment	4 (19)
Others	0 (0)
Monthly income	
< 1000€	12 (57.1)
1000-1499€	6 (28.6)
1500-1999€	1 (4.8)
> 2000€	1 (4.8)
Missing datum	1 (4.8)

Table 1 (cont'd). Characteristics of the participants.

	N (%)
N	21
Transmission route	
Unprotected sexual intercourse	16 (76.2)
Sharing injecting materials	4 (19)
Unknown	0 (0)
Other	1 (4.8)
Age in years (Mean \pm SD)	40 \pm 11.1
Duration of infection in years (Mean \pm SD)	14.2 \pm 8.9
Years taking ART (Mean \pm SD)	10.2 \pm 8.5

Illicit drug use

The illicit drugs most consumed by the participants were poppers, cocaine, cannabinoids, methylenedioxyamphetamine (MDMA), and gamma-hydroxybutyric/gamma-butyrolactone (GHB/GBL) (Figure 2). The average number of different illicit drugs that were consumed was 5.33 (\pm 1.95). Participants commonly reported consuming several illicit drugs during the same outing or party. Most of the people interviewed had consumed illicit drugs before the diagnosis of HIV ($n = 17$).

In addition to drugs, participants consumed some medicines without a prescription; the most frequently used drugs being erection enhancers ($n = 11$). Anabolic steroids ($n = 2$) and supplements ($n = 4$) were also consumed, but with less frequency.

It was observed that the frequency of consumption was very heterogeneous and varied depending on the type of illicit drug consumed. Cannabis was the illicit drug that the participants who consumed it reported to be consumed daily. Participants who use traditional illicit drugs (heroin or cocaine base) reported using such illicit drugs several times per week. However, those who used recreational illicit drugs reported lower frequencies of consumption (once per week or a few times per month but not weekly).

Regarding the modes of consumption, the most common were inhalation ($n = 15$) and oral ($n = 9$). Six participants, half of them with a profile of traditional illicit drug use and half with a recreational illicit drug use profile, reported having injected drugs. Besides heroin and cocaine, the illicit drugs consumed by injection were mainly mephedrone and methamphetamine. Some participants ($n = 3$) reported using rectal administration for certain illicit drugs such as mephedrone, cocaine, or methamphetamine.

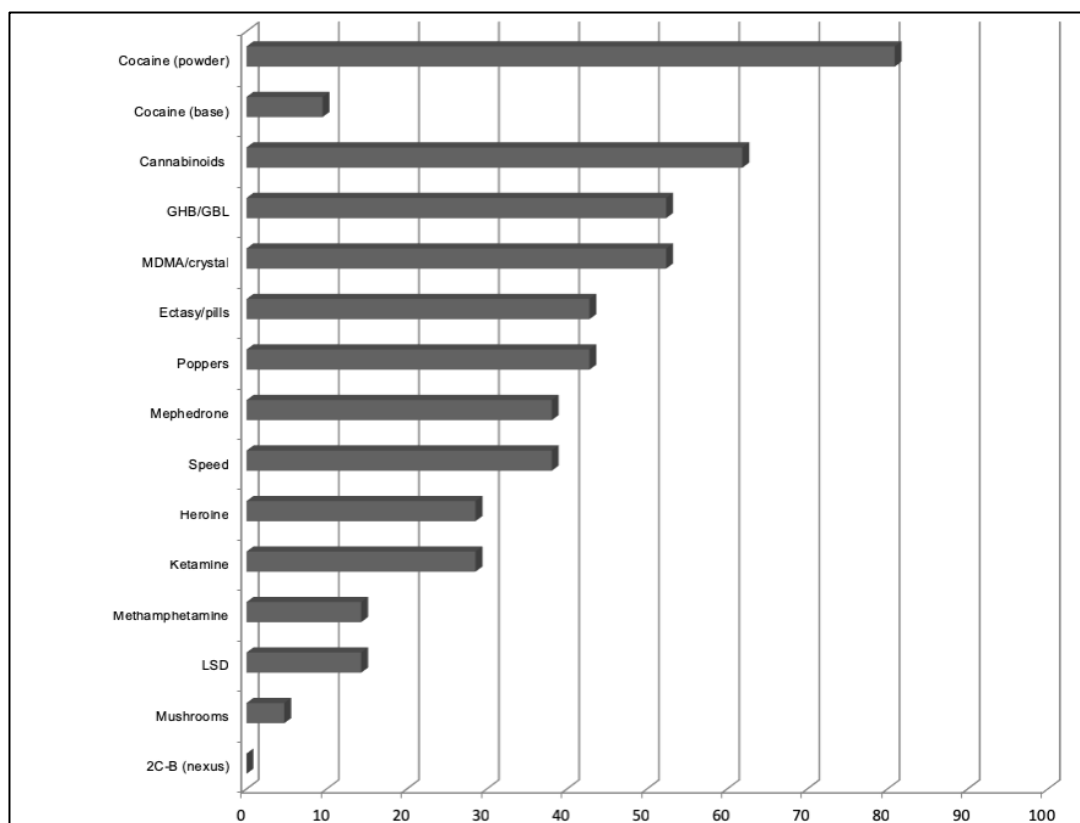


Figure 2. Illicit drugs consumed by the participants.

Drug-drug interactions: knowledge, beliefs, and taking ART and illicit drugs

During the interview participants were asked about the specific ART they were taken. Theoretical interactions between the ART and illicit drugs they used were checked through daily-practice interaction database <http://www.hiv-druginteractions.org> by the University of Liverpool. Results showed that most participants ($n = 16$) presented theoretical potential moderate interactions that would require some intervention such as close monitoring, dosage adjustment or timing of administration by medical personnel. The mean DDI per participant was $2.95 (\pm 3.18)$.

Most participants with theoretical potential moderate DDIs ($n = 16$) were unaware of them. We explored the participants' beliefs about the interactions. We found a predominant discourse about the perception of negative consequences, especially in the beliefs that mixing illicit drugs and ART can create toxicity (interactive toxicity beliefs) and that this may decrease the effectiveness of ART. However, and despite these predominant beliefs, there was no perception of personal risk or threat or else participants minimized or relativized the possible negative consequences. The main sources of the lack of perceived risk were ignorance and the

Artículo 1: “Drug use and antiretroviral therapy (ART) interactions: a qualitative study to explore the knowledge, beliefs, adherence, and quality of life of people living with HIV taking ART and illicit drugs”

fact of not having experienced negative health consequences. The degree of knowledge and beliefs did not differ among the participants’ profiles of illicit drug use in this study. However, the absence of perception of personal risk was more present in those who had a profile of use of traditional illicit drugs.

Illicit drug use was associated with unintentional nonadherence, as more than half of the participants omitted doses or delayed their medication schedules unintentionally because they were under the influence of illicit drugs. However, some participants reported omitting ART doses or intentionally adjusting their schedules to prevent possible negative effects of taking ART and illicit drugs together. These categories of discourse were related to toxicity beliefs. Table 2 shows the categories and fragments of interviews that illustrate them. The map of relationships between categories is shown in Figure 3.

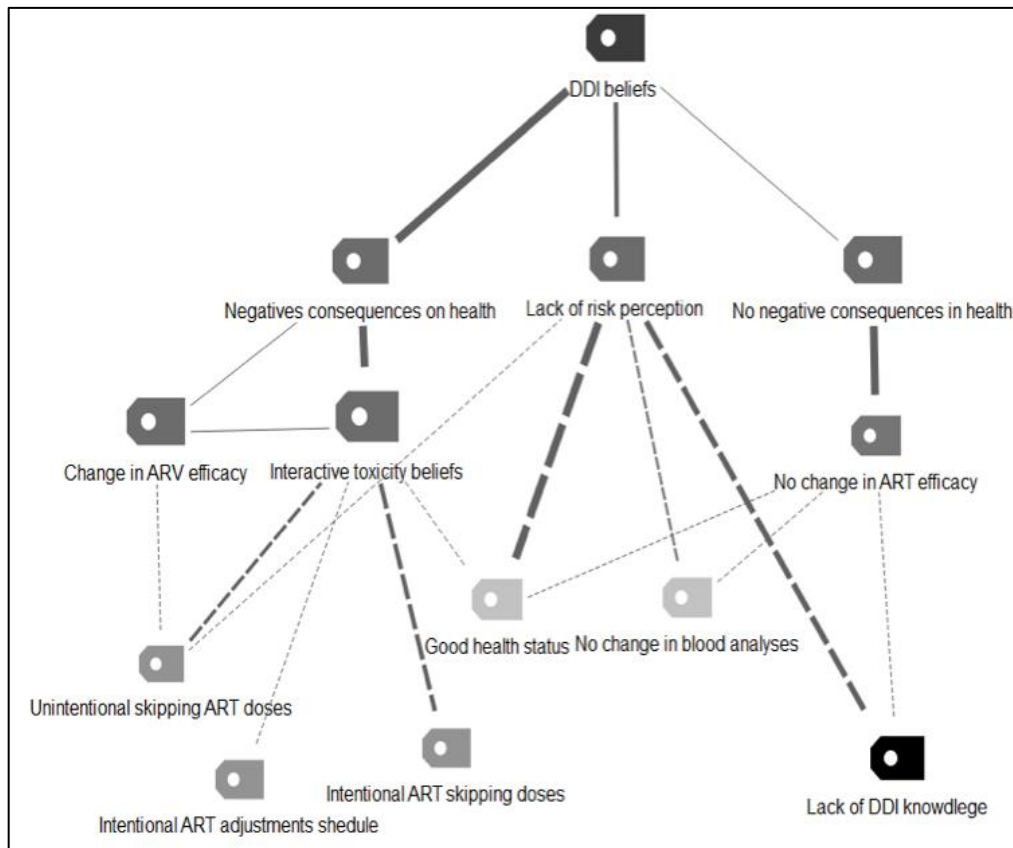


Figure 3. Map of the relationships between categories related to DDI beliefs.

Table 2. Knowledge and beliefs about interactions and impact on adherence.

Categories	N	Segment
Ignorance of ART-drug interactions	14	No, I had not considered the issue of drugs, I mean, I bear in mind the fact that drugs are not good(!), otherwise I do not think that they would be prohibited. I mean the damage they can do at the level... at the level of memory, and the level of intelligence, and all that. But the truth is that I never considered the subject of interactions... (Interview V-3)
Beliefs about ART-drug interactions*		
Negative consequences		
Interactive toxicity beliefs	11	It's like I said earlier, it is chemistry. That is, chemistry with chemistry, well bad things can happen... (Interview S-4). What could happen? It's like the movie... the first film of Batman, the Joker's combination of products, if you get the bad combination, you can die. Also, it depends on each body (Interview B-2).
Decreased effectiveness of ART	9	Well, I imagine that defenses would decrease, anyway... ART would somehow eventually stop being effective (Interview S-5).
Absence of negative consequences	4	I think there is no problem when you take drugs with medication (Interview V-5).
Perception of threat or vulnerability		
Perception of threat to health	11	Well,. sometimes I say: you gotta die of something! You know? (laughs). And sometimes I say we must live! And sometimes I say... I don't know... Well! In the long term, it must leave its mark, no?... (Interview M-1)
Absence of perception of health risk	8	Nothing... I don't notice anything at all. The effects of the drugs are exactly the same as those I had before having HIV and before taking treatment... Because in the months that I have been... in the years I've been in treatment, I have taken drugs at the same time, and my levels all have continued to be OK (Interview S-2).
Minimization or relativization of the risk	2	...Will it have interactions? The same as if you take three coffees and then you do not sleep at night, you know? I mean: it has interactions, well, yes, for the same reason, because it's chemistry with chemistry and that cannot be good. But very, very, serious interactions, maybe you have to be very, very addicted to drugs... I am not very, very addicted, although I consume many types... (Interview S-4).

Communication with health care professionals on the use of illicit drugs

Most of the participants (n = 17) claimed that their HIV specialist knew about their use of illicit drugs. However, only six of these participants reported having had an open talk about it. The analysis of the categories' relationships showed that open talk about using illicit drugs was related to interactive toxicity beliefs about DDI.

Illicit drug use, health and quality of life

More than half of the participants (n = 14) reported some physical health problems as a consequence of their use of illicit drugs. The most frequent (n = 8) were sexually transmitted infections (STIs) because they had unprotected sexual relationships while they were using drugs. Other health problems reported less frequently were overdoses, hepatitis, dental problems, fatigue, and sexual dysfunction.

Some people also indicated that illicit drug use had negative effects on the social sphere, such as relationships or work, and/or the psychological sphere, such as an emotional decline after consuming illicit drugs or anxiety disorders. Whereas the participants who related problems in the social sphere were mostly those that used traditional illicit drugs, participants that used mainly recreational illicit drugs reported problems in the psychological sphere.

Most participants users of recreational illicit drugs expressed a positive perception of their QoL (n = 16). In case of participants users of traditional illicit drugs the discourse was more negative, and they offered different reasons for dissatisfaction with life. Table 3 shows the categories found and fragments of speech illustrating them.

Table 3. Impact of drugs and perceived quality of life.

Categories	N	Segment
Impact of drugs*		
Negative impact on physical health	14	Of course, I've caught everything, everything! ...that is, every three months I had to go to Center for Sexually Transmitted Diseases like... My penis festers, I don't know what festers... my throat... I have...! (Interview S-4).
Negative impact on the social sphere	11	Then the couple relationships, the second-to-last... the second-to-last misfired a lot due to drug use because, at that time, I was working at night and I consumed continuously on Thursday, Saturday, Sunday and then during the week, you're wrecked! Besides, sexually it does not work. Your partner more or less has to pay for your bad temper ... (Interview M-3)
Negative impact on the psychological sphere	6	Well, for starters I realized, when I started taking drugs, that they leave you... that is, sometimes it isn't worthwhile, I mean, that even if you keep doing it, I am aware that the next day, I am psychologically in a very bad way. Psychologically they leave you wrecked... that is, when I take drugs, the next day, I cannot be alone, I cannot be alone! I have to be with someone, because it reminds me a lot, a lot of the first year when I was infected. (Interview V-2)
Quality of life		
Positive discourse	8	The day after I take drugs I feel terrible, but I want to experiment... But my quality of life very well. Socially great. With the family super good, because I have everything super normalized... (Interview V-2)
Negative discourse	8	Because of the abstinence syndrome, I have a horrible time, very bad. Several days a week I feel terrible. Therefore my quality of life is awful (Interview B-1).
Ambivalent discourse: general rating but with specific domains of dissatisfaction	5	... I'm much better at a personal level with myself. And I'm OK, if I didn't have this (HIV), about which people must be informed, I would be fine. Health-wise, I feel good, regarding future prospects, I am well. The only thing, I lack a little bit of environment, which must still be built (Interview B-4).

Impact of illicit drug use on the health-care system

In some participants ($n = 11$), the problems arising from illicit drug use had led to having to visit different health services (such as the emergency unit), increased frequency of visits to the doctor, and the need for hospitalization. The increase in the use of health-care resources was more frequent among persons that used mainly traditional illicit drugs ($n = 5$), although there were some participants that used recreational illicit drugs who had had to visit the emergency unit or who had increased the frequency of their medical visits ($n = 3$) as a result of their illicit drug use.

Discussion

This research studied illicit drug use by PLHIV who take ART and its relationship with relevant variables for managing the infection, such as knowledge and beliefs about interactions, the implications in adherence to ART, and the effects of illicit drug use on health, quality of life, and the use of health-care resources.

Firstly, the results have shown that the participants were illicit drug polyconsumers, mainly of recreational and/or sexualized illicit drugs. The most frequently consumed illicit drugs were poppers, cannabinoids, and cocaine. These results are similar to those of other studies carried out both in Spain and other countries, mainly in MSM but also in PLHIV.^{2-4,10}

Secondly, the results have shown a low level of knowledge about DDIs, even among PLHIV with theoretical potential moderate DDIs that would be acceptable if they were monitored. Ignorance as well as good health status was found to be associated in the discourses with the lack of perceived risk of such DDIs. The literature points out that these variables are relevant determinants of health behavior.^{19,20} The predominant beliefs about DDIs were that these interactions can produce toxicity or decrease the effectiveness of ART. Toxicity beliefs were associated with more behaviors of intentional nonadherence. This relationship had already become clear in other studies of PLHIV who consumed alcohol²⁴ and drugs.¹¹ Furthermore, it was found that an open dialogue with the HIV specialist was also associated with interactive toxicity beliefs. The potential association of these beliefs with intentional nonadherence reveals the importance of communication and medical advice to help PLHIV to make appropriate use of the ART when they consume drugs. However, to our knowledge, this issue has not yet been studied in PHIV.

The results also showed that illicit drug use had negative effects on some health variables, mainly on the acquisition of STIs. This finding is in line with the scientific evidence that shows that illicit drug use is associated with an increase in the number of casual sexual partners and a greater likelihood of not using condoms with them.^{6,10,25} In addition, and in line with the indications of other studies,¹⁴ we also found that health problems arising from illicit drug use sometimes led to increased visits to various medical services.

The participants in this study reported different psychological and social problems, although the latter were more frequent in users of traditional illicit drugs. In users of recreational illicit drugs, we found a positive discourse on QoL. These results could be related to the reasons pointed out by some authors for consuming illicit drugs in MSM with HIV, such as improving their self-esteem, emotional needs and feelings of loneliness, and social and sexual disinhibition, among others.^{26–28} However, it has also been shown that users of recreational illicit drugs are currently well adapted to their socio-familial and work environment, which is perceived as a lack of negative consequences derived from consumption.²⁹ Future studies should examine possible differences in the QoL of PLHIV based on their demographic, health, and illicit drug use profile.

The results of our study should be interpreted in the light of its limitations; mainly, those due to the design and sample size which prevents generalizability of results. However, thanks to the design of the study, we had access to direct information of the target population’s opinion and to the advice of experts, many of whom belonging to the community. In addition, we performed various types of triangulation, which provide evidence of validity.³⁰ On the one hand, we carried out triangulation of the data, using different sources and examining the topic in different local environments and typologies of PHIV. On the other hand, we performed researcher triangulation as different people interviewed the participants, with the advantage of the fact that they belonged to the community.

Conclusions

PLHIV taking ART and illicit drugs reported interactive toxicity beliefs that have an impact on intentional nonadherence. Providing patients with adequate information about drug-drug interactions and clues about how to manage ART when they also use drugs could improve ART adherence and QoL. Such information should correct possible misinformation about interactive toxicity beliefs. Illicit drug use seems to have negative effects on other health- and

psychosocial-related variables. Future studies should examine in depth the impact of recreational illicit drug use on QoL, and the kind of interventions needed to improve it in PLHIV that show problematic illicit drug use and to prevent its deterioration in those with non-problematic illicit drug use.

Abbreviations

ART, Antiretroviral therapy; DDI, Drug-drug interactions; MSM, Men who have sex with men; PHIV, People with HIV; QoL, Quality of life; STI, Sexually transmitted infections

Ethics approval and informed consent

The Ethics Committee of the Hospital Clínico of Valencia approved the research protocol. The participants were informed of the objectives of the study and written informed consent was obtained. None of the selected participants refused to participate.

Consent for publication

Not applicable.

Data availability

All relevant data are within the manuscript. The datasets collected and/or analyzed during the current study are available on request from the author.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Funding

This study was funded by ViiV Healthcare.

Authors' contributions

MJF-RdA was the main analyst and writer of the manuscript. VC contributed by reviewing literature, analyzing data, and writing the manuscript. AL contributed by reviewing other studies and improving the writing of the paper. AJ, MJG, SC and RG have contributed to the design and development of the research. All authors have read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

The authors thank the experts who participated in the research: Noé Garín, Percy Fernández, Fernando Caudevila, Antonio Alba, Diego García, Victor Baceiredo, Jorge Garrido, and Juane Hernández. We also thank the NGOs that collaborated in the recruitment and data collection:

Adhara, GTT, Stop Sida, Apoyo Positivo, Imagina Más. Finally, the authors thank all the people who participated in this study.

This article is part of the Doctoral Thesis of Vanesa María Castro Granell with the Doctoral Program in Pharmacy, Granada University, Spain.

Authors' information

MJF-RdA (PhD, MSc), AJ (PhD), and MJG (MD, PhD) are members of the Spanish Interdisciplinary Aids Society (SEISIDA) Executive Board. AL (PhD) is a postdoctoral student at the UNED. VC (Pharm, MSc) is a PhD student in the Granada University. SC (MD) is Medical Manager and Market Access Coordinator at ViiV Healthcare.

References

1. Davis GP, Surratt HL, Levin FR, Blanco C. Antiretroviral medication: An emerging category of prescription drug misuse. *Am J Addict.* 2014;23(6):519-525. doi:10.1111/j.1521-0391.2013.12107.x.
2. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Encuesta on-line europea para hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (EMIS): Resultados en España. Available from: <https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/EncuestaEMIS2013.pdf>. Accessed 1 Feb 2017. Published 2013.
3. Schmidt AJ, Bourne A, Weatherburn P, Reid D, Marcus U, Hickson F. Illicit drug use among gay and bisexual men in 44 cities: Findings from the European MSM Internet Survey (EMIS). *Int J Drug Policy.* 2016;38:4-12. doi:10.1016/j.drugpo.2016.09.007.
4. Hickson F, Bonell C, Weatherburn P, Reid D. Illicit drug use among men who have sex with men in England and Wales. *Addict Res Theory.* 2010;18(1):14-22. doi:10.3109/16066350902770433.

5. Grov C, Kelly BC, Parsons JT. Polydrug use among club-going young adults recruited through time-space sampling. *Subst Use Misuse*. 2009;44(6):848-864. doi:10.1080/10826080802484702.
6. Folch C, Fernández-Dávila P, Ferrer L, Soriano R, Díez M, Casabona J. Alto consumo de drogas recreativas y conductas sexuales de riesgo en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres [High prevalence of drug consumption and sexual risk behaviors in men who have sex with men]. *Med Clin (Barc)*. 2015;145(3):102-107. doi:10.1016/j.medcli.2014.04.030.
7. Hinkin CH, Barclay TR. Drug use and medication adherence among HIV-1 infected individuals. *AIDS Behav*. 2010;11(2):185-194. doi:10.1007/s10461-006-9152-0.Drug.
8. Antoniou T, Tseng AL in, Da Camara CC, Demers D. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother*. 2002;36(10):1598-1613. doi:10.1345/aph.1A447.
9. Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the international antiviral society–USA panel. *JAMA*. 2012;308(4):387-402. doi:10.1001/jama.2012.7961.
10. Garin N, Zurita B, Velasco C, Feliu A, Gutierrez M, Mangués MA. Prevalence and clinical impact of recreational drug consumption in people living with HIV on treatment: A cross-sectional study. 2017:1-10. doi:10.1136/bmjopen-2016-014105.
11. Kalichman SC, Kalichman MO, Cherry C, et al. Intentional medication nonadherence because of interactive toxicity beliefs among HIV-positive active drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;70(5):503-509. doi:10.1097/QAI.0000000000000776.
12. Oliva J, Malo C, Fernández A, et al. Patrón de inicio del seguimiento clínico en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en España [Linkage to care among new human immunodeficiency virus diagnoses in Spain]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(3):170-173. doi:10.1016/j.eimc.2013.09.007.

13. Carrico AW. Substance use and HIV disease progression in the HAART era: Implications for the primary prevention of HIV. *Life Sci.* 2011;88(21-22):940-947. doi:10.1016/j.lfs.2010.10.002.
14. HIV/AIDS Treatment Adherence, Health Outcomes, Cost Study Group. The HIV/AIDS treatment adherence, health outcomes, and cost study: Conceptual foundations and overview. *AIDS Care.* 2004;16(sup1):6-21. doi:10.1080/09540120412331315312.
15. Degroote S, Vogelaers D, Vandijck DM. What determines health-related quality of life among people living with HIV: An updated review of the literature. *Arch Public Heal.* 2014;72(40):1-10. doi:10.1186/2049-3258-72-40.
16. Korthuis PT, Zephyrin LC, Fleishman JA, et al. Health-related quality of life in HIV-infected patients: The role of substance use. *AIDS Patient Care STDS.* 2008;22(11):859-867. doi:10.1089/apc.2008.0005.
17. Cashman SB, Adeky S, Allen AJ, et al. The power and the promise: Working with communities to analyze data, interpret findings, and get to outcomes. *Am J Public Health.* 2008;98(8):1407-1417. doi:10.2105/AJPH.2007.113571.
18. Wallerstein NB, Duran B. Using community-based participatory research to address health disparities. *Health Promot Pract.* 2006;7(3):312-323. doi:10.1177/1524839906289376.
19. Fisher JD, Fisher WA. Changing AIDS-risk behavior. *Psychol Bull.* 1992;111(3):455-474. doi:10.1037/0033-2909.111.3.455
20. Rosenstock I, Strecher V, Becker M. The Health Belief Model and HIV risk behavior change. In: DiClemente RJ, Peterson JL, eds. *Preventing AIDS: Theories and methods of behavioral interventions.* New York, NY: Plenum Press; 1994:5-24.
21. Mayring P. Qualitative content analysis. *Forum Qual Soc Res.* 2000;1(2):1-10.
22. Miles MB, Huberman MA, Saldaña J. *Qualitative Data Analysis: A Methods Sourcebook.* 3rd ed. California: Sage; 2014.

23. Strauss A, Corbin J. *Basics of Qualitative Research: Techniques and Procedures for Developing Grounded Theory*. 2nd ed. Thousand Oaks, CA: Sage; 1998. doi:10.4135/9781452230153.
24. Kalichman SC, Grebler T, Amaral CM, et al. Intentional non-adherence to medications among HIV positive alcohol drinkers: Prospective study of interactive toxicity beliefs. *J Gen Intern Med*. 2013;28(3):399-405. doi:10.1007/s11606-012-2231-1.
25. Daskalopoulou M, Rodger A, Phillips AN, et al. Recreational drug use, polydrug use, and sexual behaviour in HIV-diagnosed men who have sex with men in the UK: Results from the cross-sectional ASTRA study. *Lancet HIV*. 2014;1(1):e22-31. doi:10.1016/S2352-3018(14)70001-3.
26. Kurtz SP. Post-circuit blues: Motivations and consequences of crystal meth use among gay men in Miami. *AIDS Behav*. 2005;9(1):63-72. doi:10.1007/s10461-005-1682-3.
27. Wei C, Guadamuz TE, Lim SH, Huang Y, Koe S. Patterns and levels of illicit drug use among men who have sex with men in Asia. *Drug Alcohol Depend*. 2012;120(1-3):246-249. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.07.016.
28. Kecojevic A, Wong CF, Corliss HL, Lankenau SE. Risk factors for high levels of prescription drug misuse and illicit drug use among substance-using young men who have sex with men (YMSM). *Drug Alcohol Depend*. 2015;150:156-163. doi:10.1016/j.drugalcdep.2015.02.031.
29. Coll J, Fumaz CR. Drogas recreativas y sexo en hombres que tienen sexo con hombres: chemsex. Riesgos, problemas de salud asociados a su consumo, factores emocionales y estrategias de intervención [Recreational drugs and sex in men who have sex with men: chemsex. Risks, health related problems related, emotional factors and intervention strategies]. *Rev Enf Emerg*. 2016;15(2):77-84. doi:10.1016/S2352-3018(14)70001-3.
30. Hussein A. The use of triangulation in social sciences research: Can qualitative and quantitative methods be combined? *J Comp Soc Work*. 2009;1:1-12.

Supplementary data

S1 Script of semi-structured interview

A. Health data and use of medications

1. Which drugs are you taking for HIV? Can you tell me what dosage schedule you follow?
How was this schedule defined?
2. Do you take any medication in addition to antiretroviral medication? *If so*: what prescription medications do you take? What do you take the medicines you've mentioned for? How often do you take them?
3. Who prescribed this medication you mentioned?

B. Drug use

4. Could you tell me what drugs you are taking?
5. Why do you take them?
6. *If several drugs are named*: How do you consume the drugs that you have named? Do you take them all together or in different situations? How often do you use them?
7. Did you take drugs before being diagnosed with HIV? *If so*: Do you somehow relate drug consumption with the fact that you've been infected?

C. Knowledge and beliefs about interactions

8. Can you tell me what the concept "treatment interactions" refers to?
9. Do you know the interactions of the antiretroviral treatment with different kinds of drugs? Could you tell me what you know about these interactions?
10. Where do you get the information you have about the interactions between antiretroviral therapy and drugs and other medications?
11. Have you commented with your doctor that you consume drugs? What was his/her reaction?
12. What do you think can happen if drugs and HIV medications are taken together? And conversely, what do you think can happen if the medication is not taken correctly when drugs are taken?
13. What consequences do you think the interactions of drugs and medicines for HIV can have on the health of people with HIV?

14. In your case, what consequences do you think that the possible interactions of drugs and the medications you take could have?

D. Behaviors adopted to alleviate interactions and the impact on adherence

15. How is your adherence to antiretroviral therapy? *In case of nonadherence*, in what situations do you not take the medication? What are your reasons for not taking it correctly?

16. To what extent does the fact that you take drugs influence your adherence to treatment?

In case of not taking the medication when using drugs:

- a. Do you stop taking all medication or just some medication? What are your reasons for not taking medication when you take drugs? Do you change your ART schedule or dose when you take drugs?

17. Do you do anything to avoid or alleviate the possible interactions between the treatment and the drugs when you take drugs? *If so*: what do you do?

18. Do you take the interactions into account when choosing the drugs that you consume?

If so: How do you take them into account? That is, which choices do you make and depending on what?

E. Impact of drug use on health, quality of life, and the health system

19. How is your health now?

20. Have there been any negative consequences for your health since you have taken drugs?

If so: what are those consequences?

21. Have you ever had any sexually transmitted infection? *If so*: which ones and when?

22. How have the health problems you've had changed your regular medical follow-up?

Explore the following issues:

- a. Have you had to visit the doctor more frequently than usual as a result of these health problems? How often have you had to go?
- b. Have you had to be hospitalized or visit the emergency unit as a result of these health problems?

23. In general, how would you rate your quality of life?

24. Would you like to add any comment or question that we have not addressed?

Artículo 2:
**“Prevalence and patterns of illicit drug use in people living
with HIV in Spain: A cross sectional study”**

*María José Fuster-Ruiz de Apodaca, Vanessa Castro-Granell, Noé Garín, Ana Laguía, Ángeles Jaén,
Carlos Iniesta, Santiago Cenoz, María José Galindo*

PLoS ONE 14(6): e0211252

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211252>

Factor de impacto (2019): 2.740

Posición: 27/71 (Q2)

Prevalence and patterns of illicit drug use in people living with HIV in Spain: a cross-sectional study

María José Fuster-Ruiz de Apodaca,^{1*¶} Vanessa Castro-Granell,^{2,3*¶} Noé Garin,^{4,5,6} Ana Lagúa,⁷ Ángeles Jaén,⁸ Carlos Iniesta,^{9,1} Santiago Cenoz,¹⁰ María José Galindo^{1,11}

¹ Spanish Interdisciplinary Aids Society (Sociedad Española Interdisciplinaria del Sida, SEISIDA), Madrid, Spain

² Doctoral Programme in Pharmacy, Granada University, Spain

³ Department of Pharmacy, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa, Alicante, Spain

⁴ Department of Pharmacy, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

⁵ Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red de salud Mental (CIBERSAM), Madrid, Spain

⁶ School of Health Science Blanquerna, Universitat Ramon Llull, Barcelona, Spain

⁷ Department of Social and Organizational Psychology, Facultad de Psicología, Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED), Madrid, Spain

⁸ Fundació Docència i Recerca MutuaTerrassa, Terrassa, Barcelona, Spain

⁹ National Centre of Epidemiology, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

¹⁰ Medical Department, ViiV Healthcare, Tres Cantos, Madrid, Spain

¹¹ Department of Infectious Diseases, Hospital Clínico Universitario, Valencia, Spain

*Corresponding author's

E-mail: gerencia@seisida.net (MJF)

Email: vanemcg@hotmail.com (VCG)

¶These authors contributed equally to

Abstract

This study assessed the prevalence and patterns of drug use among people living with HIV (PLHIV) in Spain. We conducted an observational cross-sectional study including 1401 PLHIV. Data were collected through 33 sites across Spain using an online computer-assisted self-administered interview. The survey measured use of illicit drugs and other substances, treatment adherence and health-related variables. To analyse patterns of drug use we performed cluster analysis in two stages. The most frequently consumed substances were: alcohol (86.7%), tobacco (55.0%), illicit drugs (49.5%), other substances (27.1%). The most prevalent illicit drugs used were cannabis (73.8%), cocaine powder (53.9%), and poppers (45.4%). Results found four clusters of PLHIV who used drugs. Two of them were composed mainly of heterosexuals (HTX): Cluster 1 (n = 172) presented the lowest polydrug use and they were mainly users of cannabis, and Cluster 2 (n = 84) grouped mostly men who used mainly heroin and cocaine; which had the highest percentage of people who inject drugs and presented the lowest level of treatment adherence (79.8 ± 14.2 ; $p < .0001$). The other two clusters were composed mainly of men who have sex with men (MSM), who were mostly users of recreational drugs. Cluster 3 (n = 285) reported moderate consumption, both regarding frequency and diversity of drugs used, while Cluster 4 (n = 153) was characterized by the highest drug polyconsumption (7.4 ± 2.2 ; $p < .0001$), and 4 grouped MSM who injected recreational drugs, and who reported the highest frequency of use of drugs in a sexual context (2.6 ± 0.8 ; $p < .0001$) and rates of sexually transmitted infections (1.8 ± 1.1 ; $p < .01$). This is the largest multi-centre cross-sectional study assessing the current prevalence and patterns of drug use among PLHIV in Spain. The highest prevalence of drug use was found among MSM, although HTX who used heroin and cocaine (Cluster 2) had the most problems with adherence to HIV treatment and the worst health status.

Keywords: HIV; illicit drug use; prevalence; patterns

Introduction

The human immunodeficiency virus (HIV) continues to be a major public health challenge in Spain, with 145,000 people living with HIV (PLHIV) in 2016 [1]. Among the new HIV cases that year, sexual transmission accounted for 79.6% of them, 53.1% of whom corresponded to men who have sex with men (MSM) and 26.5% to heterosexuals (HTX), while only 3.6% were attributed to people who inject drugs (PWID) [1]. Regarding prevalence, HTX and PWID were still the largest subgroups of PLHIV, 32.5%, and 30.9% respectively, although their relative weight continued to decrease gradually in favour of MSM [2]. Both the effectiveness of the highly active antiretroviral therapy (ART) and the high rate of access to treatment – nine out of ten PLHIV in Spain – have led to a substantial mortality reduction over the last decades [3].

Despite the increased life expectancy for PLHIV, certain personal aspects may have an important impact on their health care and health-related quality of life. One of these aspects is substance use. A review on recreational drug use in PLHIV in Europe showed consumption prevalence above 50% in most studies, especially in those focusing on MSM. Prevalence ranged from 5.5 to 82.4% [4]. The ASTRA study found that 51% of 2,248 MSM PLHIV had used recreational drugs in the previous three months in the UK [5]. In Spain, the prevalence of illicit drug use in PLHIV remains unclear. The EMIS Survey, addressed to MSM only, found higher consumption of illicit drugs in those PLHIV using many different recall periods [6]. A recent study focusing on MSM with HIV in Madrid, Spain, found that 59% of them had used illicit drugs during the previous year [7]. A similar prevalence over the same period has been reported in the area of Catalonia, Spain [8]. With regard to individuals under treatment, a study focusing on PLHIV attending one hospital found a prevalence of use of 44.2% in the last 12 months [9].

Studies to date have reported higher drug consumption rates in PLHIV compared with the general population [10]. There is, however, considerable variability regarding the frequency of use of the different drugs in the literature [4]. The EMIS study showed that poppers (56.2 %), cannabis (41.9 %), cocaine (38.2 %), sildenafil (32.9 %), ecstasy (24.2 %) and GHB/GBL (18.9 %) were the substances most frequently consumed over the past 12 months by MSM living with HIV in Spain [11]. Some studies found that polydrug use, the use of various drugs over a predefined period, was about 50% in some cases [9].

Studies have failed to identify clear patterns of drug consumption because the list of drugs to be assessed varies significantly with time and across countries or social groups [9]. However, the literature has highlighted two important patterns of drug use [12]. The first one, ‘chemsex’, covers sexualized drug use and is practised mainly by MSM [12,13]. In the UK, the most common ‘chemsex’ drugs are crystal methamphetamine, GHB/GBL, mephedrone, and to a lesser extent, ketamine [14,15]. In Spain, according to the U-SEX GESIDA-9416 study, cocaine was the most frequent drug used in a sexual context, while crystal methamphetamine was the least frequent [7]. Also, studies suggested that the practice of injecting recreational drugs at sex parties – ‘slamming or slamsex’ – might be increasing in MSM [16]. The second pattern would involve ‘party drugs’, such as cocaine, GHB, ketamine and amphetamines [12].

In addition to these patterns, there are still PLHIV using traditional intravenous drugs, such as heroin or crack cocaine [6]. The literature on trends of drug use suggested that either fewer people are taking these drugs nowadays or users are switching to new drugs [17,18]. In Spain, both the prevalence of use of heroin and its intravenous use decreased markedly from the nineties to 2006 thanks to opioid substitution therapy, syringe exchange programmes and replacement by other non-intravenous administration routes [19]. To our knowledge, although the percentage of PLHIV using these drugs nowadays in Spain may be low, there are no studies on the current prevalence and patterns of use of these substances.

