

**ATENCIÓN CLÍNICA INTEGRAL Y
PRONÓSTICO DE PACIENTES CON ABUSO DE
DROGAS E INFECCIÓN POR EL VIH**

Gabriel Vallecillo Sánchez

Tesis Doctoral

Directores: Marta Torrens Melich y Roberto Muga Bustamante

Programa de doctorado en Medicina Interna.

Departamento de Medicina

Hospital del Mar

Universitat Autònoma de Barcelona

Noviembre 2015

UAB
Universitat Autònoma
de Barcelona



**HOSPITAL
DEL MAR**



**HOSPITAL
DEL MAR**

Universitat Autònoma de Barcelona

Tesis Doctoral

Programa de Doctorado en Medicina Interna

Departamento de Medicina

Hospital del Mar

Atención clínica integral y pronóstico de pacientes con abuso de drogas e infección por el VIH.

Tesis presentada por Gabriel Vallecillo Sánchez para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universitat Autònoma de Barcelona.

Este trabajo se ha realizado en el Servicio de Medicina Interna del Hospital del Mar, bajo la dirección de la Dra. Marta Torrens y el Dr. Roberto Muga.

Marta Torrens Melich

(Directora de Tesis)

Gabriel Vallecillo Sánchez

(Doctorando)

Roberto Muga Bustamante

(Director de Tesis)

ÍNDICE

Agradecimientos	7
1. Abreviaturas	9
2. Introducción	11
2.1. Importancia social y sanitaria del consumo de sustancias ilegales en España	11
2.2. Comorbilidad médica asociada al consumo de sustancias ilegales	12
2.2.1. Comorbilidad médica no infecciosa	12
2.2.2. Comorbilidad médica infecciosa	12
2.3. Mortalidad asociada al uso de sustancias ilegales	13
2.4. Infección por el VIH en pacientes con uso de sustancias ilegales	14
2.4.1. Epidemiología	14
2.4.2. Morbimortalidad	14
2.4.3. Efectos de las drogas sobre la progresión del VIH	18
2.4.4. Uso y eficacia de la terapia ARV en pacientes usuarios de drogas	19
2.4.5. Intervenciones para mejorar el uso y eficacia del tratamiento ARV en pacientes usuarios de drogas	23
2.4.5.1. Programas de reducción del daño (<i>Outreach program</i>)	24
2.4.5.2. Tratamiento del trastorno por uso de sustancias	24
2.4.5.3. Modelos integrados de tratamiento del trastorno por uso de sustancias y del VIH	30
2.4.5.3.1 Integración del tratamiento del VIH en centros de atención a las drogodependencias	30
2.4.5.3.2 Integración del tratamiento del trastorno por uso de sustancias en unidades de VIH	31
2.4.5.4. Tratamiento directamente observado	33
2.4.5.5. Gestión de casos	34
2.4.5.6. Relación paciente-profesionales sanitarios	34
2.4.5.7. Intervenciones conductuales y uso de dispositivos de ayuda	35
2.4.5.8. Uso de incentivos	36
2.4.6. Recomendaciones para el uso de tratamiento ARV	36

2.4.6.1. Criterios de inicio del tratamiento antirretroviral	36
2.4.6.2. Pautas de tratamiento antirretroviral	38
2.4.6.3. Adherencia y desarrollo de resistencias a los fármacos ARVs	44
2.4.6.4. Tolerabilidad y efectos adversos de los fármacos antirretrovirales	47
2.4.6.5. Particularidades de la terapia ARV en usuarios de drogas	49
2.4.6.6. Interacciones entre fármacos para el tratamiento de la dependencia y terapia ARV	49
2.4.6.7. Coste/eficacia de la terapia ARV	52
3. Objetivos Científicos	53
4. Artículos Publicados	55
4.1. Use of highly active antiretroviral therapy is increasing in HIV positive severe drug users. Curr HIV Res 2010;8: 641-8.	56
4.2. Effectiveness of antiretroviral therapy in HIV-1-infected active drug users attended in a drug abuse outpatient treatment facility providing a multidisciplinary care strategy Curr HIV Res 2012;10:356-63.	69
4.3. Risk of QTc prolongation in a cohort of opioid-dependent HIV-infected patients on methadone maintenance therapy. Clin Infect Dis 2013;57:1189-94.	83
4.4. Temporal trends in the survival of drug and alcohol abusers according to the primary drug of admission to treatment in Spain. Drug Alcohol Depend 2014;136:115-20.	93
5. Conclusiones Finales	105
6. Bibliografía	107

Agradecimientos

Me gustaría que estas líneas sirvieran para expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado en la realización de la presente Tesis Doctoral.

A los directores de la Tesis, Dr. Roberto Muga y Dra. Marta Torrens por la orientación, el seguimiento y la supervisión continúa de la misma, pero sobre todo por la confianza, la motivación y el apoyo recibido a lo largo de estos años.

A los pacientes por su inestimable y desinteresada colaboración sin la que no hubiese sido posible su realización.

A Arantza Sanvisens por su ayuda en el diseño, metodología y análisis estadístico de los artículos publicados.

A mis compañeros del Hospital del Mar por la ayuda prestada.

A mi mujer, Maria José, y a nuestras tres hijas por su apoyo moral incondicional, paciencia, comprensión y cariño recibido durante todo este tiempo.

A mi familia, en especial a mis padres por facilitar los medios necesarios para que pudiera estudiar Medicina, pero sobre todo, por haberme dado la educación correcta y trasmitirme los valores del esfuerzo y sacrificio necesarios para poder realizar esta Tesis Doctoral.

A la Medicina por haberme dado la posibilidad de estudiarla, ejercerla, enseñarla y haberme hecho madurar como persona.

3. ABREVIATURAS

3TC: lamivudina

ABC: abacavir

ADN: ácido desoxiribonucleico

ARV: antiretroviral

ARVs: antiretrovirales

ATV: atazanavir

AZT: zidovudina

BID: dosis dos veces al día

BOC: boceprevir

CoRIS: Cohorte de la Red Española de Investigación en SIDA

Céls: células

COBI: cobicistat

D4T: estavudina

DDI: didanosina

DE: desviación estándar

DRV: darunavir

DTG: dolutegravir

ECG: electrocardiograma

EFV: efavirenz

EVG: elvitegravir

FTC: emtricitabina

IC: intervalo de confianza

ICD: *International Classification of Diseases*

InInt: inhibidores de la integrasa

ITIAN: inhibidores transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

ITINAN: inhibidores transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos

IP: inhibidores de proteasa

IP/r: inhibidores de proteasa potenciados con ritonavir

LPV: lopinavir

MVC: maraviroc

NVP: nevirapina

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: *odds ratio*

Peg-IFN: Interferón pegilado

QD: dosis una vez al día

QT: la medida del tiempo entre el comienzo de la onda Q y el final de la onda T en el ECG

QTc: la medida del tiempo entre el comienzo de la onda Q y el final de la onda T en el ECG corregido por la frecuencia cardiaca

RAL: raltegravir

RBV: ribavirina

RIQ: rango intercuartil

RPV: rilpivirina

SNC: sistema nervioso central

TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad

TDF: tenofovir

TVR: telaprevir

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

STR: *single tablet regimen*

VHC: virus de la hepatitis C

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Importancia social y sanitaria del consumo de sustancias ilegales en España.

El consumo de sustancias ilegales es un importante problema de salud que afecta al 5% de la población mundial, lo que indica que unos 200 millones de personas pueden presentar problemas relacionados con su consumo. En Europa, al menos 85 millones de personas adultas han consumido una droga ilegal en algún momento de su vida, lo que supone la cuarta parte de la población adulta (1).

En España, los datos obtenidos de los tres indicadores básicos sobre el consumo de drogas (admisiones a tratamiento, urgencias y mortalidad) por el Observatorio Español sobre Drogas en la población comprendida entre los 15-64 años, indican que el problema sigue siendo de gran importancia médica y social (2). En este sentido, en el año 2011 se registró una elevada demanda de tratamiento por consumo de drogas (excluyendo el alcohol y el tabaco). Más de 50.000 personas solicitaron tratamiento, siendo la cocaína (44%), la heroína (32,3%) y el cannabis (18,1%) las principales drogas que motivaron la demanda asistencial (2).

Además, el consumo de drogas generó 11.890 episodios de urgencias médicas durante 2011, causados mayoritariamente por consumo de cocaína, si bien se observó un descenso progresivo de las urgencias generadas por el consumo de heroína en comparación con años anteriores.

Excluyendo los casos en cuyos análisis toxicológicos se detectaron exclusivamente alcohol, hipnosedantes o inhalables volátiles, durante 2011 se registraron 438 muertes por reacción aguda a drogas ilegales, siendo varias las sustancias detectadas y predominando los opioides, la cocaína e hipnosedantes. No obstante, los opioides continuaron siendo la principal sustancia, identificada en el 81% de los fallecidos (2).

Por último, hay que señalar que junto a los problemas médicos, el coste sanitario y social que genera el consumo de drogas es considerable. La Administración General del Estado, así como Comunidades Autónomas y Administración local, destinan alrededor de 425 millones de euros anuales para la ejecución de las políticas sobre drogas. La mayor parte de este presupuesto se dirige a la asistencia social y sanitaria y la reinserción social (79,3%) y el resto para la prevención (16,2%), investigación, documentación y publicaciones (1,7%) y coordinación institucional (2,8%) (3).

2.2. Comorbilidad médica asociada al consumo de sustancias ilegales.

2.2.1 Comorbilidad médica no infecciosa.

Además del riesgo de dependencia, el consumo de drogas conlleva un deterioro de la salud física y mental de las personas que las consumen, ya sea por el efecto directo de las propias sustancias como por el efecto de otros factores de riesgo y estilos de vida asociados a dicho consumo.

La comorbilidad médica es frecuente entre los pacientes usuarios de drogas y genera una elevada utilización de los servicios médicos de urgencias y de atención primaria (4-6). En un estudio reciente en pacientes atendidos en un programa de metadona se documentó que el 91% de los usuarios tenía algún problema crónico distinto a la dependencia a opiáceos, un 68% tomaba algún tipo de medicación crónica y el 50% había sido visitado por enfermedad médica aguda en los últimos tres meses previos al estudio (4).

De hecho, en los pacientes usuarios de drogas se han observado mayores índices de diabetes, hipertensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, problemas dentales graves, epilepsia y depresión que en la población general y la prevalencia de los mismos aumenta con la edad (7).

Por otra parte, los usuarios de drogas generan un elevado número de visitas médicas en los servicios de urgencias médicos debido a episodios de intoxicación, infecciones, politraumatismos o lesiones físicas graves (5,6).

2.2.2. Comorbilidad médica infecciosa.

Las infecciones son las complicaciones médicas más frecuentes asociadas al uso de drogas, sobre todo si éstas se consumen por vía parenteral, siendo las infecciones de la piel y tejidos blandos y las endocarditis bacterianas las más frecuentes (8). Sin embargo, las infecciones que provocan una mayor morbimortalidad entre los usuarios de drogas, y que además suponen un importante problema de salud pública, son las transmisibles como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), las enfermedades de transmisión sexual, las hepatitis virales y la tuberculosis (9).

En general, el riesgo de adquirir y transmitir enfermedades infecciosas en una población depende de la prevalencia de la enfermedad, la eficiencia de transmisión del organismo, las conductas de riesgo y determinados factores sociales (9).

Entre las conductas de riesgo en los usuarios de drogas destacan el uso e intercambio de los equipos no estériles de inyección de drogas (agujas, jeringas o el equipo de preparación) y las relaciones sexuales de riesgo (9).

Los factores sociales como la marginación, la estigmatización y la falta de apoyo social que recibe esta población dificultan el acceso a la asistencia sanitaria y la oportunidad de llevar a cabo medidas de prevención primaria y secundaria (9).

2.3. Mortalidad asociada al uso de sustancias ilegales.

Los pacientes con abuso de sustancias tienen un riesgo de mortalidad 20 veces superior a la población general de la misma edad y sexo. Así mismo, la forma de consumo de las drogas influye en la mortalidad, siendo cuatro veces mayor entre los consumidores de drogas por vía parenteral respecto a los consumidores por otras vías (10-12).

Según los datos recogidos por el Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, el consumo de opiáceos sigue siendo el principal responsable de las muertes atribuidas al consumo de drogas ilegales en Europa, representando el 90% del total (13).

El exceso de mortalidad en esta población es debido principalmente a las causas relacionadas con el uso de drogas, como la sobredosis, las accidentales y el VIH / Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). No obstante, la mortalidad de los consumidores de drogas en Europa Occidental ha disminuido de forma significativa en la última década debido, entre otras causas, a la disponibilidad de la terapia de sustitución de opiáceos, que ha permitido a los usuarios de drogas inyectables reducir el consumo de opiáceos ilegales y en consecuencia, reducir el impacto del VIH y la mortalidad por sobredosis (13).

A diferencia de la dependencia a los opiáceos, los tratamientos y medidas de reducción del daño para la cocaína no han sido muy efectivos y el tratamiento para la dependencia a alcohol apenas ha experimentado cambios en los últimos 20 años, por lo que la reducción en la mortalidad para estas sustancias no ha sido tan importante (12).

2.4. Infección por el VIH en pacientes con uso de sustancias ilegales.

2.4.1. Epidemiología.

La epidemiología mundial de la infección por VIH entre los usuarios de drogas se está modificando en base a las medidas de prevención instauradas. En países en vías de desarrollo, sobre todo países europeos orientales y del sudeste asiático, el uso de drogas por vía intravenosa sigue siendo la principal vía de transmisión de la infección por VIH y constituye una fuente de nuevas infecciones que mantienen la epidemia. En cambio, en los países occidentales, la incorporación de los programas de reducción de daños, en especial el programa de intercambio de jeringuillas y el tratamiento, tanto de la infección por VIH como de la dependencia a drogas, ha disminuido de forma eficaz la aparición de nuevas infecciones en esta población (14).

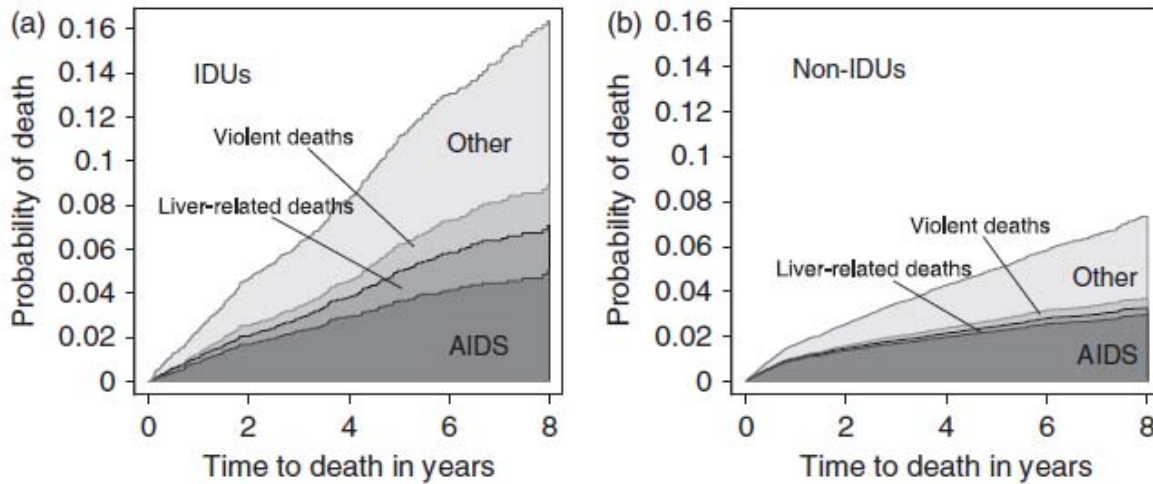
En España, el consumo de drogas intravenosas fue la principal vía de transmisión desde los inicios de la epidemia del VIH. Sin embargo, la aplicación de medidas de prevención de igual forma que en los países occidentales, ha reducido considerablemente el contagio entre los usuarios de drogas, con lo que la vía sexual es la principal forma de transmisión de la infección en la actualidad. En el año 2012, el Plan Nacional sobre el VIH/SIDA (datos de 18 comunidades autónomas) notificó 3.210 nuevos diagnósticos de VIH, lo que representó una tasa de 8,5 por 100.000 habitantes. Solo el 5% del total de las nuevas infecciones ocurrieron entre los usuarios de drogas, observándose un descenso en las tasas de incidencia de la infección de 1/100.000 habitantes en 2007 hasta 0,5 en 2012 (15).

No obstante, y a pesar del descenso de nuevas infecciones por VIH, España sigue siendo uno de los países europeos con mayores tasas de infección entre los usuarios de drogas (16).

2.4.2. Morbimortalidad.

La introducción de la terapia antirretroviral (ARV) y el tratamiento conjunto de la dependencia a opiáceos ha permitido disminuir la morbimortalidad en los pacientes usuarios de drogas con infección por VIH (17). Sin embargo, los datos observados de diferentes cohortes internacionales indican que las tasas de morbimortalidad siguen siendo más elevadas en los pacientes usuarios de drogas que en los pacientes de otras vías de transmisión (18-30). A modo de ejemplo, en la Gráfica 1 se muestran los datos más recientes de la cohorte ART-CC, que incluye pacientes de Europa, Canadá y USA que comparan el riesgo de mortalidad según causa entre los pacientes VIH usuarios de drogas y no usuarios (27).

Gráfica 1. Mortalidad total acumulada en pacientes usuarios de drogas(a) o no –usuarios(b) agrupada según causa de muerte (SIDA ,hepática, violentas y otras) (27).



En España, los datos observados de varias cohortes españolas también reflejan la misma situación en los pacientes usuarios de drogas (31-35). Desde la introducción de la terapia ARV, los primeros datos de la Cohorte de la Red Española de Investigación en SIDA (CoRIS) ya mostraban que los pacientes usuarios de drogas, comparado con las otras categorías de transmisión, tenían menor probabilidad de iniciar el tratamiento ARV, de conseguir una supresión viral mantenida, así como mayor un riesgo de mortalidad tras el diagnóstico de SIDA (31). Así mismo, la cohorte GEMES (Grupo de Estudio Multicéntrico Español para el Estudio de Seroconvertidores) también observó que el riesgo de desarrollo de SIDA y de mortalidad era más elevado entre los pacientes VIH usuarios de drogas (32).

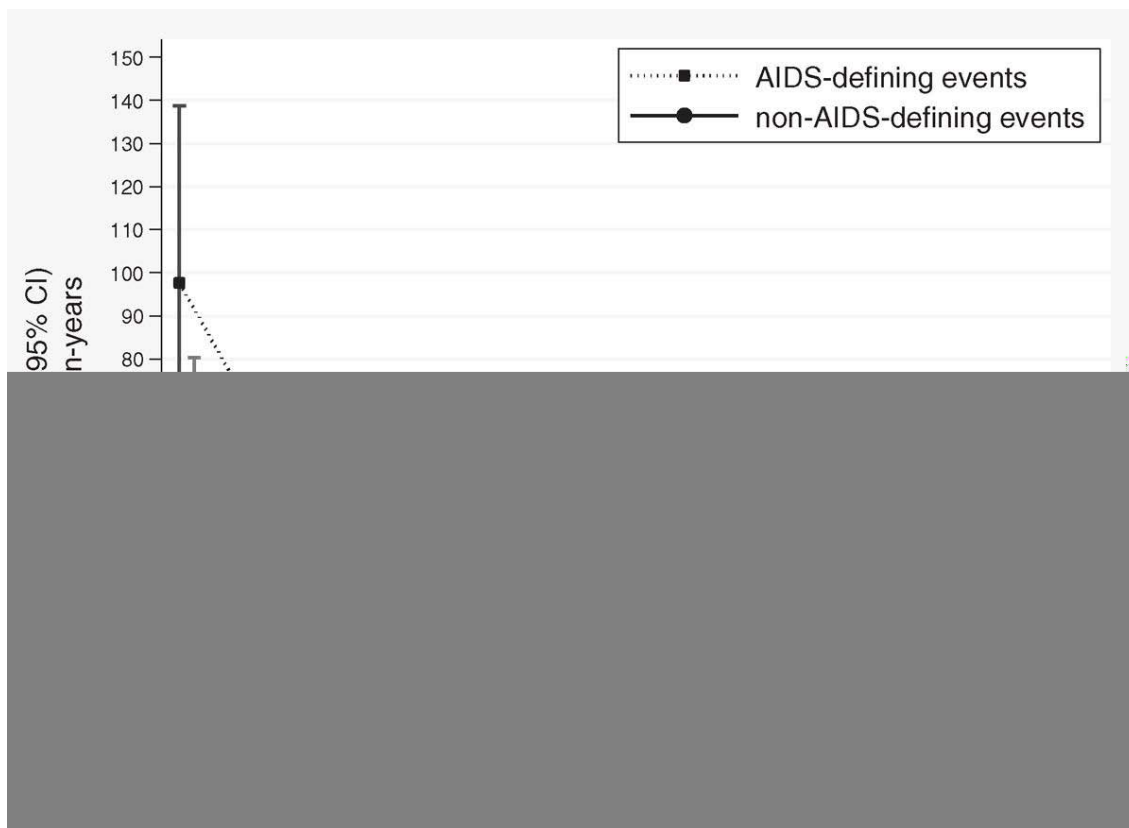
En la actualidad, los datos más recientes de la cohorte CoRIS indican que el riesgo de muerte global de los pacientes VIH es 7 veces mayor que la población seronegativa de la misma edad y sexo, siendo 10 veces mayor en el caso de los usuarios de drogas. Además, la coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC), el diagnóstico de SIDA y los periodos más iniciales de la terapia ARV son otros factores que aumentan el riesgo de mortalidad global (35).

En los últimos años ha tenido especial importancia el estudio de los eventos no definitorios de SIDA (diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal, enfermedad hepática, osteoporosis y cánceres no definitorios de SIDA). Las causas de estos eventos se deben a la convergencia de numerosos factores de riesgo entre los que se relacionan la toxicidad por el uso de ARV, el envejecimiento progresivo de la población, el bajo recuento de linfocitos

CD4, la activación inmune crónica residual a pesar de terapia ARV eficaz y los estilos de vida como el tabaquismo o el sedentarismo (36-38).

En la Gráfica 2 se muestran datos recientes de CoRIS sobre la aparición de eventos no definitorios de SIDA durante 2004-2010. La incidencia de eventos no-SIDA es elevada (2,9 casos por 1000 pacientes-año) y similar a la de eventos SIDA (25,2 casos por 1000 pacientes-año), observándose un descenso significativo de la incidencia de ambos durante el periodo de estudio (39).

Gráfica 2. Tasas de incidencia de eventos SIDA y no-SIDA (39).



Los pacientes usuarios de drogas presentan mayor incidencia de eventos no definitorios de SIDA comparados con las otras categorías de transmisión en CoRIS. La patología psiquiátrica (33,2%), las enfermedades hepáticas (15,3%), los cánceres no-SIDA (14,7%), la enfermedad renal (11,4%) y la enfermedad cardíaca (9,2%) son, por este orden, las patologías mayoritariamente descritas, tal como se muestra en la Gráfica 3 (39).

Gráfica 3. Frecuencia de los eventos no defintorios de SIDA en la cohorte CoRIS (39).

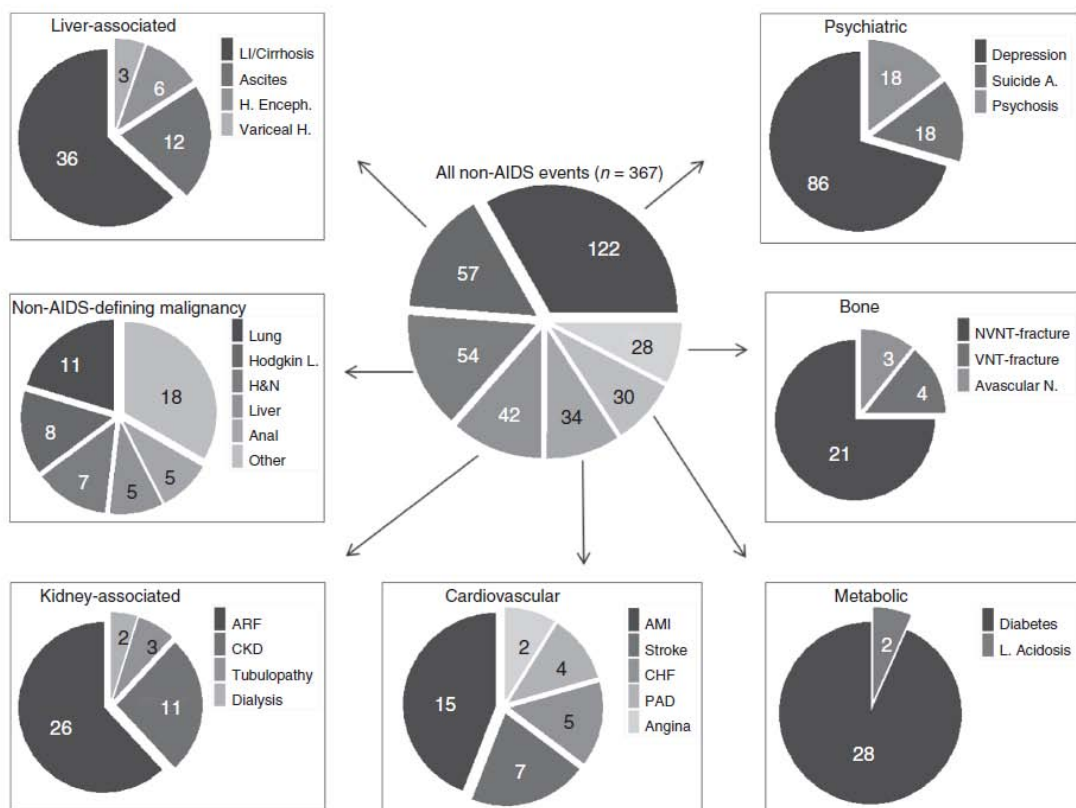


Fig. 1. Frequency of non-AIDS events. AMI, acute myocardial infarction; ARF, acute renal failure; Avascular N., avascular necrosis of the bone; CHF, congestive heart failure; CKD, chronic kidney disease; H. Enceph., hepatic encephalopathy; Hodgkin L., Hodgkin lymphoma; H&N, head and neck; L. Acidosis, lactic acidosis; LI/Cirrhosis, liver insufficiency/cirrhosis; NVNT fracture, nonvertebral nontraumatic fracture; PAD, peripheral arterial disease; Suicide A., suicide attempt; Variceal H., variceal hemorrhage; VNT fracture, vertebral nontraumatic fracture.

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de eventos no defintorios de SIDA en esta población se encuentran el bajo recuento de linfocitos CD4, la carga viral del VIH elevada y la edad. Un mayor nivel educativo y el uso de terapia ARV, son factores protectores para el desarrollo de eventos no defintorios de SIDA, sobre todo en el caso de los renales y psiquiátricos.

No obstante, la mortalidad es menor en los eventos no defintorios de SIDA (3.75 muertes por 1000 pacientes-año) que en los eventos SIDA (5.93 muertes por 1000 pacientes-año) y debida principalmente al cáncer y a la hepatopatía (39).

2.4.3. Efectos de las drogas sobre la progresión del VIH.

A priori, el uso de algunas drogas podría facilitar la progresión de la infección por VIH a través de un mecanismo indirecto asociado a alteraciones en sistema inmune provocadas por la exposición a la sustancia (40,41). En este sentido, se ha observado que la exposición a opiáceos *in vivo* e *in vitro* reduce la capacidad de los linfocitos periféricos humanos para reparar el daño del ADN causado por agentes mutágenos físicos o químicos. Este daño genético aumenta las tasas de mutación de la célula huésped y las tasas de apoptosis celular, aunque se desconoce si estos fenómenos podrían favorecer el crecimiento del VIH como ocurre en el caso de los lentivirus. También se ha confirmado que los opioides tienen el potencial de alterar las respuestas del huésped a las infecciones virales, promover la replicación del VIH y aumentar la infección de los fagocitos mononucleares *in vitro*.

Respecto a la cocaína, se ha observado *in vitro* que las células mononucleares tratadas con cocaína aumentan la replicación del VIH y que la cocaína interrumpe el funcionamiento inmune mediante la modulación de la distribución de los linfocitos, incluyendo neutrófilos, células *Natural Killer*, células T auxiliares, células T CD4 + y células T citotóxicas.

Aunque estas observaciones han planteado la hipótesis de que las drogas pueden acelerar la progresión de la enfermedad del VIH a través de un efecto biológico directo, los datos clínicos disponibles de la época anterior al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) no apoyan esta hipótesis. Si bien el riesgo general de muerte entre las personas infectadas por el VIH puede ser más alto entre los toxicómanos que en las otras categorías de transmisión, esta diferencia no se relacionó con una disminución acelerada del sistema inmune o con un mayor riesgo de mortalidad asociado al SIDA, sino con factores no directamente relacionados con el SIDA, que incluyeron la hepatopatía, la sobredosis, el cáncer no-SIDA y las muertes violentas (42,44).

También en estudios pre-TARGA se observó que la disminución en el recuento de linfocitos CD4 a lo largo del tiempo y la progresión a SIDA era independiente de la vía de transmisión del VIH. Además, en los consumidores de drogas, la disminución de linfocitos CD4 no se asoció con el uso de drogas inyectadas, la frecuencia de la inyección, el tipo de sustancia consumida (heroína, cocaína, o ambas), o con episodios de abstinencia (45,46).

En épocas más recientes del tratamiento ARV se ha observado que, en usuarios de drogas, la progresión del VIH a SIDA y la mortalidad por cualquier causa está relacionada con no estar en tratamiento ARV y con peor situación inmunológica basal. En cambio, la mortalidad

es similar a la de otras categorías de transmisión en aquellos pacientes que realizan de forma mantenida el tratamiento ARV, si bien el patrón de consumo y el tipo de droga consumida influyen en la evolución de la enfermedad, siendo la mortalidad mayor en aquéllos que consumen drogas estimulantes (47,48).

2.4.4. Uso y eficacia de la terapia ARV en pacientes usuarios de drogas.

La menor eficacia clínica de la terapia ARV observada en pacientes usuarios de drogas con infección por VIH se debe a que, a pesar del fácil acceso a la misma, el uso de estos fármacos no se ha generalizado en esta población. Estos pacientes, con frecuencia inician el tratamiento ARV de forma más tardía y en estadios más avanzados de la enfermedad, cuando ya existe un deterioro inmunológico severo que impide conseguir una aceptable recuperación inmune. Además, los usuarios de drogas tienen peor cumplimiento terapéutico y mayor número de abandonos de la terapia ARV comparado con otras categorías de transmisión del VIH, hecho que condiciona una peor respuesta virológica (49-51).

Esta perspectiva clínica tan negativa de la eficacia del tratamiento ARV en esta población se debe a que, junto a las conductas compulsivas de búsqueda de droga, existen numerosos factores, tanto individuales como médicos y sociales, que dificultan el uso y el cumplimiento de la terapia ARV. Estos factores se resumen en la Tabla 1 y se explican con detalle a continuación.

Factores asociados al consumo de drogas.

El consumo activo de drogas y la intensidad del mismo ha demostrado ser el principal factor de riesgo asociado con un menor uso, menor adherencia y eficacia de la terapia ARV en esta población (52-54). En general, el fracaso terapéutico de la terapia ARV en los pacientes usuarios de drogas se correlaciona con el grado en que el consumo de drogas altera las actividades cotidianas. Sin embargo, el tratamiento de la dependencia a drogas, y en concreto los programas de mantenimiento con metadona, facilitan el inicio de la terapia ARV y mejoran la adherencia a la misma gracias a la estabilización social y mental que conlleva la abstinencia a drogas (55-57). Se ha demostrado que los pacientes usuarios de drogas que se mantienen abstinentes en los programas de deshabituación son capaces de conseguir una adherencia similar a la observada en otras categorías de transmisión del VIH (55-57). Por tanto, para facilitar el uso y mejorar la eficacia de la terapia ARV, es necesario que los pacientes estén en tratamiento de la adicción a drogas (55-57).

Tabla 1. Factores que dificultan el uso y cumplimiento de la terapia ARV en usuarios de drogas.

FACTORES	Tipos
1. Consumo de drogas	Intensidad del consumo Tipo de droga
2. Médicos	Patología médica (VHC, infecciones oportunistas, infecciones bacterianas) Patología psiquiátrica (depresión, ansiedad)
3. Terapia ARV	Complejidad del régimen terapéutico Restricciones alimentarias Efectos secundarios Interacciones farmacológicas
4. Individuales	Menor edad Sexo femenino Raza negra Bajo nivel sociocultural Bajo soporte familiar
5. Personal sanitario	Actitud médico Inexperiencia médico Accesibilidad y conveniencia de horarios
6. Sociales	Falta de vivienda Antecedentes penales Prostitución Desempleo

Un aspecto de importancia y controvertido al mismo tiempo, es el efecto del tipo de droga consumida sobre el uso y adherencia a la terapia ARV. A priori, la ausencia de un tratamiento sustitutivo, la menor vida media y la necesidad de mayor número de administraciones de las drogas estimulantes pueden condicionar una conducta de búsqueda de droga más intensa que la heroína y provocar peores resultados de la terapia ARV que las drogas depresoras (58). Algunos estudios publicados indican una peor adherencia y peor respuesta virológica en pacientes que consumen drogas estimulantes, si bien utilizando datos basales (47,48,59,60). Sin embargo, un estudio publicado recientemente ha demostrado que no existen diferencias en las tasas de supresión virológica en función de los distintos patrones de consumo endovenoso analizados, ya sea cocaína, heroína o la combinación de ambas (61).

Factores asociados con la comorbilidad médica.

La concurrencia de enfermedades médicas y psiquiátricas es una situación frecuente en los pacientes usuarios de drogas (4-7). El tratamiento conjunto de la comorbilidad asociada y de la infección por VIH puede aumentar el riesgo de interacciones farmacológicas (62,63), de aparición de efectos adversos (64,65) y de empeoramiento de la comorbilidad subyacente por acción directa de la terapia ARV (66). Como consecuencia de todos estos factores citados,

aumenta la dificultad del manejo del tratamiento de la infección por VIH, el riesgo de mala adherencia y los abandonos de dicha terapia (67).

Por otra parte, es importante el diagnóstico, tratamiento y estabilización de la comorbilidad asociada, ya que mejora el uso, la adherencia y la eficacia de la terapia ARV en esta población. En este sentido, es necesario resaltar la importancia de la patología psiquiátrica, ya que la prevalencia de trastornos psiquiátricos en los pacientes VIH es elevada (68-72). La relación entre trastornos psiquiátricos e infección VIH es bidireccional: por una parte los enfermos con trastornos mentales tienen mayores conductas de riesgo para la infección por VIH y a su vez, el VIH está implicado en el desarrollo de trastornos neurocognitivos y puede empeorar los trastornos psiquiátricos, siendo la depresión el trastorno más frecuente observado en pacientes con infección por VIH.

La estabilización de los problemas psiquiátricos es muy importante para garantizar una adherencia óptima a la terapia ARV. Así, la presencia de ansiedad, depresión o niveles elevados de estrés condicionan una adherencia inadecuada, abandonos del tratamiento y una mayor mortalidad. Los síntomas depresivos son muy prevalentes en los usuarios de drogas y aumentan en el momento del inicio del tratamiento o en cambios de pauta. No obstante, el tratamiento adecuado de la depresión y estabilización de la enfermedad mental se asocian a una mayor utilización y adherencia de la terapia ARV (68-72). Por tanto, la elevada prevalencia y los efectos negativos de la depresión en los pacientes con infección por VIH, indican la importancia de incluir la valoración psiquiátrica como parte rutinaria de la asistencia habitual.

Factores asociados a la terapia ARV.

La adherencia al tratamiento ARV disminuye cuando aumenta la complejidad del mismo. Las pautas de terapia ARV con un número elevado de comprimidos, mayor número de tomas diarias y restricciones dietéticas condicionan claramente a una menor adherencia y peores resultados clínicos (73). Los primeros regímenes ARVs incluían un elevado número de comprimidos (hasta 25 comprimidos al día) y dosificaciones complejas de hasta tres tomas diarias, todo ello acompañado de restricciones alimentarias y de la aparición de efectos adversos agudos y a largo plazo (74). Todos estos factores contribuían a un menor cumplimiento terapéutico y disminución de la eficacia de este tratamiento.

La aparición de efectos adversos del tratamiento ARV constituye un factor claramente relacionado con la adherencia, ya que un elevado porcentaje de pacientes disminuye la adherencia y finalmente abandona la terapia para evitar la sintomatología que les produce las

reacciones adversas, independientemente de la intensidad y de la relevancia clínica que puedan tener (54,55).

En el caso de los pacientes usuarios de drogas, el riesgo de aparición de efectos adversos es mayor debido a la elevada comorbilidad subyacente, como la hepatitis C o la tuberculosis y al riesgo de posibles interacciones con otros fármacos utilizados en esta población, especialmente la metadona (52,53).

En la actualidad, el desarrollo de fármacos mejor tolerados, con menor número de comprimidos, menor dosificación, escasas restricciones alimentarias y pocas interacciones farmacológicas han mejorado claramente la adherencia al tratamiento ARV, la efectividad clínica y la calidad de vida de los pacientes con VIH, tanto de los usuarios de drogas como de otras categorías de transmisión (73).

Factores individuales.

La edad, género (mujeres), raza (afroamericanos), bajo nivel cultural y menor soporte familiar son factores asociados a peor cumplimiento terapéutico de la terapia ARV, siendo especialmente problemática la peor adherencia observada entre los pacientes más jóvenes debida a una menor conciencia de la enfermedad por VIH (75,76).

La desinformación y desconocimiento de los dispositivos sanitarios por parte de esta población también influye en un menor uso de los mismos (77).

Por otra parte, las actitudes y creencias negativas respecto a la medicación ARV (ineficacia de la terapia, efectos secundarios intolerables, dudas sobre la propia capacidad de mantener la adherencia) y la propia enfermedad son factores indiscutibles a la hora de aceptar el tratamiento propuesto y realizarlo de forma correcta (78).

Factores asociados con el personal sanitario.

Existe la creencia por parte del personal sanitario de que los pacientes VIH usuarios de drogas pueden ser menos cumplidores del tratamiento ARV y por consiguiente pueden ser reacios a prescribirlo, incluso cuando los pacientes expresan su interés (79,80). A pesar de que los pacientes usuarios de drogas tienen menor adherencia que los pacientes de otras categorías de transmisión, muchos de ellos son capaces de conseguir niveles adecuados de adherencia a la terapia ARV. Además, está demostrado que los médicos valoran de forma errónea la adherencia a nivel individual, por lo que el ser usuario de drogas no debería ser un argumento válido para denegar el tratamiento ARV (81).

Otras consideraciones que influyen en la baja prescripción de terapia ARV en usuarios de drogas son las creencias de que estos pacientes pueden desarrollar y transmitir virus resistentes a los fármacos ARV y que las conductas de riesgo para la infección por VIH aumentan tras el inicio de la terapia ARV, a pesar de que los estudios publicados no apoyan estas teorías (82,83).

Factores sociales.

Los pacientes VIH usuarios de drogas tienen una elevada prevalencia de características sociales asociadas con un menor uso y baja respuesta virológica de la terapia ARV como son la falta de vivienda, el ingreso en prisión o la prostitución (84-88).

La inestabilidad de la vivienda y la prostitución son problemas importantes de salud pública que además aumentan los riesgos de contagio y transmisión del VIH y que afectan negativamente a la salud de las personas en esta situación social (89).

Los antecedentes penales son frecuentes en los pacientes usuarios de drogas debido a la actitud delictiva asociada a la búsqueda de la sustancia. El ingreso en prisión provoca un retraso en la atención médica habitual para los detenidos y causa interrupciones en dicha atención tras la salida del centro penitenciario, sobre todo en aquellos encarcelamientos con duración inferior a 30 días dado que los pacientes no acuden a las visitas programadas y acaban perdiendo el seguimiento médico (86,87).

2.4.5. Intervenciones para mejorar el uso y eficacia del tratamiento ARV en pacientes usuarios drogas.

Existen numerosas estrategias sanitarias que han demostrado ser eficaces para facilitar el uso y la adherencia a la terapia ARV en los usuarios de drogas con infección por VIH. Estas estrategias van dirigidas a solucionar los factores individuales, médicos, sociales y estructurales presentes en los usuarios de drogas y que impiden el uso correcto de la terapia ARV.

Aunque no existe un consenso sobre qué estrategia es la mejor opción de tratamiento, la coordinación y la convergencia de todas ellas en un mismo centro médico asistencial serían necesarias para conseguir un efecto sinérgico. Sin embargo, su incorporación a la práctica clínica dependerá de la disponibilidad del recurso en cada centro asistencial y de las regulaciones sanitarias locales.

2.4.5.1 Programas de reducción del daño (*Outreach program*).

Se trata de recursos fácilmente accesibles, de poca exigencia inicial para el usuario y en los que no se requiere la abstinencia del consumo de drogas ilegales. Los principales objetivos de estos programas se basan en la detección, captación, motivación, atención inicial básica y derivación de los pacientes a servicios más especializados (90).

En relación al VIH, estos recursos disponen de la posibilidad de realizar el diagnóstico de la infección por VIH y la derivación a la atención médica especializada. Por consiguiente, esta estrategia ha sido asociada de forma indirecta con un aumento del uso del tratamiento ARV (91-93). Además, estos programas ofrecen información y consejo a los usuarios de drogas para promover conductas que disminuyan el riesgo de contagio del VIH, diagnóstico de enfermedades de transmisión sexual, asistencia primaria, derivación a tratamiento del trastorno por uso de sustancias y posibilidad de realizar tratamiento directamente observado de la infección por VIH y/o tuberculosis.

En el área de Barcelona se han establecido los programas de intercambio de jeringuillas y las salas de venopunción asistida. Los programas de intercambio de jeringuillas facilitan el material de inyección estéril a cambio de jeringuillas usadas por los usuarios de drogas. Las salas de venopunción asistida son instalaciones sanitarias con supervisión de profesional sanitario donde los usuarios de drogas pueden consumir las sustancias que ellos aportan, en condiciones seguras e higiénicas. Estos programas han demostrado su eficacia en la reducción de la mortalidad por sobredosis y en la transmisión de enfermedades por vía parenteral como la infección por VIH. Además, facilitan el diagnóstico precoz de la infección por VIH y su derivación a atención especializada (94).

2.4.5.2. Tratamiento del trastorno por uso de sustancias.

El trastorno por uso de sustancias es una enfermedad crónica, recurrente y tratable, caracterizada por una búsqueda compulsiva de sustancias y consumo de las mismas, que incluye el trastorno por abuso de sustancias y el trastorno por dependencia a sustancias (95).

El abuso de sustancias hace referencia a un patrón de uso que interfiere y deteriora áreas de la vida diaria, mientras que la dependencia describe un patrón de uso caracterizado por pérdida del control de consumo en el tiempo y que prioriza la conducta de consumo sobre cualquier otra conducta o actividad de forma crónica. Aunque el uso de sustancias está muy

extendido en la sociedad, la prevalencia de la dependencia es menor y es el resultado de la interacción entre factores biológicos, psicológicos y ambientales (95).

La dependencia de alcohol y otras drogas son comorbilidades muy prevalentes en los pacientes con VIH y la ausencia de tratamiento médico de los mismos, se asocia a un menor uso y eficacia de la terapia ARV (52,54). El tratamiento de los trastornos por uso de sustancias condiciona la necesaria estabilidad psíquica y social del paciente que facilita posteriormente el tratamiento de cualquier otra enfermedad (96). Por tanto, el tratamiento de los trastornos por uso de sustancias es un objetivo fundamental en los pacientes con infección por VIH.

La heroína y la cocaína son las drogas más utilizadas entre los pacientes con infección por VIH, aunque el grupo de las anfetaminas comienza a ser un problema creciente. La heroína produce dependencia tanto física como psíquica con el uso crónico y la cocaína rápidamente produce dependencia psíquica (95-97).

El tratamiento efectivo para conseguir la remisión del uso de drogas y/o reducir los daños asociados debe incluir, tanto el tratamiento farmacológico como la terapia conductual, siendo la entrevista motivacional y los programas de prevención de recaídas las terapias más utilizadas.

Los tratamientos farmacológicos actuales disponibles para el trastorno por uso de heroína más eficaces y efectivos son los tratamientos de sustitución y consisten en la utilización de un fármaco agonista opiáceo (metadona, buprenorfina+naloxona, morfina). Sin embargo, no existen tratamientos de sustitución para la cocaína o el grupo de las anfetaminas lo que ha condicionado peores resultados clínicos en el tratamiento de la adicción a estas sustancias (96,97).

Los opiáceos pueden clasificarse de acuerdo con su afinidad/eficiencia sobre los receptores opioides, dividiéndose en:

- Agonistas puros: son los opiáceos agonistas y actúan fundamentalmente sobre el receptor opioide μ , con una elevada eficacia (actividad intrínseca). A este grupo pertenecen: heroína, morfina, petidina, metadona fentanil y sus derivados.

- Agonistas-antagonistas mixtos: actúan como agonistas en el receptor opioide kappa y como agonistas parciales o antagonistas en el receptor opioide μ . A este grupo pertenecen pentazocina, butorfanol y nalorfina.

- Agonistas parciales: actúan en receptores opioides μ con menor eficacia que los agonistas puros (menor actividad intrínseca). Son analgésicos cuando se administran solos pero antagonizan los efectos de los agonistas puros (mayor afinidad por el receptor μ). La buprenorfina es el opiáceo más característico de este grupo.

- Antagonistas puros: poseen alta afinidad por los receptores opiáceos pero no tienen eficacia. Inhiben o revierten la acción de los agonistas y no tienen efectos analgésicos. Si se administran en sujetos con dependencia de opiáceos desencadenan síntomas de abstinencia. A este grupo pertenecen naloxona y naltrexona.

Los tratamientos de mantenimiento con opioides agonistas estabilizan la neuroquímica cerebral reemplazando los opioides de acción corta (heroína) con un opioide de acción larga como metadona o buprenorfina. Los tratamientos de mantenimiento con agonistas están diseñados para tener un mínimo efecto euforizante, bloquear la euforia asociada con la administración de opiáceos exógenos (poseen una mayor afinidad por el receptor opioide) y evitan la abstinencia opioide. El uso clínico de los agonistas de los opiáceos para el tratamiento de los pacientes con dependencia a opiáceos se ha asociado con mayor retención en los programas de tratamiento, mayores periodos de abstinencia, mejoría de las funciones psicosociales de los pacientes y facilidad para el tratamiento de otras comorbilidades (98).

Las características farmacológicas de los tratamientos de sustitución disponibles para los opiáceos se muestran en la Tabla 2.

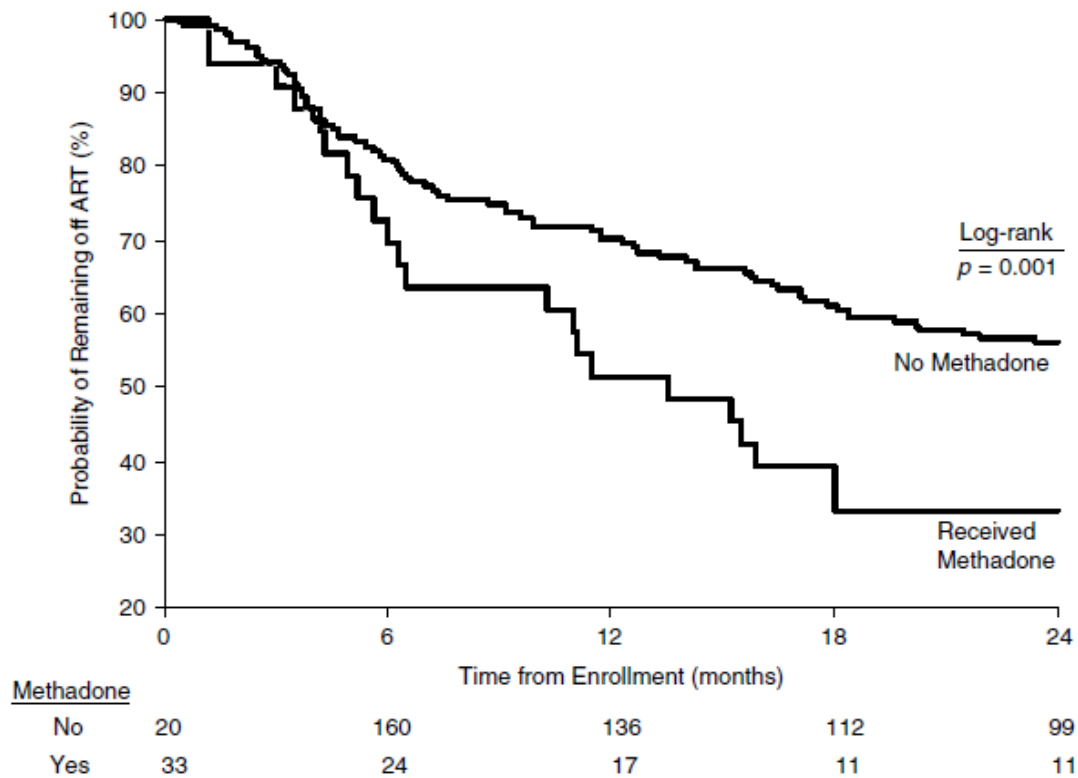
Respecto a la infección por VIH, numerosos estudios han demostrado ampliamente que la prestación de tratamientos efectivos para la dependencia a opiáceos, y en especial el tratamiento sustitutivo con metadona, han facilitado el uso, adherencia y eficacia de la terapia ARV y han disminuido los abandonos frecuentes de la medicación en los pacientes usuarios de drogas (66-68).