Substance use may have a negative impact on HIV care and prevention. Some literature showed a negative effect of illicit drug use on HIV disease [20]; on transmission risk behaviour leading to the acquisition of sexually transmitted infections (STIs) [7,11,16], low adherence to ART [21,22], and interactions with ART [23,24]. The first step to tackle this situation is to understand the current use of these drugs. Thus, this study aimed to assess the prevalence of drug use and to explore the patterns of consumption among PLHIV in Spain.

Materials and methods

Study design

This observational, cross-sectional study consisted of an electronic interview focusing on illicit drug use in PLHIV. The study was performed in Spain, including data from 12 Spanish Autonomous Communities between November 2016 and May 2017. The interview was offered to adults over 18 years old living with HIV under ART for at least one year. Participants with severe psychiatric or cognitive disorders were considered not eligible.

We used a community-based participatory research paradigm, involving members of the population under study in all research phases [25,26]. Also, a group of experts from several social and health-care fields guided the research and participated in its different stages.

The Ethics Committee of the Hospital Clínico de Valencia approved the research protocol. All procedures of the study followed the Helsinki Declaration principles, as well as the guidelines for good clinical practice.

Procedures

The study was coordinated by the Spanish AIDS society (SESIDA), which contacted professionals from 36 institutions across the country. A total of 33 sites agreed to collaborate in the study, 12 hospitals and 21 Non-Governmental Organizations (NGOs), which used convenience sampling for participants' inclusion. Of the total sample, 51.7% of the individuals were recruited in NGOs.

The collaborating professionals included participants during their clinical visits or while attending to various services. Additionally, a few NGOs recruited participants by e-mail. The goals of the study were explained to potential participants, requesting their participation and obtaining their signed informed consent. An online computer-assisted self-administered interview (CASI) designed with Qualtrics[®] was administered to participants with a tablet after providing appropriate instructions. Professionals were available to clarify any doubts or difficulties during questionnaire completion. The average time needed to complete the questionnaire was 40 minutes.

We calculated an initial sample of 1,500 PLHIV distributed among the different participating sites across Spain. We distributed the sample in order to: (1) maintain the distribution of the burden of HIV in the main Spanish regions, and (2) have an extensive geographical representation. S1 Table shows the number and percentage of surveys collected by the different Spanish regions and its HIV incidence in the last five years [1]. A total of 1,401 PLHIV agreed to participate and finished the online survey (data are available from [10.6084/m9.figshare.8059784](https://doi.org/10.6084/m9.figshare.8059784)). The final response rate was 93.4%, and it varied across sites ranging from 82 to 100%. There were lower rates in hospitals compared with NGOs. Main reasons for refusing to participate were lack of time, survey length, visual impairment or lack of skills to use tablets. Participants were compensated with 15 euros.

Measures

We designed the survey according to the results of an earlier qualitative study and previous evidence in the literature, following the methodological recommendations on the construction of scales and wording of items [27,28]. The research team and the group of expert consultants collaborated in the design process. The questionnaire was previously piloted and refined using a sample of 61 PLHIV who used drugs. The survey contained the following variables:

Use of illicit drugs and other substances

The survey included a list of 18 illicit drugs (Fig 1), their frequency of use and their route of administration. Besides, it included questions asking participants about the frequency of alcohol use and smoking status. The survey also incorporated items related to the consumption of other substances or medicines: erection enhancers; methadone, morphine, and other opioids; anabolic steroids; sedatives or hypnotics, antidepressants. The frequency of use for all substances except tobacco was rated on a 6-point scale ranging from ‘sometimes in the last year’ to ‘daily’. Tobacco use was measured by the amount of cigarettes smoked per day.

We also included items related to the drug consumption context: (a) use of drugs previous to HIV diagnosis (yes/no); (b) main reasons for using drugs (8 reasons were listed and one open question); and (c) frequency of use of drugs in a sexual context. Two items were rated on a 4-point scale; these items were merged in the analyses due to the good correlation observed ($r = .59$).

Treatment adherence and other health-related variables

We used the Questionnaire to Evaluate the Adherence to HIV Therapy (CEAT-VIH) [29]. The 2.0 version of the scale is comprised of 17 items rated on a 5-point scale. Negative items were reverse-coded. We calculated a composite score, with higher scores indicating higher treatment adherence. The scale showed an adequate reliability in our study (Cronbach’s $\alpha = .78$).

Moreover, the survey included the following questions related to participants’ health status: years living with HIV; CD₄ cell count; viral load; and STIs in the last year.

Finally, the questionnaire collected several socio-demographic characteristics: age; gender; sexual orientation; level of education; employment status; financial resources; and city of residence.

Data analysis

Frequencies, proportions, ranges, means, SDs and cross-tabulations were applied for descriptive analysis. To analyse the diverse typologies of PLHIV, we performed a two-step cluster analysis using demographics, health-related variables, types of drugs used, and route of consumption. This analysis had been suggested as appropriate in clustering large data sets with mixed attributes and allows the creation of models of clusters based on both categorical and continuous variables [30,31]. Schwarz’s Bayesian criteria determined the number of clusters. This method is known to be one of the most useful and objective selection criteria because it avoids the arbitrariness in traditional clustering techniques [32,33]. Because the solution of the cluster analysis could not be unique, the analysis was sometimes run changing the order of the cases [32]. The research team discussed the final solution according to its conceptual meaning.

Once the groups were established, differences in variables under study were assessed using Pearson’s chi square statistic for categorical variables and one-way analysis of variance (ANOVA) for continuous variables. Tukey’s HSD test was performed to compare differences among groups.

Before starting the analysis, we examined the assumptions of multivariate analysis. We found that the assumptions of independence and absence of multicollinearity of the variables were fulfilled. However, some continuous variables did not meet the normality criteria of the distribution. Nevertheless, the literature suggests that two-step cluster analysis is robust about the violations of distribution and independence criteria [32]. Furthermore, ANOVA is also robust about the violations of normality and homoscedasticity criteria [34]. Nevertheless, we checked the assessed differences with a non-parametric technique (Kruskal–Wallis).

The analyses were performed using the SPSS v.22 software.

Results

Participant characteristics

The study population consisted of 1,401 participants, with a mean age of 45.38 years (SD = 10.19). Table 1 shows a summary of the socio-demographic characteristics of the participants. The survey did not collect gender identity in those participants who identified themselves as transgender. Taking into account this limitation, we considered and labelled self-defined male and female participants as cisgender throughout the manuscript.

Table 1. Characteristics of the participants (n = 1,401).

Variables	n (%)
Gender	
Cis-men	1,100 (78.5)
Cis-women	280 (20)
Transgender	21 (1.5)
Sexual orientation	
Heterosexual	580 (41.4)
Homosexual	713 (50.9)
Bisexual	61 (4.4)
Others	28 (2)
Prefer not to answer	19 (1.4)
Mode of transmission	
Sexual intercourse	946 (67.5)
Sharing needles	272 (19.4)
Various practices concur	141 (10.1)
Other	42 (3)
Educational level	
No studies	57 (4.1)
Primary	383 (27.4)
Secondary	484 (34.6)
University degree	439 (31.4)
Other	37 (2.6)
Work situation	
Working	685 (48.9)
Unemployed	257 (18.3)
Retired or occupational disability	325 (23.2)
Other	134 (9.6)

Table 1 (cont’d). Characteristics of the participants (n = 1,401).

Variables	n (%)
Monthly incomes	
None	185 (13.2)
≤ 1,000 €	539 (38.5)
1,000–1,500 €	405 (28.9)
1,500–2,000 €	104 (7.4)
> 2,000 €	168 (12)
Years since diagnosis, mean ±SD	14.1±9.6
Years taking ART, mean ±SD	11.6±8.4
Age, mean ±SD	45.3±10.1

Note: Data provided in percentages, except where specified. ART: antiretroviral therapy. SD: standard deviation.

Use of drugs and other substances

Alcohol was the substance most frequently consumed (86.7%). Ten per cent of the participants consumed it daily. More than half of the individuals were smokers (55%). Most of them smoked daily (84%), with an average of 13.1 cigarettes per day (SD = 8.5).

A total of 49.5% (n = 694) of participants stated to have used illicit drugs in the previous 12 months. The proportion of PLHIV who used illicit drugs was significantly higher in participants recruited from NGOs (54.9%) than from hospitals (43.8%), $\chi^2 = 17.27$, $p < .0001$. Overall, the vast majority of these participants had consumed illicit drugs before the HIV diagnosis (84.7%).

The most prevalent illicit drugs were cannabis, cocaine and poppers. Cannabis was also the most regularly consumed substance (Fig 1). Almost a quarter of PLHIV who used illicit drugs consumed only cannabis (24.9%). The average number of different drugs used per participant in the last 12 months was 3.3 (SD = 0.7; range: 1–14). Injected and rectal routes of administration accounted for 6.8 % and 3.2% of the cases, respectively (Fig 2). Heroin, cocaine, and mephedrone were the most frequent injected drugs; mephedrone and methamphetamine the most intrarectally administered.

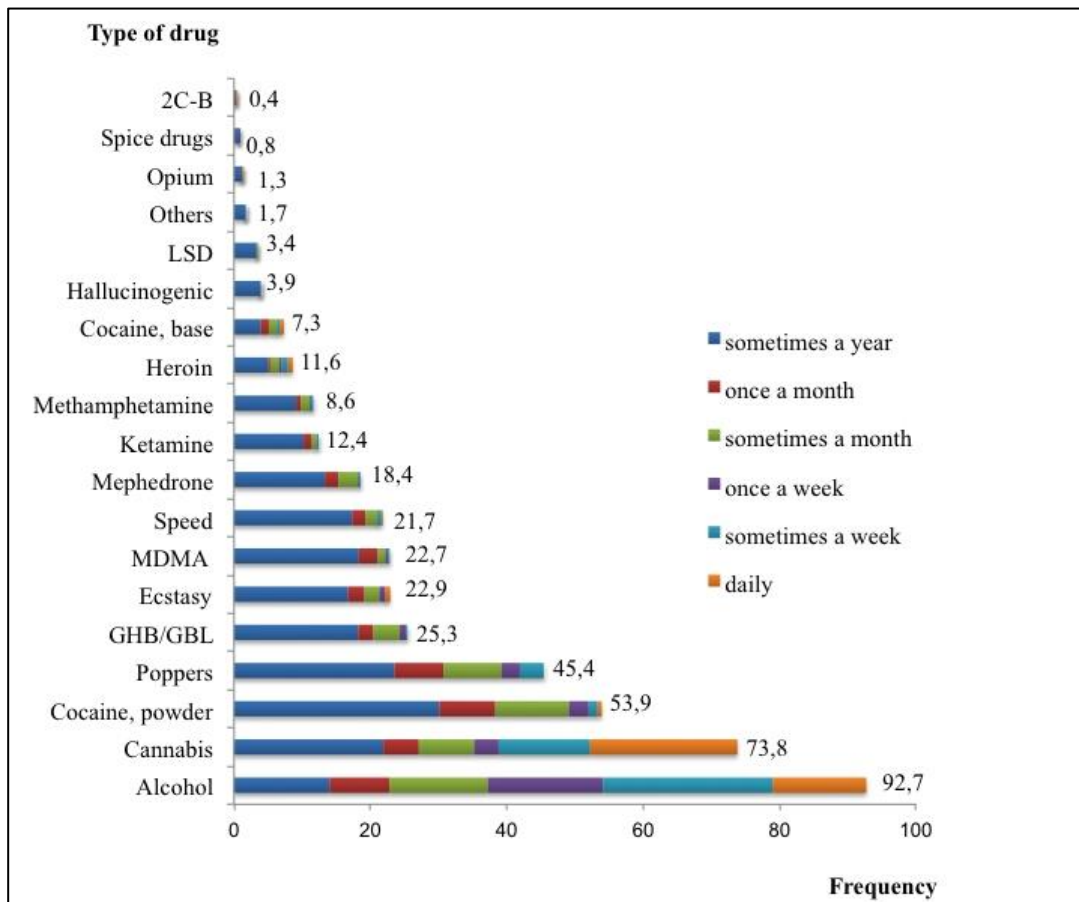


Fig. 1. Prevalence and frequency of use of illicit drugs among PLHIV using drugs. N = 694.

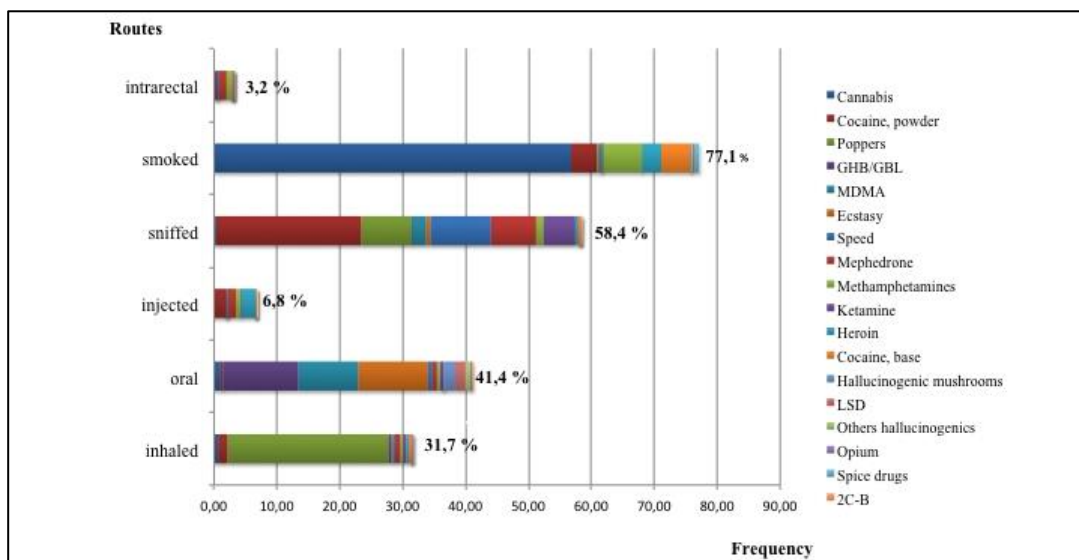


Fig. 2. Frequencies of consumption routes used for the different types of illicit drugs. N = 694.

The use of some types of illicit drugs differed between the two biggest cities in Spain (Madrid and Barcelona). Drugs that showed more differences between these cities were poppers, ecstasy and mephedrone. In this sense, consumption of mephedrone and poppers were higher in Madrid than in Barcelona (33.3% vs. 19.8%; $\chi^2 = 7.78$, $p = .005$ and, 68.5% vs. 56.9%; $\chi^2 = 4.75$, $p = .029$, respectively). Conversely, consumption of ecstasy and ketamine were higher in Barcelona than in Madrid (37.1% vs. 27.2%; $\chi^2 = 3.73$, $p = .053$ and, 22.8% vs. 13.0%; $\chi^2 = 5.35$, $p = .021$, respectively).

In addition to illicit drugs, 27.1% of the total sample ($n = 379$) consumed other substances. PLHIV who used illicit drugs consumed them more prevalently than PLHIV who did not use illicit drugs (37.0 % vs. 17.3%, $\chi^2 = 69.40$; $p < .0001$). The most frequent substance consumed both among the total sample, and among PLHIV who used illicit drugs were erection enhancers (Fig 3).

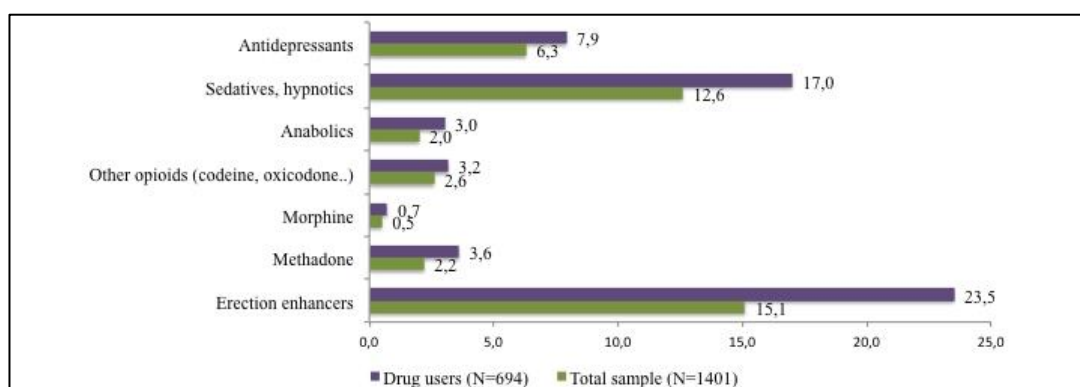


Fig. 3. Percentage of PLHIV who used other medicines or substances.

Patterns of use of illicit drugs

The two-stage cluster analysis classified the participants into four groups. All the variables included in the analysis contributed significantly to the formation of the groups. Table 2 summarizes the consumers' profiles in clusters according to sociodemographic characteristics and use of drugs and other medicines or substances. Tables 3 and 4 display detailed information and statistics.

Table 2. Cluster’s profile according to demographics, health-related data, use of drugs and other medicines.

Characteristics	C1 (24.8%, n = 172)	C2 (12.1%, n = 84)	C3 (41.1%, n = 285)	C4 (22.0%, n = 153)
Gender	Mostly cis-men but the highest percentage of cis-women among clusters ~ 50 years	Mainly cis-men but some cis-women and transgender ~ 50 years	Mainly cis-men but some transgender ~ 40 years	Only cis-men < 40 years
Sexual orientation	Mainly HTX	Mainly HTX	Mainly MSM	Mainly MSM
Educational level	Low level	The lowest level	High level	The highest level
Work situation	Most retired or unemployed	Most retired and the highest percentage of unemployed The lowest	Most working Middle-high	Most working, the lowest percentage of retired The highest
Economic status	Low	The lowest	Middle-high	Mainly sexual
Mode of HIV transmission	Mainly injection	Mainly (the highest) injection	Mainly sexual	Mainly sexual
Time living with HIV	More than 20 years	More than 20 years	Near to 10 years	Less than 10 years
Type of drugs used	Mainly users of cannabis and some of them cocaine powder	Mainly users of cannabis, heroin and cocaine	Mainly users of cannabis, cocaine and poppers	The highest percentage of using most types of drugs except heroin
Polyconsumption	Low	Medium	Medium	High
Routes of consumption	Mainly smoked, some sniffed	Mainly smoked and sniffed, highest % of PWID	Mainly smoked, sniffed, inhaled and around 1/3 oral	All routes. Some PWID. Anal route
Other medicines or substances	Most sedatives and around 1/3 antidepressants. Some methadone and erection enhancers	Mainly sedatives, methadone or other opioids. Half of them antidepressants	Mainly erection enhancers and near to 1/3 sedatives	Most erection enhancers (the highest %), good few sedatives. The highest % of anabolic users
Reasons for consumption	Mainly relaxing or avoiding worries	Mainly relaxing or avoiding worries and negative feelings	Mainly to enjoy and sexual purposes	Mainly to enjoy and sexual purposes

N = 694. HTX: heterosexual; MSM: men who have sex with other men.

Two clusters were composed mostly of HTX: cluster 1 (CL1) represented about 25% of PLHIV who used illicit drugs and Cluster 2 (CL2) 12%. In these clusters, the mean age was about 50 years, and participants had been living with HIV for more than 20 years. The analysis classified most cisgender women in CL1. More than half of the participants in both clusters had completed compulsory education only, and the majority had a monthly income of less than 1,000 €. A large proportion of individuals in these clusters were retired or disabled. Sharing needles was a frequent cause of HIV acquisition in both clusters, and was the main cause in CL2. Patterns of drug use varied between these clusters. Individuals in CL1 consumed cannabis principally, followed by cocaine powder in 23% of cases. The analysis classified users of heroin in CL2, 32% of whom declared having used the injection route. Moreover, near to 60% were also taking methadone and half of them antidepressants. Polydrug use in CL2 group was higher than in CL1. The main reasons in both clusters to use drugs were ‘relaxing and avoiding worries’, 47.1% and 63.1% in CL1 and CL2, respectively, and ‘removing negative feelings’, 35.4% and 44.1% in CL1 and CL2, respectively. According to their described profile, CL1 was labelled ‘HTX mainly users of cannabis’ and CL2 ‘HTX users of heroin and cocaine’

On the other hand, the other two clusters grouped MSM who had acquired HIV principally through sexual intercourse. Cluster 3 (CL3) represented about 42% and Cluster 4 (CL4) 22% of PLHIV using drugs. They were younger, had a higher level of education, higher socio-economic status, and a more recent HIV diagnosis compared with HTX clusters (CL1 and CL2). MSM in CL4 were the youngest participants and the ones with the most recent HIV diagnosis. Both clusters differed in their pattern of drug use. CL3 presented a moderate consumption of cannabis, poppers, and cocaine, while CL4 showed high rates of substance use for the most types of drugs and the highest polydrug use. Furthermore, almost 10% of PLHIV in CL4 used the injection route of consumption and 14.4% of them the anal route. Individuals in CL3 and CL4 clusters reported a higher use of erection enhancers’ than in HTX clusters (CL1 and CL2). The highest percentage was found among PLHIV in CL4 (92.2%). The main reasons to use drugs in both clusters (CL3 and CL4) were ‘to enjoy the substances’ (54.7% and 81.1% for CL3 and CL4, respectively) and ‘sexual purposes’ (38.9% and 61.4%, respectively). According to their described profile, CL3 was labelled ‘MSM with moderate drug use’, and CL4 ‘MSM high polydrug users’.

Almost 40% of the individuals in CL3 and about 60% in CL4 reported using drugs in a sexual context, while only around 3% in each HTX cluster used it. The frequency of use of drugs in a sexual context also differed among clusters, and was higher in CL4 than in CL3 (Table 4).

Table 3. Cluster’s profile according to socio-demographic and health data.

Variable	C1 (n = 172)	C2 (n = 84)	C3 (n = 285)	C (n = 153)	PLHIV who did not use drugs (n = 707)	Contrast statistic ^a
Gender^b						
Cis-men	61	78.6	96.1	100	71	$\chi^2 = 186.97$
Cis-women	38.4	19	0	0	28	
Transgender	0.6	2.4	3.9	0	1	
Sexual orientation^b						
Heterosexual	86.6	85.7	6	0	48.4	$\chi^2 = 547.10$
Homosexual	2.9	3.6	87	94.8	44.1	
Bisexual	6.4	6	4.6	3.3	3.8	
Others	1.7	1.2	2.1	2	2.1	
Prefer not to answer	2.3	3.6	0.4	0	1	
Mode of transmission^b						
Sexual intercourse	31.4	16.7	87	92.2	69.2	$\chi^2 = 458.65$
Sharing needles	57.6	75	0	0	15.6	
Various practices concur	9.9	6	10.2	6.5	11.3	
Other	1.2	2.4	2.8	1.3	4	

Table 3 (cont'd). Cluster's profile according to socio-demographic and health data.

Variable	C1 (n = 172)	C2 (n = 84)	C3 (n = 285)	C (n = 153)	PLHIV who did not use drugs (n = 707)	Contrast statistic ^a
Educational level^b						$\chi^2 = 273.76$
No studies	8.7	14.5	1.1	0	3.8	
Primary	50.6	61.4	11.6	8.5	28.1	
Secondary	31.4	13.3	40.4	29.4	36.6	
University degree	7	8.4	43.5	58.2	29.3	
Other	2.3	2.4	3.5	3.9	2.1	
Work situation^b						$\chi^2 = 198.77$
Working	23.8	13.1	69.1	69.3	46.7	
Unemployed	22.1	34.5	16.1	20.9	15.8	
Retired or occupational disability	41.3	41.7	8.4	3.9	26.7	
Other	12.8	10.7	6.3	5.9	10.7	
Monthly incomes^b						$\chi^2 = 148.76$
None	14.5	21.4	10.5	12.4	13.2	
≤ 1,000 €	61	60.7	23.5	17.6	40.9	
1,000–1,500 €	15.1	9.5	41.8	39.2	27.2	
1,500–2,000 €	3.5	4.8	8.8	13.1	6.9	
> 2,000 €	5.8	3.6	15.4	17.6	11.9	
Inmunological status						$\chi^2 = 28.23$
< 200 CD ₄ mm ³	9.6	7.2	3.5	1.7	6.6	
200–400 CD ₄ mm ³	14.4	17.4	7.1	6	15.4	
> 400 CD ₄ mm ³	76	75.4	89.4	92.2	78	

Table 3 (cont'd). Cluster's profile according to socio-demographic and health data.

Variable	C1 (n = 172)	C2 (n = 84)	C3 (n = 285)	C4 (n = 153)	PLHIV who did not use drugs (n = 707)	Contrast statistic ^a
Undetectable viral load	93.3	87.8	94.4	97.4	93	$\chi^2 = 9.02$; $p = .061$
Years since diagnosis ^{b,1} , mean \pm SD	22.5 \pm 8.3	23.2 \pm 6.1	9.2 \pm 7.3	7.0 \pm 5.1	17.7 \pm 9.5	$F = 114.36$
Years taking ART ² , mean \pm SD	18.0 \pm 7.2	18.2 \pm 6.8	7.8 \pm 6.8	5.6 \pm 4.5	12.4 \pm 8.4	$F = 82.09$; $p = .000$
ART adherence ³ , mean \pm SD	84.1 \pm 10.5	79.8 \pm 14.3	87.4 \pm 8.7	86.3 \pm 9.1	88.3 \pm 8.5	$F = 20.83$
Age ^{b,4} , mean \pm SD	50.9 \pm 6.4	49.5 \pm 5.5	41.1 \pm 9.4	36.8 \pm 8.3	47.1 \pm 10.3	$F = 73.20$
STIs ^{*5} (%, (m \pm SD))	10.5 (1.3 \pm 0.5)	13.1 (1.4 \pm 1.2)	30.9 (1.4 \pm 0.7)	60.8 (1.81 \pm 1.1)	16 (1.4 \pm 0.8)	$F = 3.71$; $p < .01$

Note: Data provided in percentages, except where specified. ART: antiretroviral therapy. STIs: sexually transmitted infections suffered in the last year (* percentage of people in each cluster who had suffered any STI in the last year and mean of number of STIs suffered in the last year).

^aAll differences were significant at $p < .0001$ except when it is specified in the table. ^b Variables included in two-stage cluster analysis.

¹HSD Tukey results found differences between C1 and C2, C3, C4 and PLHIV who did not use illicit drugs ($p < .0001$); differences between C3 and C4 were marginally different ($p = .069$); ²Differences were found between C1, C2, C3, C4 and PLHIV who did not use illicit drugs ($p < .0001$), and between C3 and C4 ($p < .05$); ³Differences were found between C1 and: C2 ($p = .005$), C3 ($p = .002$) and PLHIV who did not use illicit drugs ($p < .0001$), and between C2 and C3, C4 and PLHIV who did not use illicit drugs ($p < .0001$); ⁴There were differences between all the groups ($p < .0001$) except between C1 and C2, and C2 and PLHIV who did not use illicit drugs; ⁵ Significant differences were found between C4 and both C3 and PLHIV who did not use illicit drugs.

Table 4. Cluster’s profile according to the type and frequency of drugs used, routes of consumption and polyconsumption.

	C1 (n = 172)	C2 (n = 84)	C3 (n = 285)	C4 (n = 153)	Contrast statistic^a
Drugs % (mean±SD)^{b,c}					
Cannabis	86.6 (4.4±1.8)	78.6 (4.1±2.0)	63.9 (3.1±2.0)	75.2 (3.1±2.0)	$\chi^2 = 30.32^{***}$ (F = 16.66 ^{***})
Cocaine (powder)	22.7 (1.6±0.9)	60.7 (2.5±1.6)	54.0 (1.6±0.9)	85.0 (1.9±1.1)	$\chi^2 = 128.49^{***}$ (F = 10.19 ^{***})
Cocaine (base)	0	3.6 (2.7±1.6)	0	15.7 (2.1±0.8)	$\chi^2 = 75.45^{***}$ (F = .50, ns)
Heroin	0	69 (2.3±1.7)	0.4 (1.0±0.0)	0.7 (1.0±0.0)	$\chi^2 = 441.50^{***}$ (F = .55, ns)
Poppers	0	0	62.5 (1.8±1.2)	89.5 (2.2±1.3)	$\chi^2 = 366.59^{***}$ (F = 6.47*)
MDMA (crystal)	1.2 (1.0±0.0)	6 (1.8±1.7)	12.6 (1.0±0.2)	75.2 (1.4±0.7)	$\chi^2 = 314.70^{***}$ (F = 3.24*)
MDMA (pills)	0	16.7 (3.0±2.4)	11.9 (1.0±0.2)	72.5 (1.5±0.9)	$\chi^2 = 285.87^{***}$ (F = 16.99 ^{***})
Speed	4.1 (1.1±0.3)	21.4 (2.2±1.6)	8.1 (1.04±0.2)	67.3 (1.3±0.7)	$\chi^2 = 249.55^{***}$ (F = 6.96 ^{***})
Methamphetamine	0.6 (1.0±0.0)	2.4 (2.0±1.4)	3.9 (1.0±0.0)	43.8 (1.5±1.0)	$\chi^2 = 197.53^{***}$ (F = 1.17, ns)
GHB	0	2.4 (1.0±0.0)	19.3 (1.1±0.4)	77.1 (1.7±1.0)	$\chi^2 = 305.12^{***}$ (F = 11.45 ^{***})
Mephedrone	0	0	11.6 (1.0±0.3)	62.1 (1.6±0.9)	$\chi^2 = 260.60^{***}$ (F = 11.78 ^{***})
Ketamine	0.6 (1.0±0.0)	4.8 (1.0±0.0)	3.9 (1.0±0.0)	45.8 (1.4±0.8)	$\chi^2 = 202.55^{***}$ (F = .97, ns)
LSD	0	8.3 (1.3±0.7)	0.7 (1.0±0.0)	9.8 (1.0±0.0)	$\chi^2 = 37.08^{***}$ (F = 1.24, ns)
Opium	0	7.1 (1.8±2.0)	0	2 (1.0±0.0)	$\chi^2 = 28.95^{***}$ (F = .46, ns)
Spice drugs	0	2.4 (1.5±0.7)	0.4 (1.0±0.0)	2 (1.0±0.0)	$\chi^2 = 6.77$ (ns) (F = 1.0, ns)
Mushrooms	0	3.6 (1.0±0.0)	0	15.7 (1.0±0.0)	$\chi^2 = 75.45^{***}$ (--)
Other hallucinogenic plants	0	8.3 (1.0±0.0)	0.4 (1.0±0.0)	2.6 (1.0±0.0)	$\chi^2 = 28.47^{***}$ (--)
2C-B nexus	0	1.2 (6.0±0)	0	1.3 (1.0±0.0)	$\chi^2 = 5.82$ (ns) (--)
Number of drugs used¹ (mean±SD)	1.2±0.5	3.4±2.0	2.5±1.4	7.4±2.2	F = 461.06 ^{***}
Use of drugs in sexual context²% (mean±SD)^{c,2}	3.5 (1.7±1.2)	3.6 (2.0±1.0)	38.9 (1.8±0.7)	61.4 (2.6±0.7)	F = 16.67 ^{***}

Table 4 (cont'd). Cluster's profile according to the type and frequency of drugs used, routes of consumption and polyconsumption.

	C1 (n = 172)	C2 (n = 84)	C3 (n = 285)	C4 (n = 153)	Contrast statistic ^a
Routes of consumption^{d,e}%					
Smoke	85.5	89.3	65.6	82.4	$\chi^2 = 37.55^{***}$
Sniff	21.5	52.4	62.5	95.4	$\chi^2 = 185.79^{***}$
Oral	5.2	31	35.1	98	$\chi^2 = 304.21^{***}$
Injection	1.2	32.1	1.1	9.8	$\chi^2 = 111.20^{***}$
Anal	0	0	0	14.4	$\chi^2 = 80.33^{***}$
Inhaled	0.6	6	41.4	62.7	$\chi^2 = 183.15^{***}$
Other medicines or substances used					
Erection enhancers	19.4	18.8	62	92.2	$\chi^2 = 89.86^{***}$
Methadone	19.4	59.4	0	0	$\chi^2 = 113.99^{***}$
Morphine	3.2	9.4	0	1	$\chi^2 = 11.84^{**}$
Other opioids	9.7	28.1	5.4	4.9	$\chi^2 = 18.59^{***}$
Anabolic	0	0	2.2	18.6	$\chi^2 = 24.87^{***}$
Sedatives	61.3	93.8	30.4	40.2	$\chi^2 = 42.65^{***}$
Antidepressants	32.3	50	15.2	14.7	$\chi^2 = 22.54^{***}$

Note: ^a Measure of the importance of the categorical ($\chi^2 = \text{Pearson's chi square}$) and continuous variables (one-way ANOVA) within each cluster. All χ^2 differences were significant at $p < .0001$ except when it is specified in the table. (--) F was not calculated in drugs for which only one cluster had the variance calculated. ^b The frequency of consumption ranges from 1 to 6 (1: sometimes in the last 12 months; 2: once a month; 3: several times in a month; 4: once a week; 5: several times a week; 6: daily). ^c The frequency of the scale ranges from 1: sometimes, to 4: always. ^d The score of each route of consumption was calculated summing the use of the route in each drug. ^e Variables included in the two-step cluster analysis.

* $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .0001$.

¹HSD Tukey results found differences between all the clusters except between C2 and C3. 2 HSD Tukey results found differences between CL4 and CL1 and CL3.

Differences in ART adherence and other health-related variables according to the profile of use of drugs

HTX ‘users of heroin and cocaine’ (CL2) showed the lowest score in ART adherence, followed by HTX ‘mainly users of cannabis’ (CL1). MSM ‘high polydrug users’ (CL4) reported the highest percentage of STIs. MSM clusters of PLHIV who used illicit drugs (CL3 and CL4) reported the highest lymphocytes CD₄ mm³ count. The lowest percentage of patients with undetectable viral load was found in CL2 (Table 3).

Discussion

The present research revealed the prevalence of illicit drug use as well as the particular patterns of consumption among PLHIV in Spain. The most frequently consumed substances among PLHIV in Spain, according to our results, were: alcohol (86.7%), tobacco (55.0%), illicit drugs (49.5%) and other substances (27.1%). The prevalence of last-year alcohol consumption among PLHIV was higher than that reported for the general Spanish population (77.6%), although daily consumption resulted in similar results [35]. The prevalence of active smoking was high compared with the general population (30.8%) [35]. Studies in other countries focusing on PLHIV have reported similar results to those we found [36,37].

Almost half of the participants in our study had used illicit drugs in the last 12 months, with cannabis, cocaine, and poppers being the most frequent ones. Cannabis and cocaine are also the most consumed drugs in the general population [35,38] but the prevalence found in our results was three times higher for cannabis and 13 times higher for cocaine than the respective figures reported by the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) in the general population [10]. As for studies focusing on PLHIV, the prevalence found in our study was slightly higher compared with the results by Garin et al. [9]. In addition, the prevalence of cocaine use among MSM who consume drugs in our sample was higher than that found recently by González-Baeza et al. [7], but results were similar for most of the other substances, such as poppers or ketamine. At an international level, several studies have also highlighted the significant prevalence of illicit drug use in PLHIV across Europe. For example, our results were similar to those found by Daskalopoulou et al. [5] in the United Kingdom, although direct comparison is not possible since that study evaluated last-three-months consumption. Grabovak et al. [39] found a moderately higher prevalence of drug use in PLHIV in Austria but their analysis included sildenafil/tadalafil, categorized as ‘other substances’ in

our study. In contrast, our prevalence results were higher compared with other studies in France [40] or Scotland [37] although, again, differences in time frame make comparisons.

Our study also found some differences in the pattern of drug use between the two largest cities in Spain (Madrid and Barcelona). Similar results were found in a study conducted in 2016 that collected data from 486 MSM in Spain, who had practised ‘chemsex’ in the previous 12 months [41]. Findings of the EMIS study showed that the prevalence of use of the different drugs varies substantially across cities, suggesting that drug use patterns appear to be culturally and socially determined [42]. The association of the city of residence with drug use could be influenced not only by psychological factors, but also by structural drivers such differences in drug availability and differences in national, regional, or local norms and cultures concerning drug use [42,43].

Regarding routes of consumption, we found that near to 7% of PLHIV who used illicit drugs were using the injection route. They represented 3.4% of the total sample. This percentage is comparable to the HIV incidence results reported in Spain and the countries from the European Union and European Economic Area [1,44].

Regarding patterns of drug use, our results found four clusters of PLHIV who used drugs. Two of them were composed mostly of HTX and the other two principally of MSM, which resulted in being the most prevalent group of PLHIV who used illicit drugs. MSM were the youngest participants, had the most recent HIV diagnosis and the best socio-economic status. These socio-demographic and epidemiologically different characteristics between MSM and HTX living with HIV are concordant with those existing in the Spanish national HIV data about HIV prevalence and incidence [1,2,45]. MSM and HTX clusters of PLHIV who used illicit drugs found in the present study also differ in their reasons for using drugs. While HTX aimed at avoiding worries or negative feelings, MSM pointed to issues such as enjoying their use and sexual purposes.