A modo de ejemplo, en la Gráfica 4 que corresponde a datos de la cohorte canadiense BART (Barriers to Antiretroviral Therapy), se muestra cómo los pacientes que estaban incluidos en un programa de mantenimiento con metadona tenían el doble de probabilidad de iniciar tratamiento ARV comparado con aquellos pacientes que no realizaban tratamiento médico para la dependencia a drogas. Además, a los dos años de seguimiento, casi el 70% de los pacientes del programa de mantenimiento con metadona habían iniciado terapia ARV (99).

Tabla 2. Características farmacológicas de los tratamientos de sustitución de opiáceos.

Fármaco	Mecanismo acción	Propiedades	Efectos secundarios	Eficacia	Efectos VIH
Metadona	Agonista puro receptor μ	Vida media 24-36 h Vía oral	Tolerancia a efectos secundarios diaforesis, estreñimiento, amenorrea (se recupera 12-18 meses). Dosificación excesiva o combinada con alcohol puede producir sobredosis, depresión respiratoria y muerte. Poco probable que cause sobredosis o depresión respiratoria.	Disminución de recaídas y días de consumo, de consumo de opiáceos y cocaína tras salida de prisión y de la actividad criminal Aumento empleo. Coste-efectiva.	Disminuye inyección de sustancias y transmisión del VIH. Aumenta retención en tratamiento. Facilita TDO. Incrementa eficacia del tratamiento ARV.
Buprenorfina	Agonista parcial receptor μ ; antagonista parcial receptor k	Vida media 24-36 h Vía sublingual lenta disociación del receptor lo que permite dosificación a días alternos	Mayor afinidad de unión para el receptor μ que la heroína o metadona. Por tanto, puede precipitar síndrome de abstinencia en pacientes con opiáceos.	Disminución de recaídas y días de consumo, de consumo de opiáceos y cocaína tras salida de prisión y de la actividad criminal Aumento empleo. Coste-efectiva.	Disminuye inyección de sustancias y transmisión del VIH Aumenta retención en tratamiento. Facilita TDO. Incrementa eficacia del tratamiento ARV. Aumenta retención en tratamiento tras salida de prisión.
Buprenorfina-naloxona	Agonista parcial receptor μ ; antagonista parcial receptor k; Naloxona: antagonista receptor μ de corta duración.	Vida media 24-36 h Vía sublingual lenta disociación del receptor lo que permite dosificación a días alternos	Igual que buprenorfina. Naloxona reduce efecto euforizante.	En comparación con dosis elevadas de metadona, la retención en tratamiento es menor.	Igual que buprenorfina. Si se inyecta aumenta riesgo de consumo y de transmisión del VIH.
Naltrexona	Antagonista puro receptor μ	Vida media 10 h Vía oral Lenta disociación del receptor lo que permite dosificación a días alternos Posibilidad IM mensual	Posible hepatotoxicidad aunque se ha mostrado segura en pacientes con VHC	La retención en tratamiento es menor comparada con metadona o buprenorfina.	No hay datos disponibles

Gráfica 4. Probabilidad acumulada de iniciar tratamiento ARV en función de estar en un programa de mantenimiento con metadona (99).



El establecimiento de los programas de sustitución con metadona ha sido una de las medidas sanitarias prioritarias ordenadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para que, a nivel internacional, todos los países faciliten el tratamiento de los pacientes con dependencia a opiáceos, especialmente en regiones donde la epidemia del VIH está mediada por el uso de drogas intravenosas. Sin embargo, el tratamiento con metadona está sujeto a estricta legislación en muchos países y solo está autorizado en centros especializados para el tratamiento del consumo de drogas, por lo que no es accesible desde la asistencia primaria o centros de tratamiento de la infección por VIH.

Actualmente, en Cataluña, los programas de mantenimiento con metadona se llevan a cabo en diferentes recursos de la red sanitaria, como los centros de atención y seguimiento ambulatorio a las drogodependencias, las oficinas de farmacia, los centros de atención primaria o los centros de salud mental, previamente autorizados.

La terapia de inicio con metadona tiene dos fases: inducción y mantenimiento. En general, la dosis inicial de metadona debe ser supervisada bajo control médico y oscila entre 10-40 mg/día, dependiendo de la tolerancia a opiáceos; si es baja o desconocida se administran 10-20 mg y si es alta, 25-40 mg. De forma complementaria se pueden añadir pequeñas dosis suplementarias si a las 3-4 h de observación aparece clínica relacionada con abstinencia. Tras cada dosis, el paciente debe estar bajo observación médica durante 3-4 horas.

Posteriormente el paciente acude cada día a tomar la metadona hasta obtener la estabilización clínica, que generalmente suele estar entre 50-120 mg/día y se alcanza a los 15-45 días tras el inicio del tratamiento, mediante incrementos de 5 a 10 mg cada 3-5 días con un máximo total de 20-30 mg/semana. Las dosis de mantenimiento oscilan entre 80-120 mg y son más eficientes que las dosis entre 40-60 mg para conseguir el bloqueo narcótico y reducir el consumo de opiáceos ilegales.

La buprenorfina es un agonista opioide μ parcial que se administra vía sublingual y que se está incorporando de forma progresiva en el tratamiento de la dependencia a opiáceos. En comparación con la metadona, la buprenorfina tiene un menor riesgo de depresión respiratoria y sobredosis. La ventaja de la buprenorfina respecto a la metadona es que puede ser prescrita en los centros de asistencia primaria, previa obtención de formación médica y acreditación para su uso clínico.

La terapia con buprenorfina consta de 3 fases: inducción, estabilización y mantenimiento. La fase de inducción comienza con una dosis de prueba inicial de 4 mg de buprenorfina bajo supervisión médica, previa abstinencia de opiáceos de 12-24 h. En caso de tolerancia, la titulación de la dosis es rápida, de manera que una dosis terapéutica de 16 mg típicamente se logra al segundo día. En la fase de estabilización, se valoran los posibles efectos adversos o interacciones con otros fármacos lo que puede implicar modificar su dosis. La fase de mantenimiento comienza cuando el paciente recibe una dosis estable de buprenorfina durante un período a determinar por el paciente y el médico.

Los antagonistas de los opiáceos tienen una elevada afinidad con los receptores cerebrales de los opiáceos por lo que su uso clínico produce un bloqueo potente de los efectos euforizantes de la droga. A pesar de que tienen la ventaja de no tener efecto adictivo o tolerancia, su utilidad clínica ha sido limitada por su menor eficacia. El proceso de inducción es dificultoso dado que los pacientes deben conseguir una abstinencia previa de siete días, hecho que condiciona un riesgo de síndrome de abstinencia, consumo de opiáceos y abandonos del

programa. No obstante, datos preliminares muestran que la formulación de liberación sostenida mejora la eficacia de la formulación oral.

2.4.5.3. Modelos integrados de tratamiento del uso de sustancias y del VIH.

De forma tradicional, la atención sanitaria de los problemas médicos y psicosociales de los consumidores de drogas infectados por el VIH ha sido proporcionada por diferentes especialistas sanitarios y localizada en diferentes centros asistenciales que a menudo no están conectados físicamente. Además, los pacientes usuarios de drogas infrutilizan estos servicios médicos debido muchas veces a desconocimiento de los mismos, al desplazamiento que deben realizar fuera de su entorno físico o a la discriminación recibida en ellos.

La principal consecuencia de la fragmentación de la atención sanitaria es que aumenta el riesgo de mala adherencia, seguimiento limitado, interrupción del tratamiento y resultados clínicos adversos, tanto de la infección por VIH como del tratamiento de la drogodependencia (100).

Por tanto, la atención médica de los pacientes VIH usuarios de drogas debe estar centrada en el paciente y no en los profesionales sanitarios y debe garantizar la atención médica general, la atención específica para el VIH, la intervención para el abuso de sustancias y la intervención psicosocial. La disponibilidad e integración de todos estos servicios en un mismo centro facilita el acceso y uso de los mismos, reduce el coste administrativo y sanitario, evita la duplicación de servicios y mejora la calidad de vida y asistencial de los pacientes, además de ser uno de los objetivos sanitarios de la OMS para facilitar el uso de la terapia ARV en los países en desarrollo (101,102).

Existen dos modalidades de tratamiento integrado: incluir el tratamiento del VIH en los centros de atención a las drogodependencias o viceversa.

2.4.5.3.1 Integración del tratamiento del VIH en los centros de atención a las drogodependencias.

A nivel general, la integración de la atención médica dentro de los centros de tratamiento de abuso de sustancias es un modelo bien establecido y ha demostrado mejorías en la salud física de los pacientes, disminución de las conductas de riesgo para la infección por VIH, aumento en el número de visitas médicas ambulatorias, disminución de las visitas en los servicios de emergencias y disminución de los ingresos hospitalarios (103-105).

De forma específica, la provisión del tratamiento ARV en los centros de dispensación de metadona es una estrategia que ofrece ventajas adicionales debido a que el contacto con el

personal sanitario es casi diario y por tanto, facilita y mejora la interacción médico-paciente. Además, facilita el seguimiento de las interacciones entre la terapia ARV y los tratamientos sustitutivos con opiáceos, supervisa la aparición de efectos secundarios de los fármacos ARVs y proporciona la posibilidad de realizar tratamiento directamente observado (TDO). De hecho, se ha demostrado que la integración de la atención del VIH en los centros de dispensación de metadona ha mejorado el uso y la adherencia de la terapia ARV entre los usuarios de drogas (105-106).

2.4.5.3.2. Integración del tratamiento del trastorno de uso de sustancias en unidades de VIH.

El personal sanitario que atiende a los pacientes con infección por VIH tiene una exitosa historia de integración de servicios médicos en la atención de los pacientes VIH, como la valoración y tratamiento del riesgo cardiovascular, la valoración del riesgo de fractura osteoporósica, el tratamiento de la infección por VHC o el tratamiento de enfermedades de transmisión sexual.

A pesar del interesante desafío clínico, la posibilidad de conseguir la integración del tratamiento de la dependencia a opiáceos dentro de la atención del VIH ha sido tradicionalmente imposible. Las legislaciones locales de diferentes países a menudo han impedido que la prescripción de un tratamiento sustitutivo con metadona se hiciera fuera de los centros de dispensación específicos para ello. Sin embargo, esta integración ha sido posible recientemente tras la autorización del uso de buprenorfina en los centros de asistencia primaria. Actualmente, existe la posibilidad de que los médicos especializados en la atención del VIH puedan tratar la dependencia de opiáceos, lo que a su vez tiene el potencial de mejorar los resultados para ambas condiciones (107,108).

Existen tres modelos de integración de la terapia de sustitución con buprenorfina dentro de los centros de atención al VIH (107,108). En el primer modelo, el médico responsable se encarga de la atención médica general, la atención específica de la infección por VIH así como de la inducción, estabilización y mantenimiento del tratamiento con buprenorfina, con lo que se consigue una atención integral del paciente. Este modelo puede ser útil en entornos clínicos con baja prevalencia de dependencia a opiáceos como pueden ser los centros rurales o los centros de salud comunitarios masificados y con retraso en asistencia especializada. Las ventajas de este modelo son que reduce tanto la probabilidad de interacciones medicamentosas entre los fármacos recetados por múltiples médicos como la necesidad de personal sanitario. Las desventajas de este modelo radican en la sobrecarga de trabajo del médico y en la posibilidad de que los pacientes

utilicen la falta de adherencia al tratamiento ARV para conseguir dosis mayores de buprenorfina o viceversa, y que el médico deniegue la buprenorfina en el caso de mala adherencia.

En el segundo modelo, un médico especialista es el responsable de la administración de la terapia de mantenimiento con buprenorfina en el centro de atención del VIH. Este modelo ofrece la ventaja de proporcionar una atención especializada al paciente y es más adecuado para centros sanitarios con gran volumen de pacientes. No obstante, los pacientes reciben visitas separadas con el especialista en abuso de sustancias y con el de la infección por VIH, lo que no proporciona una verdadera integración asistencial. Con este modelo existe el riesgo de falta de comunicación y coordinación efectiva entre los médicos de las dos comorbilidades, inadecuada dosificación de buprenorfina y excesivo uso de benzodiazepinas o situaciones que conllevan finalmente a abandonos del seguimiento clínico.

Finalmente, el tercer modelo consiste en que un médico especializado en el uso de la buprenorfina realice la inducción y estabilización para posteriormente derivar el tratamiento de mantenimiento al médico especialista en VIH. Este modelo híbrido se utiliza para aquellos centros que carecen de médicos con formación y capacidad para utilizar la buprenorfina. Aunque ofrece la posibilidad de atención especializada, presenta las mismas desventajas que el segundo modelo, ya que al realizarse la inducción fuera del centro de atención del VIH también fragmenta la atención médica.

Los resultados obtenidos de este modelo integrador, indican que el uso de buprenorfina en los centros de atención clínica del VIH es factible y se correlaciona con el inicio de la terapia ARV, con la mejora de los recuentos de linfocitos CD4 y con un mayor número de pacientes con supresión virológica, además de disminuir el consumo de opiáceos y mejorar la calidad de vida de los pacientes (108-110).

A pesar de las ventajas de la buprenorfina respecto a su comodidad de uso, la implementación del tratamiento del trastorno por uso de sustancias en los centros de atención del VIH es escasa, tanto en Europa como en Estados Unidos. El principal obstáculo para la incorporación de la buprenorfina en la atención del VIH radica en la actitud de los profesionales sanitarios, que siguen sin considerar el uso de drogas como una enfermedad crónica con recaídas y tienden a adoptar una postura moral sobre el uso de drogas. Además, es necesario solventar problemas adicionales como la necesidad de incorporar nuevos procedimientos en la práctica asistencial, tales como las pruebas de toxicología en orina o la aplicación de terapia conductual (111-113).

Pero el problema conceptual más importante es que los resultados obtenidos de este modelo integrador han sido en ensayos clínicos con pacientes VIH sin dependencia a benzodiazepinas o alcohol y sin problemas mentales descompensados. Sin embargo, en la práctica clínica diaria, los pacientes con dependencia a opiáceos suelen ser policonsumidores de otras drogas y con frecuencia están afectados de patología psiquiátrica, factores que pueden alterar los excelentes resultados de los ensayos clínicos. En este sentido, se ha demostrado que en el marco de un modelo integrador de atención al VIH y a la dependencia a opiáceos, el uso de cocaína aumenta los consumos de opiáceos y empeora los resultados del tratamiento del VIH (113). Por tanto, la inclusión de la atención especializada de otras sustancias debería ser tenida en cuenta a la hora de abordar el tratamiento integrador en los centros de atención del VIH.

2.4.5.4. Tratamiento directamente observado.

El TDO es un método de administración de fármacos en el cual un profesional de salud observa y asegura que la persona reciba y tome todos los medicamentos de la forma en que se han recetado y vigila la respuesta al tratamiento.

Los primeros programas TDO fueron inicialmente desarrollados para el tratamiento de la tuberculosis y demostraron mejoras en la adherencia, en la respuesta clínica, así como una reducción en el riesgo de desarrollar resistencias a los medicamentos.

Posteriormente, los programas de TDO se han extendido al tratamiento del VIH, sobre todo en usuarios de drogas y en distintos entornos que facilitan el contacto frecuente con estos pacientes, tales como centros de atención al VIH, albergues, prisiones, y centros de atención a drogodependencias (114-119). De especial interés es el TDO en los centros en los que se administra metadona, ya que tienen la ventaja de que proporciona una oportunidad para el contacto médico frecuente y una estrecha supervisión, necesaria para optimizar tanto el tratamiento de abuso de sustancias como de la infección por VIH.

Recientemente, dos meta-análisis de ensayos clínicos aleatorios de TDO no encontraron evidencias de que este modelo obtuviera mejores tasas de supresión de la carga viral en comparación con la terapia auto-administrada. Sin embargo, en poblaciones con riesgo de mal cumplimiento como los usuarios de drogas, la TDO se asoció con un aumento del 31% en la tasa relativa de la supresión viral y con un mayor aumento de recuento de linfocitos CD4. Por tanto, el TDO debe considerarse una estrategia útil en aquellos casos seleccionados en los que se demuestre que existe un mal cumplimiento de la medicación ARV (120,121). Además, esta

estrategia debe mantenerse en el tiempo, ya que los beneficios de esta intervención desaparecen una vez que se finaliza el TDO (122).

2.4.5.5. Gestión de casos.

Muchos pacientes usuarios de drogas están distanciados del sistema sanitario, debido al propio consumo de drogas o por experiencias negativas previas (123). Además, el funcionamiento administrativo de los sistemas sanitarios condiciona que el paciente que solicita asistencia médica mantenga un cierto grado de organización para acudir a las visitas programadas, muchas veces en diferentes centros. Sin embargo, esto puede ser dificultoso de cumplir en los pacientes usuarios de drogas debido a la inestabilidad resultante de las conductas compulsivas de búsqueda de drogas. El resultado final de estas barreras es que los usuarios de drogas dejan de cumplir con las citas médicas y con la toma de medicamentos prescritos.

El uso de recursos de enlace entre los usuarios de drogas y el sistema sanitario puede contribuir a superar estas barreras, sobre todo en sistemas sanitarios fragmentados y altamente burocráticos. En este sentido, puede ser de utilidad la denominada gestión de casos que se define como la evaluación, planificación y facilitación de las necesidades socio-sanitarias de un individuo (124-125). A pesar de no existir una uniformidad en el personal sanitario responsable (enfermería, educador social, voluntarios, etc.) ni en las tareas y responsabilidades, los gestores de casos son comúnmente utilizados en los programas asistenciales dirigidos a pacientes VIH usuarios de drogas y han demostrado con claridad que favorecen el acceso a la atención especializada del VIH, el inicio de la terapia ARV y la eficacia de la misma, sobre todo en aquellos pacientes marginados socialmente y sin hogar. Entre las tareas que realizan los gestores de casos se encuentran el recordatorio y acompañamiento a las visitas médicas, facilitando así la vinculación con el tratamiento de la infección por VIH y del trastorno por uso de sustancias, y la interlocución entre el paciente y el médico. Además, los gestores de casos ofrecen apoyo emocional y práctico a los pacientes usuarios de drogas (126-130).

2.4.5.6 Relación paciente-profesionales sanitarios.

La relación entre el paciente y el personal sanitario es un aspecto fundamental en la atención médica de los pacientes usuarios de drogas con infección por VIH. La confianza mutua debe ser la base de la relación terapéutica. Sin embargo, entre los usuarios de drogas, existe desconfianza hacia el personal sanitario como consecuencia de la discriminación y el rechazo recibidos en los centros asistenciales. A su vez, el personal sanitario suele considerarles como

pacientes conflictivos y que generan dudas sobre adherencia al tratamiento, hechos por los que, en ocasiones, se les deniega la prescripción de terapia ARV (23,79, 80).

Por tanto, el personal sanitario que atiende a los usuarios de drogas debe construir esta confianza careciendo de prejuicios sobre el consumo de drogas y mostrando empatía por los problemas médicos y sociales asociados de estos pacientes. Además, es necesario que el personal sanitario haga partícipe e involucre activamente a los pacientes en todas las decisiones del tratamiento ARV para así maximizar las posibilidades de éxito de la terapia. De hecho, se ha visto que los pacientes que refieren relaciones de confianza y buena comunicación con el personal médico que les atiende, consiguen mejores niveles de adherencia al tratamiento y mejores resultados clínicos (131).

Para promover y mejorar la atención sanitaria de los pacientes usuarios de drogas con infección por VIH es necesaria la formación médica especializada sobre ambas condiciones. Se ha demostrado que aquellos médicos con mayor experiencia y mayor formación clínica en la atención de este tipo de pacientes, prescriben con mayor facilidad el tratamiento ARV y consiguen mejores niveles de adherencia (132,133).

Por último, es necesario que existan comodidad de horarios y tiempo suficiente para la atención de los pacientes. De hecho, es frecuente que los servicios de atención médica estén masificados y con sobrecarga asistencial y esto contribuye a una reducción en el tiempo para valorar adecuadamente la multitud de problemas médicos asociados con el uso de drogas en pacientes con VIH (131).

2.4.5.7 Intervenciones conductuales y uso de dispositivos de ayuda.

Los consejos y asesoramiento conductuales sobre el tratamiento mejoran la adherencia en los pacientes usuarios de drogas, dado que producen cambios en las creencias y actitudes de los pacientes en relación a la terapia ARV (134,135). Aunque se han utilizado diferentes formatos tales como entrevistas personales cortas con el personal sanitario o divulgación de textos explicativos y videos, la terapia con mejores resultados en incrementar la adherencia ha sido la entrevista motivacional (136,137). Sin embargo, la eficacia de estas intervenciones, más allá del periodo de estudio, sigue siendo un reto importante.

Por otra parte, también se han utilizado otros dispositivos de ayuda para incrementar la adherencia al tratamiento ARV en los pacientes VIH, como alarmas, pastilleros o calendarios. Aunque el efecto de estos dispositivos sobre la adherencia es leve, se trata de métodos baratos y

fáciles de integrar con otras estrategias. Su utilidad radica especialmente en aquellos pacientes que olvidan dosis debido por ejemplo a presencia de enfermedades mentales, deterioro neurocognitivo o consumo de drogas. En usuarios activos de drogas intravenosas se ha observado que, en un programa de intercambio de jeringuillas, la sincronización del uso de heroína inyectada con la toma de tratamiento ARV mediante indicaciones en las jeringuillas facilita el uso y eficacia de la terapia ARV.

2.4.5.8 Uso de incentivos.

El uso de incentivos es una estrategia que refuerza las conductas deseadas. Este método ha sido utilizado con interés para mejorar el cumplimiento terapéutico en algunas enfermedades. En el caso de la infección por VIH, se ha demostrado un aumento de la adherencia y de la supresión virológica durante el período de intervención (138,139).

Sin embargo, esta estrategia implica un gasto económico elevado y su efecto desaparece tras la retirada de los incentivos. Por otra parte, cuestiona a nivel ético, si es lícito recompensar a un subgrupo de pacientes con una conducta negativa y no ofrecerla a pacientes con buena adherencia

2.4.6. Recomendaciones para el uso de tratamiento ARV.

2.4.6.1. Criterios de inicio del tratamiento ARV.

Los objetivos de iniciar la terapia ARV son la reducción de la morbilidad y mortalidad asociada a la infección por VIH, la recuperación y preservación de la función inmunológica, la reducción del efecto deletéreo de la replicación del VIH sobre posibles comorbilidades existentes y la prevención de la transmisión de la infección.

En España, las directrices del tratamiento ARV están recogidas en la Guía elaborada de forma conjunta por el Plan Nacional contra el Sida y Gesida (140). Esta Guía indica que el momento de inicio de la terapia ARV y la elección de los fármacos que deben formar parte del régimen inicial, debe ser individualizado, valorando tanto factores clínicos (estadio enfermedad, comorbilidad asociada, riesgo de interacciones farmacológicas) como personales, en los que la predisposición y la motivación del paciente son esenciales para garantizar una adecuada adherencia al tratamiento.

Respecto a la sintomatología relacionada con la infección por VIH, recomiendan el inicio del tratamiento ARV en los pacientes con eventos clínicos B o C de la clasificación de los CDC

(Center for Disease Control and Prevention) de 2003, incluyendo la nefropatía por VIH, ya que su uso se asocia de forma evidente con un aumento de la supervivencia.

En los pacientes asintomáticos, las recomendaciones dependen del recuento de linfocitos CD4. Con recuentos de linfocitos $CD4 < 500 \text{ c\acute{e}ls}/\mu\text{L}$ se recomienda iniciar la terapia ARV debido a que el riesgo de progresión y/o muerte es muy elevado.

En cambio, las recomendaciones en los pacientes con recuentos de linfocitos $CD4 > 500 \text{ c\acute{e}ls}/\mu\text{L}$ son menos concisas ya que el riesgo de progresión y/o muerte es mucho menos evidente. En estos casos, puede prescribirse tratamiento a aquellos pacientes que expresaran su voluntad de tomarlo y debería recomendarse en aquellos grupos de pacientes con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad (carga viral VIH plasmática superior a 10^5 copias/mL y mayores de 55 años) y en pacientes con comorbilidades cuya progresión se viera facilitada por la propia infección por VIH, (cirrosis hepática, VHC, riesgo cardiovascular elevado, tumores no relacionados con el SIDA y trastornos neurocognitivos).

Además, existen determinadas circunstancias en las que la terapia ARV debe recomendarse con independencia de la situación clínica o inmunológica, como es el caso de las mujeres embarazadas (para disminuir el riesgo de transmisión materno-fetal), la coinfección por hepatitis B subsidiaria de tratamiento antiviral, o las parejas serodiscordantes que deseen disminuir al máximo el riesgo de transmisión del VIH.

Respecto a los pacientes controladores de élite, pacientes que mantienen carga viral plasmática indetectable de forma mantenida sin terapia ARV, no existen estudios que permitan valorar el efecto beneficioso del inicio del tratamiento ARV, por lo que no se puede establecer una recomendación al respecto (140).

Pero el aspecto fundamental respecto al inicio de la terapia ARV en los pacientes usuarios de drogas radica en el mismo consumo activo de drogas. Las recomendaciones internacionales señalan la importancia de facilitar el tratamiento a todos los sujetos, inclusive los pacientes usuarios de drogas, por lo que el consumo de drogas no debe ser una contraindicación (141). Sin embargo, es recomendable que, previamente al inicio del tratamiento ARV, se haya iniciado el tratamiento del uso de sustancias ya que mejora claramente los resultados clínicos de la infección por VIH.

No obstante, el problema aparece cuando existe necesidad de iniciar tratamiento por aparición de síntomas de la infección por VIH y no existe tratamiento del uso de sustancias. En este caso, se deberá extremar la vigilancia por el probable riesgo de interacciones farmacológicas entre los tratamientos de las infecciones oportunistas y el tratamiento ARV, reforzar la

adherencia para evitar el riesgo de abandonos y aconsejar con insistencia la derivación a tratamiento del uso de sustancias.

2.4.6.2 Pautas de tratamiento antirretroviral.

Desde su introducción en la práctica clínica, la terapia ARV ha evolucionado considerablemente. Actualmente, el desarrollo de fármacos mejor tolerados, con menor número de comprimidos, menor dosificación y escasas restricciones alimentarias e interacciones farmacológicas han mejorado la adherencia y los resultados del tratamiento, así como la calidad de vida de los pacientes VIH. En España se han comercializado un total de 24 fármacos de 7 familias, que se presentan en la Tabla 3.

Además, se han simplificado los tratamientos con la introducción de coformulaciones en un único comprimido al día de dos fármacos, como abacavir-lamivudina y tenofovir-emtricitabina; y también de regímenes completos activos con tres fármacos, denominadas STR (*Single Tablet Regimen*) (142), con lo que se ha conseguido poder realizar tratamiento de la infección por VIH con un solo comprimido al día. Los STR además tienen la ventaja de que evitan la mala adherencia selectiva sobre uno de los fármacos del régimen prescrito (143). Las STR actualmente comercializadas combinan tenofovir-emtricitabina con efavirenz, rilpivirina o elvitegravir. En la Tabla 4 se presentan las diferentes coformulaciones de fármacos ARVs.

Los IP suelen administrarse de forma conjunta con ritonavir o cobicistat, ya que inhiben el metabolismo del citocromo P450 y por tanto disminuyen la eliminación de los IP y aumentan los niveles plasmáticos del IP, con lo que es posible reducir la dosificación de los IP (144). En un futuro inmediato estarán disponibles coformulaciones de los IP/r con otros fármacos.

Las directrices españolas recogidas en Gesida para el tratamiento de inicio de la infección por el VIH, se presentan en la Tabla 5 como pautas preferentes y alternativas basadas en los resultados de ensayos clínicos. Con cualquiera de las combinaciones indicadas se puede conseguir una elevada tasa de eficacia virológica, obteniendo carga viral del VIH inferior a 50 copias/mL a las 48 semanas en más del 75% de los casos (140). Aunque son preferibles los STR, el esquema terapéutico seleccionado depende tanto de la situación inmune y virológica como de la comorbilidad asociada del paciente, siendo muy importante la individualización del tratamiento sobre todo en el caso de los pacientes usuarios de drogas, en los que existe elevada comorbilidad (tuberculosis, VHC) y peor situación inmune.

Tabla 3. Clasificación de los fármacos ARV.

Familia	Fármacos	Pastilla	Dosis mg/día	
Análogos nucleósidos	Abacavir (ABC)	Comprimido de 300 mg	300 mg dos veces al día o 600 mg una vez al día	
	Didanosina ¹ (DDI)	Cápsulas de 125, 200, 250 y 400 mg	>60 kg: 400 mg una vez al día o 200 mg dos veces al día. <60 kg: 250 mg una vez al día o 125 mg dos veces al día	
Inhibidores de la transcriptasa inversa	Emtricitabina (FTC)	Cápsula de 200 mg	200 mg una vez al día	
	Estavudina (D4T)	Cápsulas de 20, 30 y 40 mg	>60 kg: 40 mg dos veces al día <60 kg: 30 mg dos veces al día	
	Lamivudina (3TC)	Comprimidos de 150 y 300 mg	150 mg dos veces al día o 300 mg una vez al día	
	Zidovudina (AZT)	Cápsulas de 100 y 250 mg	250 mg dos veces al día	
	No análogos nucleósidos	Efavirenz ¹ (EFV)	Comprimido de 600 mg y cápsula de 200 mg	600 mg una vez al día
		Etravirina ²	Comprimidos de 100 y 200 mg	200 mg dos veces al día
Nevirapina (NVP)		Comprimido de 400 mg	400 mg una vez al día tras un periodo de introducción con nevirapina de liberación no prolongada	
Análogos nucleótidos	Rilpivirina ² (RPV)	Comprimido de 25 mg	25 mg una vez al día	
	Tenofovir ² (TDF)	Comprimido que incluye 200mg de FTC y 300 mg de tenofovir	Un comprimido una vez al día	

Inhibidores de la proteasa	Fosamprenavir	Comprimido de 700 mg	700 mg con 100 mg de ritonavir dos veces al día
	Atazanavir ² (ATV)	Cápsulas de 150, 200 y 300 mg	300 mg con 100 mg de ritonavir una vez al día o 400 mg con 100 mg de ritonavir una vez al día con efavirenz o nevirapina
	Darunavir ² (DRV)	Comprimidos de 300, 400, 800 mg	600 mg con 100 mg de ritonavir dos veces al día o 800 mg con 100 mg de ritonavir una vez al día
	Indinavir ²	Cápsulas de 100, 200 y 400 mg	800 mg tres veces al día
	Lopinavir (LPV)	Comprimido que incluye 200 mg de lopinavir y 50 mg de ritonavir	Dos comprimidos dos veces al día o cuatro comprimidos una vez al día
	Nelfinavir	Comprimido de 125 mg	5 comprimidos dos veces al día
	Ritonavir	Cápsula de 100 mg y comprimido de 100 mg	Dosis completa: 600 mg dos veces al día Para 'potenciar' otros IP: 100 – 200 mg una o dos veces al día
	Saquinavir ²	Cápsula de 200 mg y comprimido de 500 mg	1000 mg con 100 mg de ritonavir dos veces al día
	Enfuvirtide	Polvo para disolver en agua	Inyección subcutánea de 90 mg dos veces al día
	Inhibidores del receptor CCR5	Maraviroc (MVC)	Comprimidos de 150 mg y de 300 mg
Dolutegravir (DTG)		Comprimidos de 50 mg	50 mg una vez al día
Elvitegravir (EVG)		85 mg comprimido	85 mg una vez al día
Inhibidores de la integrasa	Raltegravir (RAL)	Comprimido de 400 mg	400 mg dos veces al día

¹ tomar con alimentos ² tomar con estómago vacío

Tabla 4. Coformulación de fármacos ARVs.

Combinaciones dos fármacos	Comprimido	Dosis diaria
AZT + 3TC	Comprimido que incluye 150 mg de 3TC y 300 mg de AZT	Un comprimido dos veces al día
3TC + ABC	Comprimido que incluye 300 mg de 3TC y 600 mg de ABC	Un comprimido una vez al día
FTC + TDF	Comprimido que incluye 200 mg de FTC y 300 mg de TDF	Un comprimido una vez al día
Combinaciones tres fármacos		
AZT + 3TC + ABC	Comprimido que incluye 150 mg de 3TC, 300 mg de ABC y 300 mg de AZT	Un comprimido dos veces al día
EFV + FTC + TDF	Comprimido que incluye 600 mg de EFV, 200 mg de FTC y 300 mg de TDF	Un comprimido una vez al día
RPV + FTC + TDF	Comprimido que incluye 200 mg de FTC, 25 mg de RPV y 300 mg de TDF	Un comprimido una vez al día
EVG-COBI + FTC + TDF	Comprimidos del 50 mg de EVG, 150 mg de COBI, 200 mg de FTC y 245 mg de TDF disoproxil	Un comprimido una vez al día
DTG + 3TC + ABC	comprimidos (600 mg de ABC, 50 mg de DTG y 300 mg de 3TC)	Un comprimido una vez al día

Tabla 5. Pautas recomendadas de tratamiento ARV según Gesida (140).

3 ^{er} fármaco	Pauta	Comentario
Preferentes		Pautas que en ensayos clínicos aleatorizados han demostrado eficacia superior (menos fracasos virológicos y/o discontinuaciones por efectos adversos) y que presentan bajo riesgo de interacciones. Son aplicables a la mayoría de pacientes.
INI	ABC/3TC + DTG TDF/FTC + DTG TDF/FTC + RAL	ABC contraindicado si HLA-B5701 positivo. No datos en pacientes con CD4 < 200 céls/mL. Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal, no administrar en insuficiencia renal.
Alternativas		Pautas que han demostrado eficacia inferior a las preferentes en ensayos clínicos o porque tienen desventajas potenciales o restricciones en sus indicaciones. Pueden ser de elección en algunos pacientes.
ITINN	TDF/FTC/RPV TDF/FTC/EFV	Necesidad estudio genotípico. RPV: no eficaz si CV < 100.000 copias o CD4 < 200 céls/mL. Evitar administración con inhibidores bomba protones. EFV: no administrar en embarazadas o pacientes neuropsiquiátricos: eficaz si CD4 < 200 céls/mL. Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal, no administrar en insuficiencia renal.
INI	TDF/FTC/EVG/COBI ABC/3TC + RAL	EVG: no administrar si filtrado renal < 70 mL/min. No datos en pacientes con CD4 < 200 céls/mL. Potencial de interacciones farmacológicas. ABC contraindicado si HLA-B5701 positivo.
IP/r	TDF/FTC + DRV/r o DRV/COBI TDF/FTC/ATV/r o ATV + COBI ABC/3TC/ATV/r o ATV + COBI	Eficacia en pacientes con CD4 < 200 céls/mL. Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal, no administrar en insuficiencia renal. ABC contraindicado si HLA-B5701 positivo. Evitar ATV si se administran inhibidores bomba protones.

Otras pautas		
Estas pautas han demostrado eficacia pero, o bien la evidencia es insuficiente o tienen desventajas respecto a las pautas preferentes o alternativas.		
ITINN	ABC/3TC + EFV TDF/FTC + NVP	EFV: no usar si CV >100.000 copias, mujeres que deseen quedarse embarazadas o pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas. NVP: no utilizar en mujeres con CD4>250 céls/mL o varones con CD4>400 céls/mL. Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal, no administrar en insuficiencia renal ABC contraindicado si HLA-B5701 positivo
IP/r	ABC/3TC/DRV/r o DRV/COBI TDF/FTC + LPV/r ABC/3TC + LPV/r 3TC + LPV/r RAL + DRV/r RAL + LPV/r	LPV/r evitar en pacientes con hiperlipidemia y/o riesgo cardiovascular elevado. Riesgo de nefrotoxicidad. Interacciones farmacológicas. RAL evitar en pacientes con CV >100.000 copias o CD<200 céls/mL. Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal, no administrar en insuficiencia renal. ABC contraindicado si HLA-B5701 positivo.

2.4.6.3. Adherencia y desarrollo de resistencias a los fármacos ARVs.

La efectividad de la terapia ARV se ha relacionado de forma muy estrecha con el grado de adherencia a la misma. Se define la adherencia a la terapia ARV como la capacidad del paciente para implicarse correctamente en la elección, inicio y cumplimiento de la misma a fin de conseguir una adecuada supresión de la replicación viral. La adherencia incorrecta es la primera causa de fracaso terapéutico. De forma arbitraria se define como el porcentaje de la dosis tomada por el paciente respecto a la dosis prescrita por el médico (145).

En pacientes con una adherencia superior al 95% se observa una supresión viral completa en el 80% de los casos, mientras que con cumplimientos inferiores al 90%, solo se consigue la supresión viral en apenas un 50% de los casos, aunque es probable que con los fármacos ARVs más nuevos el grado de adherencia sea más permisivo (146).

Cuando la adherencia es incompleta, los niveles plasmáticos de los fármacos ARVs son sub-terapéuticos con lo que el VIH puede replicarse, desarrollar mutaciones en su cadena genética que condicionen resistencias a los fármacos y hacer ineficaz la terapia ARV con el consiguiente posterior fracaso virológico. Para ello, no sólo es importante el porcentaje de dosis omitidas sino que además, las interrupciones de tratamiento presentan mayor repercusión en la respuesta virológica (146,147).

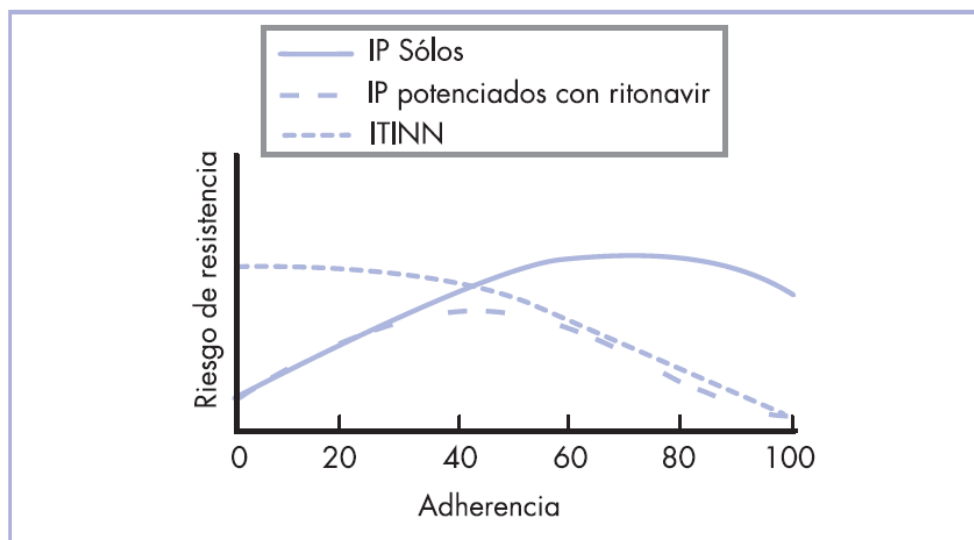
El virus VIH es resistente a un fármaco cuando es capaz de replicarse en presencia del mismo a las dosis y niveles plasmáticos adecuados. El VIH, al igual que otros virus con genoma de RNA, presenta una gran variabilidad genética, que se debe fundamentalmente a que la retrotranscriptasa inversa, enzima clave en la replicación del material genético viral, carece de actividad exonucleasa 3'→5', correctora de errores. Por otra parte, la tasa de replicación del VIH es del orden de 10^{10} partículas virales diarias. El resultado combinado de ambos fenómenos junto a la posibilidad de recombinación de estos virus, hacen posible que en un determinado momento puedan existir en cada sujeto infectado todas y cada una de las posibles variantes del virus, lo que se conoce como estructura genética de cuasiespecies. Entre el espectro de mutantes presentes de manera natural se encuentran aquellas que causan resistencia a los fármacos ARVs.

Inmediatamente después del inicio de la terapia ARV, la cantidad de virus tipo salvaje disminuye drásticamente hasta quedar suprimida la replicación viral. Sin embargo, si la cantidad de virus no se reduce en su totalidad y se mantienen niveles muy bajos de replicación viral, como ocurre cuando se administra un fármaco a dosis infraterapéuticas por mala adherencia, se pueden seleccionar las variantes del VIH con mutaciones de resistencia (148).

En la Gráfica 5, se muestra como la relación entre adherencia y desarrollo de resistencias no es estrictamente lineal y depende del tipo de tratamiento ARV utilizado (146).

Cuando el tratamiento ARV se basa en ITINAN existe una relación lineal entre el nivel de adherencia y la efectividad del tratamiento, ya que por cada 10% de incremento en la adherencia, se observa un 10% de aumento en la proporción de pacientes que consiguen viremias indetectables sostenidas. Por tanto, solo se desarrollarían resistencias con niveles bajos de adherencia (146).

Gráfica 5. Relación entre adherencia y niveles de resistencia según familias de fármacos.



En cambio, los IP tienen mayor probabilidad de desarrollar resistencias en niveles moderados o altos de adherencia y los IP/r lo harían en niveles intermedios de adherencia. Este fenómeno es consecuencia de que con niveles bajos de adherencia, no se consiguen niveles plasmáticos suficientes del fármaco para inhibir de ninguna forma la replicación viral y por tanto, la dinámica viral no se ve afectada. En contraste, los niveles intermedios de adherencia consiguen niveles subterapéuticos del fármaco ARV y permiten replicación viral a bajo nivel, con lo que se puede seleccionar virus con mutaciones de resistencia al fármaco (presión selectiva) (146).

Los fármacos ITINAN tienen una baja barrera genética, puesto que con una sola mutación en la transcriptasa inversa muestran elevada resistencia y menor respuesta virológica. En cambio, los IP/r y los ITIAN (excepto 3TC y FTC) muestran una elevada barrera genética ya

que es necesaria la acumulación de múltiples resistencias para que el fármaco pierda su eficacia en controlar la replicación viral (146). Por tanto, los IP/r serían los fármacos indicados en pacientes con alta sospecha de mala adherencia, dado que evitan el riesgo de seleccionar mutaciones de resistencias relevantes en caso de incumplimiento.

También es posible que la aparición de virus resistentes se deba a la transmisión entre pacientes. A nivel teórico, y como consecuencia de una menor adherencia a la terapia ARV, los pacientes usuarios de drogas podrían desarrollar virus resistentes y transmitirlos a la comunidad. No obstante, un reciente meta-análisis que compara las tasas de resistencias entre usuarios de drogas y otras vías de transmisión, no demuestra un mayor riesgo de desarrollo de resistencias a los fármacos ARVs en esta población (82).

La adherencia se puede valorar mediante métodos directos (medida de las concentraciones plasmáticas del fármaco, evolución clínica), métodos de recuento de medicación (registros de dispensación de farmacia, recuento de la medicación sobrante, sistemas de dispensación electrónica) y mediante cuestionarios (adherencia autoreportada). El sistema ideal para medir la adherencia debería ser sensible y específico, fiable, reproducible, permitir una medida cuantitativa y continua, además de ser barato. Obviamente, ninguno de los métodos existentes cumple todas estas premisas, ni siquiera existe uno de ellos que se considere universalmente como patrón. Por tanto, las evaluaciones que se hacen de la adherencia de los pacientes no son siempre comparables y el método a elegir dependerá de lo que se desee obtener y de los recursos disponibles, recomendándose al menos la utilización de dos métodos diferentes (145).

A pesar de que el concepto generalizado es de que los pacientes usuarios de drogas tienen menos niveles de adherencia que los pacientes no usuarios de drogas se ha observado en un reciente meta-análisis que incluyó a 14.960 pacientes con VIH de los que el 76% fueron usuarios de drogas, que éstos pueden conseguir niveles de adherencia similares a los pacientes no consumidores de drogas. Los pacientes con condiciones psiquiátricas menos graves, los que recibieron terapia de sustitución de opiáceos y/o apoyo psicosocial, los que iniciaron terapia ARV con menor carga viral y mayor recuento de linfocitos CD4 y los que no tenían coinfecciones por virus de las hepatitis también tuvieron mayores niveles de adherencia. Además se observó que los pacientes que realizaban tratamiento integrado de la adicción a drogas y del VIH obtuvieron niveles más elevados de adherencia (75,76).

2.4.6.4. Tolerabilidad y efectos adversos de los fármacos antirretrovirales.

La tolerabilidad de un fármaco ARV es el grado de aceptación de un fármaco y depende tanto de factores relacionados con la toma del fármaco (número y tamaño de los comprimidos, requisitos de administración, efectos secundarios inmediatos e interacciones farmacológicas) como de factores del paciente (edad, sexo, peso, estadio clínico, comorbilidad asociada y expectativas respecto al tratamiento) (149). En la actualidad, con los nuevos fármacos ARVs, se ha mejorado la dosificación y el número de comprimidos ha disminuido, además se han coformulado fármacos ARVs en un solo comprimido y los efectos adversos son menos frecuentes. Todos estos cambios han favorecido la tolerabilidad y la aceptación por parte del paciente de la terapia ARV (143).

Los efectos adversos de los fármacos pueden ser inmediatos (a corto plazo) y/o tardíos (a largo plazo). La incidencia y factores de riesgo asociados a los efectos adversos inmediatos están bien definidos por lo que se puede anticipar su aparición. Suelen ser leves y fáciles de controlar, por lo que es infrecuente la retirada del fármaco implicado. De forma característica, los IP/r pueden producir efectos digestivos y los ITINAN de primera generación pueden desarrollar problemas hepáticos y reacciones de hipersensibilidad (144, 150). A nivel individual, el uso de darunavir (IP/r) puede producir exantema y es característica la aparición de efectos neuropsicológicos con efavirenz (ITINAN) durante las primeras semanas de tratamiento (150, 151). Abacavir (ITIAN) produce de forma característica reacción de hipersensibilidad en pacientes con alelo HLA-B*5701 positivo. En este sentido, la determinación de dicho alelo es obligada antes de prescribir abacavir ya que la positividad al mismo tiene un valor predictivo positivo de casi el 100% para el riesgo de hipersensibilidad a este fármaco (152).

Los efectos adversos tardíos son menos predecibles y los factores de riesgo asociados están menos establecidos. Además, pueden empeorar las enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento y afectar al funcionamiento de distintos órganos y sistemas. Sin embargo, el efecto que suelen tener los fármacos ARVs en el desarrollo de enfermedades crónicas es en general pequeño y mucho menor que el de otros factores de riesgo clásicos ya conocidos en la población general, y que están sobrerrepresentados en pacientes con infección por el VIH, como son el consumo de tabaco, alcohol u otras drogas, la dieta inadecuada, o la ausencia de ejercicio físico (153,154).

No obstante, en pacientes de alto riesgo o con enfermedades crónicas ya diagnosticadas, el efecto de determinados fármacos ARVs puede contribuir por sí mismo a desencadenar o hacer progresar, respectivamente, tales enfermedades crónicas y deberían ser evitados (153,154).

En la Tabla 6 se resumen los efectos secundarios tardíos más característicos de los fármacos ARVs actuales.

Tabla 6. Efectos adversos de los fármacos ARVs.

Fármacos	Efectos adversos
TDF (Factores de riesgo: afectación renal u ósea previas, presencia de factores de riesgo convencionales, duración de la exposición a TDF y concomitancia de tratamiento con IP/r) ¹⁵³	Descenso del filtrado glomerular. Puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal. Disminución de la densidad mineral ósea. Puede aumentar el riesgo de osteoporosis y fracturas osteoporóticas. Puede producir hipofosfatemia por tubulopatía proximal renal y agravar un eventual déficit de vitamina D.
ABC	Se ha asociado a riesgo de infarto de miocardio en pacientes con alto riesgo cardiovascular, aunque este efecto clínico es controvertido.
IP	Pueden aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular por su efecto lipídico y quizás por otros efectos que no se conocen bien. LPV/r ha sido asociado a un mayor riesgo de infarto de miocardio, ATV no ha sido asociado a infarto de miocardio, y sobre DRV/r no se dispone de información al respecto. ATV puede producir hiperbilirrubinemia y excepcionalmente ictericia y colelitiasis. LPV/r y ATV/r (no hay datos de DRV/r) se han asociado a un mayor riesgo de disminución del filtrado glomerular estimado, aunque este efecto clínico es controvertido y podría deberse a la interacción con TDF cuando se administran concomitantemente ATV/r y DRV/r se han asociado a litiasis renal
EFV	Trastornos neuropsicológicos mantenidos, (aunque sean de bajo grado pueden resultar difíciles de tolerar a largo plazo). Se ha asociado a un mayor riesgo de deterioro neurocognitivo, aunque este efecto clínico es controvertido. En cultivos neuronales induce neurotoxicidad. Disminuye el nivel plasmático de 25-OH vitamina D, pero el significado clínico de esta alteración es desconocido. Se ha asociado a ginecomastia, aunque este efecto clínico es controvertido. Puede ser teratogénico y está contraindicado en mujeres que deseen quedarse embarazadas.
RAL	Puede producir elevación de enzimas musculares que es generalmente asintomática y en personas con alteración muscular previa.