Regarding clusters of HTX who used illicit drugs, the largest one was composed of people who presented the lowest average of polydrug use and who were users of cannabis mainly followed by cocaine powder. More than a half of them were former PWID and nearly one-fifth of them were taking methadone in the period assessed by our study. Thus, they have given up or replaced the use of heroin (or other injected drugs). In addition, a small group of HTX was also found who were polydrug users and who showed the highest prevalence of heroin use and current injection route. Although the majority of PLHIV in this cluster acquired HIV infection

through sharing needles, during the study period only near a third of them continued injecting drugs. Taking the previous results conjointly, we can conclude that according to previous literature [19], both the use of heroin and its intravenous use have continued to decrease in Spain. In our study, PLHIV in CL2 (mainly users of heroin and cocaine) represented around 6% of the total sample and among them, 2% were PWID. Despite this decrease, it is essential to pay attention to these groups of people because we found they presented the lowest levels of adherence to treatment [20,21]. With this regard, PLHIV who were users of heroin and cocaine presented the poorest biological markers of HIV infection. However, not only the impact of their use of drugs but also their socio-epidemiological profile could explain these results. The literature shows that PLHIV who use illicit drugs are more likely to experience problematic adherence and that they have increased age-matched morbidity compared to those who do not use drugs [46,47]. A systematic review of interventions to improve adherence and virological outcomes among PLHIV who used drugs concluded that directly administered antiretroviral therapy (DAAT) obtained the most substantial evidence of efficacy but that it is labour-intensive and costly to implement [46]. The arrival of long-acting treatments could be an opportunity for DAAT in PLHIV who use illicit drugs. Nevertheless, DAAT should be complemented with other interventions that have shown efficacy, such as cognitive behavioural therapy, motivational interviewing and peer-driven interventions [46]. Besides interventions to promote adherence, pharmacokinetic drug interactions must be adequately addressed in people who use illicit drugs [47].

Among the MSM using drugs, there was a majority that reported moderate consumption, both regarding frequency and diversity of drugs used. However, there was another pattern of use in MSM, including younger patients with the highest frequency of illicit drug use and relevant polydrug consumption. Some of them used drugs intra-rectally (around 14%) and intravenously (around 10%). PWID represented around 2% of the total MSM in our study. This percentage was lower than that found by González-Baeza et al. [7] (around 4%) and similar to the one found by Folch et al. [11] (1.4%). Prevalence of PWID in Folch et al. [11] was higher in the largest towns. Baeza et al. [7] conducted their study exclusively in MSM with HIV living in a large Spanish city (Madrid), where the use of recreational drugs and the practice of ‘slamsex’ seems to be higher than in smaller cities [11,18]. Regarding other countries, Pufall et al. [13] found that 10% of the MSM interviewed in UK practised slamming in the previous year. Although MSM clusters reported frequent use of drugs in a sexual context (32%) and high rates of STIs in the previous 12 months, the percentages were the highest in MSM polydrug

users. These results are similar to those reported in the study of González-Baeza et al. [7]. Recent studies are highlighting the importance of the ‘chemsex’ phenomenon and its health consequences among those who practise it [13,48,49]. Thus it will be necessary to monitor the impact of drug use in the health and psycho-social sphere of MSM who use illicit drugs. It will also be necessary to implement coordinated and multi-dimensional strategies that reduce drug-related harm among them. Specific interventions could include: direct client service support to manage or reduce the use of drugs, health promotion activities, peer education support, training healthcare providers and drug services about new recreational drugs and their role in sexual intercourse, services to address specific psychological and psychiatric problems in MSM who practice ‘chemsex’, advice about healthy leisure alternatives, harm-reduction services such as needle exchange, among others. [41,50,51]. Moreover, several study findings suggest that MSM who combine drugs with sex are more likely to engage in high-risk sexual practices when compared with MSM who do not combine drugs with sex [43]. Thus, it will be necessary to examine and increase the use of bio-medical risk reduction interventions such as STI testing, post-exposure and pre-exposure prophylaxis to reduce the potential negative consequences of ‘chemsex’ on public health [43].

Our study has several limitations. First, its cross-sectional nature does not allow causal relationships to be established. Second, we did not use a probabilistic sampling, although the large sample size and extensive geographical data collection could mitigate this limitation. In this sense, the socio-demographic characteristics of our participants were concordant with Spanish epidemiological data for PLHIV [1]. Also, we aimed to provide a general overview of drug use, including different PLHIV subgroups in Spain. This may make difficult direct comparison with studies focusing on MSM only. However, the sample in our study involved a large proportion of MSM, similar to that found in other studies [7], and specific analysis and results are provided for this subgroup. Furthermore, we used a self-reported data collection method, and this could underestimate the prevalence of PLHIV using drugs because some people would not desire to reveal this information to their health-care providers. However, we tried to overcome this limitation through the anonymity of the survey and by balancing the data collection from hospitals and NGOs. Furthermore, another limitation was that we measured the use of substances using single items. However, it allowed us to assess the use of several substances. Moreover, other studies had concluded the utility of single screening questions to identify substance use [52]. Likewise, our survey asked about gender categories

(men, women, transgender) considering them as mutually exclusive. However, many transgender people identify as men or women, not as a third gender.

Conclusions

The present research is the largest multi-centre study assessing the current prevalence and patterns of drug use among PLHIV in Spain. Our results showed a relatively high prevalence of illicit drug use among the PLHIV in Spain. Prevalence of drug use in PLHIV was higher in MSM than in HTX. MSM were mostly users of recreational and most recent drugs. Most of them presented a moderate profile of drug consumption, although there was a specific subgroup of MSM with high polyconsumption, which was associated with a higher risk of STIs. HTX tend to use mainly cannabis, heroin or cocaine. Although the use of heroin and the injection route of consumption have decreased among them, PLHIV who still used heroin and cocaine showed the most problems to adhere to HIV treatment and the worst health status. Future studies should monitor the evolution of the patterns of drug use, and the longitudinal impact of recreational drug use in their users' health. Furthermore, it will be necessary to design strategies that provide adequate responses to the diverse problems associated with each pattern of drug use.

Acknowledgements

The authors thank the experts who participated in the research: Noé Garín, Percy Fernández, Fernando Caudevila, Antonio Alba, Diego García, Victor Baceiredo, Jorge Garrido, and Juane Hernández. We also thank the NGOs and hospitals that collaborated in the recruitment and data collection: ACCAVIH, Adhara, ACCAS, AMUVIH, Apoyo Positivo, AVACOS, BCN Checkpoint, CASDA, CALCSICOVA, Comité antisida de Burgos, Colectivo Lambda, Euskalsida, Gais Positius, GTT, Imagina Más, No estamos solos, Stop Sida, Hospital Carlos Haya, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Hospital Mutua Terrassa, Hospital Germans Trias i Pujol, Hospital del Mar, Hospital Miguel Servet, Hospital Gregorio Marañón, Hospital Alvaro Cunqueiro, Hospital La Paz, Hospital Son Llazer. Finally, the authors thank all the people who participated in this study.

This article is part of the Doctoral Thesis of Vanessa María Castro Granell with the Doctoral Programme in Pharmacy, Granada University, Spain.

References

1. Dirección General de Salud Pública Calidad e Innovación. Vigilancia Epidemiológica del VIH y SIDA en España, actualización 30 de junio de 2017. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. 2016. Available from: https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH_SIDA_2017_NOV2017.pdf.
2. Dirección General de Salud Pública Calidad e Innovación. Encuesta Hospitalaria de pacientes con infección por el VIH: Resultados 2016. Análisis de la evolución 2001-2016. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2017. Available from: <https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeEncuestaHospitalaria2016DEF.pdf>.
3. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS(UNAIDS).UNAIDS Data 2017. Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf.
4. Garin N, Velasco C, de Pourcq JT, Lopez B, Gutierrez MM, Haro JM, et al. Recreational drug use among individuals living with HIV in Europe: review of the prevalence, comparison with the general population and HIV guidelines recommendations. *Front Microbiol.* 2015;6: 690. doi:10.3389/fmicb.2015.00690.
5. Daskalopoulou M, Rodger A, Phillips AN, Sherr L, Speakman A, Collins S, et al. Recreational drug use , polydrug use , and sexual behaviour in HIV-diagnosed men who have sex with men in the UK : results from the cross-sectional ASTRA study. *Lancet HIV.* 2014;1: e22-31. doi: 10.1016/S2352-3018(14)70001-3.
6. The EMIS Network. EMIS 2010: the European men-who-have-sex-with-men internet survey. Findings from 38 countries. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2013. Available from: <http://www.emis-project.eu>

7. González-Baeza A, Dolengevich-Segal H, Pérez-Valero I, Cabello A, Téllez MJ, Sanz J, et al. Sexualized drug use (chemsex) is associated with high-risk sexual behaviors and sexually transmitted infections in HIV-positive men who have sex withmen: data from the U-SEX GESIDA 9416 Study. *AIDS Patient Care STDS*. 2018;32(3): 112-118. doi: 10.1089/apc.2017.0263.
8. Folch C, Esteve A, Zaragoza K, Muñoz R, Casabona J. Correlates of intensive alcohol and drug use in men who have sex with men in Catalonia, Spain. *Eur J Public Health*. 2010;20(2): 139-45. doi: 10.1093/eurpub/ckp091.
9. Garin N, Zurita B, Velasco C, Feliu A, Gutierrez M, Masip M, et al. Prevalence and clinical impact of recreational drug consumption in people living with HIV on treatment: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2017;7: e014105. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014105.
10. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European Drug Report. Available from: <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/4541/TDAT17001ESN.pdf>.
11. Folch C, Fernández-Dávila P, Ferrer L, Soriano R, Díez M, Casabona J. Alto consumo de drogas recreativas y conductas sexuales de riesgo en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres. *Med Clin (Barc)*. 2015;145(3): 102-107. doi:10.1016/j.medcli.2014.04.030.
12. Semple SJ, Strathdee SA, Zians J, Patterson TL. Sexual risk behavior associated with co-administration of methamphetamine and other drugs in a sample of HIV-positive men who have sex with men. *Am J Addict*. 2009;18(1): 65-72. doi: 10.1080/10550490802544466.
13. Pufall EL, Kall M, Shahmanesh M, Nardone A, Gilson R, Delpech V, et al. Sexualized drug use (“chemsex”) and high-risk sexual behaviours in HIV-positive men who have sex with men. *HIV Med*. 2018;19(4): 261-70. doi: 10.1111/hiv.12574.
14. Stuart D, Weymann J. ChemSex and care-planning: one year in practice. *HIV Nurs*. 2015;15: 24-28.

15. Edmundson C, Heinsbroek E, Glass R, Hope V, Mohammed H, White M, et al. Sexualised drug use in the United Kingdom (UK): a review of the literature. *Int J Drug Policy*. 2018;55: 131-148. doi: 10.1016/j.drugpo.2018.02.002.
16. Ottaway Z, Finnerty F, Amlani A, Pinto-Sander N, Szanyi J, Richardson D. Men who have sex with men diagnosed with a sexually transmitted infection are significantly more likely to engage in sexualised drug use. *Int J STD AIDS*. 2017;28(1): 91-93. doi: 10.1177/0956462416666753.
17. Stuart D. Sexualised drug use by MSM: background, current status and response. *HIV Nurs*. 2013; 6-10.
18. Strathdee SA, Stockman JK. Epidemiology of HIV among injecting and non-injecting drug users: current trends and implications for interventions. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2010;7(2): 99-106. doi: 10.1007/s11904-010-0043-7.
19. De la Fuente L, Brugal MT, Domingo-Salvany A, Bravo M, Neira-León M, Barrio G. Más de treinta años de drogas ilegales en España: una amarga historia con algunos consejos para el futuro. *Rev Esp Salud Pública*. 2006;80(5): 505-520.
20. Dawson-Rose C, Draughon JE, Zepf R, Cuca YP, Huang E, Freeborn K, et al. Prevalence of substance use in an HIV primary care safety net clinic: a call for screening. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2017;28(2): 238-249. doi: 10.1016/j.jana.2015.12.001.
21. Claborn K, Becker S, Operario D, Safren S, Rich JD, Ramsey S. Adherence intervention for HIV-infected persons who use drugs: adaptation, open trial, and pilot randomized hybrid type-1 trial protocol. *Addict Sci Clin Pract*. 2018;13(1): 12. doi: 10.1186/s13722-018-0113-5.
22. Korthuis PT, Edelman EJ. Substance use and the HIV care continuum: important advances. *Addict Sci Clin Pr*. *BioMed Central*; 2018;13: 13. doi: 10.1186/s13722-018-0114-4.
23. Staltari O, Leporini C, Caroleo B, Russo E, Siniscalchi A, Sarro G De, et al. Drug–Drug interactions : Antiretroviral drugs and recreational drugs. *Recent Pat CNS Drug Discov*. 2014;9(3): 153-163.

24. Kumar S, Rao P, Earla R, Kumar A. Drug–drug interactions between anti-retroviral therapies and drugs of abuse in HIV systems. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(3): 343-55. doi: 10.1517/17425255.2015.996546.
25. Cashman SB, Adeky S, Allen AJ, Corburn J, Israel BA, Montaña J, et al. The power and the promise: working with communities to analyze data, interpret findings, and get to outcomes. *Am J Public Health.* 2008;98(8): 1407-17. doi: 10.2105/AJPH.2007.113571.
26. Wallerstein NB, Duran B. Using community-based participatory research to address health disparities. *Health Promot Pract.* 2006;7(3): 312-323. doi:10.1177/1524839906289376.
27. Revicki DA, Gnanasakthy A, Weinfurt K. Documenting the rationale and psychometric characteristics of patient reported outcomes for labeling and promotional claims: the PRO evidence dossier. *Qual Life Res.* 2007;16(4): 717-723. doi:10.1007/s11136-006-9153-5.
28. Eignor DR. Standards for the development and use of tests: the standards for educational and psychological testing. *Eur J Psychol Assess.* 2001;17(3): 157-163. doi: 10.1027//1015-5759.17.3.157.
29. Remor E. Systematic review of the psychometric properties of the questionnaire to evaluate the adherence to HIV therapy (CEAT-VIH). *Patient.* 2013;6(2): 61-73. doi: 10.1007/s40271-013-0009-0.
30. Chiu T, Fang D, Chen J, Wang Y, Jeris C. A robust and scalable clustering algorithm for mixed type attributes in large database environment. In: *KDD '01: Proceedings of the Seventh ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining.* San Francisco, California: ACM; 2001. pp. 263-268. doi: 10.1145/502512.502549.
31. Norušis MJ. *SPSS 12.0 statistical procedures companion.* Chicago:ed. Prentice Hall; Upper Saddle River, NJ; 2004.

32. Pérez C. Técnicas de análisis multivariante de datos. aplicaciones con SPSS®. Madrid: ed. Prentice Hall; 2004.
33. Okazaki S. What do we know about mobile Internet adopters? A cluster analysis. *Inf Manag.* 2006;43(2): 127-141. doi: 10.1016/j.im.2005.05.001.
34. Lix LM, Keselman JC, Keselman HJ. Consequences of assumption violations revisited: a quantitative review of alternatives to the one-way analysis of variance F-test. *Rev Educ Res.* 1996;66(4): 579-619. doi: 10.3102/0034653066004579.
35. Observatorio Español de Drogas y Adicciones. Informe 2017: Alcohol, Tabaco y Drogas ilegales en España. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Available from: <http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/2017OEDA-INFORME.pdf>
36. Williams EC, Hahn JA, Saitz R, Bryant K, Lira MC, Samet JH. Alcohol use and human immunodeficiency virus (HIV) infection: current knowledge, implications, and future directions. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016;40(10): 2056-2072. doi: 10.1111/acer.13204.
37. Li J, Mcdaid LM. Alcohol and drug use during unprotected anal intercourse among gay and bisexual men in Scotland: what are the implications for HIV prevention? *Sex Transm Infect.* 2014;90(2): 125-132. doi: 10.1136/sextrans-2013-051195.
38. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Spain Drug Report 2018. Available from: http://www.emcdda.europa.eu/countries/drug-reports/2018/spain_en.
39. Grabovac I, Meilinger M, Schalk H, Leichsenring B, Dorner TE. Prevalence and associations of illicit drug and polydrug use in people living with HIV in Vienna. *Sci Rep.* 2018;8(1): 8046. doi: 10.1038/s41598-018-26413-5.
40. Allavena C, Guimard T, Billaud E, de la Tullaye S, Reliquet V, Pineau S, et al. Prevalence and risk factors of sleep disturbances in a large HIV-infected adult population. *J Int AIDS Soc.* 2014;17: 19576. doi: 10.1038/s41598-018-26413-5.

41. Zaro I, Navazo T, Vázquez J, García A, Ibarguchi L. A closer look at chemsex in Spain, 2016. *Imagina Más. Apoyo Positivo*. Available from: <https://apoyopositivo.org/wp-content/uploads/2017/04/A-closer-look-at-Chemsex-in-Spain-2016.pdf>.
42. Schmidt AJ, Bourne A, Weatherburn P, Reid D, Marcus U, Hickson F, et al. Illicit drug use among gay and bisexual men in 44 cities: Findings from the European MSM Internet Survey (EMIS). *Int J Drug Policy*. 2016;38:4–12. doi: 10.1016/j.drugpo.2016.09.007.
43. Maxwell S, Shahmanesh M, Gafos M. Chemsex behaviours among men who have sex with men: A systematic review of the literature. *Int J Drug Policy*. 2019;63:74–89. doi: 10.1016/j.drugpo.2018.11.014.
44. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). UNAIDS DATA 2018. Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/unaids-data-2018_en.pdf.
45. Fuster-Ruiz de Apodaca MJ, Arazo P, López JC, Sánchez N, Cotarelo M, Dalmau D. HIV patients’ appraisal of antiretroviral treatment characteristics in Spain. *Rev Multidiscip del SIDA*. 2015;3(5): 7-20.
46. Binford MC, Kahana SY, Altice FL. A systematic review of antiretroviral adherence interventions for HIV-infected people who use drugs. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2012;9:287–312. doi: 10.1007/s11904-012-0134-8.
47. Altice FL, Kamarulzaman A, Soriano V V., Schechter M, Friedland GH. Treatment of medical, psychiatric, and substance-use comorbidities in people infected with HIV who use drugs. *Lancet*. 2010;376:367–87. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60829-X.
48. Glynn RW, Byrne N, O’Dea S, Shanley A, Codd M, Keenan E, et al. Chemsex, risk behaviours and sexually transmitted infections among men who have sex with men in Dublin, Ireland. *Int J Drug Policy*. 2018;52: 9-15. doi: 10.1016/j.drugpo.2017.10.008.

49. Coll J, Fumaz CR. Drogas recreativas y sexo en hombres que tienen sexo con hombres: chemsex. Riesgos, problemas de salud asociados a su consumo, factores emocionales y estrategias de intervención. *Rev Enf Emerg.* 2016;15(2): 77-84.
50. Ramos C, Pardo L, Clara CG, Prado M, Soler V. Programa de educación y salud sexual para usuarios de chemsex: una respuesta coordinada desde la ONG Apoyo Positivo y el Instituto de Adicciones de Madrid. *Rev Multidiscip del Sida.* 2019;7(16):48–52.
51. Stardust Z, Kolstee J, Joksic S, Gray J and Hannan S. A community-led, harm-reduction approach to chemsex: case study from Australia’s largest gay city. *Sex Health.* 2018;15:179–81. doi: 10.1071/SH17145.
52. Saitz R, Cheng DM, Allensworth-Davies D, Winter MR, Smith PC. The ability of single screening questions for unhealthy alcohol and other drug use to identify substance dependence in primary care. *J Stud Alcohol Drugs.* 2014;75(1): 153-157. doi: 10.15288/jsad.2014.75.153.

Supporting information

S1 Table. Percentage of surveys collected and percentage of HIV incidence in the different Spanish regions.

Regions	% Surveys (n)	% of accumulated HIV incidence 2013-2017 (n)
Cataluña	24.5 (343)	17.02 (3,425)
Madrid	22.7 (318)	23.3 (4,698)
Andalucía	19.3 (271)	16.2 (3,271)
Comunidad Valenciana	13.4 (189)	9.9 (2,000)
País Vasco	3.6 (51)	3.7 (738)
Murcia	3.4 (48)	2.9 (591)
Galicia	3.3 (46)	3.8 (769)
Islas Baleares	2.8 (39)	3.9 (783)
Aragón	2.4 (34)	2.6 (536)
Asturias	1.5 (21)	1.7 (348)
Castilla y León	1.5 (21)	2.5 (519)
Cantabria	1.4 (20)	1.1 (228)
Total	1,401	20,124

Artículo 3:

“Prevalence, beliefs and impact of drug-drug interactions between antiretroviral therapy and illicit drugs among people living with HIV in Spain”

Vanessa Castro-Granell, Noé Garín, Ángeles Jaén, Santiago Cenoz, María José Galindo, María José Fuster-Ruiz de Apodaca

PLoS ONE 16(11): e0260334

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260334>

Factor de impacto (2020): 3.24

Posición: 26/72 (Q2)

Prevalence, beliefs and impact of drug-drug interactions between antiretroviral therapy and illicit drugs among people living with HIV in Spain

Vanessa Castro-Granell,^{1,2*} Noé Garin,^{3,4,5} Ángeles Jaén,⁶ Santiago Cenoz,⁷ María José Galindo^{8,9} María José Fuster-Ruiz de Apodaca^{8,10}

¹ Doctoral Programme in Pharmacy, Granada University, Granada, Spain

² Department of Pharmacy, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa, Alicante, Spain

³ Department of Pharmacy, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

⁴ Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red de salud Mental (CIBERSAM), Madrid, Spain

⁵ School of Health Science Blanquerna, Universitat Ramon Llull, Barcelona, Spain

⁶ Research Unit, Fundació Docència i Recerca Mutua Terrassa, Terrassa, Universidad de Barcelona, Barcelona, Spain

⁷ Medical Department, ViiV Healthcare, Tres Cantos, Madrid, Spain

⁸ Spanish Interdisciplinary AIDS Society (Sociedad Española Interdisciplinaria del Sida, SEISIDA), Madrid, Spain

⁹ Department of Infectious Diseases, Hospital Clínico Universitario, Valencia, Spain

¹⁰ Department of Social and Organizational Psychology, Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED), Madrid, Spain

*Corresponding author

Email vanemcg@hotmail.com; castro_van@gva.es (VCG)

Abstract

Drug use implies important challenges related to HIV management, particularly due to an increased risk of potential interactions between antiretroviral therapy (ART) and illicit drugs (pDDIs). This study analyses the prevalence and severity of pDDIs among people living with HIV (PLHIV). It also explores their awareness of pDDIs and their beliefs about the toxicity that they may cause, as well as the impact of pDDIs on selected health variables. We conducted an on-line cross-sectional survey across 33 Spanish hospitals and NGOs to collect demographics and clinical data. pDDIs were checked against the Interaction Checker developed by Liverpool University.

The sample of the present study was composed of 694 PLHIV who used illicit drugs. They represented 49.5% of the 1,401 PLHIV that participated in the survey. After excluding 38 participants due to lack of information on their ART or illicit drug use, 335 (51.1%) participants consuming drugs presented with some potentially significant pDDIs between their ART and illicit drugs, with a mean of 2.1 ± 1.7 (1-10) pDDIs per patient. The drugs most frequently involved in pDDIs were cocaine, cannabis, MDMA and nitrates ("poppers"). The prevalence of pDDIs across ART regimens was: protease inhibitors (41.7%); integrase inhibitor-boosted regimens (32.1%), and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (26.3%). An awareness of pDDIs and beliefs about their potential toxicity correlated positively with intentional non-adherence ($p < 0.0001$). Participants with pDDIs exhibited a higher prevalence of intentional non-adherence (2.19 ± 1.04 vs. 1.93 ± 0.94 ; $p = 0.001$). The presence of pDDIs was not associated with poorer results in the clinical variables analysed.

A significant proportion of PLHIV who use drugs experience pDDIs, thereby requiring close monitoring. pDDIs should be considered in the clinical management of HIV patients. Adequate information about pDDIs and indicators about how to manage ART when PLHIV use drugs could improve ART non-adherence.

Keywords: HIV, illicit drugs, antiretroviral therapy, drug-drug interactions.

Introduction

There are currently 38 million people living with HIV (PLHIV) worldwide, of whom 67% have access to antiretroviral therapy (ART) [1]. In Spain, the prevalence of PLHIV is estimated at around 0.3% in the general population. Over 90% of them are on ART [2]. In most developed countries, where these treatments are widely available, combined ART has resulted in increased life expectancy among PLHIV [3–6] and in the chronification of the infection. Despite the success of highly active ART, new challenges have arisen that could lead to treatment failure. Prominent among such challenges is the appearance of interactions between ART drugs and medications or illicit drugs taken concomitantly with them.

ART agents pose a high risk for potential drug-drug interactions (pDDIs) mainly induce, inhibit, or are a substrate of P450 cytochrome enzymes, particularly isozyme CYP3A4 [7–9]. These common metabolic pathways may lead to pDDIs in PLHIV who use illicit drugs and are on ART. However, while the prevalence of pDDIs associated to medication used concomitantly with ART because of associated comorbidities has been well described, with reported rates ranging between 34.9% and 89.2% [3,10–13] there is still a dearth of data on pDDIs between ART drugs and illicit drugs [14–17].

It should also be considered that not all ART or illicit drugs are associated with a high risk of pDDIs. Certain ARTs, such as boosted-protease inhibitor-based regimens (bPIs), some non-nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), and the co-formulation including elvitegravir/cobicistat, which belong to the boosted integrase strand transfer inhibitor (INSTI) therapeutic group, may induce or inhibit the metabolism of drugs taken concomitantly [14]. Conversely, nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), NNRTIs such as etravirine, doravirine and rilpivirine, non-boosted INSTI like raltegravir, dolutegravir, bictegravir and cabotegravir, and the fusion inhibitor maraviroc are characterised by a low pDDIs potential and are considered safer for concomitant use with illicit drugs [8,14,18]. Moreover, illicit drugs are also characterised by a variable risk of pDDIs. Cannabis, opioids, and nitrates seem to present with a low pDDIs potential with ART drugs [19], while GHB/GBL, ketamine, MDMA, methamphetamines and mephedrone are associated with a higher potential.

According to the results of our previous research [20], the prevalence of illicit drug use among PLHIV is considerable in Spain, exceeding 50% in men who have sex with men (MSM). PLHIV

who use illicit drugs may be classified into four clear epidemiological patterns of consumption [20]. The first two, comprised mostly of heterosexuals (HTX), tend to consume traditional drugs such as heroin, exhibit poorer adherence to ART, and display worse health outcomes. The other two, made up mostly of MSM, tend to consume recreational drugs, show a high rate of polydrug use, and present with an increased risk of sexually transmitted infections (STIs). These patterns of consumption shown by PLHIV who use illicit drugs may be associated with various pDDIs risk patterns. This has scarcely been explored in the literature, yet it could be instrumental in helping to predict which consumption patterns may be related with a higher prevalence of pDDIs, thereby allowing greater anticipation and more effective ART planning to prevent therapeutic failure.

pDDIs may have important clinical consequences in the context of patients on ART who use illicit drugs. Firstly, it may boost the toxicity of illicit drugs and/or decrease the efficacy of the medications involved, which could result in treatment failure and in the exhaustion of therapeutic options [16,19,21]. Also, induction of the metabolism of illicit drugs may inhibit their "desired" effect, thus setting off a cycle whereby users are driven to combine a greater number of substances, increase the dose of the drugs consumed, or even resort to the parenteral route to bypass the first pass mechanism associated with the oral route, achieving the desired rush at the expense of higher and more unpredictable toxicity risks [14,16]. Some published studies have reported serious or even lethal pDDIs between illicit drugs and ART [14,16,17,22–24].

Furthermore, pDDIs have been found to be related to a decreased adherence to ART. PLHIV who use drugs may deliberately stop taking their medication when consuming alcohol or drugs, believing that this could protect them from interaction-derived toxicity. These people often find themselves in the dilemma of either continuing with their ART or giving up drug consumption [25]. Inadequate adherence could impair the benefits of treatment [26,27]. The few studies looking into intentional non-adherence show that patients who deliberately fail to take their medication exhibit poorer adherence-related results [25] than those who forget to take their medication or those who experience drug intoxication (non-deliberate lack of adherence). The belief that pDDIs results in toxicity seems to be widespread among PLHIV who use illicit drugs [25].

A potential negative impact on health economics could also be expected, as it has been noted that illicit drug consumption is associated with a higher incidence of visits to the emergency room and with more hospital admissions [28,29]. Nevertheless, no studies have so far determined whether the presence of pDDIs could play a role on that front.

Thus, there is a need to gain a better understanding of the pDDIs that PLHIV who use illicit drugs may be exposed to as a result of their consumption patterns and their status regarding a series of health variables. With this aim, our study set about performing a secondary analysis of PLHIV who use illicit drugs in the study of Fuster-Ruiz de Apodaca et al. [20] in order to: (1) assess the prevalence and severity of pDDIs in PLHIV who use illicit drugs receiving ART; (2) analyse these pDDIs across the consumption patterns; (3) explore the awareness and beliefs of PLHIV regarding the potential for pDDIs and the toxicity they may cause, and how they influence adherence; and (4) evaluate the implications of pDDIs for health and healthcare resource-related variables.

Material and methods

Design and sample

This study is part of a broader research project aimed at analysing several aspects of illicit drug use by PLHIV in Spain. The sub-sample used in the present study came from an observational cross-sectional ex-post-facto study that surveyed 1,401 PLHIV [20] recruited by convenience sampling (Fig 1). Data were collected through an online survey between November 2016 and May 2017. Inclusion criteria were: age ≥ 18 years, HIV infection, ART for at least one year, and an absence of any severe psychiatric or cognitive disorders. The present paper performed a secondary analysis using sub-sample of PLHIV who used drugs ($n = 694$). A previous qualitative phase of the study included interviews with 21 PLHIV who use illicit drugs to develop the questionnaire [28]. A community-based participatory research paradigm was used, involving individuals from the population under study at all research phases [30,31]. A group of experts from several social science and healthcare fields guided the research and participated in its different stages.

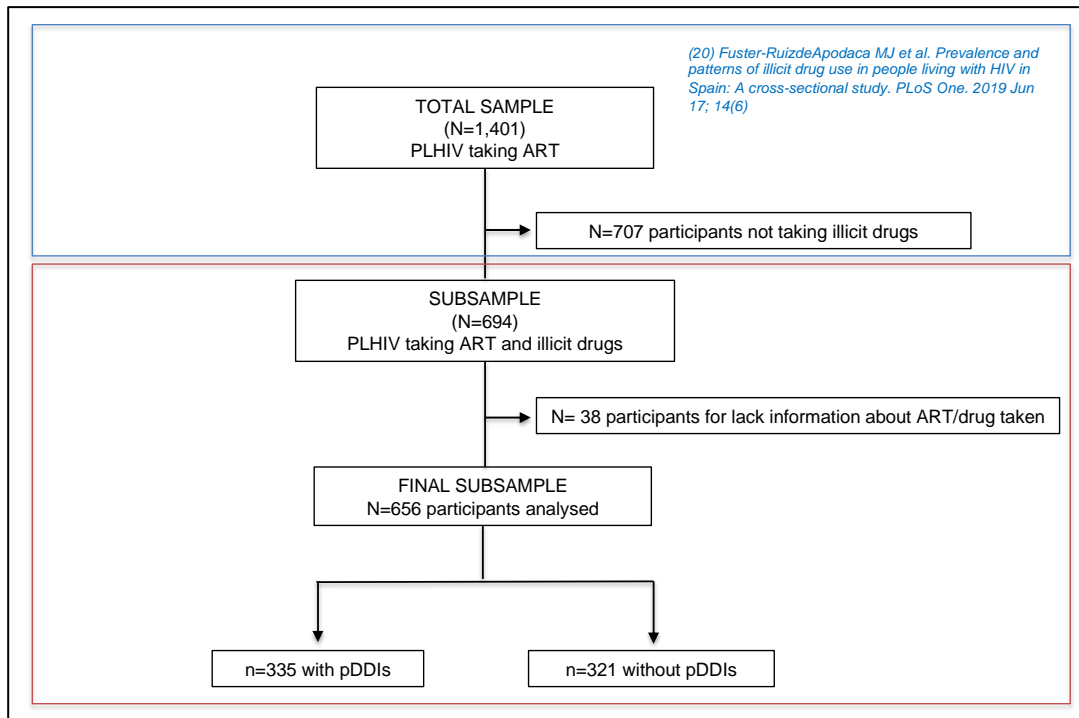


Fig 1. Study sampling.

PLHIV: people living with HIV; ART: antiretroviral therapy; pDDIs: potential drug-drug interactions; N: patients; n: number of pDDIs.

Procedures

Data were collected across 12 Spanish regions (12 hospitals and 21 NGOs) from 36 different institutions. The Interdisciplinary Spanish AIDS Society (SEISIDA) performed and coordinated the study. A series of collaborating healthcare providers were in charge of recruiting the participants during their clinical visits. They were given instructions on the procedures of the online self-administered survey through a tablet device. Completion of the survey took about 40 minutes. The survey response rate was 93.4% (82–100%). The main reasons argued for non-completion were not having enough time, the length of the survey, visual impairment, or lack of tablet skills.

Ethics statement

Participants were informed of the study and asked to provide written informed consent. The Ethics Committee of the Valencia Clinical Hospital approved the research protocol. All investigators worked according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki.

Measures

Procedures regarding the survey design are described in Fuster-Ruiz de Apodaca et al. [20].

The variables used in the present analysis included:

Use of illicit drugs and other substances. The following variables were used: type, frequency and route of consumption during the last year. A list of 18 illicit drugs was included in the survey.

pDDIs between illicit and ART drugs. Theoretical pDDIs between illicit drugs and ART regimens were checked against the HIV Drug Interaction Checker, developed by the University of Liverpool (<http://www.hiv-druginteractions.org>) [18]. The analysis considered only those pDDIs that may require close monitoring or alteration of drug dosage or timing of administration, and contraindicated combinations (due to their potential to cause serious adverse events) [7].

Awareness, beliefs, intentional non-adherence, and communication with healthcare providers on the use of drugs and potential pDDIs. The following variables were measured: (i) patients awareness of the potential pDDIs (two items), (ii) beliefs about the potential toxicity derived from those pDDIs (two items), (iii) intentional non-adherence to ART when using illicit drugs (four items), and (iv) communication with healthcare providers on the use of illicit drugs and pDDIs (four items). As the items under each construct showed adequate reliability, their composite mean values were used in the analyses. All items were rated on a 5-point scale (1: 'not at all', 5: 'a lot'). Items were designed based both on the results of the previous qualitative study conducted in phase 1 of this research [28] and on the literature review. Many of them were adapted from those used by Kalichman [25,32].

Adherence to ART. We used version 2.0 of the Questionnaire to Evaluate Adherence to HIV Therapy developed by Remor et al [33]. The questionnaire comprises 17 items rated on a 5-point scale. The sum score of all the items was calculated, with higher scores indicating higher adherence to treatment. Reliability of the questionnaire was adequate (Cronbach's $\alpha = 0.78$).

Health-related quality of life. The Spanish validated version of the WHOQOL-HIV-BREF questionnaire was used [34]. The survey contains 31 items distributed over six domains. A general domain was used to measure overall perception of health-related quality of life [35]. Items are rated on a 5-point scale. Negative items were reversed-coded. Higher scores across the different items indicate better quality of life.

Health and use-of-healthcare-system-related variables. The following self-reported questions related to the participants' health status were included: time from HIV diagnosis, time on treatment and virological and immunological data (most recent viral load and CD₄ measurements). The survey also contained three items asking about the number of visits paid to different health services (outpatient clinic, emergency room, hospital wards) during the last year. Possible responses ranged from 1 '*much less frequently than usual*' to 5 '*much more frequently than usual*'.

The survey also collected several socio-demographic data: age, gender, sexual orientation, educational level, employment status, financial resources, and city of residence.

Data analysis

Descriptive analysis of the sample included frequencies, proportions, means, ranges and SDs, as appropriate. Firstly, we quantified the prevalence of potential relevant pDDIs across the type of illicit drug used and type of ART regimen. Subsequently, we described and compared pDDIs according to the drug use pattern and the type of illicit drug or ART regimen used. The illicit drug use patterns in the sample were analysed in a previous study (Fuster-Ruiz de Apodaca et al. [20]).

Secondly, we described the participants awareness, interactive beliefs, non-intentional adherence, and communication with healthcare providers about the use of illicit drugs. Pearson's correlations were used to study the associations between these variables. Then, differences in intentional non-adherence were compared between participants with and without pDDIs, controlling for the effect of their awareness of potential pDDIs and their beliefs about the toxicity resulting from them through an analysis of covariance (ANCOVA).

Finally, either Student's *t* test or the chi-squared test was used to analyse the differences across other health-related variables, depending on the nature of the data. The results were checked with nonparametric Mann-Whitney U test. Statistical significance was set at *p* value <0.05.

The analyses were performed using the SPSS v.22 software.

Results

Participants' characteristics

Participants were mainly MSM, with a mean age slightly above 44 years. They were all Spanish nationals living in urban areas (Table 1).