2.4.6.5. Particularidades de la terapia ARV en usuarios de drogas.

Aunque las recomendaciones generales de tratamiento ARV de Gesida para los pacientes usuarios de drogas son las mismas que en la población general VIH, deben tenerse en cuenta dos consideraciones importantes a la hora de iniciar un tratamiento y escoger la pauta de tratamiento en estos pacientes.

Por una parte, estos pacientes muestran numerosos factores asociados a una menor adherencia (75,76), lo que a priori condiciona la elección de los fármacos con mayor barrera genética para evitar el desarrollo de resistencias. En este sentido, el uso de los IP/r sería el más adecuado, ya que la aparición de resistencias es mucho más difícil que con las otras familias de ARVs, y evitan el riesgo de seleccionar mutaciones de resistencias relevantes en caso de mala adherencia (146).

En segundo lugar, la tolerabilidad de los fármacos ARVs es menor en este grupo de pacientes dado que son más vulnerables a los efectos secundarios y toxicidades de la terapia ARV (54-57). Esta situación es debida a la elevada comorbilidad subyacente (gastrointestinal, hepática, renal, hematológica, neurológica y psiquiátrica) (4-7), por lo que debe ser valorada a la hora de seleccionar un esquema de tratamiento. En este sentido, es necesario resaltar que existen dos situaciones frecuentes en esta población que afectan la prescripción de terapia ARV como son las interacciones farmacológicas entre fármacos ARVs y otros fármacos utilizados, como la metadona y los tuberculostáticos (52,53), y el riesgo de hepatotoxicidad en los pacientes coinfectados por VHC (155).

2.4.6.6. Interacciones entre fármacos para el tratamiento de la dependencia y terapia ARV.

Las interacciones de los fármacos ARVs con otros fármacos son un problema frecuente en los pacientes usuarios de drogas con infección por el VIH. Además de la terapia ARV, estos pacientes realizan otros tratamientos farmacológicos para el tratamiento de la adicción y de la comorbilidad asociada (metadona, antidepresivos, antibióticos, etc.) (96). En este sentido, existe un riesgo elevado de interacciones farmacológicas, sobre todo a nivel farmacocinético, que conllevan alteraciones en las concentraciones plasmáticas de los fármacos con el consiguiente aumento de toxicidad o pérdida de eficacia de los mismos (52,53).

La mayoría de los fármacos ARVs, especialmente los IP e ITINAN, y otros fármacos utilizados por los pacientes, son metabolizados a través del citocromo P450 (CYP), sobre todo por su la isoenzima CYP3A4 que es la más importante desde el punto de vista clínico. Pero a su vez, los fármacos ARVs pueden comportarse como inductores y/o inhibidores del CYP. La

inducción producirá una disminución de las concentraciones del otro fármaco pudiendo reducir su eficacia. La inhibición del CYP ocasionará un aumento de las concentraciones con mayor riesgo de toxicidad. En general, la inducción es un proceso lento (días o semanas), mientras que la inhibición se produce rápidamente (horas). Algunos fármacos ARVs pueden ser inhibidores e inductores al mismo tiempo, predominando uno u otro efecto (52,53).

Las interacciones entre los fármacos ARVs y los distintos grupos terapéuticos es amplia y continuamente se encuentra en proceso de actualización, por lo que se recomienda revisar siempre las bases de datos disponibles (156).

En el caso de los pacientes usuarios de drogas con infección por VIH reviste especial importancia la interacción de la terapia ARV con la metadona, que es el agonista opiáceo más utilizado en los programas de deshabituación. El metabolismo de la metadona es fundamentalmente mediante el CYP3A4, y en menor cuantía con las isoenzimas CYP2C8, 2C18, 2D6. La metadona es inhibidora de la CYP3A4, enzima que utilizan los ITINAN y los IP/r para su metabolismo, y aunque no sufre procesos de glucuronidación, tiene capacidad inhibitoria sobre ella, siendo esta vía la utilizada en la metabolización de los ITIAN. Por el contrario, los fármacos ARVs, en especial los ITINAN y los IP/r, tienen capacidad inductora sobre la isoenzima CYP3A4. Por tanto, deben ser evaluadas las probables interacciones antes de realizar cualquier prescripción ya que existe tanto el riesgo de sobredosis o síndrome de abstinencia con la metadona como aumento de la toxicidad o infradosificación con el riesgo de desarrollo de resistencias con los fármacos ARVs (157,158).

Es de especial interés señalar las interacciones entre los ITINAN (efavirenz y nevirapina) y el IP lopinavir con la metadona, ya que la coadministración de cualquiera de ellos con la metadona induce disminución de las concentraciones plasmáticas de metadona y posterior síndrome de abstinencia. En caso de coadministrar estos ARV con metadona, debe monitorizarse la respuesta clínica aumentando la dosis de metadona según síntomas para evitar la aparición del síndrome de abstinencia. .

Los datos disponibles sobre los otros tratamientos sustitutivos son escasos aunque es esperable una menor interacción farmacológica dado que naltrexona no se metaboliza por el CYP y buprenorfina apenas utiliza la vía del CYP 3A4 (157,158).

En la Tabla 7 se muestran las interacciones más significativas entre los fármacos ARVs y los fármacos utilizados para la dependencia a drogas.

Tabla 7. Interacciones entre fármacos para el tratamiento de la dependencia y terapia ARV (159).

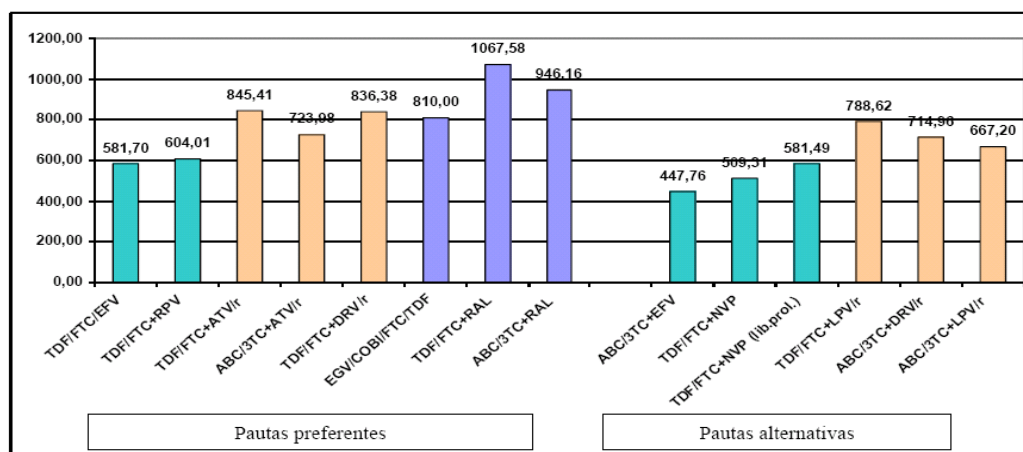
Fármacos		Efectos
Metadona	ABC	↑ Aclaramiento metadona No precisa ajuste dosis
	d4T	↓ 23% AUC y ↓ Cmax 44% d4T No precisa ajuste dosis
	ZDV	↑29-43% AUC ZDV Monitorización efectos secundarios ZDV
	EFV	↓ 52% AUC Necesidad de incrementar dosis metadona para evitar síndrome de abstinencia
	NVP	↓ 52% AUC Necesidad de incrementar dosis metadona para evitar síndrome de abstinencia
	RPV	↓ 16 % AUC metadona. Se aconseja monitorizar la aparición de síntomas de abstinencia.
	DTG	No efectos
	EVG/cobicistat	No efectos
	RAL	No efectos
	ATZ/r, DRV/r, LPV/r	↓ 16-18% AUC metadona con ATZ/r, DRV/r ↓26-53% AUC metadona con LPV/r Improbable la aparición de síndrome de abstinencia pero se recomienda monitorización y aumento de dosis en caso de síntomas.
Buprenorfina	EFV	↓ 23% AUC buprenorfina; ↓ 71 % AUC norbuprenorfina. Se aconseja monitorizar la aparición de síntomas de abstinencia.
	ETV	↓ 25% AUC buprenorfina no precisa ajuste de dosis
	ATV	↑93% AUC buprenorfina, ↑76% AUC norbuprenorfina. No indicada la coadministración.
	ATV/r	↑66% AUC buprenorfina, ↑105% AUC norbuprenorfina. Monitorizar sedación. La reducción de dosis de buprenorfina puede ser necesaria.
	DRV/r	No efecto en buprenorfina, ↑46% AUC y ↑71% Cmin norbuprenorfina. No precisa ajuste de dosis.
	DTG	
	EVG/cobicistat	↑35% AUC, ↑12% Cmax ↑66% Cmin buprenorfina; ↑42% AUC, ↑24% Cmax ↑57% Cmin norbuprenorfina. Se aconseja monitorizar la aparición de síntomas de abstinencia.

2.4.6.7. Coste/eficacia de la terapia ARV.

El coste actual del tratamiento ARV es elevado, tal como se muestra en la Gráfica 6 en la que se comparan los costes de las diferentes combinaciones de terapia antirretroviral utilizadas como terapia de inicio, según las recomendaciones de Gesida. La gráfica muestra diferencias de precio de hasta de 500 euros al mes con pautas de eficacia similar.

De forma reciente, un estudio farmacoeconómico realizado por el mismo grupo de Gesida en el que se hace una evaluación económica de costes y eficiencia (coste/eficacia) mediante construcción de árboles de decisión (aparición de efectos adversos, cambios de régimen de fármacos, estudios de resistencia a fármacos durante las primeras 48 semanas) a partir de las pautas recomendadas como preferentes, se demuestra que no son más eficientes las pautas que muestran mayor eficacia clínica en los ensayos clínicos ni aquellas que tienen un precio más barato (160). Por tanto, se recomienda incluir criterios de coste-efectividad en la toma de decisiones sobre la terapia ARV de inicio con el objetivo de maximizar los resultados sanitarios y gestionar adecuadamente el presupuesto en un entorno con recursos limitados (140).

Gráfica 6. Coste mensual en euros de los regímenes recomendados para tratamiento ARV de inicio (140).



Calculado según (PVL-7,5%)+ 4% IVA (basándose en los combos Truvada®, Kivexa®, Atripla®, Eviplera® y Stribild®). Esta deducción no es aplicable a los medicamentos genéricos. Coste mensual: Truvada® 403,80€, Kivexa® 282,38€, Atripla® 581,70€, Eviplera® 604,01€, Stribild® 810,00 €; Norvir® 100 mg 21,61€, Prezista® 800 mg 410,98€, Reyataz 300 mg 420,00€ Isentress® 663,78€, Efavirenz genérico 600 mg 165,38€, Nevirapina genérico de 200 mg (400mg/día) 105,51€, Viramune® RX 400 mg 177,69€, Kaletra® 384,82€.

† Ordenado por fuerza de recomendación y tercer fármaco. No se incluyen las pautas recomendadas basadas en dolutegravir porque en el momento de la redacción de estas recomendaciones no se dispone del precio de este fármaco.

3. OBJETIVOS CIENTIFICOS

La presente tesis doctoral, elaborada por compendios de artículos publicados, se ha centrado en el estudio de cuatro aspectos clínicos de la infección por VIH en los pacientes usuarios de drogas.

Primero se analiza la problemática del tratamiento de la infección y la mortalidad por VIH con el fin de determinar qué factores condicionan peores resultados en esta población. Posteriormente, se han diseñado estrategias para mejorar la eficacia del tratamiento de la infección por VIH y se han analizado aspectos sobre la seguridad de la terapia ARV en esta población.

Los objetivos concretos son:

1. Analizar de la incorporación al tratamiento ARV, los cambios temporales y la eficacia de la terapia ARV en los pacientes usuarios de drogas con infección por el VIH.
2. Evaluar la eficacia de un modelo de atención integral y multidisciplinar en la atención de la infección por VIH en pacientes usuarios de drogas con infección por el VIH.
3. Describir la prevalencia de alteraciones del intervalo QT y su relación con determinados fármacos que se utilizan para el tratamiento de la infección por VIH/SIDA y con la terapia de sustitución de opiáceos.
4. Análisis de las causas de mortalidad en los pacientes usuarios de drogas según el tipo principal de droga de consumo.

4. ARTÍCULOS PUBLICADOS

4.1. Use of highly active antiretroviral therapy is increasing in HIV positive severe drug users. *Curr HIV Res* 2010;8: 641-8.

Hipótesis

En los países industrializados, donde el acceso a la terapia ARV está garantizado, los pacientes usuarios de drogas con infección por VIH presentan un menor uso de la terapia ARV cuando son comparados con otras categorías de transmisión del VIH. Aunque existen reticencias de los médicos para prescribir la terapia ARV en los usuarios de drogas, incluso cuando el paciente expresa voluntad de iniciar el tratamiento, la principal causa que condiciona este menor uso de la terapia ARV es el consumo activo de drogas y la inestabilidad que causa dicho consumo.

Las guías españolas de tratamiento del VIH y las directrices de la OMS, no contraindican el uso de terapia ARV en estos pacientes, ya que con el adecuado soporte psicosocial y el tratamiento de la dependencia a drogas, sobre todo la terapia de sustitución con metadona, los usuarios de drogas pueden conseguir resultados clínicos comparables al resto de categorías de transmisión del VIH.

Por tanto, es posible que la aplicación de estas medidas sanitarias, sobre todo los programas de mantenimiento con metadona, haya aumentado el uso de terapia ARV en esta población.

Objetivos

El objetivo de este estudio fue analizar los patrones de uso y la eficacia de la terapia ARV en una población caracterizada por trastorno grave de adicción a drogas, desde el momento en que se introdujo por primera vez el tratamiento ARV en España.

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal en 3 hospitales universitarios de Barcelona y su área metropolitana dotados de unidades de atención a las drogodependencias y atención especializada al VIH: Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona), Hospital Universitari de Bellvitge (L'Hospitalet de Llobregat) y Hospital del Mar (Barcelona).

Se incluyeron aquellos pacientes mayores de 18 años con infección por VIH y con trastorno de dependencia a drogas (criterios DSM-IV) que ingresaron de forma voluntaria en unidades de desintoxicación para tratamiento del abuso de sustancias.

En el momento del ingreso se registró el uso previo y el uso actual de terapia ARV y la pauta de fármacos prescrita. Se obtuvieron muestras de sangre para analizar el recuento de linfocitos CD4 y la carga viral RNA-VIH-1 en plasma.

Para analizar los cambios temporales en el uso de la terapia ARV los pacientes fueron categorizados en 3 grupos según el periodo de admisión:

(p1): 1997-1999, inicio de la terapia TARGA con los primeros IP.

(p2): 2000-2003, simplificación TARGA tras introducción ITINAN.

(p3): 2004-2007, coformulación de ARV y terapias QD.

El uso de terapia ARV en el momento del ingreso fue la variable principal del estudio y para determinar qué factores eran predictores de uso de la terapia ARV al ingreso (edad, sexo, periodo de admisión, duración consumo de drogas, droga principal, consumo por vía endovenosa, uso de metadona, ingreso en prisión previo, hepatitis B y VHC) se realizó un análisis de regresión logística.

Resultados

Durante el periodo comprendido entre enero de 1997 y diciembre de 2007 se registraron 3.630 admisiones a tratamiento para desintoxicación que correspondían a 2.706 pacientes, de los cuales 709 tenían infección por VIH. Se excluyeron 4 pacientes por no tener datos sobre el uso de ARV.

La mediana de edad de los 705 pacientes analizados fue de 34 años (Rango intercuartil (RIQ): 30-38 años) y el 74,6% eran varones. La principal droga de abuso fueron los opiáceos (63,2%) y la duración media del consumo fue de 13,8 años (Desviación estándar (DE): 6,7 años). El 56,5% estaba realizando tratamiento sustitutivo con metadona y el 67,7% utilizaba la vía endovenosa para el consumo en el momento del ingreso.

La mediana de linfocitos CD4 fue de 399 céls/mL (RIQ: 203-632 céls/mL) y la mediana de carga viral del VIH fue de 3,8 log (RIQ: 2,7-4,6 log).

Globalmente, el uso de terapia ARV alguna vez fue de 59,4% (p1: 48,1%, p2: 64,6%, p3: 72,6%; $p < 0,05$) y el uso de tratamiento ARV al ingreso fue de 40,7% (p1: 31,4%, p2: 41,0%, p3: 58,0%; $p < 0,05$). Para cada periodo analizado se observó un porcentaje similar de pacientes que habían interrumpido el tratamiento en el momento del ingreso (p1: 16,7%, p2: 23,6%, p3:

14,6%) En el análisis multivariante, las variables predictoras de estar tomando tratamiento en el momento del ingreso fueron la edad (*Odds Ratio* (OR)=1,05 por cada aumento de 1 año en la edad; Intervalo de confianza (IC) 95%: 1,02-1,07), periodo de ingreso (OR=1,33, IC 95%: 0,92-1,91 y OR=2,06, IC 95%: 1,32-3,23 para p2 y p3, respectivamente comparados con p1) y consumo por vía endovenosa (OR=0,31, IC 95%: 0,13-0,73).

Los esquemas de terapia ARV utilizados fueron IP en un 44,6% de los pacientes, ITINAN en un 21,9%, 3 ITIAN en un 9,4% y un 21,6% realizaron terapia subóptima, principalmente en el primer periodo.

Aunque de forma no significativa, los pacientes que tomaban 3 ITIAN tuvieron mayor recuento de CD4>350 céls/mL (63%) y de carga viral VIH indetectable (77,8%) que el resto de los pacientes. Se observó una tendencia al aumento del porcentaje de pacientes con recuentos CD4>350 céls/mL ($p=0,61$) y de carga viral indetectable ($p<0,05$) en periodos más recientes. El 45% de los pacientes que no realizaban terapia ARV en el momento del ingreso tuvieron un recuento de linfocitos CD4 <350 céls/mL.

Conclusiones

El uso de terapia ARV en los pacientes con trastorno por uso de drogas que ingresan para desintoxicación ha ido aumentando de forma progresiva tras su introducción, aunque la cobertura apenas supera la mitad de la población. Además, una proporción elevada de pacientes abandona la terapia ARV previa al ingreso y un subgrupo importante de pacientes que nunca ha tomado ARV se encuentra en situación de avanzada inmunosupresión.

La respuesta inmune y virológica ha mejorado en los periodos de estudio y es mayor en los pacientes en tratamiento con 3 ITIAN.

**Use of highly active antiretroviral therapy is
increasing in HIV positive severe drug users.**

Vallecillo G, Sanvisens A, Martínez E, Torrens M, Bolao F, Tor J, Muga R

Curr HIV Res 2010;8: 641-648.

PMID: 21187006

Use of Highly Active Antiretroviral Therapy is Increasing in HIV Positive Severe Drug Users

G. Vallecillo¹, A. Sanvisens², E. Martinez², M. Torrens³, F. Bolao⁴, J. Tor² and R. Muga^{*,2}

¹Departments of Psychiatry and Internal Medicine, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ²Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Spain; ³Department of Psychiatry, Drug Addiction Unit, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ⁴Department of Internal Medicine, Hospital Universitari de Bellvitge, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Spain

Abstract: *Background:* Substance abuse greatly impacts the effectiveness of highly active antiretroviral therapy (HAART). We analyzed antiretroviral use in drug users positive for human immunodeficiency virus (HIV) that sought substance abuse treatment.

Methods: This cross-sectional study recruited 705 patients HIV positive (74.6% men) between 1997 and 2007. Patients were grouped by calendar periods when different HAART regimens were available in Spain (p1: 1997-1999, n=299; p2: 2000-2003, n=249; and p3: 2004-2007, n=157).

Results: The mean age at admission was 34 years; 94.7% had a past history of injection drug use (IDU) and 67.7% were current IDUs. The average CD4 cell count was 399 cells/ μ L [interquartile range: 203-632 cells/ μ L]. Lifetime prevalence of antiretroviral use was 59.4% (416/705; p1: 48.1%; p2: 64.6%; p3: 72.6%; p<0.05). The overall prevalence of antiretroviral use at admission was 40.7% (p1: 31.4%; p2: 41.0%; p3: 58.0%; p<0.05). In multivariate logistic regression analysis, age, calendar period, and non-IDU were predictors of antiretroviral use at admission. Among those taking antiretrovirals, 21.6% were on suboptimal HAART, mostly in the p1 group. Overall, 44.6% of patients were taking protease inhibitor and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (PI-NNRTI), 21.9% were taking NRTI-NNRTI, and 9.4% were taking three NRTIs. Although not significant, the three-NRTI regimen was associated with CD4 >350 cells/ μ L and HIV RNA <400 copies/mL.

Conclusions: HAART use is steadily increasing in HIV positive heavy drug users. However, part of this population remains antiretroviral therapy-naïve despite advanced immunodeficiency. Interventions that focus on integrating substance abuse with HIV/AIDS treatments are needed.

Keywords: Antiretroviral therapy, drug users, HIV, treatment uptake.

INTRODUCTION

Since its introduction over a decade ago, highly active antiretroviral therapy (HAART) has demonstrated a marked impact on reducing the progression from infection with human immunodeficiency virus (HIV) to acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and the mortality rates of individuals infected with HIV [1,2]. However, data from North American and European cohorts of patients with HIV infection indicated that the benefit of HAART has been lower in injection drug users (IDU) than in patients infected via other routes of HIV transmission [3-9]. For example, HIV positive drug users have a 2.5-fold higher risk of death from AIDS compared to men that have sex with other men [9]. In parallel, mortality from causes unrelated to AIDS has increased in all HIV transmission categories [10,11]. In Spain, similar results on mortality rates were found in patients with HIV/AIDS [11-13]; however, during the time that HAART has become available (the HAART era), the

survival of HIV positive IDUs has been comparable to that of IDU without HIV infection [14].

Alcohol and substance abuse are chronic diseases with significant risks of morbidity and mortality that are unrelated to risks due to HIV infection [15]. Moreover, in the early HAART era, HIV positive drug users were associated with less access to antiretroviral treatment (ART) and typically had more advanced immunodeficiency when they started ART [12,13,16-18]. Several factors may have contributed to these findings [19-21], including stigmatization, lack of experience in health care professionals involved in caring for patients with medical co-morbidities. Other contributing factors could have been the complexity of the early HAART regimens, which required a high daily number of pills, and the relatively high frequency of side effects; these may have lead to the perception that drug users would be less capable of following HAART regimens [22,23].

Currently, in the United States, World Health Organization, and Spain, the HIV/AIDS treatment guidelines state that drug use is not a formal contraindication for starting HAART [24-26]. Although substance abuse is associated with lifestyles that render treatment compliance difficult [19,20,27], it has been reported that, with social support and drug dependence treatment, HIV positive drug

*Address correspondence to this author at the Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, 08916 Badalona, Spain; Tel: + 34-934978914; Fax: +34-934978843; E-mail: rmuga.germanstrias@gencat.cat

users can achieve clinical outcomes comparable to other populations [28-31]. This situation underlines the relevance of addressing the joint treatment of substance abuse and HIV infection.

We aimed to analyze patterns of HAART use from the time it was first introduced in Spain, in a population characterized by severe drug addiction disorders. We also aimed to describe changes over time in HAART regimens and treatment outcomes in patients at admission to substance abuse treatment.

MATERIAL AND METHODS

This cross-sectional study included patients that were admitted to three hospital detoxification units in Barcelona, Spain between January 1997 and December 2007. The three teaching hospitals had care facilities for the treatment of substance abuse and HIV/AIDS, and they were located in the municipalities of Badalona, (Hospital Germans Trias i Pujol), L'Hospitalet de Llobregat (Hospital de Bellvitge), and Barcelona (Hospital del Mar).

Patients were referred from municipal outpatient clinics, where they had been diagnosed with drug dependence disorders according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth edition (DSM IV) [32]. The main criteria for referrals to treatment were the severity of addiction and relapse of drug use after treatment in an outpatient clinic. Patients were over 18 years old and had consented to treatment. The primary drugs abused were stimulants (cocaine) and depressants (opiates, alcohol), but the majority of patients were poly-drug users.

We recorded the day of admission, sociodemographic data, history of drug use (type of drug, age at first use, route of administration), and history of methadone treatment. Patients underwent a comprehensive medical examination and routine laboratory testing, including biochemistry, hematology, and serologies for HIV infection, Hepatitis B virus infection (HBsAg), and Hepatitis C virus infection.

Serum HIV-antibodies were measured with a commercially available enzyme-linked immunosorbent assay (Genetic Systems™, Bio-Rad Laboratories, Seattle, WA, USA) and confirmed with Western Blot analysis (DuPont, Wilmington, DE, USA). The CD4 cell count and HIV RNA viral load were determined at admission. T cell subpopulations were measured with whole-blood staining methods and flow-cytometry. Plasma HIV-1 RNA levels were quantified according to the manufacturer's specifications (RT-PCR; Roche Molecular Systems, Branchburg, NJ). The dynamic range of the assay was approximately 4 logs (on a base 10 scale) and the minimal detectable level of HIV-1 RNA was 400 copies/mL.

Patients that were HIV positive were asked to answer three questions related to past and current ART use: (1) Have you ever previously taken antiretrovirals (before admission)? (2) are you currently taking ART? and (3) which ART are you taking? These data were used to determine the lifetime prevalence of ART use, current ART use, and which ART regimen was used at admission, respectively. The ART regimens reported by patients were confirmed through hospital pharmacies, which were the only authorized

dispensers of antiretrovirals in Spain. Patients were excluded from the study when they were HIV positive, but were not registered in the hospital pharmacies. Before discharge, ART was offered to all HIV positive patients that were not in treatment, and they were referred to the HIV/AIDS units. Further details on hospital procedures for initiating substance abuse treatment have been published previously [14,33,34].

For the purposes of this study, patients were considered to be on HAART when the ART regimen included one of the following: (1) at least two nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) combined with either protease inhibitors (PI) or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI), (2) NRTI combined with PI's and NNRTI's, or (3) an abacavir- or tenofovir-containing regimen combined with 3 NRTIs (3-NRTI). Combinations of zidovudine and stavudine were not considered HAART [24]. Participants were considered to be on suboptimal ART regimens when they reported using two or more antiretrovirals, but the regimens did not meet the above criteria for HAART. Participants were considered to be on monotherapy when they reported using only one antiretroviral of any class. HAART regimens were grouped into four types, depending upon the class of antiretroviral drugs reported: (1) PI with no NNRTIs, (2) NNRTI with no PI, (3) both PI and NNRTI, or (4) PI and NNRTI sparing (neither a PI nor NNRTI – i.e., abacavir or tenofovir combinations, as described in the third criterion above).

Patients were grouped into three calendar periods of admission to facilitate the analysis of changes in HAART regimens over time. Period 1 (p1) comprised patients admitted from 1997 to 1999, when the first PI's were introduced (i.e., indinavir, zidovudine, saquinavir, zalcitabine). In that period, HAART regimens imposed a considerably high pill-burden (i.e., the combination of indinavir with nucleoside transcriptase inhibitors comprised 14 pills a day) and a complex schedule (i.e., indinavir had to be taken three times a day on an empty stomach and, due to food restrictions, the other antiretroviral pills had to be taken in five separate doses). Period 2 (p2) comprised patients admitted from 2000 to 2003, when there was a simplification of HAART and NNRTI regimens [35] (i.e., widespread use of lopinavir/ritonavir and efavirenz permitted the majority of pills to be taken twice a day and the number of pills was reduced to less than 10, with fewer food restrictions). Period 3 (p3) comprised patients admitted from 2004 to 2007, when new HAART regimens were initiated, based on co-formulation of antiretrovirals (i.e., HAART regimens that permitted pills to be taken once a day and the number of pills was reduced to less than 5 per day, with no food restrictions) [36].

The primary endpoint of the study was ongoing ART at admission for drug abuse treatment.

Statistical Analysis

Databases from the three centers were checked for duplicates and for individuals with multiple admissions. In all cases, only the first admission was included in the analysis. For descriptive statistics, quantitative variables were expressed as the mean and standard deviation or the median and interquartile range (IQR); qualitative variables were expressed in absolute

frequencies and percentages. Comparisons were made with Chi-square and/or non parametric tests.

Logistic regression methods were used to determine predictors of ongoing ART at admission for drug abuse treatment. Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant. Data analyses were performed with SPSS 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

RESULTS

Between January 1997 and December 2007, there were 3,630 admissions to substance abuse treatment, which represented 2,706 patients; of these, 709 were HIV positive. Four patients had no record of ART and were not included in the study.

Study Population

Table 1 shows the characteristics of the 705 HIV positive patients included in this study. The median age was 34 years [IQR: 30-38 years] and 74.6% were male. Two hundred ninety nine were admitted during 1997-1999, 249 during 2000-2003, and 157 during 2004-2007. The substances abused that led to admission included depressants (63.2% of cases) and stimulants (36.8%). The mean duration of drug abuse was 13.8 years (SD: 6.7 years) and 56.5% of patients were taking methadone at admission; 94% of patients had a history of IDU, and 67.7% were current IDU at admission.

Among the 705 HIV positive patients, 95.5% were co-infected with Hepatitis C virus and 7.4% were HBsAg positive; the median CD4 cell count at admission was 399

cells/ μ L [IQR: 203-632 cells/ μ L]; the median HIV RNA log₁₀ was 3.8 [IQR: 2.7-4.6].

Antiretroviral Therapy and Calendar Period

Fig. (1) shows the proportion of patients with a history of ART (lifetime prevalence of ART use). In each period analyzed, the percentage of patients that had prior ART use increased, and patients that were taking ART at admission also increased. Thus, there was a statistically significant relationship between the period of admission and both the lifetime prevalence of ART ($p < 0.05$) and current ART use at admission ($p < 0.05$). However, for each period analyzed, a similar proportion of HIV positive patients had interrupted ART before admission: 16.7% in p1, 23.6% in p2, and 14.6% in p3.

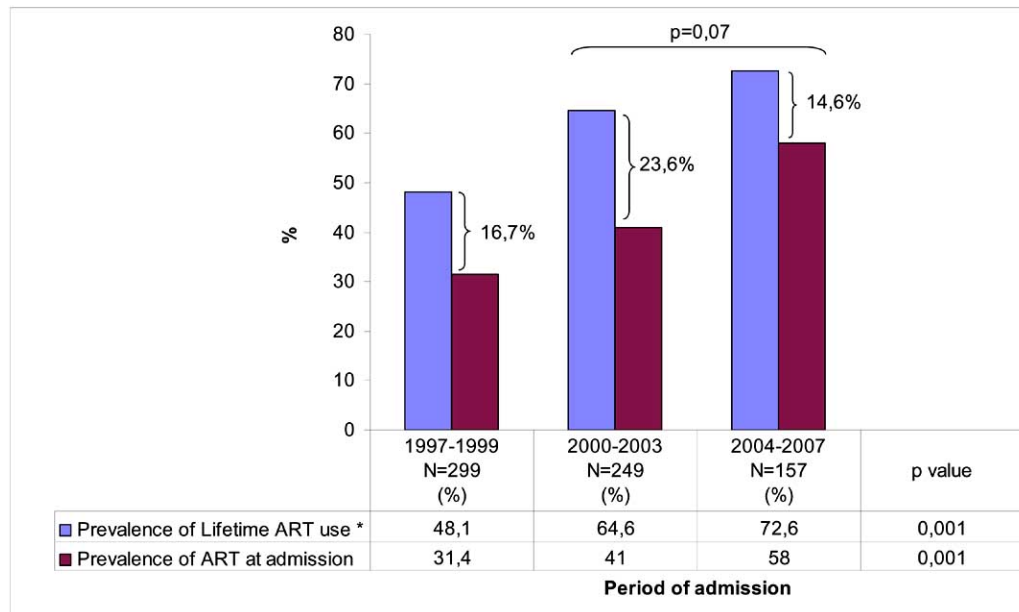
Fig. (2) shows the percentage of patients that had CD4 cell counts > 350 cells/ μ L and that had HIV RNA < 400 copies/mL for patients that were and were not taking ART at admission. However, in all three periods analyzed, a similar proportion of immunosuppressed patients (CD4 cell count ≤ 350 cells/ μ L) were not taking ART at admission: 40.2% (p1), 44.6% (p2), and 40.4% (p3). Moreover, 30% of HIV positive patients that were admitted in the p1 and p2 periods and 20% admitted in the p3 period had CD4 cell counts ≤ 350 cells/ μ L and had never been on ART.

Antiretroviral Regimens and Calendar Period

A total of 287 patients (40.7%) were taking ART at admission Table 2 shows the ART regimens used in each

Table 1. Characteristics of 705 HIV Positive Drug Users According to ART Use at Admission. Barcelona, Spain, 1997-2007

	No ART N=418	ART N=287	Total N=705
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
Gender			
Male	310 (74.2)	216 (75.3)	526 (74.6)
Female	108 (25.8)	71 (24.7)	179 (25.4)
Age (median, IQR)	33 [28-37]	36 [32-40]	34 [30-38]
Period of admission			
1997-1999	205 (49.0)	94 (32.8)	299 (42.4)
2000-2003	147 (35.2)	102 (35.5)	249 (35.3)
2004-2007	66 (15.8)	91 (31.7)	157 (22.3)
Duration of drug abuse (yrs.) (median, IQR) (n= 585)	13 [8-18]	15 [10-20]	14 [9-19]
Injection drug use at admission (n=687)	291 (71.3)	174 (62.4)	465 (67.7)
Main drug (n=698)			
Opiates	247 (59.7)	126 (44.4)	373 (53.4)
Alcohol	36 (8.7)	32 (11.2)	68 (9.8)
Cocaine	131 (31.6)	126 (44.4)	257 (36.8)
Past history of injection drug use (n=703)	405 (97.4)	261 (90.9)	666 (94.7)
Methadone at admission (n=673)	216 (54.5)	164 (59.2)	380 (56.5)
Antecedent of imprisonment (n=640)	255 (67.5)	164 (62.6)	419 (65.5)
HCV positive (n=691)	395 (97.1)	265 (93.3)	660 (95.5)
HBsAg positive (n=631)	25 (6.6)	22 (8.7)	47 (7.4)



*Not known in 5 patients.

Fig. (1). ART use according to period of admission to substance abuse treatment in 705 HIV positive patients. Barcelona, Spain, 1997-2007.

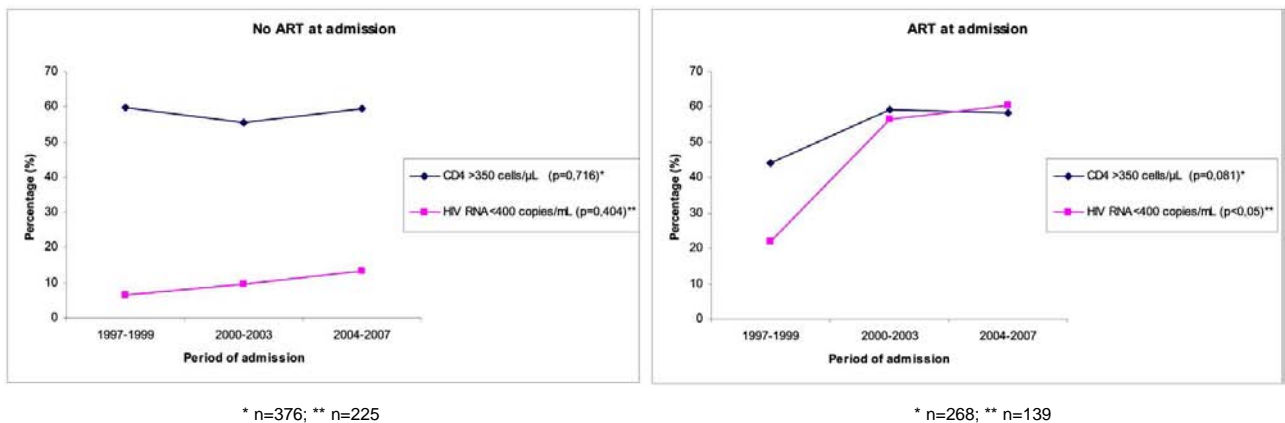


Fig. (2). Frequencies of CD4 cell count >350 cells/ μ L and HIV RNA <400 copies/mL among HIV positive drug users according to ART use at admission and calendar period. Barcelona, Spain, 1997-2007.

calendar period. Nearly 22% of patients were on suboptimal regimens (i.e., one or two NRTI), and most of those were admitted in 1997-1999. Among those taking HAART at admission, 44.6% were on PI+NRTI based regimens, 21.9% were on NRTI+NNRTI based regimens, 9.4% were on 3-NRTI regimens, and 2.5% were on salvage therapy.

In the second and third periods analyzed, there was a higher proportion of patients on PI-based regimens compared to NNRTI-based regimens. A non-significant proportion of patients were on 3-NRTI regimens.

Fig. (3) shows the outcomes of patients that were on HAART at admission. The percentage of patients with CD4 cell counts > 350 cells/ μ L and HIV RNA <400 copies/mL are shown according to the HAART regimens. Compared to patients on other HAART regimens, those on 3-NRTI regimens had higher frequencies of CD4 cell counts >350 cells/ μ L (63%) and HIV RNA <400 copies/mL (77.8%), but these differences did not achieve statistical significance (p =

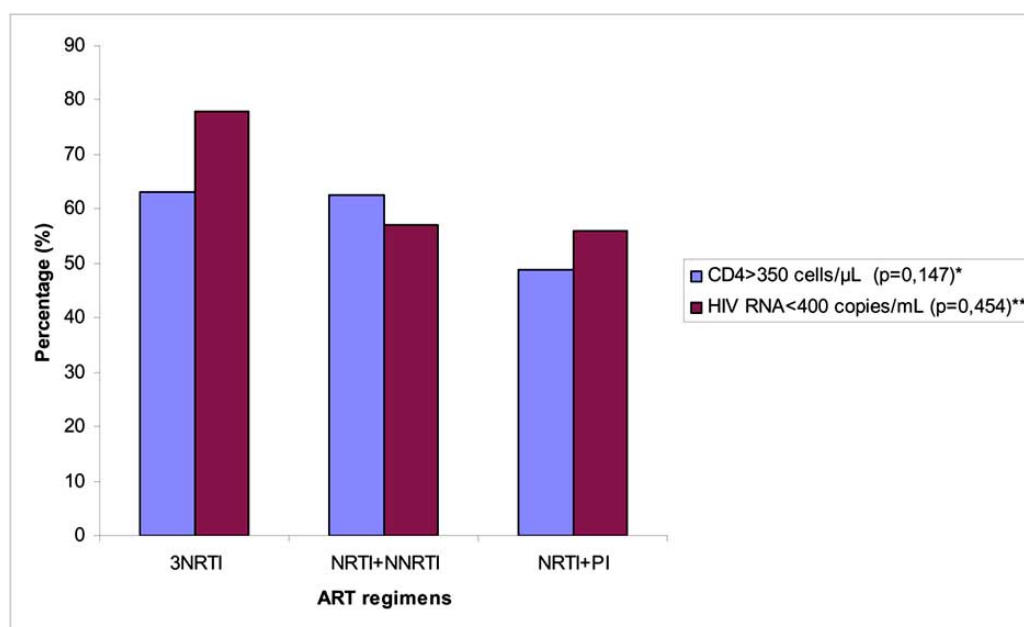
0.147 for CD4 cell count >350 cells/ μ L and p =0.454 for HIV RNA <400 copies/mL).

Correlates of Antiretroviral Therapy

Table 3 shows the univariate and multivariate analysis for factors that influenced whether a patient was taking ART at admission. In the multivariate analysis, ongoing ART among HIV positive drug users was significantly associated with age (OR= 1.05 for a 1-year increase in age, 95% CI:1.02-1.07), period of admission (OR= 1.33, 95% CI:0.92-1.91 and OR= 2.06, 95% CI:1.32-3.23 for periods 2000-2003 and 2004-2007, respectively, compared to 1997-1999), and a past history of IDU (OR=0.31, 95% CI:0.13-0.73).

DISCUSSION

Few studies have analyzed the use of HAART at the individual level in HIV positive, severe drug users seeking detoxification; of those published, most have focused on the



* n=204, ** n=10

Fig. (3). Frequencies of CD4 cell count >350 cells/μL and HIV RNA <400 copies/mL in HIV positive drug users according to three HAART regimens. Barcelona, Spain, 1997-2007.

increased risk of AIDS and death compared to individuals infected through other routes of HIV transmission.

Drug abuse has been associated with limited access to HAART and low levels of HAART use and adherence [18]. This study suggest that HIV positive patients that sought substance abuse treatment were frequently on HAART and that the proportion has increased over the study period. We postulated that the calendar may have been a relevant factor for the frequency of HAART use because the calendar

represents the simplification of HAART regimens over time. Therefore, the number of HIV positive drug users that would benefit from HAART may continue to increase over the coming years [29,37,38].

Previous studies have reported the detrimental effect of substance abuse on treatment compliance. This study shows that the proportion of HIV positive patients that interrupted HAART (14% to 23% overall) before admission was relatively high thus confirming the negative impact of drug

Table 2. Antiretroviral Regimens by Period of Admission to Substance Abuse Treatment in 287 HIV Positive Drug Users. Barcelona, Spain, 1997-2007

	1997-1999 N= 94	2000-2003 N=102	2004-2007 N=91	Total N= 287
NRTI	49 (52.1 %)	9 (8.8 %)	4 (4.4 %)	62 (21.6 %)
1-NRTI	2	--	--	2
2-NRTI	47	9	4	60
3-NRTI (HAART)	--	12 (11.8 %)	15 (16.5 %)	27 (9.4 %)
NRTI + PI*	42 (44.7 %)	41 (40.2 %)	45 (49.4 %)	128 (44.6 %)
2-NRTI + 1-PI	42	41	44	127
2-NRTI + 2-PI	--	--	1	1
NRTI+ NNRTI	3 (3.2 %)	36 (35.3 %)	24 (26.4 %)	63 (21.9 %)
2-NRTI + 1-NNRTI	3	36	24	63
NRTI + NNRTI + PI*	--	4 (3.9 %)	1 (1.1 %)	5 (1.7 %)
1-NRTI + 1-NNRTI + 1-PI	--	1	1	2
2-NRTI + 1-NNRTI + 1-PI	--	2	--	2
1-NRTI + 1-NNRTI + 2-PI	--	1	--	1
PI as monotherapy*	--	--	1 (1.1 %)	1 (0.4 %)
2-PI+IF*	--	--	1 (1.1 %)	1 (0.4 %)

*Boosted or unboosted treatment.

Table 3. Adjusted Odds Ratios (ORs) for Being on ART at Admission to Substance Abuse Treatment in a Multivariate Logistic Regression Model. Barcelona, Spain, 1997-2007

	ART at Admission			
	Univariate		Multivariate	
	OR	95% C.I.	OR	95% C.I.
Gender				
Male	1.06	0.75-1.50		
Female	1	--		
Age	1.07	1.04-1.10	1.05	1.02-1.07
Period of admission				
1997-1999	1	--	1	--
2000-2003	1.51	1.06-2.15	1.33	0.92-1.91
2004-2007	3.01	2.02-4.49	2.06	1.32-3.23
Duration of drug abuse	1.00	1.00-1.01		
Injection drug use at admission	0.66	0.48-0.92		
Main drug				
Depressants	0.58	0.42-0.79		
Stimulants	1	--		
Past history of injection drug use	0.27	0.13-0.56	0.31	0.13-0.73
Methadone at admission	1.21	0.89-1.65		
Antecedent of imprisonment	0.81	0.58-1.12		
HCV positive	0.42	0.20-0.89		
HBsAg positive	1.35	0.75-2.46		

abuse on compliance with medical treatments [39]. In fact, drug and alcohol misuse has been associated with medication non-adherence in patients without HIV infection [40,41] and alcohol abuse itself is a risk factor for poor medication adherence among patients taking common medications [42].

In this study, almost 45% of HIV positive drug users that were not taking antiretrovirals at admission were in need of HAART. Moreover, 30% of HIV positive patients that were admitted in first and second periods and 20% of those admitted in the last period showed markers of advanced immunodeficiency and had never been on ART (data not shown). The poor survival outcomes reported in HIV positive drug users compared to other HIV transmission categories might be explained by barriers to reach HIV positive current drug users that need HAART [3-9]. We suggest that detoxification units would be appropriate settings for integrating substance abuse and HIV/AIDS treatments.

In this study, HAART based on PI/NRTI was the most frequent therapeutic regimen; this finding was consistent with findings from other studies [24,43,44]. In this sense, it has been suggested that the determination of the most appropriate HAART regimens was influenced by the fact that drug users have increased risk of interactions of NNRTI-based regimens with methadone (56% of the patients from this study), increased risk of viral resistance to NNRTI compared to PI [45], and frequent psychiatric co-morbidities.

Interestingly, in this study, we observed a trend in the use of 3-NRTI-based regimens. These regimens have shown less efficacy in the treatment of HIV/AIDS than those based on PIs or NNRTIs [24,25]. Mehta *et al.* [43] studied HIV positive IDU that were starting HAART; they did not observe any significant difference in clinical outcomes among groups with different treatment regimens. Other authors have reported that treatment adherence improved with 3-NRTI-based regimens, and thus, it may be a preferable option for this population [46]. Due to the cross-sectional design of the present study, we could not ascertain whether the 3-NRTI HAART regimen was the cause or the consequence of the observed immunologic and virologic status.

There were several limitations in this study. First, questionnaires on adherence to HAART were not available; this is important for analyzing data from HIV positive patients that exhibited virological failure despite being on ART at admission. Second, this study did not collect information on whether patients had been switched to different ART regimens or the number and durations of treatment interruptions.

However, our study population may be representative of individuals with HIV infection and severe drug dependence in metropolitan Barcelona, because it included three hospital detoxification units and a long period of recruitment. On the other hand, this study described the increasing utilization of

HAART regimens in a population that is difficult to characterize in observational studies.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was funded by grants from Ministry of Science and Innovation, Spain (grants RD06/001, RD06/006 and PI07/0342), Fundació La Marató de TV3 (grant 02/1330) and Agency for Management of University and Research Grants-AGAUR (grant 2008 BE-2 00269).

REFERENCES

- [1] Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, *et al.* HIV Outpatient Study Investigators: Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-60.
- [2] Hogg R, Yip B, Kully C, *et al.* Improved survival among HIV infected patients after initiation of triple-drug antiretroviral regimens. *CMAJ* 1999; 160: 659-65.
- [3] Vlahov D, Galai N, Safaeian M, *et al.* Effectiveness of highly active antiretroviral therapy among injection drug users with late-stage human immunodeficiency virus infection. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 999-1012.
- [4] Lloyd-Smith E, Brodtkin E, Wood E, *et al.* Impact of HAART and injection drug use on life expectancy of two HIV-positive cohorts in British Columbia. *AIDS* 2006; 20: 445-50.
- [5] Poundstone KE, Chaisson RE, Moore RD. Differences in HIV disease progression by injection drug use and by sex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15: 1115-23.
- [6] Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, *et al.* Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43: 27-34.
- [7] Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008; 372: 293-9.
- [8] Cook JA, Burke-Miller JK, Cohen MH, *et al.* Crack cocaine, disease progression, and mortality in a multicenter cohort of HIV-1 positive women. *AIDS* 2008; 22: 1355-63.
- [9] Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, *et al.* Changes in the Risk of Death After HIV Seroconversion Compared With Mortality in the General Population. *JAMA* 2008; 300: 51-9.
- [10] Mocroft A, Gatell J, Reiss P, *et al.* Causes of death in HIV infection: the key determinant to define the clinical response to anti-HIV therapy. *AIDS* 2004; 18: 2333-7.
- [11] Ferreros I, Lumberras B, Hurtado I, Pérez-Hoyos S, Hernández-Aguado I. The shifting pattern of cause-specific mortality in a cohort of human immunodeficiency virus-infected and non-infected injecting drug users. *Addiction* 2008; 103: 651-9.
- [12] Rodríguez-Arenas MA, Jarrín I, del Amo J, *et al.* Delay in the initiation of HAART, poorer virological response, and higher mortality among HIV-infected injecting drug users in Spain. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006; 22: 715-23.
- [13] Pérez-Hoyos S, Ferreros I, del Amo J, *et al.* Survival and progression to AIDS in a seroconverter cohort in the post-highly active antiretroviral therapy era: effectiveness goes on. *AIDS* 2006; 20: 289-91.
- [14] Muga R, Langohr K, Tor J, *et al.* Survival of HIV-infected injection drug users (IDUs) in the highly active antiretroviral therapy era, relative to sex- and age-specific survival of HIV-uninfected IDUs. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 370-6.
- [15] Copeland L, Budd J, Robertson JR, Elton RA. Changing patterns in causes of death in a cohort of injecting drug users, 1980-2001. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1214-20.
- [16] Kohli R, Lo Y, Howard AA, *et al.* Mortality in an urban cohort of HIV-infected and at-risk drug users in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 864-72.
- [17] Knowlton A, Arnsten J, Eldred L, *et al.* Individual, interpersonal, and structural correlates of effective HAART use among urban active injection drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41: 486-92.
- [18] Carrieri MP, Moatti JP, Vlahov D, Obadia Y, Reynaud-Maurupt C, Chesney M. Access to antiretroviral treatment among French HIV infected injection drug users: the influence of continued drug use. MANIF 2000 Study Group. *J Epidemiol Community Health* 1999; 53: 4-8.
- [19] Wood E, Kerr T, Tyndall MW, Montaner JS. A review of barriers and facilitators of HIV treatment among injection drug users. *AIDS* 2008; 22: 1247-1256.
- [20] Celentano DD, Lucas G. Optimizing treatment outcomes in HIV-infected patients with substance abuse issues. *Clin Infect Dis* 2007; 45(Suppl 4): S318-S323.
- [21] Palepu A, Tyndall MW, Li K, *et al.* Alcohol use and incarceration adversely affect HIV-1 RNA suppression among injection drug users starting antiretroviral therapy. *J Urban Health* 2003; 80: 667-75.
- [22] Kerr T, Marshall A, Walsh J, *et al.* Determinants of HAART discontinuation among injection drug users. *AIDS Care* 2005; 17: 539-49.
- [23] d'Arminio Monforte A, Cozzi-Lepri A, Phillips A, *et al.* Interruption of highly active antiretroviral therapy in HIV clinical practice: results from the Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38: 407-16.
- [24] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. November 3, 2008: 1-39. <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed 13 May 2009.
- [25] de Expertos de Gesida P, Nacional Sobre El Sida P. Recommendations from the GESIDA/Spanish AIDS Plan regarding antiretroviral treatment in adults with human immunodeficiency virus infection (update February 2009). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27: 222-35.
- [26] World Health Organization. Antiretroviral Therapy for HIV infection in adults and adolescents: Recommendations for a public health approach. 2006 revision. Geneva: WHO Press.
- [27] 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; 103: 1242-57.
- [28] Altice FL, Springer S, Buitrago M, Hunt DP, Friedland GH. Pilot study to enhance HIV care using needle exchange-based health services for out-of-treatment injecting drug users. *J Urban Health* 2003; 80: 416-27.
- [29] Hicks PL, Mulvey KP, Chander G, *et al.* The impact of illicit drug use and substance abuse treatment on adherence to HAART. *AIDS Care* 2007; 19: 1134-40.
- [30] Altice FL, Maru DS, Bruce RD, Springer SA, Friedland GH. Superiority of directly administered antiretroviral therapy over self-administered therapy among HIV-infected drug users: a prospective, randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 770-8.
- [31] Wood E, Hogg RS, Lima VD, *et al.* Highly active antiretroviral therapy and survival in HIV-infected injection drug users. *JAMA* 2008; 300: 550-4.
- [32] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association 1994.
- [33] Nocon A, Bergé D, Astals M, Martín-Santos R, Torrens M. Dual diagnosis in an inpatient drug-abuse detoxification unit. *Eur Addict Res* 2007; 13: 192-200.
- [34] Egea JM, Muga R, Sirera G, *et al.* Initiation, changes in use and effectiveness of highly active anti-retroviral therapy in a cohort of injecting drug users. *Epidemiol Infect* 2002; 129: 325-33.
- [35] Martínez E, Arnaiz JA, Podzamczek D, *et al.* Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003; 349: 1036-46.
- [36] Viciano P, Rubio R, Ribera E, *et al.* Longitudinal study on adherence, treatment satisfaction, and effectiveness of once-daily versus twice-daily antiretroviral therapy in a Spanish cohort of HIV-infected patients (CUVA study). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26: 127-34.
- [37] Wood E, Hogg RS, Kerr T, Palepu A, Zhang R, Montaner JS. Impact of accessing methadone on the time to initiating HIV treatment among antiretroviral-naive HIV-infected injection drug users. *AIDS* 2005; 19: 837-9.