Table 1. Participants' socio-demographic and HIV-related characteristics.

	% (N) ¹
Socio-demographic characteristics	100 (694)
Age, mean (SD) (years)	44.59 (9.76)
Gender	
Male, % (n)	86.2 (598)
Female, % (n)	11.8 (82)
Transgender, % (n)	2.0 (14)
Sexual orientation	
Heterosexual, % (n)	34.3 (238)
Homosexual, % (n)	62.7 (435)
Other, % (n)	3.0 (21)
Transmission route	
Sexual contact % (n)	65.9 (457)
Intravenous drug use % (n)	23.3 (162)
Other % (n)	10.8 (75)
Current relationship	
Yes, % (n)	29.4 (204)
No, % (n)	70.6 (490)
Educational level	
No studies, % (n)	4.3 (30)
Primary, % (n)	26.5 (184)
Secondary, % (n)	32.4 (225)
University degree, % (n)	33.4 (232)
Other, % (n)	3.3 (23)
Work situation	
Working, % (n)	51.2 (355)
Unemployed, % (n)	20.9 (145)
Retired or disability, % (n)	19.6 (136)
Other, % (n)	8.4 (58)
Monthly incomes	
None	13.3 (92)
≤ 1,000 € % (n)	36.0 (250)
1,000-1,500 € % (n)	30.7 (213)
1,500-2,000 € % (n)	7.9 (55)
> 2,000 € % (n)	12.1 (84)
Country of birth	
Spain % (n)	81.7 (567)
Europe % (n)	4.9 (34)
Outside of Europe % (n)	13.4 (93)

Table 1 (cont'd). Participants' socio-demographic and HIV-related characteristics.

	% (N) ¹
Socio-demographic characteristics	100 (694)
Residence ^a	
Rural, % (n)	4.5 (31)
Urban, % (n)	95.1 (660)
Unknown % (n)	0.4 (3)
HIV related variables	
Time diagnosed, <i>M</i> ± <i>SD</i> (years)	14.54 (9.82)
Time on ART, <i>M</i> ± <i>SD</i> (years)	11.84 (8.34)
CD ₄ cell count	
< 200 CD ₄ cells/μL % (n)	4.3 (30)
200-400 CD ₄ cells/μL % (n)	8.2 (57)
> 400 CD ₄ cells/μL % (n)	68.9 (478)
Unknown % (n)	18.6 (129)
Viral load	
Undetectable ^b % (n)	90.6 (629)
Detectable % (n)	5.5 (38)
Unknown % (n)	3.9 (27)

Note: ¹Data provided in frequencies, and percentages except when other statistics are indicated. ^a"Urban" when more than 10,000 inhabitants. ^bUndetectable viral load was defined as <50 copies/ml. ART: antiretroviral therapy.

Prevalence of pDDIs in PLHIV who used illicit drugs

After excluding 38 participants due to a lack of information on their ART or illicit drugs, 335 (51.1%) of participants consuming drugs exhibited pDDIs between their ART regimen and the drugs they were consuming or had consumed in the previous year. Specifically, a total of 708 significant or contraindicated pDDIs were identified. Only one of the pDDIs detected was considered a contraindicated combination. The mean number of pDDIs per patient was 2.1±1.7 (range 1-10).

A total of 33.5% (n = 220) of participants consumed a single illicit drug, 19.5% (n=128) consumed two, 14.2% (n=93) consumed three, 7.3% (n=48) consumed four, and the remaining 25.5% (n=167) consumed five or more drugs.

The most commonly used illicit drugs included cannabis, cocaine, nitrates ("poppers") and MDMA (Fig 2). The ones exhibiting a higher prevalence of pDDIs were cocaine, cannabis, MDMA, and GHB/GBL. The only drug that did not result in pDDIs was nitrates ("poppers"). The higher pDDIs:non-pDDIs ratios corresponded to opioids (2:1), LSD (1.7:1), cocaine (1.2:1) and heroin (0.9:1).

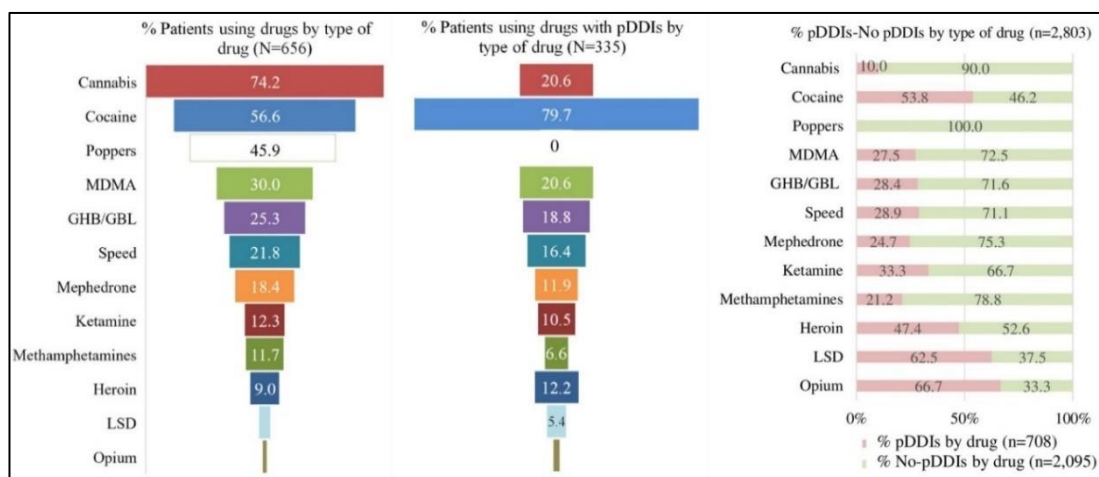


Fig. 2. Prevalence of participants using drugs, with potential interactions and distribution per type of drug.

MDMA: 3,4-Methylenedioxymethamphetamine; GHB/GBL: gamma-hydroxybutyrate/gamma-butyrolactone; LSD: Lysergic acid diethylamide; pDDIs: Potential drug-drug interactions; No-pDDIs: No potential drug-drug interactions; N: patients; n: number of pDDIs.

The presence of pDDIs differed according to the ART drug families used (Fig 3). Of the total number of pDDIs ($n = 708$), 41.7% resulted from regimens based on bPIs, 32.1% were caused by boosted INSTI, and 26.3% by NNRTIs. The bPIs associated with a higher prevalence of pDDIs was darunavir boosted with cobicistat or ritonavir. Within the INSTI family, elvitegravir boosted with cobicistat was the only drug leading to pDDIs. With regard to NNRTIs, the most frequent pDDIs were caused by rilpivirine and efavirenz. The only pDDI associated with a contraindicated combination was between cocaine and saquinavir. The higher pDDIs:non-pDDIs ratios in the ART category corresponded to boosted atazanavir (7.2:1), etravirine (1.9:1), and elvitegravir/cobicistat (1.9:1) (Fig 4).

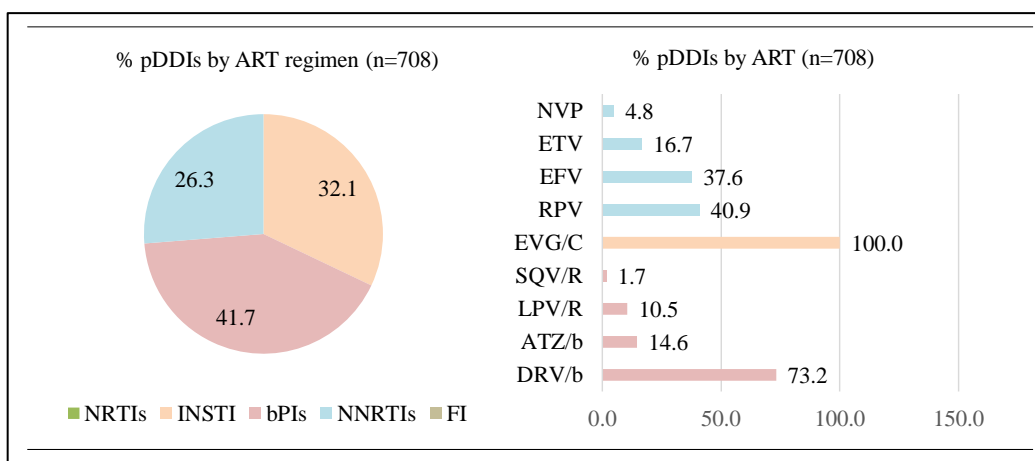


Fig. 3. Prevalence of interactions per antiretroviral regimen.

NRTIs: Nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors; INSTI: Integrase strand transfer inhibitors; bPIs: Boosted-protease inhibitors; NNRTIs: Non-nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors; FI: Fusion inhibitors; RPV: Rilpivirine; NVP: Nevirapine; ETV: Etravirine; EFV: Efavirenz; EVG/C: Elvitegravir/cobicistat; SQV/R: Saquinavir/ritonavir; LPV/R: Lopinavir/ritonavir; ATZ/b: Atazanavir boosted; DRV/b: Darunavir boosted; ART: Antiretroviral; pDDIs: Potential drug-drug interaction. n: number of pDDIs.

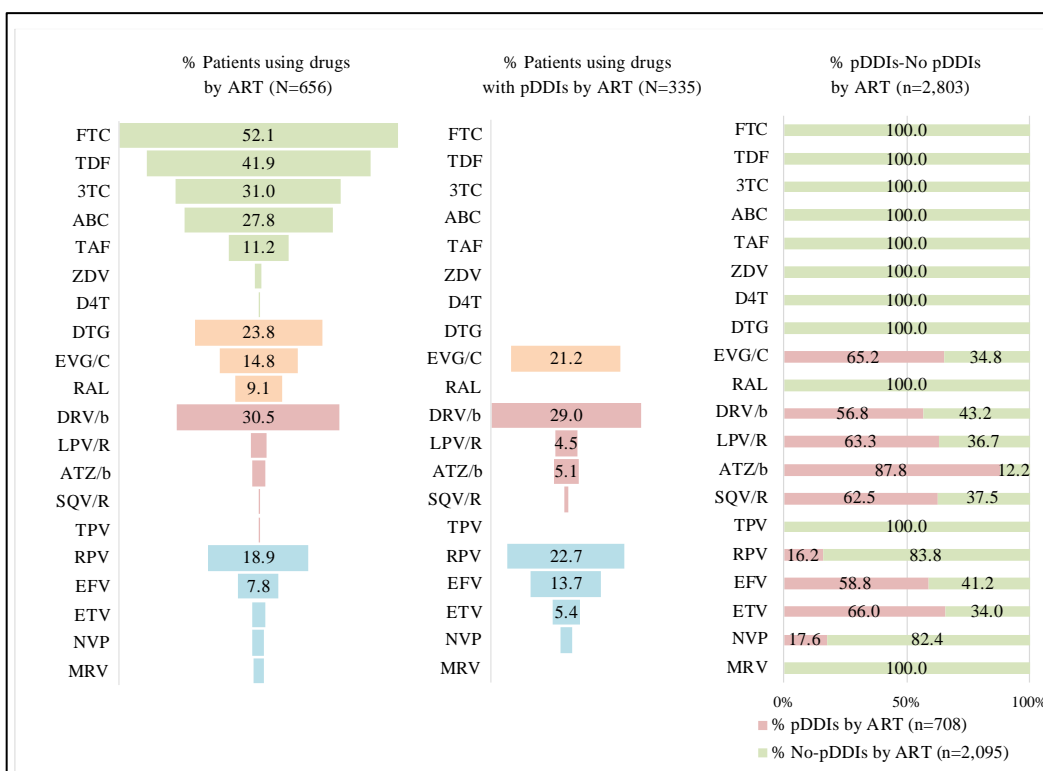


Fig. 4. Prevalence of participants using drugs, with potential interactions and distribution per type of antiretroviral therapy.

3TC: Lamivudine; ABC: Abacavir; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabine; RPV: Rilpivirine; TDF: Tenofovir fumarate; TAF: Tenofovir alafenamide; EVG/C: Elvitegravir/cobicistat; EFV: Efavirenz; D4T: Stavudine; DRV/b: Darunavir boosted; RAL: Raltegravir; NVP: Nevirapine; TPV: Tipranavir; ETV: Etravirine; LPV/R: Lopinavir/ritonavir; MRV: Maraviroc; ATZ/b: Atazanavir boosted; ZDV: Zidovudine; SQV/R: Saquinavir/ritonavir; ART: Antiretroviral; pDDIs: Potential drug-drug interactions; No pDDIs: No potential drug-drug interaction; N: patients; n: number of pDDIs.

The ART-illicit drug combinations that led to higher incidences of pDDIs were: boosted darunavir-cocaine, rilpivirine-cocaine, and elvitegravir/cobicistat-cocaine (Table 2).

Table 2. Potential interactions between illicit drugs and antiretroviral therapy.

	bPIs				NNRTIs				IIs
	DRV/b	ATZ/b	LPV/R	SQV/R	RPV	EFV	ETV	NVP	EVG/C
Cannabis	-	13	-	-	-	38	16	-	-
Cocaine	87	9	13	1	76	16	10	8	55
MDMA	27	-	3	1	-	-	-	-	39
GHB/GBL	24	3	2	1	-	-	-	-	33
Speed	20	5	5	1	-	-	-	-	25
Mephedrone	16	-	1	-	-	-	-	-	23
Ketamine	8	1	1	-	-	4	1	1	20
Methamphetamines	9	-	-	-	-	-	-	-	13
Heroin	17	7	6	-	-	5	3	-	7
LSD	5	2	-	1	-	2	1	-	9
Opium	3	-	-	-	-	-	-	-	3

Note: Results in the table refer to the number of participants with each interaction. No interactions were found in consumers of poppers. bPIs: Boosted-protease inhibitors; NNRTIs: Non-nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors; RPV: Rilpivirine; NVP: Nevirapine; ETV: Etravirine; EFV: Efavirenz; EVG/C: Elvitegravir/cobicistat; SQV/R: Saquinavir/ritonavir; LPV/R: Lopinavir/ritonavir; ATZ/b: Atazanavir boosted. DRV/b: Darunavir boosted; MDMA: 3,4-Methylenedioxymethamphetamine; GHB/GBL: gamma-hydroxybutyrate/gamma-butyrolactone; LSD: Lysergic acid diethylamide.

Prevalence-related differences and type of pDDIs according to participants' drug consumption patterns

Prevalence and type of pDDIs were analysed according to the four illicit drug consumption patterns (clusters) found by Fuster-Ruiz de Apodaca et al. [20]. The consumption clusters identified were as follows: HTX consuming mainly cannabis [cluster 1 (C1), n = 160], HTX consuming mainly heroin and cocaine [cluster 2 (C2), n = 82], MSM exhibiting moderate illicit drug consumption [cluster 3 (C3), n = 265], and MSM with high rates of polydrug use [cluster 4 (C4), n = 149]. Statistically significant differences were found regarding pDDIs prevalence between patients in the different clusters: C2 (79.3%), C4 (62.4%), C3 (47.5%) and C1 (31.9%) ($\chi^2 = 58.67$, $p < 0.0001$). The main types of illicit drugs involved in pDDIs were: cocaine and cannabis for C1; cocaine and heroin for C2; and cocaine for C3. C4 displayed a high rate of pDDIs for the majority of illicit drugs (Fig 5). pDDIs in the HTX clusters (C1 and C2) were mostly associated with bPI regimens (50.0% and 68.6%, respectively) whereas in the MSM clusters they were mostly related to NNRTIs (48.8% and 49.5%, respectively).

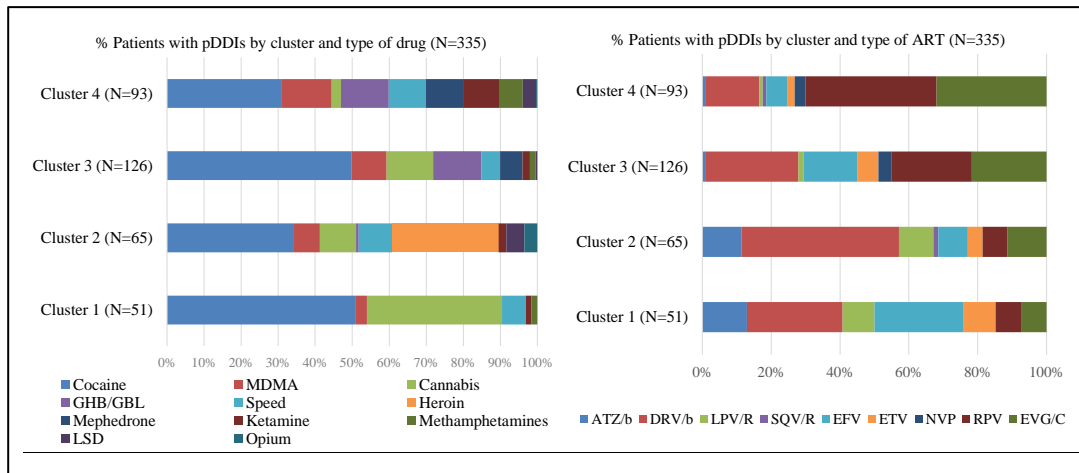


Fig. 5. Prevalence of potential interactions per cluster and type of drug and antiretroviral therapy.

MDMA: 3,4-Methylenedioxymethamphetamine; GHB/GBL: gamma-Hydroxybutyrate/gamma-Butyrolactone; LSD: Lysergic acid diethylamide; DRV/b: Darunavir boosted; RPV: Rilpivirine; EVG/C: Elvitegravir/cobicistat; EFV: Efavirenz; ETV: Etravirine; ATZ/b: Atazanavir boosted; LPV/R: Lopinavir/ritonavir; NVP: Nevirapine; SQV/R: Saquinavir/ritonavir; ART: Antiretroviral; pDDIs: Potential drug-drug interactions; N: Patients. Darunavir boosted; RPV: Rilpivirine; EVG/C: Elvitegravir/cobicistat; EFV: Efavirenz; ETV: Etravirine; ATZ/b: Atazanavir boosted; LPV/R: Lopinavir/ritonavir; NVP: Nevirapine; SQV: Saquinavir/ritonavir; ART: Antiretroviral; DDIs: Potential drug-drug interactions; N: Patients.

Awareness, beliefs, intentional non-adherence, and communication with HIV specialists on the use of illicit drugs

As shown in Table 3, awareness among our sample of PLHIV who use illicit drugs regarding the potential of developing pDDIs when consuming illicit drugs together with their ART medication was slightly above the overall mean value. Also, the scores corresponding to the participants beliefs about the toxicity of pDDIs and to communication with healthcare providers about drug use were above the mean. However, the mean score for intentional non-adherence was lower than the mean value.

Table 3. Awareness and beliefs about interactions, intentional non-adherence, and communication with healthcare providers.

Dimensions (reliability)	Items in the questionnaire ^a	M±SD	PWpDDIs (n =335)	PWOpDDIs (n =321)	Student's t ^b (p value)
Awareness of drug-to-drug interactions (Cronbach's $\alpha = 0.93$, $r = 0.88$)	• Are you aware that illicit drugs and HIV drugs may interact with one another?(1)	3.09±1.21	3.07±1.22	3.11±1.21	-0.39 (0.693)
	• Are you aware that taking your HIV medication together with illicit drugs may affect the outcome of your ART treatment?(2)	3.12±1.21	3.10±1.23	3.15±1.19	-0.56 (0.570)
	Awareness of potential pDDIs (composite score)	3.10±1.17	3.08±1.19	3.13±1.16	-0.49 (0.619)
Beliefs about the toxicity of interactions (Cronbach's $\alpha = 0.76$, $r = 0.61$)	• “I think that illicit drugs and HIV drugs should not be combined because the combination may be toxic” (3)	2.95±1.41	2.93±1.39	2.97±1.44	-0.31 (0.755)
	• “I think that taking illicit drugs at the same time as HIV medication may negatively impact my health”(4)	2.86±1.40	2.92±1.39	2.79±1.40	1.19 (0.231)
	Beliefs about pDDIs-induced toxicity (composite score)	2.90±1.26	2.92±1.24	2.88±1.28	0.48 (0.625)
Intentional non-adherence behaviour (Cronbach's $\alpha = 0.76$)	• “When I have taken illicit drugs, I wait for their effect to wear off before I take my HIV medication” (5)	2.29±1.49	2.39±1.50	2.18±1.47	1.80 (0.071)
	• “I try make sure I take my HIV medication and any illicit drugs at different times” (6)	2.81±1.59	2.91±1.56	2.71±1.63	1.62 (0.104)
	• “I'd rather not take my HIV medication when I know I am going to take illicit drugs” (7)	1.50±1.04	1.64±1.17	1.34±0.86	3.77 (<.0001)
	• “I usually refrain from taking my HIV medication when I'm under the effect of illicit drugs” (8)	1.67±1.22	1.83±1.33	1.51±1.07	3.39 (0.001)
	Intentional non-adherence behaviour (composite score)	2.06±1.00	2.19±1.04	1.93±0.94	3.33 (0.001)
Communication with healthcare providers (Cronbach's $\alpha = 0.83$)	• “I speak openly to my HIV doctor about my use of drugs without fear of being judged or criticized” (9)	3.28±1.46	3.25±1.47	3.32±1.45	-0.58 (0.559)
	• “I have told my HIV doctor what illicit drugs I use” (10)	3.26±1.50	3.19±1.51	3.33±1.51	-1.23 (0.218)
	• “My HIV doctor (or some other healthcare provider) has informed me about the potential effects of using drugs and taking my HIV medication at the same time” (11)	3.01±1.48	2.92±1.50	3.10±1.45	-1.53 (0.126)
	• “My HIV doctor (or some other healthcare provider) has advised me against mixing my HIV medication with illicit drugs because of pDDIs.” (12)	2.82±1.54	2.73±1.53	2.92±1.55	-1.58 (0.114)
	Communication with healthcare providers (composite score)	3.09±1.22	3.02±1.22	3.16±1.21	-1.51 (0.129)

^aAnswers the items were scored on a scale between 1 ('not at all'); 2 ('little'); 3 ('something'); 4 ('quite a lot') and 5 ('a lot'). ^bMeasure of the importance de continuous variables (Student's t test). PWpDDIs: patients with potential drug-drug interactions; PWOpDDIs: patients without potential drug-drug interactions. Variables in bold are the composite score of the items of each dimension.

A correlation analysis showed that an awareness of pDDIs was positively correlated with the belief that such pDDIs were toxic ($r = 0.39, p < 0.01$) and with open communication with the healthcare provider about the use of drugs and potential pDDIs ($r = 0.33, p < 0.01$). Beliefs about the toxicity of pDDIs exhibited a moderate-to-high association with intentional non-adherence to ART aimed at avoiding such pDDIs ($r = 0.46, p < 0.01$).

Influence of the awareness of pDDIs and the beliefs about their toxicity on intentional non-adherence in participants with pDDIs

The results of the ANCOVA analysis showed that PLHIV with pDDIs exhibited a significantly higher mean adjusted score than participants without pDDIs with respect to intentional non-adherence once the differences related to the awareness of pDDIs and beliefs about their toxicity covariates were controlled for ($M = 2.18, SE = 0.048$ vs. $M = 1.94, SE = 0.048$ respectively). Both covariates, pDDIs awareness and interactive toxicity beliefs, were significantly related to non-intentional adherence (Table 4).

Table 4. Analysis of covariance for non-intentional adherence in people living with HIV with interactions with knowledge and interactive toxicity beliefs as covariates.

Source	SS	df	MS	F	<i>p</i>	η^2
pDDIs Awareness (covariate)	13.49	1	13.49	17.62	<0.0001	0.03
Interactive toxicity beliefs (covariate)	152.29	1	152.29	198.89	<0.0001	0.23
pDDIs (group)	8.97	1	8.97	11.71	0.001	0.02
Error	499.26	652	0.77			
R ²	0.249 (adjusted R ² = 0.245)					

SS = sum of squares; df = degrees of freedom; MS = Mean square; η^2 = partial eta squared.

Differences between participants with and without pDDIs in health-related variables

No significant differences were found in the analysed self-reported health variables between the groups (Table 5).

Table 5. Differences in health-related variables between participants with or without potential interactions.

Variable ¹	PWpDDIs 51.1% (n = 335)	PWOpDDIs 48.9% (n=321)	Statistical contrast
Immunological status (> 400 CD ₄ /mm ³)	86.7	83.0	$\chi^2 = 1.43$; $p = 0.225$
Undetectable viral load ^a	93.8	94.5	$\chi^2 = 0.16$; $p = 0.690$
ART adherence ^b (mean±SD)	84.65±11.22	86.09±9.38	$t = -1.78$; $p = 0.078$
WHOQoL score (mean±SD)	68.57±16.07	68.39±15.56	$t = 0.14$; $p = 0.886$
Visits to health centre (mean±SD) ^c	2.84±1.05	2.88±1.07	$t = -0.48$; $p = 0.634$
Visits to emergency room (mean±SD) ^d	1.73±0.87	1.77±0.83	$t = -0.04$; $p = 0.969$
Admissions (mean±SD) ^d	1.26±0.63	1.24±0.59	$t = -0.411$; $p = 0.681$

Note: ¹Data provided in percentages, except where specified. χ^2 Test (2xN tables) and t-test (continuous variables) to compare two stratified groups. ^aViral load category ‘undetectable’ was defined as <50 copies/ml. ^bART adherence by CEAT-VIH. ^cVisits to health centre ranged from 1 (‘much less than usual’); 2 (‘less than usual’); 3 (‘same as usual’); 4 (‘more than usual’) and 5 (‘much more than usual’). ^dEmergency visits and admissions ranged from 1 (‘never’) to 5 (‘many times’). ART: antiretroviral therapy; PWpDDIs: patients with potential drug-drug interactions; PWOpDDIs: patients without potential drug-drug interactions.

Discussion

This is the first study to evaluate the prevalence of pDDIs between ART therapy and illicit drugs, their distribution across patterns of illicit drug use, the implication of associated patients’ beliefs and their potential clinical impact in a national representative sample in Spain.

The study revealed that PLHIV using illicit drugs on ART, experienced a significant proportion of relevant pDDIs (51.1%). Garin et al. reported a similar prevalence (50%) of pDDIs with 208 PLHIV taking recreational drugs [27]. A study with 384 PLHIV who used recreational drugs in Southern Taiwan found potential pDDIs in 33.1% of participants [36]. Differences in prevalence are possibly due to differences in drug use patterns, differences in the ART regimens used in a specific area, and differences in the illicit drugs selected.

Our results showed that cocaine, cannabis and MDMA were the illicit drugs most frequently involved in pDDIs, with no interactions being observed among consumers of poppers. Regarding ART regimens, bPIs was the pharmacological family most frequently associated with pDDIs, followed by boosted INSTI and NNRTIs-based regimens. This is in line with the results obtained by Garin et al. [27] in Spain. In the ASTRA study, Daskalopoulou found similar results in 2,248 MSM with HIV in the UK [37]. Another study conducted in Taiwan found similar results [36], except for rilpivirine, which was characterised by a low pDDIs potential. In our

study, rilpivirine accounted for 8.2% of pDDIs. According to the University of Liverpool Interaction Checker [18], the rilpivirine-cocaine combination could result in a pharmacokinetic interaction, which could lead to prolongation of the QT interval. Although the interaction database recommends caution, it warns that this DDI is very unlikely and that the quality of the evidence available is very low.

It should be mentioned that the likelihood of a DDI is different for each type of (therapeutic and/or illicit) drug. Consequently, drugs like cannabis, associated with high consumption rates, are associated with a very low (10.0%) pDDIs potential. On the other hand, other drugs such as opium or LSD are associated with a high risk of pDDIs (nearly 70%), although their use is much less prevalent.

As NRTIs are mainly excreted through the kidney and are not substrates of the CYP metabolic pathway, the prevalence of pDDIs associated with them is minimal [38]. Most relevant pDDIs between illicit drugs and ART regimens occur through the inhibition or induction of the CYP metabolic pathway (especially CYP3A4). A case in point is that of bPIs [14], where pDDIs often result in changes in (ART or illicit) drug concentrations [38,39]. In our study, 97.3% of the pharmacokinetic pDDIs analysed would result in an accumulation of recreational drugs or their toxic metabolites, worsening the adverse effects of these drugs through the CYP metabolic pathway. The remaining 2.7% of pDDIs would tend to decrease plasma levels of ART drugs below the therapeutic range. Regarding pharmacodynamic pDDIs, 12.1% of the global pDDIs (atazanavir and rilpivirine with cocaine) could prolong the QT interval [18].

The Spanish GESIDA/PNS 2020 consensus document [40] and the US Department of Health and Human Services HIV treatment guidelines [41] recommend initiating therapy with a combination of two (dolutegravir/lamivudine) or three active ART medications. These ART regimens should comprise two NRTIs plus an INSTI, NNRTI, or bPI. These combinations have demonstrated similar rates of effectiveness in randomised clinical trials [42–44] but they exhibit variations regarding dosing frequency, number of pills a day, adverse events, genetic barriers to resistance, adherence, and potential pDDIs. Taking into consideration the widespread availability of illicit drugs and the high prevalence of illicit drug consumption found in our study, the best candidate for a third ART drug in PLHIV who use illicit drugs would be a NNRTI or non-boosted INSTI. The use of bPIs or boosted INSTI (elvitegravir/cobicistat) should be avoided in these cases due to their high prevalence of pDDIs. The highest pDDIs in

the bPIs class corresponded to darunavir, to boosted elvitegravir in the INSTI class, and to rilpivirine in the NNRTIs class. Etravirine, doravirine, cabotegravir and bictegravir would be optimal candidates due to their low pDDIs profile. These ART were not included in this study because they are recently marketed. pDDIs should be addressed by a multidisciplinary team using state-of-the art regimens combined with rigorous monitoring, appropriate dosage adjustments, alternative forgiving therapeutic options for periods of non-adherence, and provision of information to patients about pDDIs [37].

To gain a better understanding of which PLHIV who use illicit drugs are at the highest risk of experiencing pDDIs, we analysed the pDDIs across the four clusters in Fuster Ruiz de Apodaca et al [20]. PLHIV in C2 (users of mainly traditional intravenous drugs) were those with the highest prevalence of pDDIs, even though they used fewer drugs than PLHIV in C4, who presented with the highest rate of polydrug use. This could be because PLHIV in C2 mainly consumed heroin, which is associated with an elevated risk of pDDIs, and the fact that they were mainly under a bPI-based ART regimen as they had been HIV-positive for more than 20 years. bPIs are practically the only ART drugs that combine a higher genetic barrier to resistance, requiring a greater number of mutations to render treatment ineffective, with high robustness, where the selection of resistance in the case of virological failure is exceptional. This makes them the ART drugs with the highest permissiveness to non-adherence. C4 deserves special attention because these PLHIV could present with behaviours associated with chemsex, which tends to entail the consumption of higher doses and several substances at the same time, with a more intense effect and a higher risk of pDDIs.

The above-mentioned findings suggest that drug use and drug use patterns are among the most important considerations that clinicians must bear in mind when prescribing an ART regimen. Special attention should be paid to polydrug users because this is particularly prevalent in MSM with HIV who use drugs [20,27,45,46]. Our analysis found many participants who engaged in polydrug use (66.5%), in line with other authors who also found high prevalence rates between 47.0 and 74.7% [27,36,45–47]. Chemsex, a term used to describe sexual relationships under the influence of certain psychoactive substances [48], has been related to polydrug use, high risk sexual practices, including condomless sex or slamming, and potential addiction [14,48,49]. This group should be given particular attention in order to minimise the risks derived from polydrug use, pDDIs, poor adherence, and high-risk sexual behaviours [27,50].

Our study also investigated the participants awareness of potential pDDIs and their beliefs about toxicity that could result from them, as well as nature of the patient's communication with healthcare providers about their use of illicit drugs. According to published studies, PLHIV with toxicity beliefs on interactions have a greater risk of deliberately missing doses when using drugs, which is associated with intentional non-adherence to ART [25]. Similarly, we found that the higher the awareness of the potential for pDDIs, the firmer the belief that toxicity could ensue. However, awareness was also associated with more open communication with healthcare providers. This is an aspect that was not evaluated in previous studies. Previous studies on that matter [25] did not explore whether respondents experienced pDDIs. Our study, after controlling for the effect of the awareness of potential pDDIs and the beliefs about the toxicity that they may cause, found that PLHIV with pDDIs presented with significantly more intentional non-adherence behaviours (anticipation, delays, or missing of ART when using drugs) than PLHIV without pDDIs. This points to the importance of promoting open clinician-patient communication. It is also necessary for healthcare providers to devote time to counselling, providing information, and establishing a trust-based doctor-patient relationship in order to promote an awareness of pDDIs and help patients to reject some toxicity-related beliefs that could lead to intentional non-adherence. To achieve this goal, it is paramount that healthcare providers should not maintain a judgmental attitude when addressing drug use.

It is important to note that unintentional adherence caused by low disease awareness, forgetfulness, temporary cognitive impairment or intoxication caused by drug consumption also contributes to lack of adherence [25]. Therefore, it is necessary to provide these people with adequate information on the effects of drugs and how to manage ART when using drugs to avoid forgetfulness and recognise the symptoms associated with the presence of intoxications. In this sense, social network-based interventions, with the creation of groups and communities and adequate social and health system support, can be very useful in understanding and predicting behaviours related to drug intoxication.

Many PLHIV, especially the older subpopulation group, suffer from co-morbidities, including psychiatric disorders and cognitive decline [51]. Comorbidities are, in turn, associated with a higher degree of polypharmacy, including drugs such as antidepressants, antipsychotics and other medicines with anticholinergic properties that increase the risk of cognitive impairment [52]. Adherence and, subsequently, the efficacy of treatment may be compromised. This may be especially relevant in the people using illicit drugs due to the synergic impact on cognitive

functioning. The need of appropriate assessment of anticholinergic burden and cognitive impact due to polypharmacy and comorbidities should be considered in clinical practice.

Although PLHIV with pDDIs usually present with a higher prevalence of intentional non-adherence, their clinical health variables were not affected in our sample. We did not find any significant differences between PLHIV with and without pDDIs in terms of viral load, CD₄ count, quality of life or number of visits to a health centre. As our data are cross-sectional, cohort studies are necessary to investigate whether pDDIs could have a long-term impact on the health of PLHIV.

Our study has several limitations. Firstly, its cross-sectional nature does not allow causal relationships to be established. Secondly, the data presented come from a self-reported questionnaire, which precludes verification of the veracity of the information. Respondents may well have attenuated their responses regarding drug use, leading to a bias of information. Indeed, underreporting is likely to occur in studies of this kind, especially when it comes to drugs that enjoy less social acceptance such as the newest or strongest drugs. Thirdly, our results correspond to our geographical area in Spain. Comparisons across different studies are problematic because of the great variability in terms of inclusion criteria, different recall periods (e.g. last month, last year), recreational drugs selected, drug patterns, age range, and sexual orientation. Fourthly, another possible limitation of this study is that we established our pDDIs on the basis of a database that provided expected pDDIs and did not monitor the adverse clinical outcomes potentially arising from these pDDIs. Finally, ART prescribing patterns change with time as new drugs and evidence is available. The increase in INSTI-based regimens and the use of dual therapies may have some impact in terms of pDDIs prevalence. However, the relevance of eliminating NRTIs may have a very limited impact as this pharmacological group does not have relevant theoretical interactions with illicit drugs.

Conclusions

The present study addresses a critical gap in the understanding of the prevalence of pDDIs among PLHIV who use illicit drugs in Spain and their impact on health outcomes. Our findings suggest that the prevalence of potentially relevant pDDIs is significant in PLHIV who use drugs. It also shows that the prevalence of pDDIs differs according to the drug use pattern considered, with polydrug users being those at the highest risk. Moreover, our results show that experiencing pDDIs could lead to intentional non-adherence. Although we did not find any

impact of pDDIs on other health-related variables, longitudinal studies should be undertaken to determine whether pDDIs could have an impact on the long-term health status of PLHIV.

Our study provides indicators for selecting PLHIV at a higher risk of pDDIs according to their drug use pattern. Such PLHIV could greatly benefit from having their treatment monitored. An awareness, recognition, and the correct management of pDDIs are important in optimising the medical and pharmaceutical care administered to PLHIV and could help to prevent a loss of efficacy of the drugs administered as well as any adverse events that they may cause. Therefore, it is essential to provide practitioners responsible for the care of patients with adequate training and the support tools required to easily access validated information.

Abbreviations

ART: antiretroviral therapy; PLHIV: people living with human immunodeficiency virus; pDDIs: drug-drug interactions; bPIs: boosted-protease inhibitor-based regimens; NNRTIs: non-nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors; IIs: integrase inhibitor; INSTI: integrase strand transfer inhibitors; NRTIs: nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors; MSM: men who have sex with men; HTX: heterosexual; STIs: sexually transmitted infections.

Acknowledgements

We thank all collaborating healthcare providers in the recruitment sites.

This article is part of the Doctoral Thesis of Vanesa María Castro Granell. Pharmacy Doctoral Program, Granada University, Spain.