- [38] Palepu A, Horton NJ, Tibbetts N, Meli S, Samet JH. Uptake and adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected people with alcohol and other substance use problems: the impact of substance abuse treatment. *Addiction* 2004; 99: 361-8.
- [39] Kavasery R, Galai N, Astemborski J, *et al.* Nonstructured treatment interruptions among injection drug users in Baltimore, MD. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50: 360-6.
- [40] Braithwaite RS, McGinnis, Conigliaro J, *et al.* A temporal and dose-response association between alcohol consumption and medication adherence among veterans in care. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005; 29: 1190-7.
- [41] Arnsten JH, Demas PA, Grant RW, *et al.* Impact of active drug use on antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users. *J Gen Intern Med.* 2002; 17: 377-81.
- [42] Ahmed AT, Karter AJ, Liu J. Alcohol consumption is inversely associated with adherence to diabetes self-care behaviours. *Diabet Med.* 2006; 23: 795-802.
- [43] Mehta SH, Lucas G, Astemborski J, Kirk GD, Vlahov D, Galai N. Early immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy and subsequent disease progression among HIV-infected injection drug users. *AIDS Care* 2007; 19: 637-45.
- [44] Morris JD, Golub ET, Mehta SH, Jacobson LP, Gange SJ. Injection drug use and patterns of highly active antiretroviral therapy use: an analysis of ALIVE, WIHS, and MACS cohorts. *AIDS Res Ther* 2007; 4: 12-9.
- [45] Gupta R, Hill A, Sawyer AW, Pillay D. Emergence of drug resistance in HIV type 1-infected patients after receipt of first-line highly active antiretroviral therapy: a systematic review of clinical trials. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 712-22.
- [46] Knobel H, Vallecillo G, Guelar A, *et al.* Simplified therapy with zidovudine, lamivudine, and abacavir for very nonadherent, treatment-failing patients. *HIV Clin Trials* 2004; 5: 65-73.

Received: April 12, 2010

Revised: November 5, 2010

Accepted: November 30, 2010

4.2. Effectiveness of antiretroviral therapy in HIV-1-infected active drug users attended in a drug abuse outpatient treatment facility providing a multidisciplinary care strategy. Curr HIV Res 2012;10:356-63.

Hipótesis

La eficacia de la terapia ARV sigue siendo menor en los pacientes usuarios de drogas comparada con las otras categorías de transmisión del VIH, obteniendo una menor adherencia, recuperación inmunológica y virológica y una evolución más rápida de la enfermedad.

Los pacientes usuarios de drogas con infección por VIH presentan otros problemas médicos (deficiencias nutricionales, infección de tejidos blandos, VHC, tuberculosis) y sociales (pobreza, marginación), que dificultan el cumplimiento de la terapia ARV. Aún así, el manejo adecuado de todos estos problemas mejora los resultados del tratamiento e indica la necesidad de servicios auxiliares para cubrir la atención de todos estos problemas. Sin embargo, la atención a los pacientes está fragmentada y proporcionada por diferentes especialistas que incluso se encuentran en diferentes centros. Esta fragmentación de la atención puede condicionar una menor adherencia al tratamiento, seguimiento limitado y riesgo de interrupción del tratamiento.

El trastorno por uso de drogas y la infección por VIH son dos enfermedades crónicas que interactúan negativamente entre ellas, por lo que los modelos de atención integral podrían facilitar los resultados de la terapia ARV en esta población.

La hipótesis del estudio es que la atención integral y multidisciplinar en un solo centro, tanto de la infección por VIH como del trastorno por uso de drogas y otros problemas sociales de los pacientes VIH, puede mejorar la eficacia de la terapia ARV.

Objetivos

Analizar la eficacia de la terapia ARV administrada en un centro de tratamiento ambulatorio de drogodependencias mediante la atención integral y multidisciplinar que incluye atención médica, tratamiento de la dependencia a drogas y el apoyo psicosocial.

Material y métodos

Se describió la eficacia de la terapia ARV en los pacientes VIH que fueron atendidos en el centro externo de atención a drogodependencias del Hospital del Mar (Barcelona) entre enero de 2005 y diciembre de 2010.

Los pacientes recibieron atención médica integrada y multidisciplinar en el mismo centro de desintoxicación, implicándose diferentes especialistas para tratar de forma conjunta los problemas de adicción (1 psiquiatra y 1 psicólogo), infección VIH y problemas médicos (1 médico especialista en medicina interna) y sociales (1 asistente social). El equipo de enfermería supervisó la programación de visitas y recogida de medicación en farmacia, redirigiendo al paciente a las consultas en caso de detección de problemas de incumplimiento terapéutico o aparición de efectos secundarios. Los pacientes realizaron el tratamiento en su domicilio sin la supervisión del equipo de enfermería.

Como grupo control se seleccionó una cohorte de pacientes VIH infectados por transmisión sexual que recibían atención especializada VIH estándar en la unidad de enfermedades infecciosas del Hospital del Mar y que eran atendidos por el mismo médico internista de la unidad de desintoxicación.

Todos los pacientes incluidos eran naive a la terapia ARV.

Como variable principal de estudio se analizó el tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica. Se trataba de una variable combinada que incluía:

- Fallo virológico: pacientes con carga viral RNA-VIH >500 copias/mL tras conseguir <50 copias/mL o la imposibilidad de conseguir <50 copias/mL a la semana 24
- Abandono del tratamiento (>15 días)
- Pérdida de seguimiento
- Muerte

Para analizar el tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica se representaron las curvas de Kaplan Meier y se compararon mediante log Rank test. Como variable secundaria de estudio se analizó la mediana del aumento de linfocitos CD4 mediante el test de Wilcoxon.

Resultados

Se incluyeron un total de 71 pacientes en el grupo de usuarios de drogas y 48 en el grupo de infección por transmisión sexual. Los pacientes usuarios de drogas eran mayores que las del grupo de transmisión sexual (41,3 vs 37,4 años $p=0,005$). Asimismo, la frecuencia de mujeres, nacionalidad española, antecedentes penales, patología psiquiátrica, VHC y desempleo fue mayor en el grupo de usuarios de drogas. Por el contrario, los pacientes de transmisión sexual tenían mayor nivel educativo. La principal droga de consumo fue la heroína en el 87,3% y el 90,1% de los pacientes usuarios de drogas iniciaron pauta de mantenimiento con metadona.

Los usuarios de drogas iniciaron la terapia ARV en peor situación clínica (estadio C) (54,9% vs 18,9%; $p=0,001$) y peor recuento de linfocitos CD4 (199 vs 279 céls/mL; $p=0,001$) comparado con el grupo de transmisión sexual.

Tras una mediana de seguimiento de 118 semanas (rango 24-252), el porcentaje de sujetos con respuesta virológica fue de 87,3% en el grupo de usuarios de drogas y de 87,5% en el grupo de transmisión sexual ($p=0,177$). El análisis de las curvas de Kaplan Meier para valorar el tiempo hasta el fracaso virológico no demostró diferencias entre ambos grupos (log Rank test $p=0,965$). Tampoco hubo diferencias en la respuesta virológica en los cortes de las semanas 48 y 96. En los usuarios de drogas, no hubo diferencias en el riesgo de fracaso virológico entre aquellos pacientes que se mantuvieron abstinentes y los que siguieron consumiendo de forma activa.

Las causas de pérdida de la respuesta virológica fueron el abandono en los usuarios de drogas y el fracaso virológico en el grupo de transmisión sexual.

La mediana del incremento de linfocitos CD4 fue de 83 y 116 céls/mL ($p=0,111$) a la semana 48 y de 167 y 254 céls/mL ($p=0,16$) a la semana 96 en los usuarios de drogas y grupo de transmisión sexual, respectivamente.

Conclusiones

La atención integral y multidisciplinar de los pacientes VIH usuarios de drogas en un centro de tratamiento de drogodependencias mejora la eficacia virológica de la terapia ARV consiguiendo resultados similares a los pacientes VIH de transmisión sexual.

Sin embargo, el inicio de la terapia ARV sucede en estadios más avanzados de la enfermedad y con peores recuentos de linfocitos CD4, lo que puede haber contribuido a la menor recuperación inmunológica observada.

**Effectiveness of antiretroviral therapy in HIV-1-
infected active drug users attended in a drug abuse
outpatient treatment facility providing a
multidisciplinary care strategy.**

**Vallecillo G, Llibre JM, Torrens M, Sanvisens A, Mateu G, Knobel H,
Langohr K, Santos JR, Muga R**

Curr HIV Res 2012;10:356-363

PMID: 22591359

Effectiveness of Antiretroviral Therapy in HIV-1-Infected Active Drug Users Attended in a Drug Abuse Outpatient Treatment Facility Providing a Multidisciplinary Care Strategy

Gabriel V. Sánchez^{*1,2}, Josep M. Llibre^{3,4}, Marta Torrens², Arantza Sanvisens⁴, Gerard Mateu², Hernando Knobel¹, Klaus Langohr⁵, Jose R. Santos^{3,4} and Roberto Muga⁴

¹Departments of Internal Medicine and Drug Addiction Unit of Psychiatry, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ²Drug Addiction Unit of Psychiatry, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ³Lluita contra la SIDA Foundation, Badalona, Spain; ⁴Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona; Universitat Autònoma de Barcelona, Spain; ⁵Department of Statistics and Operations Research, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, Spain, Research programme in neurosciences, IMIM (Hospital del Mar Research Institute), Barcelona, Spain

Abstract: *Objective:* HIV-1-infected active drug users (ADU) obtain smaller clinical benefits with antiretroviral therapy (HAART) compared to non-ADU subjects with sexually-transmitted HIV-1 infection. Therefore treatment strategies are required to address the specific issues arising in this challenging scenario. We describe the effectiveness of HAART provided in a drug abuse outpatient treatment facility through a comprehensive integrated care that includes medical, drug dependence, and psychosocial support.

Methods: We included all consecutive HIV-1-infected ADU admitted for drug dependency treatment and who started their first HAART. A comparator arm consisted of a control group of sexually transmitted HIV-1-infected subjects attended in a reference hospital under standard care. The strategy did not include directly observed treatment.

Results: A total of 71 ADU and 48 matched subjects infected through sexual transmission were included. ADU had lower baseline CD4+ T-cell counts (196 vs 279 cells/ μ L, $P=.001$), and more advanced CDC stages ($P=.001$). The estimated probabilities of patients with virological response (<50 copies/mL) at weeks 48 and 96 were 92.9% (95%-CI: 87.1%—99.1%) and 87.3% (95%-CI: 78.7%—95.2% for ADU, and 93.7%(95%-CI: 84.1%—99.8%) and 87.5% (95%-CI: 77.5%—97.3%) for sexually-infected subjects ($P=.1325$ and $.241$). Kaplan-Meier estimates of time to loss of virological response did not show differences between groups (log rank test, $P=.965$).

Conclusions: An integrated multidisciplinary care of HIV-1-infected antiretroviral naïve ADU provided in a drug abuse treatment center obtains high rates of virological suppression, similar to those observed in a comparison group of sexually-transmitted HIV-1-infected subjects. This strategy should be further evaluated in public health programs and assessed in randomized trials.

Keywords: Active drug users, HAART, antiretroviral effectiveness, treatment adherence, multidisciplinary care.

INTRODUCTION

Despite the availability of highly active antiretroviral therapy (HAART), data show the persistence of a significant difference in treatment outcomes between HIV-1 infected drug users and non-drug user subjects [1-3]. HIV-1-infected drug users start treatment significantly later, have poorer long-term adherence to HAART, achieve lower rates of virological suppression, and experience a more rapid disease progression with higher mortality rates (both HIV-1 related or not) than HIV-1-infected non-drug users [1-5]. Furthermore, non-active drug users are routinely underrepresented in most antiretroviral treatment trials, while active drug users (ADU) are routinely excluded [1-3].

HIV-1-infected drug users commonly exhibit several comorbidities (nutritional deficiencies, soft-tissue infections,

hepatitis C co-infection, tuberculosis) and specific social issues (poverty, marginalization, homelessness, legal problems) that may jeopardize their compliance with HAART. The optimal management of these issues is crucial to enhance HAART outcomes in HIV-1-infected ADU and indicates the need for specially designed ancillary services [1-3]. Nevertheless, services for multiple medical and psychosocial problems faced by HIV-1-infected ADU are often provided by a range of health care professionals, who are often located in different settings, not necessarily interconnected. This fragmentation of care can lead to poorer treatment adherence, limited follow-up, increased risk for treatment interruption, and poorer clinical outcomes [6]. Hence, integrated models of care could facilitate HAART success in this setting.

An active substance use disorder and HIV-1 infection are interacting chronic diseases, and one of the strategies developed to improve outcomes in these subjects is combining antiretroviral therapy with substance abuse treatment. Methadone maintenance treatment has been associated with improved uptake of treatments, adherence,

*Address correspondence to this author at the Department of Internal Medicine, Hospital del Mar, Passeig Marítim 25-29, 08003 Barcelona, Spain; Tel: +0034932483251; E-mail: 91773@parcdesalutmar.cat

and HIV-1 outcomes [7-10]. In addition, directly administered therapy programs which provide daily supervision of antiretroviral therapy in conjunction with methadone, have been associated with improved adherence to HAART and virological response [11-15]. Other opioid substitution drugs like buprenorphine have a similar potential [16-17]. Strategies for providing HIV-1 therapy directly in drug abuse treatment centers have not evaluated their impact on HAART outcomes over time [18].

The objective of the present study is to evaluate the effectiveness of HAART provided to HIV-1-infected active or recent drug users seeking treatment in a drug abuse outpatient treatment facility that includes medical care, drug dependence treatment, and psychosocial support.

SUBJECTS AND METHODS

We included in the study all consecutive HIV-1-infected ADU starting drug dependence treatment in a drug abuse outpatient center located in the old part of the city of Barcelona (Spain), and that initiated their first HAART between January 2005 and December 2009. Its catchment area has mainly old buildings, has a high unemployment rate, and there is an overrepresentation of immigrants coming mainly from Pakistan, South America, and East Europe, as well as people with legal problems, drug trafficking, and commercial sex. The access is free and most subjects arrive self-referred or referred from the primary care physician, seeking for drug abuse treatment. The centre is open from Monday to Sunday from 8.00 a.m. to 8.00 p.m. The staff practice schedule is flexible in accommodating subjects, and consists of a multidisciplinary health team including two psychiatrists, one infectious-disease consultant, one social worker, one psychologist, and four trained nurses. This team designs, according to all individual characteristics, the drug abuse treatment modality most suitable for each case (i.e. detoxification, methadone maintenance, naltrexone maintenance, inpatient detoxification referral, or residential treatment). Subjects are monitored on a regular basis in a multidisciplinary session to discuss the relevant issues for every subject. The communication between subjects and the staff takes place within a framework of confidence, in an empathetic, non-judgmental, and non-punitive style, and with the regular use of motivational interviewing. Psychopharmacological treatments (antidepressants, antipsychotics, anxiolytics, mood stabilizers) are prescribed as required according to the American Psychiatric Association guidelines [19].

The infectious-disease consultant takes care of the subjects' health problems, in particular the HIV-1 infection, tuberculosis prophylaxis or treatment, and hepatitis C co-infection. He assesses when to initiate, the type, and the monitoring of HAART. Antiretroviral therapy is free of cost, is provided monthly, and is not directly observed at the centre.

The nurses dispense the methadone, carry out blood tests, and supervise urine tests. They review the side effects of medication including methadone pharmacokinetic interactions, identify adherence problems, provide education on adherence, and when an individual patient does not attend the scheduled visits, they are responsible for locating the

subjects and ensuring that they come to a return visit to secure patient retention. It is possible to perform directly administered treatment (i.e. antipsychotic, antiretroviral therapy, tuberculosis therapy) for homeless subjects or patients with extremely difficult adherence challenges. More details about the CAS-Barceloneta functioning are published elsewhere [20].

On the day of outpatient admission, subjects answer a brief questionnaire to collect information on socio-demographic variables, risk categories, and ongoing risk behaviors. The subjects also undergo a comprehensive medical examination and routine laboratory testing including biochemistry, hematology, and HIV, hepatitis A, B and C, and syphilis screening.

T cell lymphocyte subpopulations were measured using standard whole-blood flow-cytometry. Plasma HIV-1 RNA was quantified using RT-PCR (Roche Molecular Systems, Branchburg, NJ), with a minimal detectable level of 50 copies/mL. Urinalyses were carried out weekly to detect the presence of metabolites of major drugs of abuse (i.e. heroin, cocaine, benzodiazepines). Subjects were assessed as current users if urine tests were positive, and former users if all tests were negative during the follow up.

The comparison group was selected from a cohort of non drug users HIV-1+ treatment-naive subjects infected through sexual transmission (STG), that were receiving standard medical care [21] at the Infectious Diseases Unit of the reference hospital. We included in the study only subjects who received care through the same physician also working in the CAS-Barceloneta center in the same period of time, to avoid physician-related biases in the care provided.

HAART was initiated according to national antiretroviral guidelines, and was recommended in all subjects with CD4 cell counts <350 cells/mm³ [26]. HAART was composed of one of the following combinations: (1) a boosted protease inhibitor (PI) plus 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NRTIs), (2) a non-NRTI (NNRTI) plus 2 NRTIs, or (3) abacavir in combination with lamivudine and zidovudine or stavudine (3 NRTIs) [21].

The primary efficacy end-point was the time to loss of virological response (TLOVR), a composite endpoint that included virological failure (defined as a confirmed plasma HIV-1 RNA >500 copies/mL after getting HIV-1 RNA <50 copies/mL, or not getting an HIV-1 RNA <50 copies/mL after week 24), permanent treatment discontinuation (stopping treatment >15 days by subjects's choice), death, or loss to follow-up. Changes in the antiretroviral regimen due to side effects were not considered as treatment failure as long as the subject maintained a suppressed plasma viral load. A secondary endpoint was the CD4+ T-cell count change.

Descriptive statistics were expressed as mean, standard deviation, median and range for the quantitative variables and absolute frequencies and percentages for the qualitative variables. Chi-square and/or non parametric tests were applied to assess whether HIV-1-ADU differed from the comparison STG with regard to socio-demographic and clinical characteristics. To analyze the time to loss of virologic response between groups, Kaplan-Meier curves were plotted and were compared using the log-rank test. The Kaplan-Meier estimator was further used to estimate

probabilities of virological response after 48 and 96 weeks. The Wilcoxon test was applied to compare both populations of interest with respect to the median increase of CD4+ T-lymphocytes after 48 and 96 weeks, respectively. Statistical analysis was performed using SPSS version 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA), and R, version 2.13.1 (The R Foundation for Statistical Computing).

RESULTS

The selection process of the study subjects is depicted in Fig. (1). During the period of the study, 84 HIV-1-infected antiretroviral-naïve ADU were attended (Fig. 1.1). Of them, 76 subjects had an indication for antiretroviral therapy initiation and were started on it. Five of them were not included in the analysis because they were placed on directly observed treatment. A comparison cohort of 123 treatment-naïve subjects with sexually-transmitted HIV-1 infection (STG) were selected as controls (Fig. 1.2), and 51 of them had an indication for HIV-1 treatment initiation. Three of them refused to start treatment, and 48 eventually started antiretroviral therapy.

Their baseline characteristics are shown in Table 1. ADU had significantly higher rates of Spanish origin, older age, females, lower education level, criminal records, incarceration, unemployment, psychiatric disease, and chronic hepatitis C compared to the comparison STG. The main drug dependency was heroin in 87.3%, and cocaine in 12.7%, most of them (94.3%) intravenously. Furthermore, 80.2% of the subjects were also dependent on other drugs (cocaine 50.7%, hypnotosedatives 14.1%, heroin 8.5%, and alcohol 7.0%). Additionally, 90.1% (64/71) started on maintenance treatment with methadone, 88.7% with benzodiazepines, 46.5% with antipsychotics, 31% with antidepressants, and 29.5% with mood stabilizers.

HIV-1-infected ADU started HAART with a worse clinical condition, including a CDC stage C in 54.9% vs 18.9% ($P=.001$) in the comparison STG, and a lower CD4+ T-cell lymphocyte count, 199 vs 279 cells/ μ L ($P=.001$), respectively.

There were also significant differences in the composition of the HAART started. Boosted PIs were used in 76.1% (54/71) of HIV-1-infected ADU but in 45.8% (22/48) of the STG ($P=.01$).

The percentages of subjects with virological response (HIV-1-RNA <50 copies/ml) during a median follow-up of 118 weeks (range 24-252) were 87.3% (62/71) in the ADU group versus 87.5% (42/48) in the STG ($P=.1779$). The Kaplan-Meier estimates of time to loss of virological response did not show significant differences between groups (log rank test, $P=.965$) (Fig. 2). The estimated probabilities of patients with virological response (<50 copies/mL) at weeks 48 and 96 were 92.9% (95%-CI: 87.1%–99.1%) and 87.3% (95%-CI: 78.7%–95.2% for ADU, and 93.7% (95%-CI: 84.1%–99.8%) and 87.5% (95%-CI: 77.5%–97.3%) for sexually-infected subjects ($P=.1325$ and .241) (Fig. 3).

Permanent treatment discontinuation occurred in 9/71 (12.7%) ADU and in 4/48 (8.3%) subjects in the STG ($P=.177$). Eight of the 9 ADU restarted the same therapeutic

regimen prescribed prior to the discontinuation, achieving again a complete virological suppression, and one control patient was lost to follow-up. True virological failure occurred in 0/71, and 2/48 (4.2%) subjects, respectively.