References

1. ONUSIDA. Hoja informativa: últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida (datos a cierre de 2019). 2020. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf
2. Unidad de vigilancia del VIH, ITS y hepatitis. Actualización del Continuo de Atención del VIH en España, 2017-2019. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología – Instituto de Salud Carlos III / Plan Nacional sobre el Sida – Dirección General de Salud Pública; 2020. Available from: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/ESTIMACION_DEL_CONTINUO_DE_ATENCION_DEL_VIH_EN_ESPANA_Nov2020.pdf

3. Jakeman B, Nasiri M, Ruth L, Morse C, Mahatme S, Patel N. Comparing the frequencies of contraindicated drug-drug interactions between differing antiretroviral regimens in HIV-infected patients. *Ann Pharmacother.* 2017; 51(5): 365–72. <https://doi.org/10.1177/1060028016685115> PMID: 28367698
4. Oreagba IA, Usman SO, Oshikoya KA, Akinyede A, Agbaje E, Opanuga O, et al. Clinically significant drug-drug interaction in a large antiretroviral treatment centre in Lagos, Nigeria. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2019 Jan 22; 26(1): e1-e19. <https://doi.org/10.22374/1710-6222.26.1.1> PMID: 31002484
5. Rajasingham R, Mimiaga MJ, White JM, Pinkston MM, Baden RP, Mitty JA. A systematic review of behavioural and treatment outcome studies among HIV-infected men who have sex with men who abuse crystal methamphetamine. *AIDS Patient Care STDS.* 2012 Jan; 26(1): 36-52. <https://doi.org/10.1089/apc.2011.0153> PMID: 22070609
6. Degenhardt L, Mathers B, Guarinieri M, Panda S, Phillips B, Strathdee SA, et al. Meth/amphetamine use and associated HIV: Implications for global policy and public health. *Int J Drug Policy.* 2010 Sep; 21(5): 347-58. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2009.11.007> PMID: 20117923
7. Cascorbi I. Drug interactions--principles, examples and clinical consequences. *Dtsch Arztebl Int.* 2012 Aug; 109(33-34): 546-55; quiz 556. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0546> PMID: 23152742
8. Baecke C, Gyssens IC, Decoutere L, van der Hilst JCH, Messiaen P. Prevalence of drug-drug interactions in the era of HIV integrase inhibitors: a retrospective clinical study. *Neth J Med.* 2017 Jul; 75(6): 235-240. PMID: 28741582
9. Shapiro LE, Shear NH. Drug interactions: Proteins, pumps, and P-450s. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Oct; 47(4): 467-84; quiz 485-8. <https://doi.org/10.1067/mjd.2002.126823> PMID: 12271287
10. Priyanka PSSL, Varma DM, Immadisetti K, Rajesh R, Vidyasagar S, Guddattu V. Recognition of possible risk factors for clinically significant drug-drug interactions among Indian people living with HIV receiving highly active antiretroviral therapy and concomitant medications. *Int J Risk Safety Med.* 2017; 29(1-2): 25-55. <https://doi.org/10.3233/JRS-170738> PMID: 28885219
11. Yiu P, Nguyen NN, Holodniy M. Clinically significant drug interactions in younger and older human immunodeficiency virus-positive patients receiving antiretroviral therapy. *Pharmacotherapy.* 2011 May; 31(5): 480-9. <https://doi.org/10.1592/phco.31.5.480> PMID: 21923429
12. Iniesta-Navalón C, Franco-Miguel JJ, Gascón-Cánovas JJ, Rentero-Redondo L. Identification of potential clinically significant drug interactions in HIV-infected patients: a comprehensive therapeutic approach. *HIV Med.* 2015 May; 16(5): 273-9. <https://doi.org/10.1111/hiv.12205> PMID: 25523089

13. Patel N, Abdelsayed S, Veve M, Miller CD. Predictors of clinically significant drug-drug interactions among patients treated with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-, protease inhibitor-, and raltegravir-based antiretroviral regimens. *Ann Pharmacother.* 2011 Mar; 45(3): 317-24. <https://doi.org/10.1345/aph.1P576> PMID: 21386025
14. Bracchi M, Stuart D, Castles R, Khoo S, Back D, Boffito M. Increasing use of 'party drugs' in people living with HIV on antiretrovirals: a concern for patient safety. *AIDS.* 2015 Aug 24; 29(13): 1585-92. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000786> PMID: 26372268
15. Kumar S, Rao PS, Earla R, Kumar A. Drug-drug interactions between anti-retroviral therapies and drugs of abuse in HIV systems. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015 Mar; 11(3): 343-55. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.996546> PMID: 25539046
16. Kumar S, Rao PS, Earla R, Kumar A. Drug-drug interactions between anti-retroviral therapies and drugs of abuse in HIV systems. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015 Mar; 11(3): 343-55. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.996546> PMID: 25539046
17. Antoniou T, Tseng AL. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother.* 2002 Oct; 36(10): 1598-613. <https://doi.org/10.1345/aph.1A447> PMID: 12243611
18. Liverpool HIV Pharmacology Group (LHPG). HIV drug interactions webpage. <http://www.hiv-druginteractions.org/>.
19. J.I. Serrano López de las Hazas. Interacciones farmacológicas de los nuevos antirretrovirales. *Farm Hosp.* 2011; 35(1): 36—43. ISSN 1130-6343. <https://doi.org/10.1016/j.farma.2010.01.018>
20. Fuster-RuizdeApodaca MJ, Castro-Granell V, Garin N, Laguía A, Jaén Á, Iniesta C, et al. Prevalence and patterns of illicit drug use in people living with HIV in Spain: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2019 Jun 17; 14(6): e0211252. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211252> PMID: 31206550
21. Pirmohamed M. Drug-drug interactions and adverse drug reactions: separating the wheat from the chaff. *Wien Klin Wochenschr.* 2010 Feb; 122(3-4): 62-4. <https://doi.org/10.1007/s00508-010-1309-1> PMID: 20213370
22. Zhou J, Shaw SG, Gilleece Y. Dilated common bile duct and deranged liver function tests associated with ketamine use in two HIV-positive MSM. *Int J STD AIDS.* 2013 Aug; 24(8): 667-9. <https://doi.org/10.1177/0956462413479894> PMID: 23970577
23. Henry JA, Hill IR. Fatal interaction between ritonavir and MDMA. *Lancet.* 1998 Nov 28; 352(9142): 1751-2. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)79824-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)79824-X) PMID: 9848354

24. Hales G, Roth N, Smith D. Possible fatal interaction between protease inhibitors and methamphetamine. *Antivir Ther.* 2000 Mar; 5(1): 19. PMID: 10846588
25. Kalichman SC, Kalichman MO, Cherry C, Hoyt G, Washington C, Grebler T, et al. Intentional medication non-adherence because of interactive toxicity beliefs among HIV-positive active drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015; 70(5): 503–9. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000776> PMID: 26226250
26. Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, Telenti A, Benson C, Cahn P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *JAMA.* 2012 Jul 25; 308(4): 387-402. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.7961> PMID: 22820792
27. Garin N, Zurita B, Velasco C, Feliu A, Gutierrez M, Masip M, et al. Prevalence and clinical impact of recreational drug consumption in people living with HIV on treatment: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2017 Jan 18; 7(1): e014105. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014105> PMID: 28100565
28. Fuster-RuizdeApodaca MJ, Castro-Granell V, Laguía A, Jaén Á, Cenoz S, Galindo MJ. Drug use and antiretroviral therapy (ART) interactions: a qualitative study to explore the knowledge, beliefs, adherence, and quality of life of people living with HIV taking ART and illicit drugs. *AIDS Res Ther.* 2020 May 24; 17(1): 24. <https://doi.org/10.1186/s12981-020-00279-y> PMID: 32448214
29. HIV/AIDS Treatment Adherence, Health Outcomes and Cost Study Group. The HIV/AIDS Treatment Adherence, Health Outcomes and Cost Study: conceptual foundations and overview. *AIDS Care.* 2004; 16 Suppl 1: S6-21. <https://doi.org/10.1080/09540120412331315312> PMID: 15739266
30. Cashman SB, Adeky S, Allen AJ 3rd, Corburn J, Israel BA, Montaña J, et al. The power and the promise: working with communities to analyse data, interpret findings, and get to outcomes. *Am J Public Health.* 2008 Aug; 98(8): 1407-17. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2007.113571> PMID: 18556617
31. Wallerstein NB, Duran B. Using community-based participatory research to address health disparities. *Health Promot Pract.* 2006 Jul; 7(3): 312-23. <https://doi.org/10.1177/1524839906289376> PMID: 16760238
32. Kalichman SC, Grebler T, Amaral CM, McNerey M, White D, Kalichman MO, et al. Intentional non-adherence to medications among HIV positive alcohol drinkers: prospective study of interactive toxicity beliefs. *J Gen Intern Med.* 2013 Mar; 28(3): 399-405. <https://doi.org/10.1007/s11606-012-2231-1> PMID: 23065532
33. Remor E. Avaliação on-line da adesão ao tratamento antirretroviral para a infecção pelo HIV. Paper session presented at 11o. Congresso Nacional De Psicologia da Saúde. Lisboa, Portugal; 2016.

34. Fuster-RuizdeApodaca MJ, Laguía A, Safreed-Harmon K, Lazarus JV, Cenoz S, Del Amo J. Assessing quality of life in people with HIV in Spain: psychometric testing of the Spanish version of WHOQOL-HIV-BREF. *Health Qual Life Outcomes*. 2019 Aug 19; 17(1): 144. <https://doi.org/10.1186/s12955-019-1208-8> PMID: 31426799
35. Pedroso B, Pilatti LA, de Francisco AC, dos Santos CB. Quality of life assessment in people with HIV: analysis of the WHOQOL-HIV syntax. *AIDS Care*. 2010 Mar; 22(3): 361-72. <https://doi.org/10.1080/09540120903111502> PMID: 20390517
36. Chen GL, Lin SY, Lo HY, Wu HC, Lin YM, Chen TC, et al. Clinical impact of recreational drug use among people living with HIV in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020 Aug 12: S1684-1182(20): 30172-9. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.07.016> PMID: 32847749
37. Daskalopoulou M, Rodger AJ, Phillips AN, Speakman A, Lampe FC. Prevalence of recreational drug use is indiscriminate across antiretroviral regimens of differing drug-drug interactions among MSM. *AIDS*. 2016 Mar 13; 30(5): 810-2. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000994> PMID: 26913713
38. Staltari O, Leporini C, Caroleo B, Russo E, Siniscalchi A, De Sarro G, et al. Drug-drug interactions: antiretroviral drugs and recreational drugs. *Recent Pat CNS Drug Discov*. 2014; 9(3): 153-63. <https://doi.org/10.2174/1574889809666141127101623> PMID: 25429704
39. Abbott KL, Flannery PC, Gill KS, Boothe DM, Dhanasekaran M, Mani S, et al. Adverse pharmacokinetic interactions between illicit substances and clinical drugs. *Drug Metab Rev*. 2020 Feb; 52(1): 44-65. <https://doi.org/10.1080/03602532.2019.1697283> PMID: 31826670
40. Documento de consenso de Gesida/plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2019). Panel de Expertos de GeSIDA y Plan nacional sobre el Sida. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.
41. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed [4 April 2021].
42. Haubrich RH, Riddler SA, DiRienzo AG, Komarow L, Powderly WG, Klingman K, et al. Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, non-nucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment. *AIDS*. 2009 Jun 1; 23(9): 1109-18. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32832b4377> PMID: 19417580

43. Lennox JL, Dejesus E, Berger DS, Lazzarin A, Pollard RB, Ramalho Madruga JV, et al. Raltegravir versus Efavirenz regimens in treatment-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Sep; 55(1): 39-48. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181da1287>. Erratum in: *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Dec 1; 58(4): e120. Dosage error in article text. PMID: 20404738
44. Puls RL, Srasuebkul P, Petoumenos K, Boesecke C, Duncombe C, Belloso WH, et al. Efavirenz versus boosted atazanavir or zidovudine and abacavir in antiretroviral treatment-naive, HIV-infected subjects: week 48 data from the Altair study. *Clin Infect Dis*. 2010 Oct 1; 51(7): 855-64. <https://doi.org/10.1086/656363> PMID: 20735258
45. Daskalopoulou M, Rodger A, Phillips AN, Sherr L, Speakman A, Collins S, et al. Recreational drug use, polydrug use, and sexual behaviour in HIV-diagnosed men who have sex with men in the UK: results from the cross-sectional ASTRA study. *Lancet HIV*. 2014 Oct; 1(1): e22-31. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(14\)70001-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(14)70001-3) PMID: 26423813
46. Schmidt AJ, Bourne A, Weatherburn P, Reid D, Marcus U, Hickson F; EMIS Network. Illicit drug use among gay and bisexual men in 44 cities: Findings from the European MSM Internet Survey (EMIS). *Int J Drug Policy*. 2016 Dec;38:4-12. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2016.09.007> PMID: 27788450
47. Mor Z, Turner D, Livnat Y, Levy, I. Recreational drug and excessive alcohol use among HIV-infected men who have sex with men in Central Israel. *BMC Public Health* 2019; 19: 1360. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7747-4>
48. Bourne A, Reid D, Hickson F, Torres-Rueda S, Weatherburn P. Illicit drug use in sexual settings ('chemsex') and HIV/STI transmission risk behaviour among gay men in South London: findings from a qualitative study. *Sex Transm Infect*. 2015 Dec;91(8):564-8. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2015-052052> PMID: 26163510
49. Garin N, Velasco C, De Pourcq JT, Lopez B, Gutierrez Mdel M, Haro JM, et al. Recreational drug use among individuals living with HIV in Europe: review of the prevalence, comparison with the general population and HIV guidelines recommendations. *Front Microbiol*. 2015 Jul 14;6:690. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00690> PMID: 26236288
50. Grabovac I, Meilinger M, Schalk H, Leichsenring B, Ernst T, et al. Prevalence and associations of illicit drug and polydrug use in people living with HIV in Vienna. *Sci Rep* 2018; 8: 8046. <https://www.nature.com/articles/s41598-018-26413-5>
51. Back D, Marzolini C. The challenge of HIV treatment in an era of polypharmacy. *J Int AIDS Soc*. 2020 Feb;23(2):e25449. <https://doi.org/10.1002/jia2.25449> PMID: 32011104.

52. Livio F, Marzolini C. Prescribing issues in older adults living with HIV: thinking beyond drug-drug interactions with antiretroviral drugs. *Ther Adv Drug Saf.* 2019 Oct 3;10:2042098619880122. <https://doi.org/10.1177/2042098619880122> PMID: 31620274

Declarations

Consent for publication

Not applicable.

Data availability

Data are available from doi: 10.6084/m9.figshare.14481186.

Artículo 4:
**“Recreational drug use in people living with HIV in Spain:
factors associated with drug use and the impact on clinical
outcomes”**

Vanessa Castro-Granell, María José Fuster-Ruiz de Apodaca, Noé Garín, Ángeles Jaén, José Luis Casado, Lorna leal, Santiago Cenoz,

AIDS and Behavior (2021)

Factor de impacto (2021):3.147

Posición: 25/175 (Q1)

ORIGINAL RESEARCH

Vanessa Castro-Granell et al.

Recreational drug use in people living with HIV in Spain: factors associated with drug use and the impact on clinical outcomes

Vanessa Castro-Granell^{1,2*}†, Noé Garin^{3,4,5}, Ángeles Jaén⁶, José Luis Casado⁷, Lorna Leal⁸, Santiago Cenoz⁹, María José Fuster-RuizdeApodaca¹⁰†

¹ Doctoral Programme in Pharmacy, Granada University, Spain; ² Department of Pharmacy, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa, Alicante, Spain; ³ Department of Pharmacy, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ⁴ Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red de salud Mental (CIBERSAM), Madrid, Spain; ⁵ School of Health Science Blanquerna, Universitat Ramon Llull, Barcelona, Spain; ⁶ Fundació Docència i Recerca MutuaTerrassa, Terrassa, Barcelona, Spain; ⁷ Department of Infectious Diseases, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain; ⁸ Department of Infectious Diseases, Hospital Clínic, Barcelona, Spain; ⁹ Medical Department, ViiV Healthcare, Tres Cantos, Madrid, Spain; ¹⁰ Spanish Interdisciplinary AIDS Society (Sociedad Española Interdisciplinaria del Sida, SEISIDA), Madrid, Spain

†These authors contributed equally to this work.

*Corresponding author

Correspondence: Vanessa Castro Granell

Hospital Marina Baixa, Av. Alcalde En Jaume Botella Mayor, 7, 03570 Villajoyosa, Alicante (Spain).

Tel +34 610021158

Fax +34 966859829

Email vanemcg@hotmail.com; castro_van@gva.es

Abstract

We analysed the impact of recreational drug use (RDU) on different outcomes in people living with HIV (PLHIV). A multicentre retrospective cohort study was performed with two cohorts of PLHIV included: people using recreational drugs (PURD) vs. people not using recreational drugs (PNURD). Overall, 275 PLHIV were included. RDU was associated with men having sex with men (OR 4.14, 95% CI [1.14, 5.19]), previous sexually transmitted infections (OR = 4.00, 95% CI [1.97, 8.13]), and current smoking (OR = 2.74, 95% CI [1.44, 5.19]). While the CD₄/CD₈ ratio increased amongst PNURD during the follow-up year, it decreased amongst PURD ($p = 0.050$). PURD presented lower scores of self-reported and multi-interval antiretroviral adherence ($p = 0.017$, and $p = 0.006$, respectively), emotional well-being ($p < 0.0001$), and regular follow-up ($p = 0.059$), but paid more visits to the emergency unit ($p = 0.046$). RDU worsens clinical, immunological, and mental health outcomes amongst PLHIV.

Keywords: HIV, recreational drug use, antiretroviral therapy, clinical outcomes.

Resumen

Analizamos el impacto del consumo de drogas recreativas sobre variables relacionadas con la salud en personas con VIH (PVIH). Estudio multicéntrico retrospectivo con dos cohortes de PVIH: consumidores de drogas recreativas (CDR) y no consumidores (NCDR). Se incluyeron 275 PVIH. El consumo de drogas recreativas se asoció al colectivo de hombres que mantienen sexo con hombres (OR 4,14, IC95% [1,14, 5,19]), a infecciones de transmisión sexual previas (OR = 4,00, IC95% [1,97, 8,13]) y a ser fumador (OR = 2,74, IC95% [1,44, 5,19]). El ratio CD₄/CD₈ aumentó entre los NCDR durante el año de seguimiento y disminuyó en los CDR (p=0,050). Los CDR presentaron peor adherencia al tratamiento antiretroviral medida con dos métodos indirectos (p=0,017 y p=0,006, respectivamente), y de bienestar emocional (p<0,0001). Además, visitaron menos al especialista en enfermedades infecciosas (p=0,059), y más a urgencias (p=0,046).

El consumo de drogas recreativas empeora los resultados clínicos y de salud mental entre las PVIH.

Palabras clave: VIH, drogas recreativas, terapia antiretroviral viral, resultados clínicos.

Background

Advances in knowledge of HIV infection, as well as the emergence of new therapies, have revolutionised the natural history of the infection, which is currently considered a chronic disease with mortality rates similar to those of the general population (1). This paradigm shift requires the adaptation of approaches to other emerging problems that can have a decisive impact on the management of HIV, including the prevalence of recreational drug use (RDU) which has potential implications for people living with HIV (PLHIV) in Spain (2, 3).

The pattern of illicit drug use in Spain has changed over time in terms of the substances consumed, the scenarios in which they are used, and user profiles. As a result, its impact on people and society as a whole has also changed (4). People who injected drugs (PWID) in the 1980s and 1990s were often socially marginalised, and had a tenuous connection with the health system (5). The prevalence of this profile has decreased from 1994 to 2010, reducing from 3.26 to 0.49 PWID per 1,000 inhabitants, thanks to the implementation of specific harm reduction policies (6). In return, the prevalence of drug use in the ludic or recreational environment has increased by about 50% amongst PLHIV, as studies conducted in Spain and elsewhere in Europe have shown (3, 7–11). These have placed special emphasis on “polyconsumption,” which is especially predominant in men who have sex with men (MSM) with HIV (12, 13).

The literature shows considerable variability in the frequency of use of different illicit drugs (3, 7–10). According to the largest study conducted in Spain (3), there were four consumption patterns. Two were composed mostly of heterosexuals (HTX), and the other two principally of MSM. Amongst these studies were two well-differentiated polyconsumption profiles: a group of MSM (whose profile was related to recreational drug use) with the highest rate of polyconsumption, who showed an association with an increased risk of sexually transmitted infections (STIs), and a group of predominantly heterosexual (HTX) individuals (whose profile was associated with the use of traditional drugs such as heroin), who showed worse adherence to antiretroviral treatment (ART) and suffered worse health outcomes. The other two remaining groups presented a pattern of moderate drug use regarding both the frequency and diversity of drugs used. As for the clinical impact of illicit drug use, it seems that the pattern associated with PWID presents clear evidence of poor health outcomes (14–17). However, interest in recreational drugs is relatively recent and less well known in the field of HIV. Studies

have focused primarily on the risk of transmission of infectious diseases, mainly STIs, caused by a higher prevalence of risk behaviours associated with consumption (5, 18–26).

Some data suggest that the use of illicit drugs is predictive of poorer HIV outcomes, although the literature shows inconsistent findings (27). Few studies have analysed the impact of recreational drug use on immunological parameters (CD_4 , CD_8 , and CD_4/CD_8 ratio), but there are cross-sectional studies that used self-reported data (28). Chao et al. did not find evidence that the use of recreational drugs adversely affects CD_4 or CD_8 T cell counts in PLHIV, but they did not report polydrug use (27). Moreover, several studies have focused on the study of traditional drugs (cocaine, heroin, and crack), and have found contradictory results (29–31). It is difficult to determine the effect of illicit drug use on CD_4 and CD_8 cell count levels. Several factors could influence these cell counts, and there is no consensus in the literature about it. Such factors include the nadir CD_4 (31), time on antiretroviral therapy (31), adherence level (29,31), changes in ART (32), age (33), type of ART regimen (29), follow-up time (27), history of STIs (27), and smoking (27), among others. Thus, the impact of polyconsumption of recreational drugs on CD_4 and CD_8 counts remains unclear.

Besides immunological parameters, illicit drug use could have an impact on other health-related variables. Studies show that RDU can have a negative impact on adherence to ART (9,26,34,35). However, the results have been variable and controversial (5,11,36–41). The relationship between RDU and the lack of adherence is complex, and includes intentional and unintentional mechanisms. Adherence is closely linked to viral suppression and is therefore considered a clear predictor of ART success and survival (42). However, the clinical relevance of the impact of adherence on health in PLHIV using recreational drugs remains uncertain. In fact, some studies suggest that RDU in PLHIV does not affect the viral load level (42,43). Certain factors might modulate the final impact of adherence on health outcomes; on the one hand, less restrictive adherence cut-off points (around 80-90%) (44), which achieve viral suppression and, on the other hand, the use of simplified ART regimes (45).

Recreational drug use also has an impact on mental health, although it is difficult to establish causality or directionality because they co-occur very frequently (46). The negative impact of opioid and stimulant use (including methamphetamines) on the mental health dimension of quality of life (47) has been investigated, and it has been found that their use is associated with increased anxiety, depression, and psychosis (48). Also, anxiety and depression are particularly

prevalent in MSM, and there is a strong association with drug use (49). Both are associated with risky sexual practices, the increased risk of HIV transmission, and the more frequent use of medical services (50–52).

RDU can also have consequences for the health economy. Some authors claim that the situation may deteriorate because of increased hospitalisations and visits to outpatient and emergency centres (52,53), dose increases or changes in prescription, or the performance of greater numbers of more invasive diagnostic tests (54). To the best of our knowledge, no Spanish studies have examined this issue in PLHIV.

Thus, it appears that existing evidence of the impact of RDU on variables related to physical and psychological health is limited; most of the studies are cross-sectional, while the majority focus on the increased risk of STIs, are aimed at the study of traditional drugs and report limited data about the impact of polyconsumption on clinical markers. Thus, the present study, through a retrospective cohort design, had the main objective of examining the impact of recreational drug polyconsumption on several health-related variables in a PLHIV cohort in Spain. It specifically aimed to explore: (1) the variables associated with RDU; (2) potential differences in health outcomes between PLHIV people using recreational drugs (PURD) and people not using recreational drugs (PNURD), including their immunological status evolution during the follow-up period; and (3) potential differences in their use of healthcare services and resources.

Method

Design and sample

The present study is a part of a broader research project that aimed to analyse several aspects of the use of illicit drugs amongst PLHIV in Spain. We previously conducted a qualitative study interviewing 21 PLHIV who used illicit drugs (2), and a second observational cross-sectional ex-post facto study with 1,401 PLHIV (3). The current third study comprised multicentre observational, retrospective cohort research, in which two cohorts of PLHIV were formed: PURD and PNURD.

We estimated a minimum required sample of 222 PLHIV, with 111 in each group (i.e., PURD and PNURD), accepting an alpha risk of 0.05 and a beta risk of 0.2 in a bilateral contrast (and considering a follow-up loss rate of 10%); the aim was to achieve an expected standardised mean difference in ART adherence of the PURD group of 0.395, based on the results of the

meta-analysis by Langebeek et al. (55). This sample size was sufficient to detect small-to-moderate effect size differences in the other variables under investigation. Due to the fact that we have several outcome variables, we chose ART adherence to estimate sample size; there is more scientific evidence as to what the expected differences between groups would be.

The general inclusion criteria for both groups were HIV positive diagnosis, age over 18 years, taking ART for at least one year, clinical follow-up of more than one year at the centre, and not having any severe psychiatric or cognitive disorder. The specific inclusion criteria for the two cohorts were: PURD (consumption \geq one drug \geq 10 times a year, excluding the use of cannabis as a single drug) vs. PNURD (including the consumption of cannabis \leq 10 times a year). The exclusion criteria for both groups were the consumption of methadone or heroin and dependence on alcohol (current or in the previous five years) (Fig. 1).

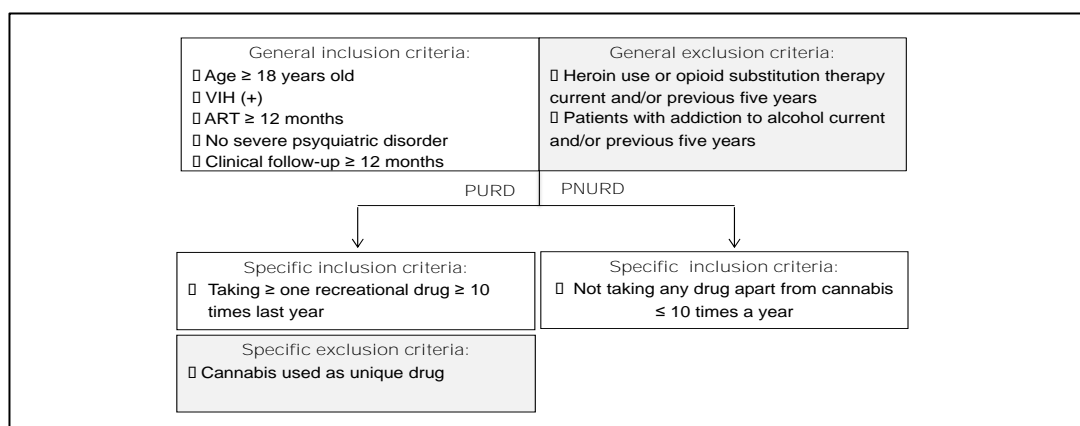


Fig. 1. Cohorts of participants, inclusion and exclusion criteria.

Note: PURD: people using recreational drugs. PNURD: people not using recreational drugs.

Procedure

Data from the study participants were collected from four University Hospitals in three of the most populous Spanish regions (Madrid, Barcelona, and Alicante) between April 2017 and May 2018. Two cohorts of PLHIV were recruited according to the inclusion and exclusion criteria for each group (PURD vs. PNURD) during regular clinical visits. Healthcare providers explained the study's goals to the participants, requesting their participation and obtained their informed consent. In the same clinical visit, participants responded to a cross-sectional online survey containing the self-reported variables. The survey was self-administered with the support of tablet computers.

Healthcare providers performed an initial screening of 413 patients during clinical visits. Of them, 67 did not fulfil the selection criteria. Among the remaining 346 patients, 71 refused to participate. Finally, 275 patients were included in the study after they signed the informed consent. The acceptance rate of participation in the study was 79.4%. Out of the 275 PLHIV included in the study (146 PURD and 129 PNURD), 12 participants were excluded due to protocol deviation detected during deparating data. The final analysed sample ($N = 263$) was composed of 135 PURD (51.3%) and 128 PNURD (48.7%) (Fig. 2).

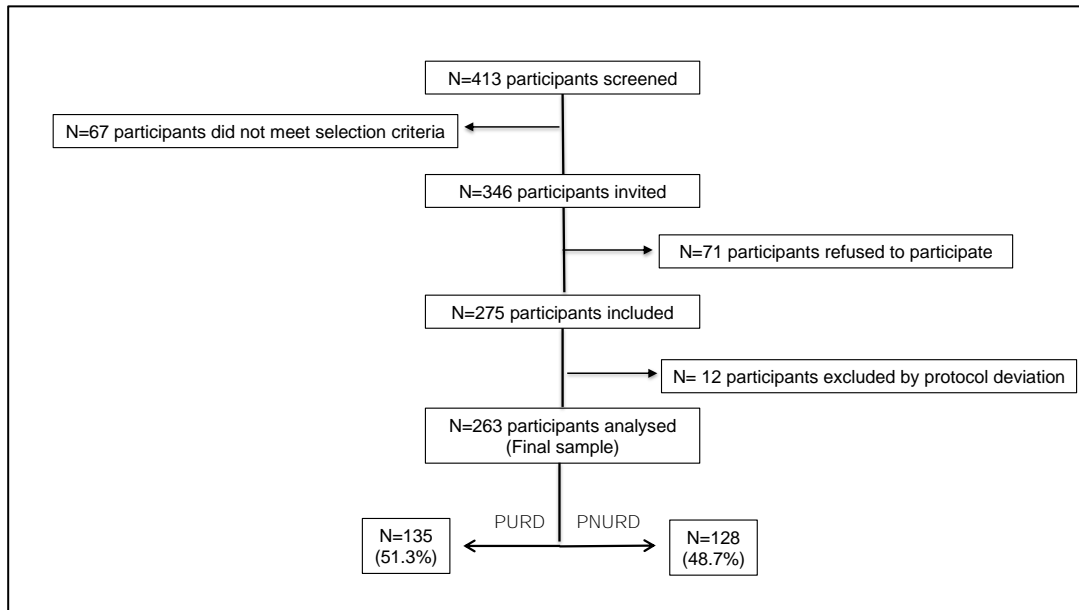


Fig. 2. Study sampling.

Note: PURD: people using recreational drugs. PNURD: people not using recreational drugs.

Next, the collaborating researchers collected retrospective clinical data of the previous 12 months from clinical records.

The Ethics Committee of the Hospital Clínico of Valencia approved the research protocol. Written informed consent was obtained from all participants. All of the procedures of the study followed the 1964 Declaration of Helsinki (revised in 1996), as well as the guidelines for good clinical practice. The Spanish AIDS multidisciplinary Society (SESIDA) coordinated the study.

Measures

We collected the following retrospective last-12-month clinical data from clinical records: ART adherence (pharmacy refill), CD₄, CD₄/CD₈ ratio, viral load, resistance to and adverse effects of ART, previous clinical conditions, clinical events in the last year, and the use of health services in the last year.

Participants responded to a cross-sectional online survey containing the patient-reported outcome measures. The procedures for designing the survey that was used are described in Fuster-Ruiz de Apodaca et al. (3). Variables used in the present analysis were:

Use of illicit drugs and other substances. The survey included items that measured the type of illicit drugs used during the last year, and the frequency and route of consumption. A list of 18 illicit drugs was included.

ART adherence. We used the Questionnaire to Evaluate the Adherence to HIV Therapy (CEAT-VIH) (3,56). Higher scores indicate higher treatment adherence.

Psychological well-being. We used the 12-item validated Spanish version of the General Health Questionnaire (GHQ-12). The higher the score, the worse the psychological health. Normative data in the Western population indicates that scores >14 in the GHQ-12 are indicative of poor psychological health (57,58).

The survey also collected several socio-demographic characteristics: age, gender, sexual orientation, education level, employment status, financial resources, and city of residence.

Data analysis

We carried out multivariate logistic regression to assess the socio-demographic/clinical factors associated with RDU. We selected the independent variables (covariates) based both on a theoretically based approach (see previous findings in the literature review) and significance at a level of <0.1 in the bivariate analysis. The categorical covariates included in the model were: sexual orientation (MSM vs. HTX), STIs in the previous year (yes/no), current smoking (yes/no), previous clinical conditions (yes/no), employment status (working vs. not working), and route of HIV transmission (sexual vs. another route). The continuous covariates included were age, level of education, years since HIV diagnosis, monthly incomes, and frequency of drinking alcohol.

Next, we used a linear mixed model for repeated measures over time to analyse the change between the first (baseline) and the last determination during the follow-up year using the following immunological parameters: percentage of CD₄ and CD₈ cells/mm³ and CD₄/CD₈ ratio (within-subject dependent variable) between PURD and PNURD (between-group factor). We included the following covariates in the model: age, time since HIV diagnosis, number or ART changes and ART adherence (pharmacy refill) during the follow-up year.

Finally, to examine the differences in other health-related variables collected once during the follow-up period, we used Student's *t* or χ^2 , depending on the nature of the data. The analysis was also checked with non-parametric tests; we considered a *p* value < 0.05 to be significant. The analysis was performed using SPSS v.22 software.

Results

Characteristics of the participants

Table 1 shows the socio-demographic, clinical, and epidemiological characteristics of the participants, and differences between PURD and PNURD. The PURD were single, employed, and living in urban areas mostly. They were younger, and had been diagnosed and taking ARV within a shorter time frame than the PNURD. They also contained a higher proportion of MSM.

Table 1. Differences between participants who used and who did not use recreational drugs in the variables under study.

	Total (<i>n</i> = 263)	PURD ^a (<i>n</i> = 135, 51.3%)	PNURD ^b (<i>n</i> = 128, 48.7%)	<i>p</i> -value (Contrast statistic)
Patients' characteristics				
Age, mean (<i>SD</i>); years)	45.79 (10.86)	42.21 (8.24)	49.56 (11.99)	<0.0001 (<i>t</i> = -5.76)
Gender				0.003 (χ^2 = 11.45)
Male, % (<i>n</i>)	93.5 (246)	98.5 (133)	88.3 (113)	
Female, % (<i>n</i>)	6.1 (16)	1.5 (2)	10.9 (14)	
Transgender, % (<i>n</i>)	0.4 (1)	0	0.8 (1)	
Sexual orientation				<0.0001 (χ^2 = 21.85)
Heterosexual, % (<i>n</i>)	12.9 (34)	4.4 (6)	21.9 (28)	
Homosexual, % (<i>n</i>)	78.7 (207)	89.6 (121)	67.2 (86)	
Bisexual, % (<i>n</i>)	5.7 (15)	3.7 (5)	7.8 (10)	
Others, % (<i>n</i>)	2.7 (7)	2.2 (3)	3.1 (4)	
Current relationship				0.034 (χ^2 = 4.48)
Yes, % (<i>n</i>)	40.3 (106)	34.1 (46)	46.9 (60)	
No, % (<i>n</i>)	59.7 (57)	65.9 (89)	53.1 (68)	
Educational level				0.080 (χ^2 = 6.77)
No studies, % (<i>n</i>)	1.2 (3)	0	2.4 (3)	
Primary, % (<i>n</i>)	17.5 (45)	13.6 (18)	21.6 (27)	
Secondary, % (<i>n</i>)	41.6 (107)	42.4 (56)	10.8 (51)	
University degree, % (<i>n</i>)	31.7 (102)	43.9 (58)	35.2 (44)	

Table 1 (cont'd). Differences between participants who used and who did not use recreational drugs in the variables under study.

	Total (n = 263)	PURDa (n = 135, 51.3%)	PNURDb (n = 128, 48.7%)	p-value (Contrast statistic)
Patients' characteristics				
Work situation				<0.0001 ($\chi^2 = 19.88$)
Working, % (n)	66.2 (174)	76.3 (103)	55.5 (71)	
Unemployed, % (n)	20.2 (53)	17.8 (24)	22.7 (29)	
Retired or disability, % (n)	12.5 (33)	4.4 (6)	21.1 (27)	
Other, % (n)	1.1 (3)	1.5 (2)	0.8 (1)	
Monthly income ^c	2.77 ± 0.84	2.66 ± 0.82	2.88 ± .84	0.035 (t = -2.12)
Residence				0.015 ($\chi^2 = 5.92$)
Rural ^d , % (n)	4.6 (12)	1.5 (2)	7.8 (10)	
Urban, % (n)	94.7 (249)	98.5 (131)	92.2 (118)	<0.0001 (t = -5.76)
HIV health-related variables				
Time diagnosed, M ± SD (years)	13.28 ± 7.59	11.70 ± 5.78	14.93 ± 8.80	0.001 (t = -3.37)
Time on ART, M ± SD (years)	10.67 ± 6.27	9.92 ± 5.66	12.01 ± 7.20	0.014 (t = -2.47)
Previous clinical conditions, % (n)	75.7 (199)	82 (105)	69.6 (94)	0.019 ($\chi^2 = 5.48$)
M ± SD	2.56 ± 1.80	2.88 ± 2.08	2.20 ± 1.35	0.006 (t = -2.76)
Route of transmission				0.051 ($\chi^2 = 3.80$)
Sexual intercourse, % (n)	81.4 (214)	85.9 (116)	76.6 (98)	
Other routes, % (n)	18.6 (49)	14.1 (19)	23.4 (30)	
HIV stage, % (n)				0.005 ($\chi^2 = 21.87$)
A1	40.9 (79)	24 (18)	51.7 (61)	
A2	28 (54)	37.3 (28)	22 (26)	
A3	9.3 (18)	10.7 (8)	8.5 (10)	
B1	3.1 (6)	4 (3)	2.5 (3)	
B2	4.1 (8)	2.7 (2)	5.1 (6)	
B3	2.1 (4)	4 (3)	0.8 (1)	
C1	2.6 (5)	2.7 (2)	2.5 (3)	
C2	1 (2)	0	1.7 (2)	
C3	8.8 (17)	14.7 (11)	5.1 (6)	
STIs, % (n)	34.6 (91)	51.9 (70)	16.4 (21)	<0.0001 ($\chi^2 = 36.48$)
M ± SD	1.89 ± 1.02	2.04 ± 1.05	1.38 ± 0.74	0.009 (t = 2.67)
Current smoker, % (n)	49.4 (130)	62.2 (84)	35.9 (46)	<0.0001 ($\chi^2 = 18.16$)
Frequency drinking alcohol ^e , M ± SD	3.98 ± 1.83	4.22 ± 1.68	3.73 ± 1.95	0.032 (t = 2.17)

^aPURD: people using recreational drugs. ^bPNURD: people not using recreational drugs.

^cThe item ranged from 1 (none); 2 ($\leq 1,000$ €); 3 (1,001-2,000 €); 4 (2,001-6,000 €) and 5 ($>6,001$ €).

^d“urban” if having more than 10,000 inhabitants. ^eFrequency of drinking alcohol responses ranged from 1 (never); 2 (sometimes a year); 3 (once a month); 4 (sometimes a month); 5 (once a week); 6 (sometimes a week) and 7 (daily).

The most prevalent recreational drugs consumed by the PURD were poppers, cocaine, and cannabis. The average number of different drugs used per participant in the last year was 5.5 ($SD = 3.2$; range: 1–14). Injected and rectal administration routes accounted for 10.4% and 9.6% of the cases, respectively (Table 2).

Table 2. Type and frequency of recreational drugs used and consumption routes.

Drugs	% (N)	$M \pm SD^a$
	100 (135)	5.5 ± 3.2
Poppers	81.5 (110)	2.5 ± 1.5
Cocaine (powder)	72.6 (98)	1.9 ± 1.2
Cannabis	63.0 (85)	2.9 ± 2.1
GHB/GBL	57.8 (78)	1.7 ± 1.3
MDMA (pills)	50.4 (68)	1.5 ± 0.8
MDMA (crystal)	45.9 (62)	1.4 ± 0.7
Ketamine	40.7 (55)	1.4 ± 1.0
Mephedrone	40.7 (55)	1.4 ± 0.9
Speed	37.0 (50)	1.4 ± 0.8
Methamphetamine	36.3 (49)	2.1 ± 1.7
Cocaine (base)	5.9 (8)	2.1 ± 1.6
Spice drugs	5.9 (8)	1.5 ± 0.9
LSD	5.2 (7)	1.0 ± 0.0
Mushrooms	3.0 (4)	1.0 ± 0.0
Other hallucinogenic plants	1.5 (2)	1.0 ± 0.0
2C-B nexus	0.7 (1)	1.0
Routes of consumption	% (N) ^b	
Sniff	81.5 (110)	-
Smoke	74.8 (101)	-
Oral	70.4 (95)	-
Inhaled	58.5 (79)	-
Injection	10.4 (14)	-
Anal	9.6 (13)	-

^aFrequency of consumption ranged from 1 (*occasionally during the last 12 months*); 2 (*once a month*); 3 (*sometimes a month*); 4 (*once a week*); 5 (*sometimes a week*) and 6 (*daily*). ^bScore for each route of consumption was calculated by summing the use of the route in each drug.

Predictors of RDU

The full logistic regression model containing the predictors was statistically significant, $\chi^2 (df = 11, n = 229, PURD = 114, PNURD = 115) = 79.32, p < 0.0001$, indicating that the model distinguished between PURD and PNURD. The model explained the following percentage of variance: $R^2 = 0.29$ (Cox & Snell), 0.390 (Nagelkerke), and 0.25 (Homer & Lemeshow). Based on odds ratio or effect size, MSM compared with HTX, and those who had contracted STIs in the previous year compared with those who had not were around four times more likely

to be PURD. Moreover, current smoking was a positive predictor, whereas age was a negative predictor of being in the PURD group (Table 3). The model correctly classified 73.4% of the cases (Table 4).

Table 3. Logistic regression analysis of variables related to recreational drug use.

Parameter	β	SE β	Wald's χ^2 (<i>df</i>)	<i>p</i>	e ^{β} (odds ratio) [95% CI]
Constant	-1.03	1.35	0.59 (1)	0.355	NA ^a
MSM ^b (vs. HTX ^c)	1.42	0.66	4.68 (1)	0.031	4.14 [1.14, 5.19]
STIs ^d in the previous year (vs. no)	1.39	0.36	14.76 (1)	<0.0001	4.00 [1.97, 8.13]
Current smoker (vs. no)	1.00	0.33	9.50 (1)	0.002	2.74 [1.44, 5.19]
Frequency of alcohol consumption ^e	0.18	0.09	3.59 (1)	0.058	1.19 [0.99, 1.44]
Age	-0.05	0.02	7.65 (1)	0.006	0.94 [0.91, 0.98]
Previous clinical conditions (vs. no)	-0.34	0.39	0.74 (1)	0.390	0.71 [0.33, 1.54]
Income ^f	0.15	0.25	0.36 (1)	0.548	1.16 [0.71, 1.91]
Education level ^g	0.05	0.25	0.04 (1)	0.842	1.05 [0.64, 1.73]
Working (vs. no working)	0.39	0.42	0.85 (1)	0.356	1.48 [0.64, 3.39]
Transmission through sexual intercourse (vs. other routes)	-0.16	0.47	0.12 (1)	0.731	0.85 [0.34, 2.13]
Years since HIV diagnosis	0.00	0.03	0.03 (1)	0.870	1.00 [0.95, 1.06]

Model fit

^aNA: not applicable. ^bMSM: men who have sex with men. ^cHTX: heterosexual. ^dSTIs: sexually transmitted infections. ^eFrequency of alcohol consumption responses ranged from 1 (*never*); 2 (*sometimes a year*); 3 (*once a month*); 4 (*sometimes a month*); 5 (*once a week*); 6 (*sometimes a week*) and 7 (*daily*). ^fMonthly income responses ranged from 1 (*none*); 2 ($\leq 1,000$ €); 3 (1,001-2,000 €); 4 (2,001-6,000 €) and 5 (>6,001 €). ^gLevel of education responses ranged from 1 (*no studies*); 2 (*primary*); 3 (*secondary*) and 4 (*university degree*).

Table 4. Classification table: the observed and predicted frequencies of predictors of drug use estimated by logistic regression.

Observed	Predicted		% Corrected ^c
	PURD ^a	PNURD ^b	
PURD	86	28	75.4
PNURD	33	82	71.3
Overall % correct			73.4

^aPURD: people using recreational drugs. ^bPNURD: people not using recreational drugs. ^cSensitivity = $86/(86 + 28) = 75.4\%$. Specificity = $82/(33 + 82) = 71.3\%$. False positive = $33/(33 + 86) = 27.7\%$. False negative = $28/(28 + 82) = 25.4\%$.

Evolution of immunological status during the follow-up year

The results of the main effects of the linear mixed model for repeated measures did not show a significant difference between the PURD and PNURD in the percentage of CD₄ ($F [1, 209] = 2.63, p = 0.106$). The covariates, number of ART changes and years since HIV diagnosis were marginally related to the participant's percentage of CD₄ ($F (1,209) = 3.01, p = 0.084$ and $F (1,209) = 3.08, p = 0.080$, respectively). Also, there was no within subject effects because there was no significant change in CD₄ cell/mm³ between the first and the last determination during the follow-up year ($F (1, 209) = 0.2, p = 0.138$). Nevertheless, after controlling the effect of the covariates, the interaction between group membership and the change in the percentage of CD₄ cells/mm³ during the follow-up year was marginally significant ($F (1, 209) = 3.56, p = 0.060$) (Figure 3).

Moreover, the results did not show a significant main effect in the percentage of CD₈ cells/mm³ between the PURD and PNURD ($F (1, 188) = 0.26, p = 0.609$). Also, none of the covariates showed significant effects in the CD₈ cells/mm³ of the participants. Likewise, there was no within subject effects because there was no significant change in percentage of CD₈ cells/mm³ during the follow-up year ($F (1, 188) = 2.23, p = 0.137$). Nevertheless, after controlling for the effect of covariates, there was a significant interaction between group membership and the percentage of CD₈ cells/mm³ ($F (1, 188) = 4.52, p = 0.035$). While the percentage of CD₈ cells/mm³ decreased amongst the PNURD, it remained stable in PURD (Figure 4).

Finally, we did not find the main effects between and within subject because there were no significant differences between the PURD and PNURD in the CD₄/CD₈ ratio ($F (1, 188) = 0.45, p = 0.503$), or in the change in ratio during the follow-up year ($F (1, 188) = 0.03, p = 0.954$). Also, none of the covariates showed significant effects in the CD₄/CD₈ ratio of the participants. However, we found a significant interaction between intragroup membership and the CD₄/CD₈ ratio ($F (1, 188) = 3.84, p = 0.050$). While the CD₄/CD₈ ratio increased amongst the PNURD during the follow-up year, it decreased amongst the PURD (Figure 5).

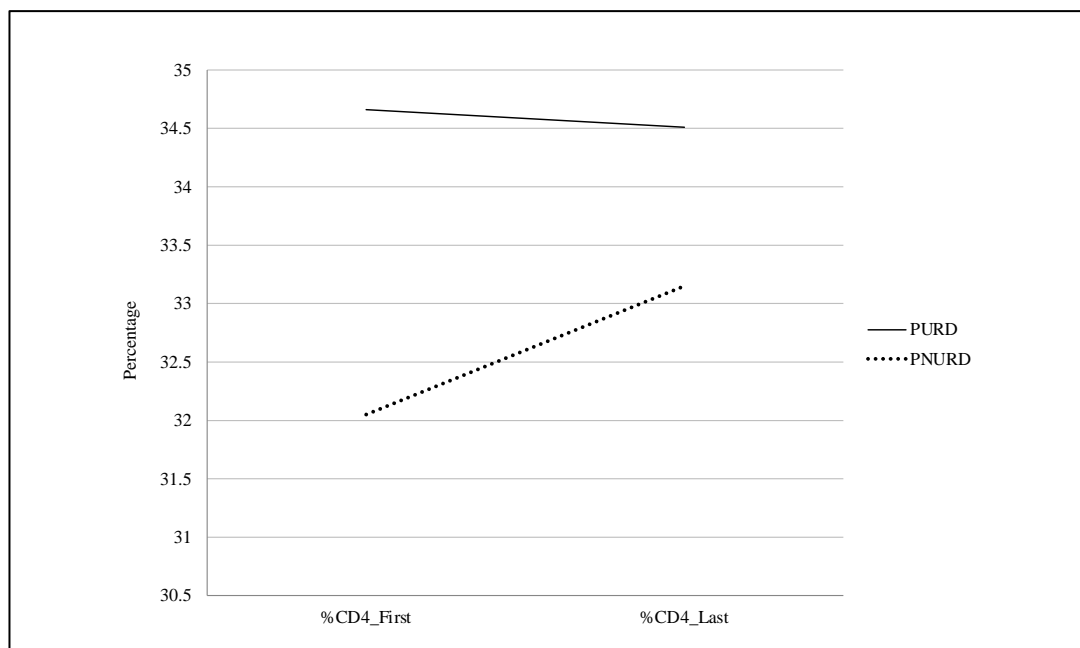


Fig. 3. Evolution of CD4% cells/mm3 in the follow-up year.

Note: The y axis does not start from 0; this is to facilitate visualisation of the graph. PURD: people using recreational drugs. PNURD: people not using recreational drugs.

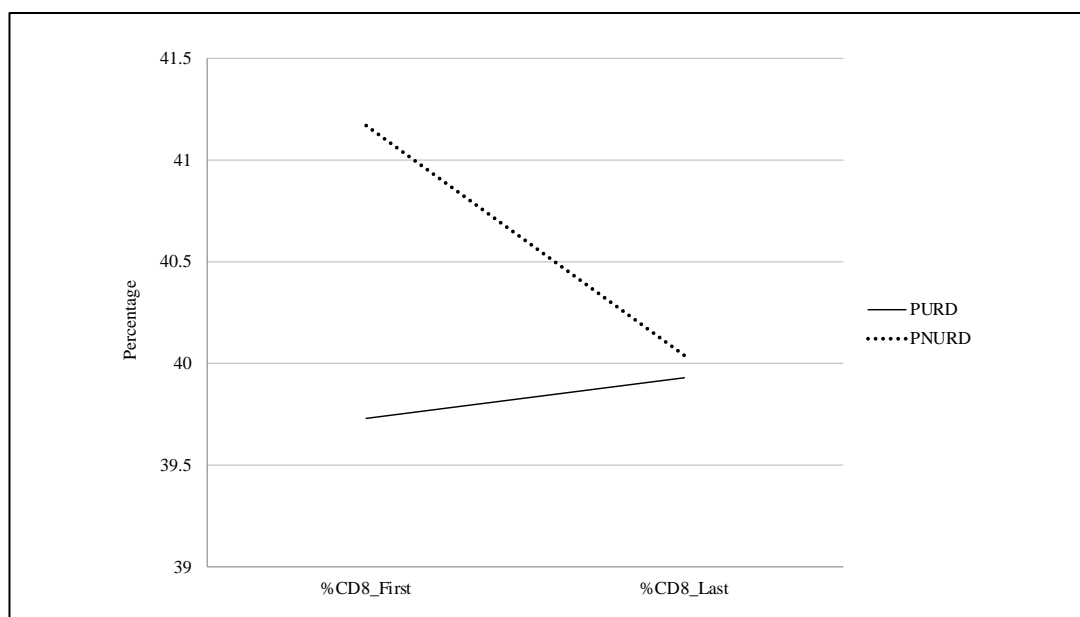


Fig. 4 Evolution of CD8% cells/mm3 in the follow-up year.

Note: The y axis does not start from 0; this is to facilitate visualisation of the graph. PURD: people using recreational drugs. PNURD: people not using recreational drugs.

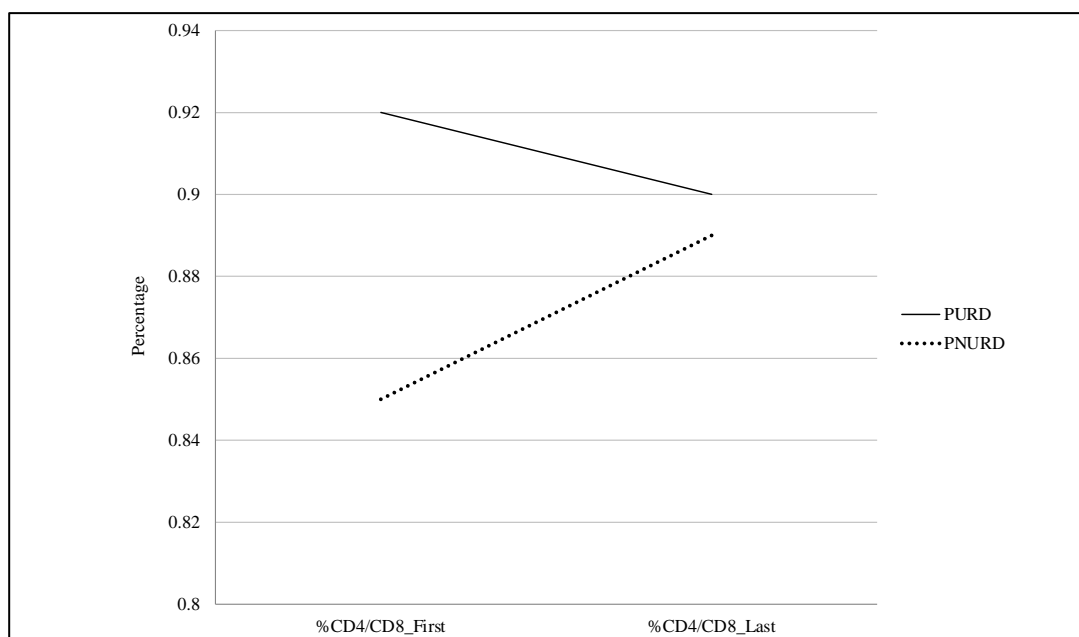


Fig. 5. Evolution of the CD4/CD8 ratio in the follow-up year.

Note: The y axis does not from 0; this is to facilitate visualisation of the graph. PURD: people using recreational drugs. PNURD: people not using recreational drugs.

Table 5. Marginal means, standard errors, and 95% confidence intervals in the dependent variables in PURD and PNURD.

Dependent variable	Group (Factor)	Measure	Statistics		
			<i>M</i>	<i>SE</i>	95% CI
CD ₄ cells/mm ³ (%)	PURD ^a	Baseline	34.66	0.91	32.86, 36.47
	PNURD ^b		32.05	0.86	30.35, 33.76
	PURD	Last	34.51	0.86	32.80, 36.22
	PNURD		33.15	0.82	31.53, 34.77
CD ₈ cells/mm ³ (%)	PURD	Baseline	39.73	1.11	37.54, 41.93
	PNURD		41.17	1.07	39.04, 43.29
	PURD	Last	39.93	1.01	37.93, 41.93
	PNURD		40.04	0.98	38.11, 41.97
CD ₄ /CD ₈ ratio	PURD	Baseline	0.92	0.44	0.84, 1.01
	PNURD		0.85	0.04	0.77, 0.93
	PURD	Last	0.90	0.04	0.82, 0.98
	PNURD		0.89	0.04	0.81, 0.97

^aPURD: people using recreational drugs. ^bPNURD: people not using recreational drugs.

Differences in health outcomes and use of healthcare services and resources

Both the PURD and PNURD maintained undetectable viral loads throughout the follow-up year without group differences. However, there was a higher percentage of PURD than PNURD who had experienced changes in their ART regimen during the follow-up year, mainly because of adverse effects and drug-drug interactions. Moreover, a marginally higher number of PURD than PNURD presented non-AIDS related events.

We observed a higher proportion and number of analytical tests performed amongst the PURD. A higher percentage of PURD visited emergency units and a lower percentage visited specialised care units. In addition, PURD participants presented lower scores in the two measures of ART adherence (i.e., self-report measured through a validated questionnaire and multi-interval adherence calculated through pharmacy refills) than PNURD. Finally, the PURD presented poorer psychological well-being than the PNURD (Table 6).

Table 6. Differences between PURD and PNURD in health-related variables.

HIV health-related variables	PURD ^a (n = 135, 51.3%)	PNURD ^b (n = 128, 48.7%)	p-value (χ^2)
Viral load undetectable in all tests of the follow-up period, % (n)	83.0 (112)	84.4 (108)	0.868 ($\chi^2 = 0.09$)
Non-AIDS related events, % (n)	30.4 (41)	20.3 (26)	0.061 ($\chi^2 = 3.50$)
Opportunistic infection, % (n)	4.4 (6)	6.3 (8)	0.514 ($\chi^2 = 0.42$)
Adverse events, % (n)	14.1 (19)	10.9 (14)	0.443 ($\chi^2 = 0.58$)
Change in ART ^c regimen, % (n)	35.6 (48)	21.9% (28)	0.014 ($\chi^2 = 5.98$)
Resistance tests, % (n)	3 (4)	3.9 (5)	0.674 ($\chi^2 = 0.17$)
Use of healthcare resources			
Diagnostic tests, % (n)	64.4 (87)	64.8 (83)	0.946 ($\chi^2 = 0.00$)
Radiological tests, % (n)	45.9 (62)	55.5 (71)	0.122 ($\chi^2 = 2.39$)
Analytical tests, % (n)	26.7 (36)	12.5 (16)	0.004 ($\chi^2 = 8.31$)
Pathological anatomy tests, % (n)	9.6 (13)	13.3 (17)	0.352 ($\chi^2 = 0.86$)
Surgical procedure tests, % (n)	0.7 (1)	3.9 (5)	0.086 ($\chi^2 = 2.95$)
Exploratory tests, % (n)	0	3.9 (5)	NA ^d
Electromagnetic tests, % (n)	4.4 (6)	7.8 (10)	0.253 ($\chi^2 = 1.30$)
Other tests % (n)	3.7 (5)	6.3 (8)	0.341 ($\chi^2 = 0.90$)
Use of healthcare services			
Primary care visits, % (n)	5.9 (8)	1.6 (2)	0.064 ($\chi^2 = 3.42$)
Specialised care visits, % (n)	83.7 (113)	91.4 (117)	0.059 ($\chi^2 = 3.55$)
Emergency room visits, % (n)	61.8 (42)	38.2 (26)	0.046 ($\chi^2 = 3.99$)
Hospitalisation, % (n)	3.7 (5)	6.3 (8)	0.341 ($\chi^2 = 0.90$)

Table 6 (cont'd). Differences between PURD and PNURD in health-related variables.

HIV health-related variables	PURD ^a (<i>n</i> = 135, 51.3%)	PNURD ^b (<i>n</i> = 128, 48.7%)	<i>p</i> -value (χ^2)
ART adherence			
Multi-interval adherence (pharmacy refill), <i>M</i> ± <i>SD</i>	90.9 ± 14.2	94.5 ± 9.2	0.017 (<i>t</i> = -2.40)
Self-reported adherence (CEAT-HIV), <i>M</i> ± <i>SD</i>	87.8 ± 9.3	90.6 ± 6.7	0.006 (<i>t</i> = -2.74)
Psychological well-being ^c , <i>M</i> ± <i>SD</i>	12.88.1 ± 6.3	10.62 ± 4.3	0.0001 (<i>t</i> = 3.38)

^aPURD: people using recreational drugs. ^bPNURD: people not using recreational drugs. ^cART: antiretroviral treatment. ^dNA: not applicable. ^eThe scores ranged from 0 to 36. Means and standard deviations were calculated using the number of patients with presence (yes) in the variable. All mean differences were also tested through non-parametric tests.

Discussion

To the best of our knowledge, the present study is the first to evaluate the association between RDU and clinical variables of physical and psychological health, as well as variables of health economy, in a PLHIV cohort in Spain.

First, we examined the variables associated with RDU in PLHIV. We found that the strongest associations were: being MSM, having suffered STIs during the previous year, and being a regular smoker. The frequency of consumption of alcoholic beverages and being younger were also associated with RDU, albeit at a lower intensity. These results confirm the findings of other studies, where a higher prevalence of RDU amongst those of a younger age (3,59,60) and a higher incidence of STIs in the HIV population (3,61–63) were found. Legal drugs such as alcohol and tobacco are the most commonly used drugs amongst MSM, according to the European MSM Internet Survey (8). Most studies include alcohol and tobacco when studying the effects of drugs, and show that a high percentage of patients consume recreational drugs and alcohol combined with tobacco (43,64). Therefore, it makes sense to think that alcohol or tobacco use is related to RDU.

Following this, we examined differences in health outcomes as a function of using recreational drugs or not. The linear mixed model results did not find significant differences in the percentage of CD₄, CD₈, or CD₄/CD₈ between the PURD and PNURD. The epidemiological and clinical variables that characterised the PURDs, such as being HIV positive for a shorter time, being younger, or having fewer clinical antecedents (3), might have influenced the lack of difference in the cross-sectional measures between both groups. The results did not show any differences within-subjects because there were no significant changes in the immune parameters during the follow-up year. However, we found significant interaction effects

between the evolution of immune parameters in the follow-up period and group membership. While the PURD group experienced a decrease in the CD₄/CD₈ ratio throughout the follow-up, it increased in the PNURD group. This increase was associated with a decrease in the percentage of CD₈ and an increase in the percentage of CD₄ during the follow-up year in the PNURD group, whereas the PURD group remained stable both in the evolution of CD₄ and CD₈. We found the previous results controlling some covariates which the literature shows could influence immune parameters such as age, time since diagnosis, adherence level, and ART changes (29,31–33). However, our results should be interpreted with caution because other potential variables might influence the results. Furthermore, it has been suggested that being MSM could be associated with a change in the CD₄/CD₈ ratio because bacterial and viral agents responsible for STIs, which are more common among MSM, may increase immune activation and result in a continuous expansion of the CD₈ population (32). The CD₄/CD₈ ratio represents a predictor of age-related diseases and non-HIV-associated events (e.g., ischemic heart disease, stroke, and chronic kidney failure (65) and higher mortality (66)). Moreover, CD₄/CD₈ ratio recently has been shown to be a more sensitive immune prognostic marker of adverse outcomes than the CD₄ cell count which frequently normalises with effective ART (32). Thus, further longitudinal studies that analyse longer follow-up times and more potential covariates than the current research, should deepen the impact of the polyconsumption of recreational drugs on immune parameters.

Additionally, we found that the adherence rate measured by two indirect evaluation methods was lower in the PURD group. Our results are consistent with evidence showing that people who use drugs are more likely to experience adherence problems (9,26,34,35). However, adherence does not seem to be determinant in the changes we found in the immune markers' evolution, in agreement with other studies (33). On the contrary, previous studies found that adherence levels influence the decline of these markers (29,31). However, these studies were conducted prior to current ART therapy which determines the less strict adherence to cut-off points (44). Thus, our sample's adherence level does not appear to have impacted their virological suppression because a small percentage of participants presented detectable viral loads. In this regard, some studies claim that RDU in PLHIV does not negatively impact the viral load (42,43), and argue that the most influential aspect in terms of health impact is not specifically drug use itself, but the degree of dependence on drug use. It should be noted that although a small percentage presented a detectable viral load (about 15% of patients), the impact could be transcendent at the level of HIV transmissibility, especially in the MSM group,

who are involved in more extreme sexual practices (i.e., chemsex). It is to be hoped that, over time, the difference between the groups will be more pronounced and may have a greater impact on patients' viral load. According to published studies, adherence remains at more stable levels for the first 24 months of treatment and decreases by 5% every six months (42). Adherence to ART is paramount to controlling HIV infection, and is associated with positive clinical outcomes (67,68).

The present study also found that the PURD had experienced more ART treatment changes during the follow-up year. Moreover, the linear mixed model results found a marginal association with it and participant's percentage of CD₄. According to published studies, ART changes are a predictor of viral suppression failure (69). The side effects and toxicity associated with treatment and interactions were the main causes of ART changes. Some studies have found a high prevalence of interactions between ART and recreational drugs, in some cases with severe consequences (26). Thus, close attention should be paid to adequately addressing factors associated with ART changes.

Likewise, we found that the PURD had worse psychological health than the PNURD. Anxiety and depression are two of the most prevalent symptoms amongst PLHIV (48,49), and both may be at the root and the result of problematic drug use (70). Drug use is also related to dependence. This is a complex relationship that can cause mental health problems, stigmatisation, and sexual acceptance, amongst others (71).

In our study, a higher proportion of patients visiting emergency units was found amongst the PURDs (1.6 times higher than the PNURD), which did not include patients with severe mental morbidity. According to published studies, this seems to be a determinant of hospital morbidity (51,72,73). We also found a high frequency of emergency visits (175 visits per 100 patients per year), although there were no differences between the PURD and PNURD. This might be explained by the fact that the PNURD had longer medical histories. According to a meta-analysis (53), the combined rate in the studies covered was 151 emergency visits per 100 people per year in the general drug-using population. Our study reflects a high demand for emergency care in the drug consuming PLHIV population. Predictors of risk of hospital emergency services by drug-consuming patients include patients diagnosed with HIV, mental health problems, and polyconsumption (14,51,74–79).

Our study has some limitations. Because it is observational, the relationships may be influenced by confounding variables. Although we use a longitudinal design, our findings are limited by the short follow-up period. Furthermore, because of the retrospective study design, we could not collect relevant data that are potentially related to our findings, such as the frequency and number of drugs consumed throughout the follow-up period. Also, some of the data presented come from a self-reported questionnaire, and there was no way to verify the veracity of the information. It is possible that respondents may have attenuated their answers with regard to drug use, which would have led to information bias. However, our results should be interpreted in light of the extensive research conducted. We carried out various types of triangulation, obtaining different types of data through different methodologies. This will have given our conclusions greater validity.

Conclusions

According to our results, RDU in PLHIV who are in ART treatment has clinical implications for health-related variables, such as immune status, adherence to ART treatment, psychological well-being, and the use of healthcare resources.

The long-term impact of using recreational drugs on PLHIV's health could be more extensive than our results suggest. Patients belonging to the PURD group presented better health status than the PNURD group, who had a higher rate of associated comorbidities. Thus, interventions are needed to reduce the negative impact of drug use on health. These interventions should provide patients with adequate information on the potential risks related to RDU: drug-drug interactions, adverse effects, and the impact on physical and psychological health. Moreover, appropriate ART is necessary for patients who use drugs, so that changes due to interactions and side effects that may produce resistance and therapeutic failure can be avoided. These actions should preferably target MSMs with HIV and young people who have previously experienced STIs.

Abbreviations

AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome; ART: Antiretroviral therapy; HIV: Human immunodeficiency virus; HTX: Heterosexual; MSM: Men who have sex with men; PLHIV: People living with HIV; PWID: People who inject drugs; STIs: Sexually transmitted infections; RDU: Recreational drug use; PURD: People who use recreational drugs; PNURD: People who do not use recreational drugs.

References

1. Rodger AJ, Lodwick R, Schechter M, et al. Mortality in well controlled HIV in the continuous antiretroviral therapy arms of the SMART and ESPRIT trials compared with the general population. *AIDS*. 2013 Mar;27(6):973–9. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32835cae9c> PMID:23698063
2. Fuster-RuizdeApodaca MJ, Castro-Granell V, Laguía A, Jaén Á, Cenoz S, Galindo MJ. Drug use and antiretroviral therapy (ART) interactions: a qualitative study to explore the knowledge, beliefs, adherence, and quality of life of people living with HIV taking ART and illicit drugs. *AIDS Res Ther*. 2020;17(1):24. <https://doi.org/10.1186/s12981-020-00279-y> PMID: 32448214
3. Fuster-RuizdeApodaca M, Castro-Granell V, Garin N, et al. Prevalence and patterns of illicit drug use in people living with HIV in Spain: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2019;14(6):1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211252> PMID:31206550
4. Sánchez Pardo L. Situación actual y evolución de los consumos de drogas ilícitas en España. *Trastor Adict*. 2001;3(2):85–94.
5. Coll J, Fumaz CR. Drogas recreativas y sexo en hombres que tienen sexo con hombres: chemsex. Riesgos, problemas de salud asociados a su consumo, factores emocionales y estrategias de intervención. *Rev Enf Emerg*. 2016;15(2):77–84.
6. Barrio G, Bravo MJ, Brugal MT, et al. Harm reduction interventions for drug injectors or heroin users in Spain: expanding coverage as the storm abates. *Addiction*. 2012 Jun;107(6):1111–22. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03759.x> PMID: 22151686
7. World Health Organisation. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Geneva, Switzerland: WHO; 2014.
8. EMIS Network. EMIS 2010: the European men-who-have-sex-with-men internet survey. Findings from 38 countries. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2013. Available at: <http://www.emis-project.eu>

9. Daskalopoulou M, Rodger A, Phillips AN, et al. Recreational drug use, polydrug use, and sexual behaviour in HIV-diagnosed men who have sex with men in the UK: results from the cross-sectional ASTRA study. *Lancet*. 2014;3018(14):1–10. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(14\)70001-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(14)70001-3) PMID: 26423813
10. González-Baeza A, Dolengevich-Segal H, Pérez-Valero I, et al. Sexualized drug use (chemsex) is associated with high-risk sexual behaviours and sexually transmitted infections in HIV-positive men who have sex with men: data from the U-SEX GESIDA 9416 Study. *AIDS Patient Care STDS*. 2018;32(3):112–8. <https://doi.org/10.1089/apc.2017.0263> PMID: 29620925
11. Garin N, Velasco C, De Pourcq JT, et al. Recreational drug use among individuals living with HIV in Europe: review of the prevalence, comparison with the general population and HIV guidelines recommendations. *Front Microbiol*. 2015;6:690. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00690> PMID: 26236288
12. Hickson F, Bonell C, Weatherburn P, Reid D. Illicit drug use among men who have sex with men in England and Wales. *Addict Res Theory*. 2010;18(1):14–22. <https://doi.org/10.3109/16066350902770433>
13. Grov C, Kelly BC, Parsons JT. Polydrug use among club-going young adults recruited through time-space sampling. *Subst Use Misuse*. 2009;44(6):848–64. <https://doi.org/10.1080/10826080802484702> PMID: 19444726
14. Palepu A, Tyndall MW, Leon H, et al. Hospital utilization and costs in a cohort of injection drug users. *CMAJ*. 2001;165(4):415–20. PMID: 11531049
15. Kendall CE, Boucher LM, Mark AE, et al. A cohort study examining emergency department visits and hospital admissions among people who use drugs in Ottawa, Canada. *Harm Reduct J*. 2017 May 12;14(1):16. doi: 10.1186/s12954-017-0143-4. Erratum in: *Harm Reduct J*. 2017 Jul 3;14 (1):42. PMID: 28494791
16. Takahashi TA, Merrill JO, Boyko EJ, Bradley KA. Type and location of injection drug use-related soft tissue infections predict hospitalisation. *J Urban Health*. 2003;80(1):127–36. <https://doi.org/10.1093/jurban/jtg127> PMID: 12612102

17. Butler AJ, Rehm J, Fischer B. Health outcomes associated with crack-cocaine use: systematic review and meta-analyses. *Drug Alcohol Depend.* 2017;180:401–16. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.08.036> PMID: 28982092
18. Folch C, Esteve A, Zaragoza K, Muñoz R, Casabona J. Correlates of intensive alcohol and drug use in men who have sex with men in Catalonia, Spain. *Eur J Public Health.* 2010;20(2):139–45. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckp091> PMID: 1956424
19. Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les infeccions de Transmissió Sexual i SIDA de Catalunya (CEEISCAT). *Vigilància epidemiològica de les infeccions de transmissió sexual a Catalunya, 2019.*
20. Pufall EL, Kall M, Shahmanesh M, et al. Sexualized drug use ('chemsex') and high-risk sexual behaviours in HIV-positive men who have sex with men. *HIV Med.* 2018;19(4):261–70. <https://doi.org/10.1111/hiv.12574> PMID: 29368440
21. Buchacz K, McFarland W, Kellogg TA, et al. Amphetamine use is associated with increased HIV incidence among men who have sex with men in San Francisco. *AIDS.* 2005;19(13):1423–4. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000180794.27896.fb> PMID: 16103774
22. Mansergh G, Purcell DW, Stall R, et al. CDC consultation on methamphetamine use and sexual risk behaviour for HIV/STD infection: summary and suggestions. *Public Health Rep.* 2006;121(2):127–32. <https://doi.org/10.1177/003335490612100205> PMID: 16528944
23. Carey JW, Mejia R, Bingham T, et al. Drug use, high-risk sex behaviours, and increased risk for recent HIV infection among men who have sex with men in Chicago and Los Angeles. *AIDS Behav.* 2009;13(6):1084–96. <https://doi.org/10.1007/s10461-008-9403-3> PMID: 18498049
24. Schwarcz S, Scheer S, McFarland W, et al. Prevalence of HIV infection and predictors of high-transmission sexual risk behaviours among men who have sex with men. *Am J Public Health.* 2007;97(6):1067–75. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2005.072249> PMID: 17463384

25. Li J, McDaid LM. Alcohol and drug use during unprotected anal intercourse among gay and bisexual men in Scotland: what are the implications for HIV prevention? *Sex Transm Infect.* 2014;90(2):125–32. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2013-051195> PMID: 24345556
26. Garin N, Zurita B, Velasco C, Feliu A, Gutierrez M, Mangués MA. Prevalence and clinical impact of recreational drug consumption in people living with HIV on treatment: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2017;7(1):e014105. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014105> PMID: 28100565
27. Chao C, Jacobson LP, Tashkin D, et al. Recreational drug use and T lymphocyte subpopulations in HIV-uninfected and HIV-infected men. *Drug Alcohol Depend.* 2008;94(1-3):165-171. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2007.11.010> PMID: 18180115
28. Mor, Z, Turner, D, Livnat, Y, et al. Recreational drug and excessive alcohol use among HIV-infected men who have sex with men in Central Israel. *BMC Public Health* 19, 1360 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7747-4>
29. Lucas GM, Cheever LW, Chaisson RE, Moore RD. Detrimental effects of continued illicit drug use on the treatment of HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001 Jul 1;27(3):251-9. <https://doi.org/10.1097/00126334-200107010-00006>. PMID: 11464144.
30. Lucas GM, Gebo KA, Chaisson RE, Moore RD. Longitudinal assessment of the effects of drug and alcohol abuse on HIV-1 treatment outcomes in an urban clinic. *AIDS.* 2002 Mar 29;16(5):767-74. <https://doi.org/10.1097/00002030-200203290-00012>. PMID: 11964533.
31. Cofrancesco J Jr., Scherzer R, Tien PC, et al. Illicit drug use and HIV treatment outcomes in a US cohort. *AIDS.* 2008 Jan 30;22(3):357-65. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3282f3cc21>. PMID: 18195562

32. Serrano-Villar S, Martínez-Sanz J, Ron R, et al. Effects of first-line antiretroviral therapy on the CD₄/CD₈ ratio and CD₈ cell counts in CoRIS: a prospective multicentre cohort study. *Lancet HIV*. 2020;7(8):e565–73. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30202-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30202-2)
33. Montarroyos UR, Miranda-Filho DB, César CC, et al. Factors related to changes in CD₄+ T-cell counts over time in patients living with HIV/AIDS: a multilevel analysis. *PLoS One*. 2014 Feb 5;9(2):e84276. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084276>. PMID: 24505247
34. Moore DJ, Blackstone K, Woods SP, et al. Methamphetamine use and neuropsychiatric factors are associated with antiretroviral non-adherence. *AIDS Care*. 2012;24(12):1504–13. <https://doi.org/10.1080/09540121.2012.672718> PMID: 22530794
35. Parsons JT, Kowalczyk WJ, Botsko M, Tomassilli J, Golub SA. Aggregate versus day level association between methamphetamine use and HIV medication non-adherence among gay and bisexual men. *AIDS Behav*. 2013;17(4):1478–87. <https://doi.org/10.1007/s10461-013-0463-7> PMID: 23553345
36. Halkitis P, Palamar J, Mukherjee P. Analysis of HIV medication adherence in relation to person and treatment characteristics using hierarchical linear modelling. *AIDS Patient Care STDS*. 2008;22(4):323–35. <https://doi.org/10.1089/apc.2007.0122> PMID: 18290734
37. Peretti-Watel P, Spire B, Lert F, Obadia Y, VESPA Group. Drug use patterns and adherence to treatment among HIV-positive patients: evidence from a large sample of French outpatients (ANRS-EN12-VESPA 2003) Patrick. *Drug Alcohol Depend*. 2006;82 Suppl.1:S71–9. [https://doi.org/10.1016/s0376-8716\(06\)80012-8](https://doi.org/10.1016/s0376-8716(06)80012-8) PMID: 16769450
38. Kalichman SC, Rompa D. HIV treatment adherence and unprotected sex practices in people receiving antiretroviral therapy. *Sex Transm Infect*. 2003;79(1):59–61. <https://doi.org/10.1136/sti.79.1.59> PMID: 12576617

39. Catz SL, Kelly JA, Bogart LM, Benotsch EG, McAuliffe TL. Patterns, correlates, and barriers to medication adherence among persons prescribed new treatments for HIV disease. *Health Psychol.* 2000;19(2):124–33. PMID: 10762096
40. Mohammed H, Kieltyka L, Richardson-Alston G, et al. Adherence to HAART among HIV-infected persons in rural Louisiana. *AIDS Patient Care STDS.* 2004;18(5):289–96. <https://doi.org/10.1089/108729104323076025> PMID: 15186712
41. Martini M, Recchia E, Nasta P, et al. Illicit drug use: can it predict adherence to antiretroviral therapy? *Eur J Epidemiol.* 2004;19(6):585–7. <https://doi.org/10.1023/b:ejep.0000032353.03967.ef> PMID: 15330132
42. Malta M, Magnanini MMF, Strathdee SA, Bastos FI. Adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected drug users: a meta-analysis. *AIDS Behav.* 2010;14(4):731–47. <https://doi.org/10.1007/s10461-008-9489-7> PMID: 19020970
43. Ustinov A, Suvorova A, Belyakov A, et al. Psychiatric distress, drug use, and HIV viral load suppression in Russia. *AIDS Behav.* 2016;20(8):1603–8. <https://doi.org/10.1007/s10461-016-1297-x> PMID: 26809193
44. Bezabhe WM, Chalmers L, Bereznicki LR, Peterson GM. Adherence to antiretroviral therapy and virologic failure. *Bezas WM, Chalmers L, Bereznicki LR, Peterson GM. Adherence to Antiretroviral Therapy and Virologic Failure: A Meta-Analysis. Medicine (Baltimore).* 2016 apr;95(15):e3361. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003361> PMID: 27082595
45. Mohd Salleh NA, Richardson L, Kerr T, et al. A Longitudinal Analysis of Daily Pill Burden and Likelihood of Optimal Adherence to Antiretroviral Therapy Among People Living With HIV Who Use Drugs. *J Addict Med.* 2018;12(4):308–314. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000403> PMID: 29521670
46. National Institute on Drug Abuse (NIDA). Common comorbidities with substance use disorders, 2018. Available at: <https://www.drugabuse.gov>.

47. Fletcher JB, Reback CJ. Depression mediates and moderates effects of methamphetamine use on sexual risk taking among treatment-seeking gay and bisexual men. *Health Psychol.* 2015;34(8):865–9. <https://doi.org/10.1037/hea0000207> PMID: 25581704
48. Gordon, A, Holmwood, C. Drug and Alcohol Services South Australia et al. Primary Mental Health Care Australian Resource Centre, 2009. Comorbidity of mental disorders and substance use: a brief guide for the primary care clinician. Adelaide: Drug and Alcohol Services South Australia.
49. Pool E, Winston A, Bagkeris E, et al. High-risk behaviours, and their associations with mental health, adherence to antiretroviral therapy and HIV parameters, in HIV-positive men who have sex with men. *HIV Med.* 2019;20(2):131–6. <https://doi.org/10.1111/hiv.12690> PMID: 30548745
50. Fendrich M, Avci O, Johnson TP, Mackesy-Amiti ME. Depression, substance use and HIV risk in a probability sample of men who have sex with men. *Addict Behav.* 2013;38(3):1715–8. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2012.09.005> PMID: 23254224
51. Graham K, Cheng J, Bernardis S, Wells S, Rehm J, Kurdyak P. How much do mental health and substance use/addiction affect use of general medical services? Extent of use, reason for use, and associated costs. *Can J Psychiatry.* 2017;62(1):48–56. <https://doi.org/10.1177/0706743716664884> PMID: 27543084
52. Choi SKY, Boyle E, Cairney J, et al. Impact of depression and recreational drug use on emergency department encounters and hospital admissions among people living with HIV in Ontario: A secondary analysis using the OHTN cohort study. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195185. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195185> PMID: 29630615
53. Lewer D, Freer J, King E, et al. Frequency of healthcare utilisation by adults who use illicit drugs: a systematic review and meta-analysis. *Addiction.* 2020;115(6):1011–23. <https://doi.org/10.1111/add.14892> PMID: 31705770

54. HIV/AIDS Treatment Adherence, Health Outcomes and Cost Study Group. The HIV/AIDS treatment adherence, health outcomes and cost study: conceptual foundations and overview. *AIDS Care*. 2004;16 Suppl 1:S6-S21. <https://doi.org/10.1080/09540120412331315312> PMID: 15739266
55. Langebeek N, Gisolf EH, Reiss P, et al. Predictors and correlates of adherence to combination antiretroviral therapy (ART) for chronic HIV infection: a meta-analysis. *BMC Med*. 2014;12:142. <https://doi.org/10.1186/PREACCEPT-1453408941291432> PMID: 25145556
56. Remor E. Systematic review of the psychometric properties of the questionnaire to evaluate the adherence to HIV therapy (CEAT-VIH). *Patient*. 2013;6(2):61–73. <https://doi.org/10.1007/s40271-013-0009-0> PMID: 23558754
57. Goldberg DP, Hillier VF. A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychol Med*. 1979;9(1):139–45. <https://doi.org/10.1017/s0033291700021644> PMID: 424481
58. Muñoz-moreno JA, Fuster-RuizdeApodaca MJ, Fumaz CR, Molero F. Quejas cognitivas en personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en España: prevalencia y variables relacionadas. *Med Clin (Barc.)*. 2014;142(10):438-44. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.02.037> PMID: 23756116
59. Grabovac I, Meilinger M, Schalk H, Leichsenring B, Dorner TE. Prevalence and associations of illicit drug and polydrug use in people living with HIV in Vienna. *Sci Rep*. 2018;8(1):8046. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26413-5> PMID: 29795303
60. Stevens O, Moncrieff M, Gafos M. Chemsex-related drug use and its association with health outcomes in men who have sex with men: a cross-sectional analysis of Antidote clinic service data. *Sex Transm Infect*. 2020;96(2):124-130. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2019-054040> PMID: 31171592

61. Dirección General de Salud Pública Calidad e Innovación. Vigilancia Epidemiológica del VIH y SIDA en España, actualización 30 de junio de 2017. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. 2016. Available at: https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH_SIDA_2017_NOV2017.pdf
62. Mor Z, Turner D, Livnat Y, Levy I. Recreational drug and excessive alcohol use among HIV-infected men who have sex with men in Central Israel. *BMC Public Health*. 2019;19(1):1360. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7747-4> PMID: 31651293
63. Hunter LJ, Dargan PI, Benzie A, White JA, Wood DM. Recreational drug use in men who have sex with men (MSM) attending UK sexual health services is significantly higher than in non-MSM. *Postgrad Med J*. 2014;90(1061):133-138. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2012-131428> PMID: 24390619
64. Nolan S, Walley AY, Herren TC, et al. HIV-infected individuals who use alcohol and other drugs, and virologic suppression. *AIDS Care*. 2017;29(9):1129-1136. <https://doi.org/10.1080/09540121.2017.1327646> PMID: 28513200
65. Falp JB, Paniccia Cuoco F, Blancas Altabella D, et al. I/H-1.- Relación cociente CD₄/CD₈ y tratamiento antirretroviral. *Rev Clin Esp*. 2014;214 (Espec Congr):1
66. Serrano-Villar S, Deeks SG. CD₄/CD₈ ratio: an emerging biomarker for HIV. *Lancet HIV*. 2015;2(3):e76–7. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(15\)00018-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00018-1) PMID: 26424546
67. Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS*. 2001;15(9):1181–3. <https://doi.org/10.1097/00002030-200106150-00015> PMID: 11416722
68. Simoni JM, Frick PA, Pantalone DW, Turner BJ. Antiretroviral adherence interventions: a review of current literature and ongoing studies. *Top HIV Med*. 2003;11(6):185–98. PMID: 14724327
69. Robbins GK, Johnson KL, Chang Y, et al. Predicting virologic failure in an HIV clinic. *Clin Infect Dis*. 2010;50(5):779–86. <https://doi.org/10.1086/650537> PMID: 20121574

70. Lee JS, Bainter SA, Carrico AW, et al. Connecting the dots: a comparison of network analysis and exploratory factor analysis to examine psychosocial syndemic indicators among HIV-negative sexual minority men. *J Behav Med.* 2020; 43(6):1026-1040. <https://doi.org/10.1007/s10865-020-00148-z> PMID: 32361793
71. Torrens M, Mestre-Pinto J-I, Domingo-Salvany A. Comorbidity of Substance Use and Mental Disorders in Europe. Lisbon: EMCDDA;2015.
72. Turner BJ, Laine C, Yang CP, Hauck WW. Effects of long-term, medically supervised, drug-free treatment and methadone maintenance treatment on drug users' emergency department use and hospitalization. *Clin Infect Dis.* 2003;37(s5):S457–63. <https://doi.org/10.1086/377558> PMID: 14648464
73. Knowlton AR, Hoover DR, Chung SE, Celentano DD, Vlahov D, Latkin CA. Access to medical care and service utilisation among injection drug users with HIV/AIDS. *Drug Alcohol Depend.* 2001;64(1):55–62. [https://doi.org/10.1016/s0376-8716\(00\)00228-3](https://doi.org/10.1016/s0376-8716(00)00228-3) PMID: 11470341
74. Tran BX, Phan HT, Nguyen LH, et al. Economic vulnerability of methadone maintenance patients: Implications for policies on co-payment services. *Int J Drug Policy.* 2016;31:131–7. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2016.01.017> PMID: 26922633
75. Lloyd-Smith E, Wood E, Zhang R, Tyndall MW, Montaner JS, Kerr T. Risk factors for developing a cutaneous injection-related infection among injection drug users: a cohort study. *BMC Public Health.* 2008;8:405 <https://doi.org/10.1186/1471-2458-8-405> PMID: 19068133
76. Schoenbaum EE, Lo Y, Floris-Moore M. Predictors of hospitalization for HIV-positive women and men drug users, 1996-2000. *Public Health Rep.* 2002;117(Suppl 1):S60-S66 PMID: 12435828
77. Laine C, Hauck WW, Gourevitch MN, Rothman J, Cohen A, Turner BJ. Regular outpatient medical and drug abuse care and subsequent hospitalisation of persons who use illicit drugs. *JAMA.* 2001;285(18):2355–62. <https://doi.org/10.1001/jama.285.18.2355> PMID: 11343483

78. Kelly E, McKetine R, McLaren J. Health service utilisation among regular methamphetamine users. NDARC Technical Report, 2005. Sydney: National Drug and Alcohol Research Centre.

79. Floris-Moore M, Lo Y, Klein RS, et al. Gender and hospitalization patterns among HIV-infected drug users before and after the availability of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;34(3):331–7. <https://doi.org/10.1097/00126334-200311010-00012> PMID: 14600580.

Anexo 2:
Guion de las entrevistas
individuales del estudio 1

Presentación del entrevistador y de los objetivos de la entrevista. Entrega de hoja de información y firma del consentimiento informado. Pedir permiso para grabación en audio y recordar confidencialidad de la entrevista. Recalcar que las preguntas de la entrevista en ningún caso tienen la intención de valorar, cuestionar o enjuiciar el comportamiento, sólo buscan conocer cómo es su experiencia. Antes de comenzar la entrevista o al finalizar se recogerán los datos demográficos del “Formulario de datos demográficos y clínicos”. Recoger al principio puede hacer que se genere desconfianza. Si tenéis confianza con la persona hacedlo cuando valoréis y si no la tenéis entonces mejor al final.

Preguntas y temas a explorar en la entrevista:

A. Datos sanitarios y uso de medicamentos

1. Diagnóstico del VIH
 - a. ¿Cuándo te dieron el diagnóstico del VIH?
 - b. ¿Cómo te sentiste cuando te dieron el diagnóstico del VIH?
 - c. ¿Cómo viviste tener el VIH el primer año después del diagnóstico?
 - d. ¿Cómo llevas en la actualidad tener el VIH?
2. ¿Cuánto tiempo llevas tomando tratamiento antirretroviral?
3. ¿Cómo llevas el hecho de tener que tomar siempre tratamiento antirretroviral?
4. ¿Qué fármacos para el VIH estás tomando?
 - a. ¿Podrías decirme que pauta de dosis tomas? (*una vez al día, dos veces al día...*).
 - b. ¿Cómo se llegó a definir esta pauta? (*Indagar si fue el médico, si el paciente sugirió o si fue un acuerdo entre ambos*).
5. ¿Tienes algún efecto secundario de la medicación antirretroviral que tomas?
 - a. *En caso afirmativo*: ¿cuáles tienes? ¿qué piensas de por qué te ocurre esto?
6. ¿Tomas algún medicamento además de la medicación antirretroviral? En caso afirmativo: ¿qué medicamentos tomas?
 - a. *Después de que conteste a esta pregunta y si no lo ha nombrado, explorar el uso de medicamentos para la disfunción eréctil (Viagra, Cialis, Levitra o genéricos de estos medicamentos), psicofármacos como ansiolíticos o antidepresivos, esteroides (testosterona), etc...*: ¿Has tomado o tomas fármacos para disfunción eréctil (tipo Viagra o Cialis) sin receta médica?, ¿Has utilizado esteroides o anabolizantes sin receta médica?
7. ¿Para qué te tomas esos medicamentos que has nombrado?

8. ¿Con qué frecuencia los tomas?
9. Esa medicación que has nombrado, ¿quién te la ha recetado? (*indagar si ha sido por prescripción facultativa: médico u otro profesional sanitario o auto-prescrito*).
 - a. *Si menciona que nadie se la ha recetado*: ¿Cómo decidiste a tomar esos medicamentos por tu propia cuenta? ¿cómo los consigues?

B. Sobre el consumo de drogas

10. ¿Me podrías hablar de las drogas que tomas?
 - a. ¿Qué drogas tomas en la actualidad?
 - b. En el pasado, ¿has tomado algún otro tipo de drogas? ¿Cuáles?
11. Esas drogas que tomas, ¿por qué vía las consumes? (explorar si inhaladas, fumadas, inyectadas...)

En caso de que nombre varias drogas: Esas drogas que has nombrado, ¿cómo las consumes? ¿Las tomas todas juntas o en diversas situaciones? (*explorar el policonsumo, es decir, cuantas y qué drogas las toma juntas: ver si toma varias drogas al mismo tiempo, si las toma en diferentes momentos pero en una sola salida (noche, sesión), o toma una sola droga en una salida o sesión y otras en otra salida o sesión*) ¿qué te ha llevado a probar diversas drogas?

12. ¿En qué situaciones sueles consumir esas drogas?
13. ¿Qué te motiva a consumir drogas?
14. ¿Dónde sueles consumirlas?
15. ¿Con quién las consumes?
16. ¿Con qué frecuencia las consumes?
17. ¿Tomabas drogas antes de recibir el diagnóstico de VIH?
 - a. *En caso de que diga que sí*: ¿Relacionas de alguna manera el consumo con el hecho de que te hayas infectado? En caso de que diga que sí: ¿de qué manera?
 - b. *En caso de que diga que sí*: ¿Ha cambiado el diagnóstico la frecuencia con la que consumes drogas?
 - c. *En caso de que diga que las toma después del diagnóstico*: ¿Qué te ha llevado a tomar drogas desde que te dieron el diagnóstico? ¿en qué piensas que ha influido el VIH en que tomes drogas?

18. ¿Qué piensas de tu consumo de drogas?, ¿es algo que te preocupa?
- En caso de que diga que sí:* ¿Qué te preocupa? Si dice que está “enganchado” (u otro término): ¿Cuál dirías que es tu nivel de enganche?
 - ¿Cómo te gustaría que fuera tu relación con las drogas?
 - ¿Alguna vez has buscado ayuda profesional para dejar de tomar drogas o disminuir el consumo? *En caso afirmativo:* ¿qué tratamiento recibiste? ¿cuál fue el resultado?

C. Sobre el conocimiento y las creencias acerca de las interacciones

19. ¿Podrías decirme a qué hace referencia el concepto de “interacciones de tratamiento”? (*en caso de que no lo sepa darle una definición para que lo entienda. Ejemplo: “Una interacción ocurre cuando al tomar tu medicación antirretroviral con otra medicación, planta o droga se altera la eficacia del medicamento (o de alguna de las otras sustancias) o también cuando existe riesgo de que te produzcan un daño en tu salud al tomarlas juntas”*)
20. ¿Conoces las interacciones que tiene el tratamiento antirretroviral con las distintas clases de drogas? *En caso afirmativo:* ¿Podrías decirme qué sabes de dichas interacciones?
- En caso de que tenga información:* ¿De dónde obtienes la información que tienes sobre las interacciones entre el tratamiento antirretroviral y las drogas y otros medicamentos?
21. ¿Qué tal es la relación que tienes con tu médico que te lleva el control del VIH? ¿Podrías describirme como es vuestra relación?
22. ¿Y qué tal es la relación con el resto de profesionales sanitarios que te atienden?
23. ¿Le has comentado a tu médico que consumes drogas?
- En caso negativo,* ¿Cuáles son los motivos por los que prefieres no comentarlo con él o ella?
 - En caso afirmativo:* ¿Cuál ha sido su reacción? ¿Qué te ha dicho al respecto?
24. ¿Hay algún otro tipo de profesional sanitario o social (ej. enfermera/o, farmacéutico/a, psicólogo/a, ONG, etc) con quien comentas que usas drogas?
- En caso afirmativo:* ¿con quién lo has comentado? ¿qué te han dicho o comentado?
25. Explorar creencias del entrevistado sobre las interacciones drogas-TAR:
- ¿Qué crees que puede pasar si se toman juntas las drogas y los medicamentos del VIH?
 - Y, por el contrario, ¿qué crees que puede pasar si no se toma la medicación correctamente cuando se toman drogas?
26. ¿Qué consecuencias piensas que pueden tener las interacciones de las drogas y los medicamentos para el VIH en la salud de las personas con VIH?

27. En tu caso particular, ¿qué consecuencias piensas que pueden tener las posibles interacciones de las drogas y los medicamentos que tomas?

En caso de que en las preguntas anteriores responda que hay peligro para la salud: ¿Qué sentimientos te provoca pensar en la posibilidad de que tu salud pueda verse dañada?

D. Sobre las conductas que adoptan para paliar interacciones y el impacto en su adherencia

28. ¿Qué tal es tu adherencia al tratamiento antirretroviral?, es decir, ¿te tomas la medicación tal y como la tienes pautada?

a. *En caso de que diga que no toma la medicación correctamente o que se salta dosis: ¿En qué situaciones no te tomas la medicación? ¿Cuáles son los motivos para no tomártela correctamente?*

29. ¿En qué medida influye el hecho de que tomes drogas en tu adherencia al tratamiento?

a. *En caso de que diga que no se toma la medicación cuando toma drogas:*

i. ¿te dejas de tomar toda la medicación o solo algunos fármacos?

ii. ¿Cuáles son los motivos por los que no te tomas la medicación cuando tomas drogas?

iii. ¿Realizas algún cambio de horarios o de dosis de tus antirretrovirales cuando tomas drogas? *En caso afirmativo: ¿qué tipo de cambios o ajustes haces? ¿cómo determinaste esto? ¿en qué te basaste?*

30. ¿Haces algo para evitar o paliar las posibles interacciones entre el tratamiento y las drogas cuando las tomas? *Si es sí: ¿qué haces?*

31. ¿Tienes en cuenta las interacciones en la elección de las drogas que te tomas?

a. *En caso afirmativo: ¿de qué forma las tienes en cuenta?, es decir, ¿qué elecciones haces y en función de qué?*

E. Sobre el apoyo y la norma social

32. ¿Existen personas en tu entorno que sepan que usas drogas?

a. *En caso afirmativo: ¿qué personas lo saben? ¿qué opinan sobre ello? (explorar si hay presión de personas de referencia para que cambie la conducta)*

33. ¿Tienes amigos/as o conocidos/as que tengan el VIH y estén en tratamiento y también tomen drogas? *En caso afirmativo:*
- a. ¿Sabes si ellos piensan en las interacciones del tratamiento y las drogas? *Si es sí:* ¿qué opinan?
 - b. ¿Sabes qué suelen hacer ellos respecto a la toma de tratamiento antirretroviral y drogas? ¿sabes si hacen alguna modificación en la toma de su tratamiento antirretroviral? *En caso afirmativo:* ¿qué modificaciones hacen?

F. Sobre el impacto del uso de drogas en la salud, calidad de vida y en el sistema sanitario

34. ¿Qué tal es tu salud actualmente?
35. En general, ¿cómo suele ser tu estado de ánimo?
- a. *Si menciona triste/solo o algún otro problema de salud mental:*
 - i. ¿qué haces para tratar de no sentirte así?
 - ii. ¿cuántas veces te has sentido así o te ha pasado esto?
 - iii. ¿has buscado ayuda profesional? *Si es NO:* ¿qué te ha impedido hacerlo?
36. ¿Ha habido consecuencias negativas para tu salud desde que tomas drogas?
- a. *En caso afirmativo:* ¿Cuáles han sido esas consecuencias? ¿qué te ha pasado?
 - b. *En caso de que haya dicho que tenía efectos adversos:* ¿Piensas que las drogas que tomas pueden potenciar los efectos adversos que has dicho que tenías? *En caso afirmativo:* ¿qué te lleva a pensarlo?
37. ¿De qué manera te preocupa la posibilidad de transmitir el VIH a otras personas o que tu adquieras alguna infección de transmisión sexual?
- a. En caso de que exprese preocupación: ¿Qué te preocupa? ¿Qué tipo de medidas de prevención tomas (si es que tomas alguna)?
38. ¿Has tenido alguna infección de transmisión sexual?
- a. *En caso afirmativo:*
 - i. ¿Cuál o cuáles?
 - ii. ¿Cuándo las has tenido?
 - iii. ¿cómo te sentiste cuando te enteraste que tenías una infección de transmisión sexual?

39. ¿De qué manera los problemas de salud que has tenido han modificado tu seguimiento médico habitual? *Explorar las siguientes cuestiones:*
- a. ¿Has tenido que ir a médico más frecuentemente de lo habitual a consecuencia de dichos problemas de salud? ¿Con cuanta frecuencia has tenido que ir?
 - b. ¿Has tenido que ingresar en el hospital o acudir a urgencias a consecuencia de dichos problemas de salud?
 - i. *En caso afirmativo:* ¿me podrías contar que ha pasado? ¿Podrías decirme cuantas veces aproximadamente has tenido que ir a urgencias o al hospital en el último año?
40. En general, ¿cómo valoras tu calidad de vida (*mencionar indicadores si no lo entiende: salud general, ingresos económicos, relaciones sociales, tiempo para ocio, etc.*)?
- a. ¿estás satisfecho con tu vida? Si es no: ¿en qué aspectos no estás satisfecho?
41. ¿Hay algún otro ámbito de tu vida, más allá de la salud, en que el hecho de tomar drogas haya tenido un impacto negativo?
- ii. *Si es sí:* ¿cuál? ¿de qué manera ha impactado?

Estas son las preguntas que te quería hacer y te agradezco mucho tu sinceridad y tus respuestas porque esto ayudará a mejorar la calidad de vida de las personas con VIH. Antes de terminar ¿te gustaría comentar alguna cosa que consideres importante y de la que no hayamos hablado?

Anexo 3:
**Cuestionario de recogida de las
variables de los estudios 2, 3 y 4**

Introducción



La Sociedad Española Interdisciplinaria del Sida junto con ViiV Healthcare están llevando a cabo una investigación dirigida a conocer algunas cuestiones importantes relacionadas con la salud de las personas con VIH. El cuestionario que se te pide rellenar contiene preguntas relacionadas con tu salud y tu calidad de vida. Asimismo contiene preguntas dirigidas a saber los medicamentos u otras sustancias que puedas estar tomando. Conocer estas cuestiones tiene muchos beneficios dado que se puede estudiar la forma en que el consumo sea más seguro y se mejore la salud y la calidad de vida de las personas con VIH. Las preguntas no tienen respuestas correctas o incorrectas. Lo importante es tu opinión.

El cuestionario es completamente anónimo y una vez que lo rellenes nadie podrá relacionar las respuestas que has dado contigo. Podrás comprobar que una vez que lo finalices no se puede volver hacia atrás, y por tanto no se pueden ver tus respuestas (los datos llegan anónimos a una base de datos). Así pues te pedimos que seas sincero/a dado que tu participación y opinión pueden ayudar a aumentar el conocimiento y eso permitirá que se beneficien las personas con VIH.

Relllenar el cuestionario puede llevarte aproximadamente 20-30 minutos. Al finalizar la cumplimentación del cuestionario se te entregarán 15 euros como compensación al tiempo que has dedicado.

Introducción (cont.)

Al finalizar la cumplimentación y tras comprobar que todas las preguntas han sido contestadas se te entregarán 15 euros como compensación por el tiempo que has dedicado. Asegúrate por favor de que has rellenado todas las

preguntas. Señala en la casilla de más abajo si aceptas o no la compensación económica. En caso de que no la aceptes, SEISIDA dedicará el dinero a los proyectos que ejecuta para cumplir su misión.

Sí, acepto la compensación de 15 euros

No acepto, prefiero donar la compensación económica a SEISIDA

Muchas gracias por tu colaboración.

Introducción (cont.)

Por favor, indica si deseas participar en el estudio:

SÍ - estoy de acuerdo en participar en el estudio

NO - no estoy de acuerdo en participar en el estudio

Datos de salud

¿En qué año recibiste el diagnóstico del VIH?:

Año (por favor, especifica):

No lo recuerdo

¿Conoces cuál fue tu vía de transmisión?:

Por relación sexual con pareja ocasional o casual

Por compartir material de inyección

No lo sé

Por relación sexual con pareja estable

Por transfusión sanguínea

Otra (por favor, especifica):

¿En qué año empezaste el tratamiento antirretroviral:

Año (por favor, especifica):

No lo recuerdo

Datos de salud (cont.)

Según tu última analítica, ¿cuál es tu carga viral?:

Indetectable

Detectable. Indica nº
aproximado de copias:

No lo sé

Según tu última analítica, ¿cuál es tu recuento de linfocitos CD4 más reciente?:

No estoy seguro/a

Menos de 200
linfocitos/mm³

Entre 200 y 400
linfocitos/mm³

Más de 400
linfocitos/mm³

¿Recuerdas la fecha de la última analítica?

No

Sí

Por favor, selecciona el mes de tu última analítica:

Por favor, escribe el año de tu última analítica:

Datos de salud (cont.)

¿Has sido diagnosticado/a de alguna infección de transmisión sexual en **el último año**? En caso afirmativo, señala cuál o cuáles (puedes marcar varias opciones). Si no te han diagnosticado ninguna ITS en este tiempo, responde Sí en la primera opción (*ninguna*) y pasa a la siguiente pregunta.

Ninguna

Sí

No

Sífilis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gonorrea	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Clamidia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Herpes genital	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Sí	No
Linfogranuloma venéreo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Trichomonas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Virus del papiloma humano (verrugas genitales, condilomas)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hepatitis A	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hepatitis B	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Sí	No
Hepatitis C	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ladillas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Granuloma inguinal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Molluscum contagiosum	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Otras (por favor, especifica):	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="text"/>		

Datos de salud (cont.)

Señala en qué medida has tenido que acudir al médico/a por problemas de salud en **el último año**:

Mucho menos que lo habitual Un poco menos que lo habitual Igual que lo habitual Más que lo habitual Mucho más que lo habitual

¿A qué tipo de médico/a has acudido en **el último año**? (puedes marcar más de una opción)

Médico/a de atención primaria Médico/a de atención especializada Médico/a que atiende tu infección por VIH Otros (por favor, especifica): Ninguno

Señala en qué medida has tenido que acudir a cualquier dispositivo de urgencias por problemas de salud en **el último año**:

Nunca Pocas veces Algunas veces Bastantes veces Muchas veces

En caso de haber tenido que acudir a urgencias, ¿recuerdas aproximadamente el número de veces que has ido? (indica el nº de veces en **el último año**)

Nº de veces (por favor, especifica):

No lo recuerdo

Y, ¿recuerdas en número de veces que has ido a urgencias en los últimos tres meses? (indica el nº de veces en **los últimos tres meses**)

Nº de veces (por favor, especifica):

No lo recuerdo

Señala en qué medida has tenido que estar ingresado/a en el hospital por problemas de salud en **el último año**:

Nunca Pocas veces Algunas veces Bastantes veces Muchas veces

En caso de haber estado ingresado/a, ¿recuerdas aproximadamente el número de veces que has estado? (indica el nº de veces en **el último año**)

Nº de veces (por favor, especifica):

No lo recuerdo

¿Recuerdas qué medicamentos para el VIH estás tomando en este momento?

No recuerdo ninguno

Recuerdo algunos, no todos











Sí, los recuerdo todos





Tratamientos 5

Indica qué tratamientos para el VIH estás tomando actualmente o has tomado en

el último año:





NOTA. Si estás tomando algún producto combinado de medicamentos para el VIH es suficiente con que señales ese producto y no cada uno de sus componentes por separado.

		Lo tomo actualmente	No lo tomo ahora, pero sí en el último año	No lo he tomado en el último año	No lo recuerdo
	Kaletra, EFG (Lopinavir/Ritonavir)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Kivexa, EFG (Lamivudina/Abacavir)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Combivir, EFG (Lamivudina/Zidovudina)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Truvada, EFG (Emtricitabina/Tenofovir)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Descovy (Emtricitabina/Tenofovir alafenamida)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Lo tomo actualmente	No lo tomo ahora, pero sí en el último año	No lo he tomado en el último año	No lo recuerdo
	Evotaz (Atazanavir/Cobicistat)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Rezolsta (Darunavir/Cobicistat)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Atripla (Emtricitabina/Tenofovir/Efavirenz)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Eviplera (Emtricitabina/Tenofovir/Rilpivirina)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Odefsey (Emtricitabina/Tenofovir alafenamida/Rilpivirina)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>




		Lo tomo actualmente	No lo tomo ahora, pero sí en el último año	No lo he tomado en el último año	No lo recuerdo
 Trizivir, EFG (Lamivudina/Zidovudina/Abacavir)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
 Triumeq (Lamivudina/Abacavir/Dolutegravir)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
 Stribild (Emtricitabina/Tenofovir/Elvitegravir/Cobicistat)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
 Genvoya (Emtricitabina/Tenofovir alafenamida/Elvitegravir/Cobicistat)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Tratamientos 1

Indica qué tratamientos para el VIH estás tomando actualmente o has tomado en **el último año**:

	Lo tomo actualmente	No lo tomo ahora, pero sí en el último año	No lo he tomado en el último año	No lo recuerdo
 Ziagen (Abacavir)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
 Videx (Didanosina)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
 Emtriva (Emtricitabina)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
 Zerit (Estavudina)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Lo tomo actualmente	No lo tomo ahora, pero sí en el último año	No lo he tomado en el último año	No lo recuerdo
------------------------	--	--	----------------

 Epivir, EFG (Lamivudina)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
 Viread (Tenofovir)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
 Retrovir, EFG (Zidovudina)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>


Tratamientos 2

Indica qué tratamientos para el VIH estás tomando actualmente o has tomado en **el último año**:

	Lo tomo actualmente	No lo tomo ahora, pero sí en el último año	No lo he tomado en el último año	No lo recuerdo
 Sustiva, Stocrin, EFG (Efavirenz)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
 Intelence (Etravirina)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
 Viramune, EFG (Nevirapina)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
 Edurant (Rilpivirina)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Tratamientos 3





Indica qué tratamientos para el VIH estás tomando actualmente o has tomado en **el último año**:


	Lo tomo actualmente	No lo tomo ahora, pero sí en el último año	No lo he tomado en el último año	No lo recuerdo
				

	Reyataz, EFG (Atazanavir)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Prezista (Darunavir)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Telzir (Fosamprenavir)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Crixivan (Indinavir)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Lo tomo actualmente	No lo tomo ahora, pero sí en el último año	No lo he tomado en el último año	No lo recuerdo
	Norvir (Ritonavir)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Invirase (Saquinavir)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Aptivus (Tipranavir)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Tratamientos 4

Indica qué tratamientos para el VIH estás tomando actualmente o has tomado en **el último año:**

		Lo tomo actualmente	No lo tomo ahora, pero sí en el último año	No lo he tomado en el último año	No lo recuerdo
	Tivicay (Dolutegravir)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Fuzeon (Enfuvirtida)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Celsentri (Maraviroc)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
					

 Isentress (Raltegravir)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
 Vitekta (Elvitegravir)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Tratamientos otros

¿Estás tomando actualmente o has tomado en **el último año** algún otro tratamiento para el VIH que no apareciese en las tablas anteriores?

No

Sí (por favor, indica el nombre):

Escala adherencia: CEAT-VIH (E. Remor)

Marca la opción que mejor se adecue a tu caso y recuerda que no hay contestaciones “correctas” ni “incorrectas”.

Durante **la última semana**:

	En ninguna ocasión	Alguna vez	Aproximadamente la mitad de las veces	Más de la mitad de las veces	Siempre
¿Has dejado de tomar tu medicación en alguna ocasión?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Si en alguna ocasión te has sentido mejor, ¿has dejado de tomar tu medicación?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Si en alguna ocasión después de tomar tu medicación te has encontrado peor, ¿has dejado de tomarla?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Si en alguna ocasión te has encontrado triste o deprimido,	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

¿has dejado de tomar la medicación?

Escala adherencia: CEAT-VIH(cont.)

¿Cómo calificarías la relación que tienes con el médico/a que trata tu infección por el VIH?

	Mala	Algo mala	Regular	Mejorable	Buena	
		Nada	Poco	Regular	Bastante	Mucho
¿Cuánto esfuerzo te cuesta seguir con el tratamiento?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Cómo evalúas la información que tienes sobre los antirretrovirales?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Cómo evalúas los beneficios que te pueden traer el uso de los antirretrovirales?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Consideras que tu salud ha mejorado desde que empezaste a tomar los antirretrovirales?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Hasta qué punto te sientes capaz de seguir con el tratamiento?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Escala adherencia: CEAT-VIH(cont.)

	No, nunca	Sí, alguna vez	Sí, aproximadamente la mitad de las veces	Sí, bastantes veces	Sí, siempre
¿Normalmente sueles tomar la medicación a la hora correcta?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cuando los resultados en los análisis son buenos, ¿suele tu médico utilizarlos para darte ánimos y seguir adelante?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

¿Cómo te sientes en general desde que has empezado a tomar antirretrovirales?

Muy insatisfecho/a Insatisfecho/a Indiferente Satisfecho/a Muy satisfecho/a

¿Cómo valorarías la intensidad de los efectos secundarios relacionada con la toma de antirretrovirales?

Nada intensos Poco intensos Medianamente intensos Intensos Muy intensos

Escala adherencia: CEAT-VIH(cont.)

¿Cuánto tiempo crees que pierdes ocupándote de tomar tus medicinas?

Nada de tiempo Poco tiempo Regular Bastante tiempo Mucho tiempo

¿Qué evaluación haces de ti mismo/a respecto de la toma de los antirretrovirales?

Nada cumplidor/a Poco cumplidor/a Regular Bastante Muy cumplidor/a

¿Qué dificultad percibes para tomar la medicación?

Nada de dificultad Poca dificultad Regular Bastante dificultad Mucha dificultad

Desde que estás en tratamiento ¿en alguna ocasión has dejado de tomar tu medicación un día completo/más de uno?

SÍ

NO

¿Cuántos días aproximadamente?

¿Utilizas alguna estrategia para acordarte de tomar la medicación?

SÍ

NO

¿Cuál?

WHOQOL - VIH

Esta pregunta sirve para conocer tu opinión acerca de tu calidad de vida, tu salud y otras áreas de tu vida. Por favor contesta todas las preguntas. Si no estás seguro/a de qué respuesta dar a una pregunta, escoge la que te parezca más apropiada. A veces, esta puede ser la primera respuesta que te viene a la cabeza.

Ten presente tu modo de vivir, expectativas, placeres y preocupaciones. Te pedimos que pienses en tu vida durante las dos últimas semanas.

Por favor, lee la pregunta, valora tus sentimientos y marca la casilla de la escala que represente mejor tu opción de respuesta.

	Muy mala	Regular	Normal	Bastante buena	Muy buena
¿Cómo calificarías tu calidad de vida?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Nada	Poco	Algo	Bastante	Mucho
¿Cómo de satisfecho/a estás con tu salud?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

WHOQOL - VIH 2

Las siguientes preguntas hacen referencia al grado en que en **las dos últimas semanas** has experimentado ciertos hechos o fuiste capaz de hacer ciertas cosas, y en qué medida.

	Nada	Poco	Algo	Bastante	Mucho
¿Hasta qué punto piensas que el dolor (físico) te impide hacer lo que necesitas?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿En qué grado te molestan los problemas físicos relacionados con tu infección por VIH?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿En qué grado necesitas de un tratamiento médico para funcionar en tu vida diaria?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Cuánto disfrutas de la vida?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Hasta qué punto sientes que tu vida tiene sentido?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Hasta qué punto te					

molesta que otras personas te culpen por tu estado VIH?

WHOQOL - VIH 3

	Nada	Poco	Algo	Bastante	Mucho
¿Cuánto temes al futuro?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Cuánto te preocupas por la muerte?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Cuál es tu capacidad de concentración?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Cuánta seguridad sientes en tu vida diaria?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Cómo de saludable es el ambiente físico a tu alrededor?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Tienes energía suficiente para la vida diaria?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

WHOQOL - VIH 4

	Nada	Poco	Algo	Bastante	Mucho
¿Eres capaz de aceptar tu apariencia física?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Tienes suficiente dinero para cubrir tus necesidades?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Hasta qué punto te					

sientes aceptado/a por las personas que conoces?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Dispones de la información que necesitas para tu vida diaria?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Hasta qué punto tienes oportunidad de realizar actividades de ocio?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Eres capaz de desplazarte de un lugar a otro?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

WHOQOL - VIH 5

Las siguientes preguntas hacen referencia a si en **las dos últimas semanas** te has sentido satisfecho/a y cuánto, en varios aspectos de tu vida.

	Nada	Poco	Algo	Bastante	Mucho
¿Cómo de satisfecho/a estás con tu sueño?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Cómo de satisfecho/a estás con tu habilidad para realizar tus actividades de la vida diaria?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Cómo de satisfecho/a estás con tu capacidad de trabajo?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Cómo de satisfecho/a estás de ti mismo/a?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Cómo de satisfecho/a estás con tus relaciones personales?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

WHOQOL - VIH 6

	Nada	Poco	Algo	Bastante	Mucho
¿Cómo de satisfecho/a estás con tu vida sexual?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Cómo de satisfecho/a estás con el apoyo que obtienes de tus amigos/as?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Cómo de satisfecho/a estás de las condiciones del lugar donde vives?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Cómo de satisfecho/a estás con el acceso que tienes a los servicios sanitarios?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Cómo de satisfecho/a estás con los servicios de transporte?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

WHOQOL - VIH 7

La siguiente pregunta hace referencia a la frecuencia con que tú has sentido o experimentado ciertos sentimientos en **las dos últimas semanas**.

	Nunca	Pocas veces	Algunas veces	Bastantes veces	Siempre
¿Con qué frecuencia tienes sentimientos negativos, tales como tristeza, desesperanza, ansiedad, o depresión?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

GHQ -12

Para contestar a las siguientes preguntas, escoge una de las alternativas que se presentan a continuación de cada una de ellas. Nos gustaría saber cómo te has encontrado en las últimas semanas.

¿Has sido capaz de concentrarte en lo que estás haciendo?

Mucho menos que lo habitual Menos que lo habitual Igual que siempre Mejor que lo habitual

¿Tus preocupaciones te han hecho perder mucho sueño?

Mucho más que lo habitual Bastante más que lo habitual No más que lo habitual No, en absoluto

¿Has sentido que estás desempeñando un papel útil en la vida?

Mucho menos útil que lo habitual Menos útil que lo habitual Igual que lo habitual Más útil que lo habitual

GHQ-12 (cont)

¿Te has sentido capaz de tomar decisiones sobre las cosas?

Mucho menos capaz que lo habitual Menos que lo habitual Igual que lo habitual Más que lo habitual

¿Te has sentido constantemente en tensión?

Mucho más que lo habitual Bastante más que lo habitual No más que lo habitual No, en absoluto

¿Has tenido la sensación de que no podías superar tus dificultades?

Mucho más que lo habitual Bastante más que lo habitual No más que lo habitual No, en absoluto

habitual

habitual

GHQ-12 (cont)

¿Has sido capaz de disfrutar de tus actividades normales de cada día?

Mucho menos que lo habitual Menos que lo habitual Igual que lo habitual Más que lo habitual

¿Has sido capaz de enfrentarte adecuadamente a tus problemas?

Mucho menos capaz que lo habitual Menos que lo habitual Igual que lo habitual Más capaz que lo habitual

¿Te has sentido poco feliz y deprimido/a?

Mucho más que lo habitual Bastante más que lo habitual No más que lo habitual No, en absoluto

GHQ-12 (cont)

¿Has perdido confianza en ti mismo/a?

Mucho más que lo habitual Bastante más que lo habitual No más que lo habitual No, en absoluto

¿Has pensado que no vales para nada?

Mucho más que lo habitual Bastante más que lo habitual No más que lo habitual No, en absoluto

¿Te sientes razonablemente feliz considerando todas las circunstancias?

Mucho menos que lo habitual Menos que lo habitual Aproximadamente como siempre Más que lo habitual

Estigma internalizado

Señala hasta qué punto estás de acuerdo con las siguientes afirmaciones:

	Nada de acuerdo	Un poco de acuerdo	Bastante de acuerdo	Totalmente de acuerdo
Las actitudes de la gente hacia el VIH me hacen sentir mal conmigo mismo/a	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Me siento culpable por tener el VIH	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Me esfuerzo por mantener en secreto que tengo el VIH	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Siento que no soy tan bueno/a como el resto de la gente porque tengo el VIH	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Nada de acuerdo	Un poco de acuerdo	Bastante de acuerdo	Totalmente de acuerdo
En muchos ámbitos de mi vida nadie sabe que tengo el VIH	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Siento como si mi cuerpo estuviera sucio por tener el VIH	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tener el VIH es un castigo por algunos de mis comportamientos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tengo mucho cuidado a quien le digo que tengo el VIH	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Drogas y otros medicamentos

Durante **los últimos 12 meses**, ¿con qué frecuencia has tomado bebidas alcohólicas de cualquier tipo (es decir, cerveza, vino, licores, bebidas destiladas

y combinados u otras bebidas alcohólicas?:

Nunca	Alguna vez en los últimos 12 meses	Una vez al mes	Varias veces al mes	Una vez a la semana	Varias veces a la semana	A diario
-------	---	-------------------	------------------------	------------------------	-----------------------------	----------

¿Fumas actualmente?

Sí, fumo diariamente	Sí fumo pero no diariamente	No fumo actualmente pero he fumado antes	No fumo ni he fumado nunca de manera habitual
----------------------	--------------------------------	---	---

¿Cuántos cigarrillos (o puros, pipa, etc.) sueles fumar en un día? (señala el nº de cigarrillos)

Durante **los últimos 12 meses**, ¿con qué frecuencia has tomado café?:

Nunca	Alguna vez en los últimos 12 meses	Una vez al mes	Varias veces al mes	Una vez a la semana	Varias veces a la semana	A diario
-------	---	-------------------	------------------------	------------------------	-----------------------------	----------

Durante **los últimos 12 meses**, ¿con qué frecuencia has tomado bebidas energéticas con cafeína?:

Nunca	Alguna vez en los últimos 12 meses	Una vez al mes	Varias veces al mes	Una vez a la semana	Varias veces a la semana	A diario
-------	---	-------------------	------------------------	------------------------	-----------------------------	----------

Drogas

A veces las personas tomamos drogas u otras sustancias con diversas finalidades, ¿has tomado tú algún tipo de drogas en **el último año**?

Sí

No

A continuación se listan una serie de drogas y otras sustancias, por favor señala la frecuencia con que las has consumido en **el último año**:

	Nunca	Alguna vez en los últimos 12 meses	Una vez al mes	Varias veces al mes	Una vez a la semana	Varias veces a la semana	A diario
Cannabis (marihuana, hachís, maria, porros, costo, hierba, chocolate)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cocaína en polvo (coca, farlopa, nieve, perico)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cocaína en base (Crack, base, basuco)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cristal/M (MDMA)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pastillas, pastis, pirula (éxtasis)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Speed (pitxu, anfetamina)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Alguna vez en los últimos 12 meses		Varias veces al mes	Una vez a la semana	Varias veces a la semana	
	Nunca		Una vez al mes				A diario
Metanfetamina (Tina, T, meta)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
LSD (tripi, ácido, ajo)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ketamina (keta, special k, K)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
GHB/GBL (éxtasis líquido, G, bote)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mefedrona (mefe)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2C-B (nexus)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Alguna

	Nunca	vez en los últimos 12 meses	Una vez al mes	Varias veces al mes	Una vez a la semana	Varias veces a la semana	A diario
Setas alucinógenas (hongos, mongis)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Otros alucinógenos vegetales (mescalina, ayahuasca, iboga, salvia...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Spice drugs (marihuana sintética, K2)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Heroína (caballo, jaco)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Opio (planta)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Poppers	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

¿Has consumido en **el último año** alguna otra droga que no se mencione en la tabla anterior?

No

Sí (por favor, especifica):

Por favor, señala ahora tu vía más habitual de consumo en **el último año** (puedes marcar más de una opción):

	Fumada	Esnifada	Inhalada	Oral/Tragada	Inye
Cannabis (marihuana, hachís, maria, porros, costo, hierba, chocolate)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cocaína en polvo (coca, farlopa, nieve, perico)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cocaína en base (Crack, base, basuco)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cristal/M (MDMA)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pastillas, pastis, pirula (éxtasis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Speed (pitxu, anfetamina)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Metanfetamina (Tina, T, meta)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Fumada	Esnifada	Inhalada	Oral/Tragada	Inye
LSD (tripi, ácido, ajo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Ketamina (keta, special k, K)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GHB/GBL (éxtasis líquido, G, bote)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mefedrona (mefe)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2C-B (nexus)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Setas alucinógenas (hongos, mongis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Otros alucinógenos vegetales (mescalina, ayahuasca, iboga, salvia...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Fumada	Esnifada	Inhalada	Oral/Tragada	Inye
Spice drugs (marihuana sintética, K2)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Heroína (caballo, jaco)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Opio (planta)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Poppers	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Otras (por favor, especifica): <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Fármacos

Es ocasiones y por diversos motivos las personas tomamos algún tipo de medicamento o sustancia sin receta (por ejemplo, medicamentos para potenciar la erección, anabolizantes, antidepresivos, etc.). ¿Has tomado tú algún tipo de medicamento o sustancia sin receta además del tratamiento antirretroviral en **el último año?**

Sí

No

Durante **el último año**, ¿has tomado alguno de los siguientes medicamentos o sustancias?

	No	Sí, con receta médica	Sí, sin receta médica
Viagra, Cialis, Levitra o similares	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Metadona	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Por favor, señala ahora tu vía más habitual de consumo en **el último año** (puedes marcar más de una opción):

	Fumada	Esnifada	Inhalada	Oral/Tragada	Inyectada	Anal
Viagra, Cialis, Levitra o similares	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Metadona	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Morfina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otros opiáceos (ej. codeína, oxicodona, fentanilo, hidromorfona)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anabolizantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tranquilizantes, sedantes o hipnóticos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antidepresivos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otras (por favor, específica): <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si consumo y/o fármacos

Por favor, responde a las siguientes preguntas:

NOTA. Droga hace referencia a cualquier tipo de droga, de uso recreativo o no, como por las que se ha preguntado en este cuestionario, incluido el alcohol. Sustancia hace referencia a cualquier medicamento o producto que tomes, como por ejemplo medicamentos para potenciar la erección, anabolizantes, tranquilizantes, antidepresivos, productos de herbolario, etc.

	Nunca	Casi nunca	A veces	Casi siempre	Siempre
¿Con qué frecuencia has consumido dos o más drogas u otras sustancias a la vez en el último año ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

¿Con qué frecuencia has consumido dos o más drogas u otras sustancias en una misma salida o fiesta durante **el último año**?



Si consumo y/o fármacos 2

¿Cuáles son las drogas o medicamentos sin receta que más frecuentemente combinas? [Por favor, escribe tu respuesta]

En la última ocasión que tomaste drogas o medicamentos sin receta, ¿recuerdas cuántas y cuáles combinaste? Por favor, indica en el primer campo el número de drogas combinadas (por ejemplo, 2), y en el segundo campo las drogas que combinaste (por ejemplo, cocaína y éxtasis)

Nº de drogas combinadas:

Drogas combinadas (por favor, describe cuáles combinaste):

Patrones uso

En **el último año**, ¿tu consumo de drogas o medicamentos sin receta fue para...? (puedes marcar más de una opción)

... divertirme

... sentirte mejor, quitar estados de ánimo o emociones negativas

... porque lo/as demás lo hacen y quieres estar integrado/a en el grupo

... desinhibirte, ser más sociable

... relajarte, evadirte de tus preocupaciones o problemas

... fines sexuales (aumentar el deseo sexual, desinhibición sexual, facilitar ciertas prácticas sexuales, etc.)

... probar nuevas experiencias

... aguantar físicamente "la marcha", quitarte el cansancio, darte energía

Otros (por favor, especifica):

¿Con qué frecuencia usaste drogas o medicamentos sin receta en un contexto de relaciones sexuales?

Pocas veces

Algunas veces

Frecuentemente

Siempre

¿Con qué frecuencia has tenido relaciones sexuales, estando bajo los efectos de las drogas, con varias personas a la vez en **el último año**?

Nunca

Pocas veces

Algunas veces

Bastantes veces

Siempre

Si consumo y/o fármacos 3

¿Habías consumido drogas o medicamentos sin receta antes de que te diagnosticaran el VIH?

Sí

No

Solo consumo

¿Tienes conocimiento de la posibilidad de que las drogas y los medicamentos para el VIH interaccionen, es decir, de que pueden alterarse la concentración de las drogas o los medicamentos en la sangre?

Nada

Poco

Algo

Bastante

Mucho

¿Tienes conocimiento de que tomar tu medicación para el VIH junto a las drogas puede influir en los efectos de las drogas o de la medicación?

Nada

Poco

Algo

Bastante

Mucho

Solo consumo 2

Señala hasta que punto estás de acuerdo con las siguientes afirmaciones:

	Nada	Poco	Algo	Bastante	Mucho
Cuando he tomado drogas, espero a que se me pase su efecto para tomarme la medicación del VIH	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Procuro separar los horarios en que me tomo la medicación para el VIH y las drogas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pienso que las drogas y la medicación para el VIH no deben mezclarse porque pueden resultar tóxicas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Nada	Poco	Algo	Bastante	Mucho
Cuando voy a tomar drogas prefiero dejar de tomar la dosis de medicación para el VIH	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pienso que tomar drogas cuando se toma la medicación para el VIH puede influir negativamente en la salud (por ejemplo bajar las defensas o subir la carga viral)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Prefiero dejar de tomar la dosis de medicación para el VIH si estoy bajo los efectos de las drogas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Solo consumo 3

Señala hasta que punto estás de acuerdo con las siguientes afirmaciones:

	Nada	Poco	Algo	Bastante	Mucho
Hablo abiertamente con mi médico/a del VIH de mi consumo de drogas sin temor a ser juzgado/a o criticado/a	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cuando tomo drogas cumplo bien con los horarios de la toma de medicación para el VIH	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Le he comentado a mi médico/a del VIH las drogas que consumo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Nada	Poco	Algo	Bastante	Mucho
Tomo todas las pastillas de mi medicación para el VIH cuando tomo drogas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mi médico/a del VIH u otro profesional sanitario me ha informado sobre los efectos que puede tener tomar drogas y medicación para el VIH	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mi médico/a del VIH u otro profesional sanitario me ha recomendado que no mezcle los medicamentos para el VIH con las drogas por las posibles interacciones	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Datos sociodemográficos

Por favor indícanos tus siguientes datos marcando la casilla que corresponda.

Soy:

Hombre

Mujer

Transexual

Estado civil:

Casado/a o en pareja

Divorciado/a o
separado/a

Soltero/a

Viudo/a

Orientación sexual:

Heterosexual

Homosexual

Bisexual

Prefiero no
contestar

Otro (prefiero no
etiquetarme,
diverso
sexualmente, etc.)

Año de nacimiento

Selecciona la provincia en la que vives dentro del siguiente listado:

Escribe el nombre de tu población de residencia:

¿Quién te ha propuesto participar en esta investigación y facilitado este cuestionario?

Un hospital

Una ONG u otros (ej. asociación, página web,

etc.)

Por favor, selecciona el nombre del hospital donde te han facilitado el cuestionario:

Por favor, selecciona el nombre de la ONG, asociación u otra entidad donde te han facilitado el cuestionario:

En caso de que no hayas encontrado en el desplegable anterior el nombre de la entidad que te ha propuesto participar en esta investigación y te ha facilitado el cuestionario, por favor escribe el nombre de dicha entidad a continuación:

País de nacimiento:

España

Otro

Datos sociodemográficos (cont.)

Por favor, especifica:

País de nacimiento

Tiempo residiendo en España

Nivel de estudios:

Sin estudios

Primarios (EGB,
Graduado
Escolar)

Secundarios (FP
II, BUP/COU,
ESO, Bachiller)

Superiores
(Diplomatura,
Licenciatura,
Grado)

Otros (por favor,
especifica):

¿Cuáles son tus ingresos económicos mensuales netos?:

No percibo ningún ingreso	Entre 1.001 € y 1.500 €	Entre 2.001 y 2.500 €	Entre 3.001 y 4.000 €	Entre 5.001 y 6.000 €
Menos de 1.000 €	Entre 1.501 € y 2.000 €	Entre 2.501 y 3.000 €	Entre 4.001 y 5.000 €	Más de 6.000 €

Datos sociodemográficos (cont.)

¿Cuál es tu situación laboral actual?:

Empleo a tiempo completo	Me ocupo de mi familia y/o de mi hogar	Incapacidad laboral
Empleo a tiempo parcial	Jubilación, pre-jubilación	Estudiante
Autónomo/a	Busco trabajo (desempleo o en paro)	Otras (por favor, especifica): <input type="text"/>

Gracias

Muchas gracias por tu colaboración

Por último, por favor enséñale esta pantalla con el siguiente código a la persona que te ha facilitado el cuestionario (o apunta el mismo para indicárselo) para que sepa que has finalizado el cuestionario y te pueda entregar la compensación de 15 €: $\{e://Field/Random\}$

Recuerda que cuando pases a la siguiente página ya no se puede volver hacia atrás, y por tanto no se pueden ver tus respuestas.

Anexo 4:
**Formulario de selección de los
participantes en los estudios 2 y 3**

ID del participante (será asignado por la Comisión de participación):

Estudio:

Para determinar si el participante es elegible para formar parte en este estudio deberán contestarse las siguientes preguntas.

Preguntas para determinar la elegibilidad

1. ¿El/la participante tiene 18 años de edad o más? Sí No

Si la respuesta es «no», el/la participante no es elegible y no deberá continuar en el estudio.

2. ¿Su país de residencia es España? Sí No

Si la respuesta es «no», el/la participante no es elegible y no deberá continuar en el estudio.

3. ¿El/la participante es capaz de comprender y escribir bien en castellano?

Sí No

Si la respuesta es «no», el/la participante no es elegible y no deberá continuar en el estudio.

4. ¿Presenta el/la participante un diagnóstico positivo de infección por VIH? Sí No

Si la respuesta es «no», el/la participante no es elegible y no deberá continuar en el estudio

5. ¿Lleva el/la participante al menos 12 meses tomando tratamiento antirretroviral? Sí

No

Si la respuesta es «no», el/la participante no es elegible y no deberá continuar en el estudio

Completado por (nombre y apellidos):

Firma:

Anexo 5:
Formulario de selección de los
participantes en el estudio 4

ID del participante (será asignado por la Comisión de participación):

Estudio:

Para determinar si el participante es elegible para formar parte en este estudio deberán contestarse las siguientes preguntas.

Preguntas para determinar la elegibilidad

1. ¿El/la participante tiene 18 años de edad o más? Sí No

Si la respuesta es «no», el/la participante no es elegible y no deberá continuar en el estudio.

2. ¿Su país de residencia es España? Sí No

Si la respuesta es «no», el/la participante no es elegible y no deberá continuar en el estudio.

3. ¿El/la participante es capaz de comprender y escribir bien en castellano?

Sí No

Si la respuesta es «no», el/la participante no es elegible y no deberá continuar en el estudio.

4. ¿Presenta el/la participante un diagnóstico positivo de infección por VIH? Sí No

Si la respuesta es «no», el/la participante no es elegible y no deberá continuar en el estudio

5. ¿Lleva el/la participante al menos 12 meses tomando tratamiento antirretroviral? Sí

No

Si la respuesta es «no», el/la participante no es elegible y no deberá continuar en el estudio

6. ¿Lleva el/la participante al menos 12 meses en seguimiento clínico en el centro participante?

Sí No

Si la respuesta es «no», el/la participante no es elegible y no deberá continuar en el estudio

7. ¿Ha consumido el/la participante en los últimos 12 meses alguna de las siguientes drogas?

Cocaína LSD Piperazinas 2C-B (nexus)

Crack MDMA Poppers

Fenciclidina-PCP Metanfetamina setas

GHB/GBL Morfina Speed

Ketamina Opio Spice drugs

Sí No

Si la respuesta es «si», pasa a la pregunta 8 (será candidato a grupo expuestos).

Si la respuesta es «no», pasa a la pregunta 8 (será candidato a grupo no expuestos).

Anexo 5: Formulario de selección de los participantes en el estudio 4

8. ¿Ha consumido el/la participante en los últimos 12 meses alguna droga no mencionada en el apartado anterior? ¿Qué droga?

- Si la respuesta es «heroína», el/la participante no es elegible y no deberá continuar en el estudio.
- Si la respuesta es «metadona», el/la participante no es elegible y no deberá continuar en el estudio
- Si la respuesta es «cannabis», pasa a pregunta número 9
- Si la respuesta es «no», pasa a la pregunta 10
- Si la respuesta es «otra droga no incluida en el listado», pasa a la pregunta 10

9. ¿Con que frecuencia consume el/el participante cannabis como única droga?

inferior o igual a 10 veces en el último año.

superior a 10 veces en el último año.

Si la respuesta es « superior a 10 veces en el último año », el/la participante no es elegible y no deberá continuar en el estudio

10. ¿Ha consumido el/la participante en los últimos 5 años heroína inyectada o ha estado en tratamiento sustitutivo con metadona?

Si la respuesta es «si», el/la participante no es elegible y no deberá continuar en el estudio

11. ¿Consume o ha consumido el/la participante alcohol de manera que interfiera o haya interferido de forma negativa en su vida: en su salud, en su trabajo, en su vida familiar, imagen social...?

Si la respuesta es «si», el/la participante no es elegible y no deberá continuar en el estudio

Si la respuesta es «no», y la respuesta a la pregunta 7 ha sido “si al consumo de drogas” pasa a la pregunta 12.

Si la respuesta es «no», y la respuesta a la pregunta 7 ha sido de “no consumo de drogas” formará parte del grupo no expuestos

12. ¿ Ha consumido el/la participante las drogas mencionadas en la pregunta 7 al menos 10 veces en el último año?

Si la respuesta es «si», el/la participante formará parte del grupo de expuestos

Si la respuesta es «no», el/la participante no es elegible y no deberá continuar en el estudio

Completado por (nombre y apellidos):

Firma:

Anexo 6:
Información al participante y
consentimiento informado del
estudio 1

PROYECTO: “Uso de drogas recreativas, otros medicamentos y TAR en pacientes con VIH: interacciones en impacto en la adherencia. “

Estudio 1: Estudio Cualitativo

Introducción

A través de este documento, se te ofrece participar en un estudio. Antes de tomar la decisión de participar, debe leer este documento de consentimiento informado. En el encontrarás la explicación del estudio. Puedes hacer tantas preguntas como sea necesario antes de tomar una decisión. Tu decisión de participar es voluntaria, pudiendo en cualquier momento retirar tu consentimiento y abandonar tu participación, no afectando en ningún modo a tu asistencia médica o farmacéutica.

Objetivo del estudio

El objetivo de este estudio es analizar la prevalencia de posibles interacciones derivadas del uso de drogas recreativas y otros medicamentos juntos con el tratamiento antirretroviral por los pacientes con VIH así como analizar qué conductas realizan para evitar o paliar dichas posibles interacciones.

¿En qué consiste tu participación?

Tu participación conlleva completar una entrevista de una duración aproximada de 60 minutos en la que un entrevistador te preguntará cuestiones relacionadas con uso de drogas y otros medicamentos de forma concomitante al tratamiento para el VIH. Previamente se te pedirá que firmes el consentimiento informado.

Duración y participantes en el estudio

Se va a entrevistar a aproximadamente 20 personas con VIH. La entrevista tendrá una duración de alrededor de 60 minutos. Los resultados se utilizarán únicamente con fines de investigación guardándose estrictamente la confidencialidad de tus datos.

Posibles beneficios del estudio

Es posible que los resultados obtenidos en este estudio tengan pocos beneficios para ti, sin embargo, tu participación ayudará a conocer mejor el manejo que hacen los pacientes con VIH de las posibles interacciones con el tratamiento antirretroviral y eso permitirá diseñar estrategias que ayuden a mejorar la salud de las personas con VIH.

Compensación económica por participar en el estudio

Al finalizar la entrevista, se te entregarán 30 euros como compensación al tiempo que ha dedicado.

Confidencialidad

El acceso a sus datos se realizará guardando la más estricta confidencialidad. Si los resultados de esta investigación fuesen publicados, se mantendrá la confidencialidad de su identidad y se cumplirá la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. Los resultados se utilizarán únicamente con fines de investigación y para tratar de conocer y mejorar la situación de las personas con VIH.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todas las personas participantes, se rige por lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal, el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la citada Ley Orgánica 15/1999, y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en materia de información y documentación clínica.

El Promotor de este estudio es VIIV HEALTHCARE, SL en colaboración con la Sociedad Española Interdisciplinaria del Sida (SESIDA). Puedes ejercer, dirigiéndote al investigador, el derecho de acceso, rectificación y cancelación como se establece en la Ley.

Decisión de no participar o de abandonar el estudio

Tu participación en el estudio es totalmente voluntaria. En caso de que de decidas no participar, esto no modificará el trato y el seguimiento que de tu salud hacen ni tu médico ni el resto de personal sanitario que se ocupa de sus cuidados. Asimismo, puedes retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones.

Consentimiento para participar en el estudio

Este documento de consentimiento informado contiene información importante para que puedas decidir si quieres participar en este estudio.

Entiendes que es libre y puedes retirarte del estudio en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que ello afecte a tus cuidados médicos.

SI NO ESTAS DE ACUERDO CON LAS AFIRMACIONES PREVIAS NO DEBERÍAS RELLENAR ESTE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por favor, marca con una cruz si estás de acuerdo con las siguientes afirmaciones:

Se me ha explicado el estudio en un lenguaje que he entendido:

Comprendo que puedo retirarme del estudio en cualquier momento:

Marque con una cruz su decisión sobre participar en el estudio:

SI-estoy de acuerdo en participar en el estudio:

NO- no estoy de acuerdo en participar en el estudio:

Firma:

.....

Nombre:

.....

Fecha:

.....

Nombre del investigador:

Firma:

.....

Fecha:

.....

Anexo 7:
Información al participante y
consentimiento informado de los
estudios 2 y 3

PROYECTO: “Uso de drogas recreativas, otros medicamentos y TAR en pacientes con VIH: interacciones en impacto en la adherencia”.

Estudio 2 y 3: Estudio Cuantitativo.

Introducción

A través de este documento, se te ofrece participar en un estudio. Antes de tomar la decisión de participar, debes leer este documento de consentimiento informado. En él encontrarás la explicación del estudio. Puedes hacer tantas preguntas como sea necesario antes de tomar una decisión. Tu decisión de participar es voluntaria, pudiendo en cualquier momento retirar tu consentimiento y abandonar tu participación, no afectando en ningún modo a tu asistencia médica o farmacéutica.

Objetivo del estudio

El objetivo de este estudio es analizar la prevalencia de posibles interacciones derivadas del uso de drogas recreativas y otros medicamentos administrados conjuntamente con el tratamiento antirretroviral a los pacientes con VIH así como analizar qué conductas realizan para evitar o paliar dichas posibles interacciones.

¿En qué consiste tu participación?

Tu participación solo conlleva contestar, de forma voluntaria a un cuestionario. El cuestionario no tiene respuestas correctas ni incorrectas. Lo único que nos interesa aquí es tu opinión. Previamente, se te pedirá que firmes un consentimiento informado.

Duración y participantes en el estudio

En este estudio van a participar 1500 personas con VIH mayores de 18 años, residentes en España. El tiempo medio estimado que puede durar la cumplimentación de este cuestionario es de 20 minutos. Los resultados se utilizarán únicamente con fines de investigación y para tratar de conocer y mejorar la situación de las personas con VIH, guardándose estrictamente la confidencialidad de sus datos.

Posibles beneficios del estudio

Es posible que los resultados obtenidos en este estudio tengan pocos beneficios para ti, sin embargo, tu participación ayudará a conocer mejor el manejo que hacen los pacientes con VIH de las posibles interacciones con el tratamiento antirretroviral y eso permitirá diseñar estrategias que ayuden a mejorar la salud de las personas con VIH.

Compensación económica por participar en el estudio

Al finalizar la cumplimentación del cuestionario se te entregarán 15 euros como compensación al tiempo que ha dedicado.

Confidencialidad

El acceso a sus datos se realizará guardando la más estricta confidencialidad. Si los resultados de esta investigación fuesen publicados, se mantendrá la confidencialidad de tu identidad y se cumplirá la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. Los resultados se utilizarán únicamente con fines de investigación y para tratar de conocer y mejorar la situación de las personas con VIH.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todas las personas participantes, se rige por lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal, el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la citada Ley Orgánica 15/1999, y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Los datos recogidos en el cuestionario son anónimos y por tanto no habrá ninguna información que permita relacionar dichos datos con tu identidad.

El Promotor de este estudio es VIIV HEALTHCARE, SL en colaboración con la Sociedad Española Interdisciplinaria del Sida (SESIDA). Puede, dirigiéndose al investigador, ejercer el derecho de acceso, rectificación y cancelación como se establece en la Ley.

Decisión de no participar o de abandonar el estudio

Tu participación en el estudio es totalmente voluntaria. En caso de que decidas no participar, esto no modificará el trato y el seguimiento que de tu salud hacen ni tu médico ni el resto de personal sanitario que se ocupa de tus cuidados. Asimismo, podrás retirarte del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones.

Consentimiento para participar en el estudio

Este documento de consentimiento informado contiene información importante para que puedas decidir si quieres participar en este estudio.

Entiende que eres libre y puedes retirarse del estudio en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que ello afecte a tus cuidados médicos.

SI NO ESTAS DE ACUERDO CON LAS AFIRMACIONES PREVIAS NO DEBERÍAS RELLENAR ESTE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por favor, marque con una cruz si estás de acuerdo con las siguientes afirmaciones:

Se me ha explicado el estudio en un lenguaje que he entendido:

Comprendo que puedo retirarme del estudio en cualquier momento:

Marque con una cruz tu decisión sobre participar en el estudio:

SI-estoy de acuerdo en participar en el estudio:

No- no estoy de acuerdo en participar en el estudio:

Firma:

.....

Nombre:.....

Fecha:.....

Nombre del investigador:

Firma:

Fecha:.....

Anexo 8:
Información al participante y
consentimiento informado del
estudio 4

PROYECTO: “Uso de drogas recreativas en personas con VIH: factores asociados al uso de drogas e impacto en variables de salud”.

Estudio 4: Estudio observacional de cohortes históricas.

Introducción

A través de este documento, se te ofrece participar en un estudio. Antes de tomar la decisión de participar, debes leer este documento de consentimiento informado. En él encontrarás la explicación del estudio. Puedes hacer tantas preguntas como sea necesario antes de tomar una decisión. Tu decisión de participar es voluntaria, pudiendo en cualquier momento retirar tu consentimiento y abandonar tu participación, no afectando en ningún modo a tu asistencia médica o farmacéutica.

Objetivo del estudio

El objetivo de este estudio es analizar los factores predictores de uso de drogas recreativas en personas con VIH y si el consumo de drogas recreativas tiene un impacto negativo en variables de salud.

¿En qué consiste tu participación?

Tu participación solo conlleva contestar, de forma voluntaria a un cuestionario. El cuestionario no tiene respuestas correctas ni incorrectas. Lo único que nos interesa aquí es tu opinión. Previamente, se te pedirá que firmes un consentimiento informado. Para las variables de seguimiento clínico se revisará la historia clínica del paciente.

Duración y participantes en el estudio

En este estudio van a participar 275 personas con VIH mayores de 18 años, residentes en España, que cumplen con unos criterios de inclusión. El tiempo medio estimado que puede durar la cumplimentación de este cuestionario es de 20 minutos. Los resultados se utilizarán únicamente con fines de investigación y para tratar de conocer y mejorar la situación de las personas con VIH, guardándose estrictamente la confidencialidad de sus datos.

Posibles beneficios del estudio

Es posible que los resultados obtenidos en este estudio tengan pocos beneficios para ti, sin embargo, tu participación ayudará a seleccionar a priori aquellos pacientes con VIH que presentan más riesgo de consumo de drogas recreativas y conocer como dicho consumo en la salud.

Compensación económica por participar en el estudio

Al finalizar la cumplimentación del cuestionario se te entregarán 15 euros como compensación al tiempo que ha dedicado.

Confidencialidad

El acceso a sus datos se realizará guardando la más estricta confidencialidad. Si los resultados de esta investigación fuesen publicados, se mantendrá la confidencialidad de tu identidad y se cumplirá la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. Los resultados se utilizarán únicamente con fines de investigación y para tratar de conocer y mejorar la situación de las personas con VIH.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todas las personas participantes, se rige por lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal, el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la citada Ley Orgánica 15/1999, y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Los datos recogidos en el cuestionario son anónimos y por tanto no habrá ninguna información que permita relacionar dichos datos con tu identidad.

El Promotor de este estudio es VIIV HEALTHCARE, SL en colaboración con la Sociedad Española Interdisciplinaria del Sida (SEISIDA). Puede, dirigiéndose al investigador, ejercer el derecho de acceso, rectificación y cancelación como se establece en la Ley.

Decisión de no participar o de abandonar el estudio

Tu participación en el estudio es totalmente voluntaria. En caso de que decidas no participar, esto no modificará el trato y el seguimiento que de tu salud hacen ni tu médico ni el resto de personal sanitario que se ocupa de tus cuidados. Asimismo, podrás retirarte del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones.

Consentimiento para participar en el estudio

Este documento de consentimiento informado contiene información importante para que puedas decidir si quieres participar en este estudio.

Entiende que eres libre y puedes retirarse del estudio en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que ello afecte a tus cuidados médicos.

SI NO ESTAS DE ACUERDO CON LAS AFIRMACIONES PREVIAS NO DEBERÍAS RELLENAR ESTE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por favor, marque con una cruz si estás de acuerdo con las siguientes afirmaciones:

Se me ha explicado el estudio en un lenguaje que he entendido:

Comprendo que puedo retirarme del estudio en cualquier momento:

Marque con una cruz tu decisión sobre participar en el estudio:

SI-estoy de acuerdo en participar en el estudio:

No- no estoy de acuerdo en participar en el estudio:

Firma:

.....

Nombre:.....

Fecha:.....

Nombre del investigador:

Firma:

Fecha:.....