During the follow-up of the study, 62% (44/71) of all HIV-1-infected ADU maintained a continued use of abuse drugs. The virological response in the continued drug use was 81.8% (36/44) and 96.3% (26/27) in former drug users ($P=.1578$). The Kaplan-Meier estimates of time to loss of virological response did not show significant differences between groups (log rank test, $P=.185$). There were no deaths during follow-up.

The median changes in CD4+ T-lymphocyte counts are shown in Fig. (4). At weeks 48 and 96, the median increase was 83 (95%-CI: 66–112) and 116.5 (95%-CI: 87–144) cells/mm³ ($P=.111$), and 167.5 (95%-CI: 133–221) and 254 (95%-CI: 188–286) cells/mm³ ($P=.016$) in the ADU and the STG respectively.

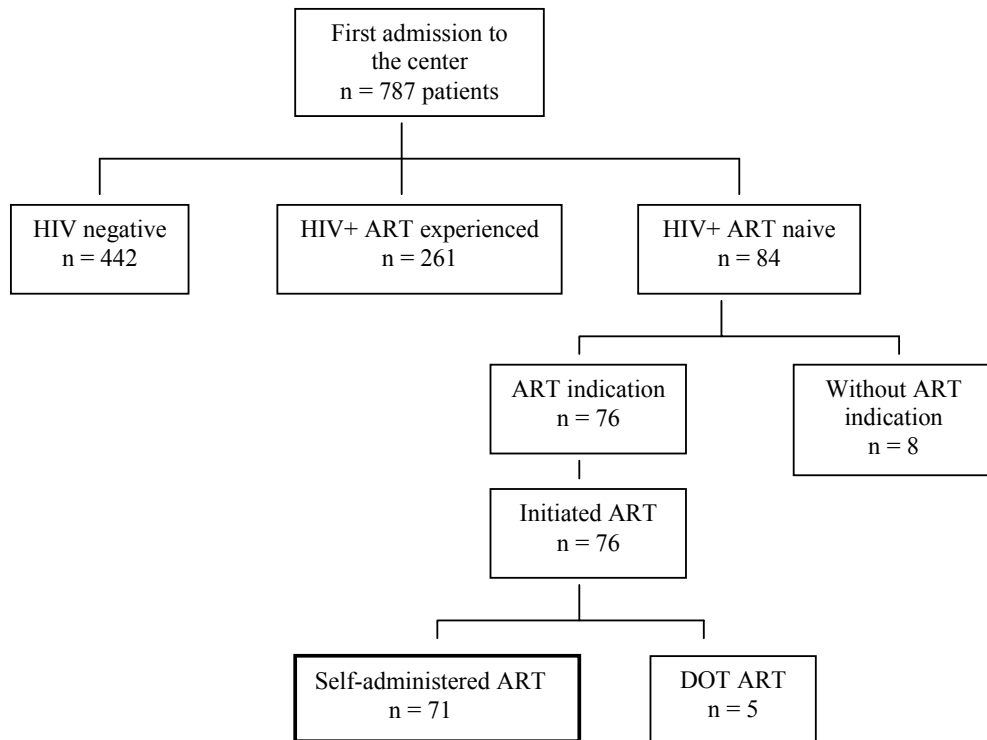
DISCUSSION

The present study shows that HIV-1-infected ADU attended in an outpatient drug dependency centre using an integrated and multidisciplinary care can achieve high rates of virological and immunological efficacy with HAART, similar to those of a comparison STG of HIV-1-infected subjects. Of interest, the high efficacy results seen were achieved without providing directly observed treatment, which is far more labor and cost intensive.

The high rates of virological suppression seen in this cohort of ADU are unanticipated, considering the frequency of some strong baseline surrogates of poorer antiretroviral response, significantly higher than in the comparison STG cohort. These conditions included psychiatric disorders, incarceration, unemployment, hepatitis C coinfection, and a lower level of education. Furthermore, late presenters were overrepresented among ADU, who started HAART with significantly lower CD4+ T-cell counts and a more advanced HIV-1 CDC stage [1-3].

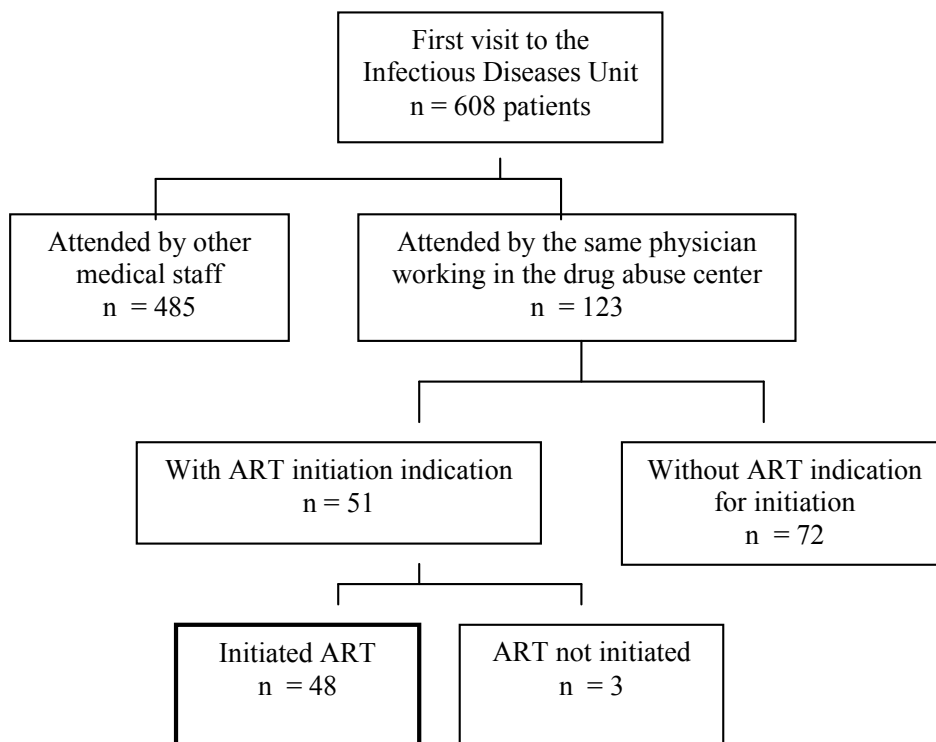
The antiretroviral treatment efficacy rates observed in ADU in the present study using a multidisciplinary care focused in a drug abuse outpatient center are higher and more sustained compared to other interventions. Mobile methadone units providing directly administered antiretroviral therapy have reported rates of virological success of 70-79 % at 6 months and 56 % at 12 months [13-15]. Actually, in a previous multicenter hospital-based cohort of HIV-infected patients attending 10 hospitals in Spain, ADU had a 33% lower risk of initiating HAART compared to men who have sex with men, and had poorer viral load suppression after adjusting by baseline VL, AIDS diagnosis, and prior ART [22]. The continued use of drugs is one of the most important factors associated with lower therapeutic adherence and poorer virological response [23, 24]. Even though this study showed a trend to lower virological response among patients who remained active drug users during follow-up, their virological response rates were higher than those obtained in other health strategies in this subset of highly challenging subjects [13-15, 23, 24], and unanticipatedly, very similar to those seen in the matched control STG.

Fig. (1.1). Selection of the HIV-1-infected active drug users attended in a drug abuse outpatient treatment center.



ART- Antiretroviral therapy; DOT- Directly observed treatment

Fig. (1.2). Selection of the comparison cohort of HIV-1+ subjects infected through sexual transmission and attended with standard care in a reference hospital.



ART- antiretroviral therapy

Fig. (1). Selection of the study HIV-1-infected subjects.

Table 1. Characteristics of the Study Population of HIV-1-Infected Subjects at HAART Initiation

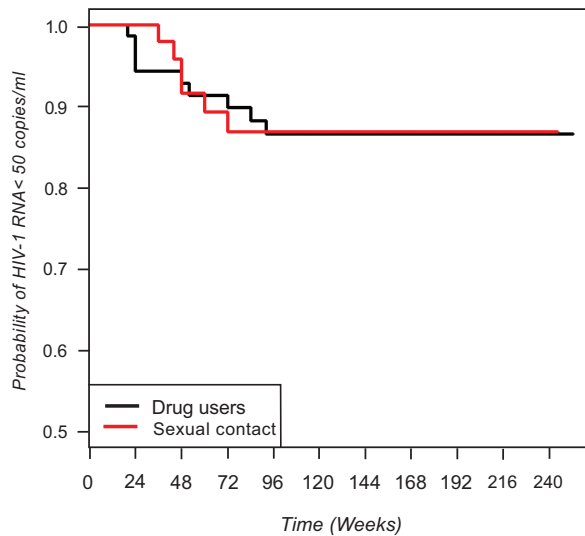
	Active Drug Users n 71	Sexually-Acquired Infection n 48	P
Age (mean±SD)	41.3±5.9	37.4±8.8	0.005
Gender			
Male n, (%)	46 (64.8%)	40 (83.3%)	0.045
Ethnicity n, (%)			
White	69 (97.2%)	43 (89.6%)	0.183
Black	2 (2.8%)	5 (10.4%)	
Origin n, (%)			
Spanish	64 (90.1%)	30 (62.5%)	0.01
European	5 (7.0%)	4 (8.3%)	
African	2 (2.8%)	4 (8.3%)	
South-American	0 (0%)	10 (20.8%)	
Incarceration n,(%)	23 (32.4%)	0 (0%)	0.001
Employed n, (%)	22 (29.7%)	35 (72.9%)	0.001
Level of education n, (%)			
No formal education	28 (39.4%)	9 (18.8%)	0.017
Primary education	29 (40.8%)	17 (35.4%)	
Secondary education	14 (19.7%)	17 (35.4%)	
University studies	0 (0%)	5 (10.4%)	
Hepatitis coinfection n, (%)			
Hepatitis C virus	68 (95.8%)	3 (6.2%)	0.001
Hepatitis B virus	5 (7.0%)	7 (14.6%)	
Psychiatric disorders n, (%)			
Personality disorder	17 (23.9%)	0 (0%)	0.001
Depression	14 (19.7%)	4 (8.3%)	
Psychotic disorder	6 (8.5%)	0 (0%)	
Bipolar disorder	1 (1.4%)	0 (0%)	
CDC stage n, (%)			
A	14 (19.7%)	26 (54.2%)	0.001
B	17 (23.9%)	13 (27.1%)	
C	39 (54.9%)	9 (18.9%)	
CD4 count (cells/μL) (median, range)	209(3-427)	294(29-465)	0.001
Viral load (median log₁₀)	5.00+4.2	4.96+3.9	0.674
Baseline HAART regimen n,(%)			
NNRTI	9 (12.6%)	25 (52.1%)	0.01
PI	54 (76.1%)	22 (45.8%)	
NRTI	8 (11.3%)	1 (2.1%)	

NNRTIS: non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor; PI: protease inhibitor; NRTI: 3 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors.

This is of particular interest and controversial, as lower adherence rates seen in ADU can potentially increase the risk of treatment failure and development of HIV-1 drug resistance, that jeopardize the success of subsequent regimens and can be transmitted to the community [1-3]. In the present study, no HIV-1-infected ADU developed true virological failure, and those subjects who abandoned the treatment restarted their previous antiretroviral regimen, achieving complete virological suppression again. These results are consistent with findings of some studies in which antiretroviral therapy in HIV-1-infected drug users did not

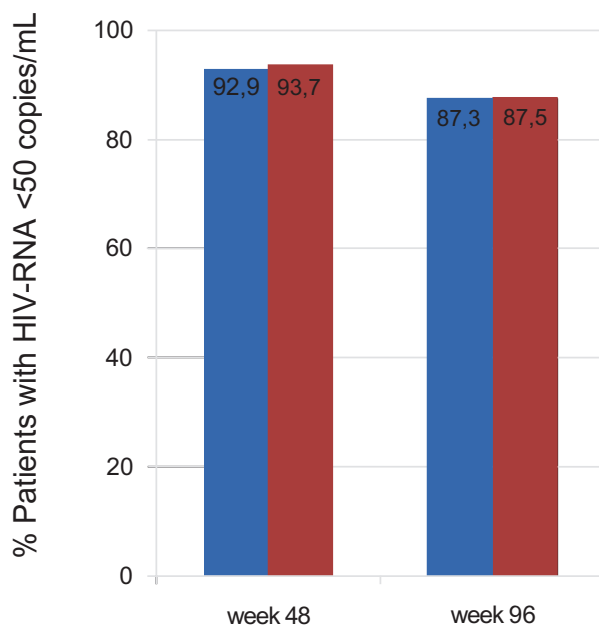
have an impact on rate of antiretroviral resistance [25]. Moreover, a recent meta-analysis that compared antiretroviral resistance rates in drug users (current or previous) with those in HIV-positive patients infected by other routes failed to identify a higher risk for drug resistance among drug users [26].

Therefore, ADU is an insufficient reason to withhold HAART to drug users. At the contrary, the strategy in these individuals should focus on treatment adherence and subject retention to scheduled visits at the center providing a multidisciplinary treatment strategy.



- active drug users - subjects infected through sexual transmission.
Median follow-up: 118 weeks (range 24-252). Log-rank test ($P=0.965$).

Fig. (2). Time to loss of virologic response between groups.



--- active drugs users (n 71) ---sexual contact group (n 48). $p=0.1325$ for week 48 and $p=0.241$ for week 96

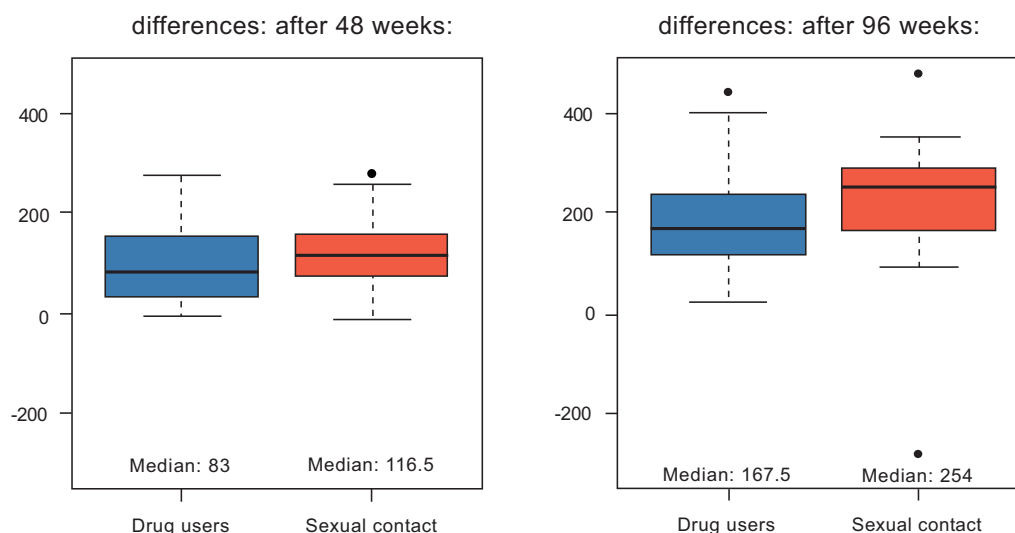
Fig. (3). Percentages of patients with virologic response (HIV RNA <50 copies/mL).

The duration of the interventions that combine antiretroviral therapy with substance abuse treatment has been short in many previous reports [13-15], usually shorter than one year. Moreover, it has been well documented that the effectiveness of these measures disappears once the therapeutic intervention ends [27]. However, in the present study, a durable and sustained benefit was observed beyond two years while the intervention continued. As adherence to antiretroviral treatment is a dynamic variable that changes over time [28], these results reinforce the need to maintain this therapeutic intervention in the long term.

We also observed a delayed initiation of HAART in ADU compared to their comparison STG, starting treatment with a significantly lower CD4+ T-cell count and a more advanced CDC stage. These data are consistent with findings from many other studies which confirm that this subset of patients present later during the course of HIV-1 disease and have often developed AIDS-defining events [1-3]. This increases the risk for spreading their HIV-1 infection to the community, and compromises their long-term immunological response [1-3, 29, 30]. In the present study we have observed significant differences in the CD4+ T-cell recovery between groups, favoring a higher CD4 cell recovery in the STG. There are several factors that could be influencing a lower increase of CD4 cell counts in ADUs, mainly hepatitis C coinfection, malnutrition, and significantly lower CD4 cell counts at HAART initiation [29-32].

It is important to highlight the pivotal points in the design of this therapeutic intervention that may have been associated with higher adherence and virological response to HAART in ADU. Firstly, the drug abuse treatment center is situated in the same area where the subjects live. Despite being a highly troubled and marginalized area, it has been observed in previous reports that the distance to the medical center and the lack of willpower of the patient to travel to it is a predictive factor for abandoning treatment [33]. Furthermore, all the crew responsible for the health care is located in the same physical space, avoiding fragmentation of clinical care and subject losses during referral [34, 36]. Secondly, stigma and discrimination by care providers play a key role in decreased care quality and subject retention to the treatment program. Increasing physician education in the area of evidence-based HIV-1 care and substance abuse treatment has a significant and powerful potential to improve comprehensive HIV and drug abuse care in this population that discourages many physicians without widespread experience in this particularly challenging scenario [37-39]. Therefore, when designing public health strategies directed to specially disturbing HIV-1-infected populations, like ADU, it is crucial that the healthcare personnel, and particularly the medical specialists, have the appropriate experience and knowledge in the management of both HIV-1 infection and drug abuse, and are used to work in a multidisciplinary environment. Furthermore, the physician-patient relationship must be based on the confidence and respect of the patient, since the interpersonal relationship between the patient and health team encourages adherence to treatment and retention to the program [40, 41]. Finally, the healthcare personnel must use the motivation interview in all the visits, as this increases patient awareness of their disease and their capacity to act on it by improving adherence, even when drug abuse withdrawal is not achieved by the subject [42, 43].

The present study has some limitations. An intrinsic selection bias exists in the inclusion of individuals who voluntarily came to the drug abuse center and used the services. Subjects who were most concerned for their own medical health and more motivated to start a drug abuse or HIV-1 treatment could be overrepresented among this cohort. However, the subjects were selected from a particularly troubled urban catchment area and represent a group with notably high incidence of poor adherence



P values for CD4+ lymphocyte median change between the ADU and STG groups were $P=0.111$ at 48 weeks, and $P=0.160$ at 96 weeks.

Fig. (4). Median changes in CD4+ T lymphocytes at 48 and 96 weeks.

surrogate markers, including psychiatric illness, unemployment and criminal records, as well as ADU [1-3]. Furthermore, all consecutive subjects attended during a recruitment period of 5 years have been included. Secondly, the study did not randomize the studied comprehensive treatment strategy. However, the comparator arm is a STG cohort with individuals with similar socio-demographic and HIV-1 baseline variables and with a specific effort made to avoid physician-driven biases. Finally, the study sample size is small which underpowers the statistical results. However, the high efficacy seen with HAART in active drug users with the describes strategy in this single-center pilot study gives support to the performance of a multicenter randomized study.

In conclusion, the data obtained in this study show that the integrated and multidisciplinary care of HIV-1-infected ADU in a drug abuse treatment center greatly improves the efficacy of HAART, achieving efficacy rates similar to those obtained in a control STG without records of drug addiction. This strategy should be considered in the management of these subjects, especially in areas of the world where the HIV-1 epidemic is driven by injecting drug users. These results should be confirmed in randomized studies.

ACKNOWLEDGEMENT

Declared none.

CONFLICT OF INTEREST

Declared none.

REFERENCES

- [1] Lert F, Kazatchkine MD. Antiretroviral HIV treatment and care for injecting drug users: an evidence-based overview. *Int J Drug Policy* 2007; 18: 255-61.
- [2] Wood E, Kerr T, Tyndall MW, Montaner JS. A review of barriers and facilitators of HIV treatment among injection drug users. *AIDS* 2008; 22(11): 1247-56.
- [3] Celentano DD, Lucas G. Optimizing treatment outcomes in HIV-infected patients with substance abuse issues. *Clin Infect Dis* 2007; 45 Suppl 4: S318-23.
- [4] Mehta SH, Kirk GD, Astemborski J, Galai N, Celentano DD. Temporal trends in highly active antiretroviral therapy initiation among injection drug users in Baltimore, Maryland, 1996-2008. *Clin Infect Dis* 2010; 50(12): 1664-71.
- [5] Pérez-Hoyos S, del Amo J, Muga R, *et al.* GEMES (Spanish Multicenter Study Group of Seroconverters). Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in Spanish cohorts of HIV seroconverters: differences by transmission category. *AIDS* 2003; 17: 353-9.
- [6] Willenbring ML. Integrating care for patients with infectious, psychiatric, and substance use disorders: concepts and approaches. *AIDS* 2005; Suppl 3: S227-37.
- [7] Palepu A, Horton NJ, Tibbetts N, Meli S, Samet JH. Uptake and adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected people with alcohol and other substance use problems: the impact of substance abuse treatment. *Addiction* 2004; 99: 361-8.
- [8] Wood E, Hogg RS, Kerr T, Palepu A, Zhang R, Montaner JS. Impact of accessing methadone on the time to initiating HIV treatment among antiretroviral-naive HIV-infected injection drug users. *AIDS* 2005; 19: 837-9.
- [9] Roux P, Carrieri MP, Villes V, *et al.* MANIF 2000 cohort study group. The impact of methadone or buprenorphine treatment and ongoing injection on highly active antiretroviral therapy (HAART) adherence: evidence from the MANIF2000 cohort study. *Addiction* 2008; 103: 1828-36.
- [10] Roux P, Carrieri MP, Cohen J, *et al.* Retention in opioid substitution treatment: a major predictor of long-term virological success for HIV-infected injection drug users receiving antiretroviral treatment. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1433-40.
- [11] Conway B, Prasad J, Reynolds R, *et al.* Directly observed therapy for the management of HIV-infected patients in a methadone program. *Clin Infect Dis* 2004; 38 Suppl 5: S402-8.
- [12] Clarke S, Keenan E, Ryan M, Barry M, Mulcahy F. Directly observed antiretroviral therapy for injection drug users with HIV infection. *AIDS Read* 2002; 12: 305-7, 312-6.
- [13] Lucas GM, Weidle PJ, Hader S, Moore RD. Directly administered antiretroviral therapy in an urban methadone maintenance clinic: a nonrandomized comparative study. *Clin Infect Dis* 2004; 38: S409-13.
- [14] Lucas GM, Mullen BA, Weidle PJ, Hader S, McCaul ME, Moore RD. Directly administered antiretroviral therapy in methadone clinics is associated with improved HIV treatment outcomes, compared with outcomes among concurrent comparison groups. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1628-35.

- [15] Altice FL, Maru DS, Bruce RD, Springer SA, Friedland GH. Superiority of directly administered antiretroviral therapy over self-administered therapy among HIV-infected drug users: a prospective, randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 770-8.
- [16] Sullivan LE, Bruce RD, Haltiwanger D, *et al.* Initial strategies for integrating buprenorphine into HIV care settings in the United States. *Clin Infect Dis* 2006; 43: S191-6.
- [17] Sullivan LE, Barry D, Moore BA, *et al.* A trial of integrated buprenorphine/naloxone and HIV clinical care. *Clin Infect Dis* 2006; 43: S184-90.
- [18] Weaver MR, Conover CJ, Proescholdbell RJ, *et al.* Cost-effectiveness analysis of integrated care people with HIV, chronic mental illness and substance abuse disorders. *J Ment Health Policy Econ* 2009; 12: 33-46.
- [19] American Psychiatric Association: Practice Guidelines. Available at: http://www.psych.org/MainMenu/PsychiatricPractice/PracticeGuidelines_1.aspx. Accessed May 5, 2011.
- [20] Astals M, Diaz L, Domingo-Salvany A, Martín-Santos R, Bulbena A, Torrens M. Impact of co-occurring psychiatric disorders on retention in a methadone maintenance program: an 18-month follow-up study *Int J Environ Res Public Health* 2009; 6: 2822-32.
- [21] Recommendations from the GESIDA/Spanish AIDS Plan regarding antiretroviral treatment in adults with human immunodeficiency virus infection (update January 2011). Available at: <http://www.gesida.seimc.org/index.asp>. Accessed May 5, 2011.
- [22] Rodríguez-Arenas MA, Jarrin I, del Amo J, *et al.* Delay in the initiation of HAART, poorer virological response, and higher mortality among HIV-infected injecting drug users in Spain. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006; 22: 715-23.
- [23] Lucas GM, Mullen BA, McCaul ME, Weidle PJ, Hader S, Moore RD. Adherence, drug use, and treatment failure in a methadone-clinic-based program of directly administered antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDS* 2007; 8: 564-74.
- [24] Raffa JD, Grebely J, Tossonian H, *et al.* The impact of ongoing illicit drug use on methadone adherence in illicit drug users receiving treatment for HIV in a directly observed therapy program. *Drug Alcohol Depend* 2007; 89: 306-9.
- [25] Maru DS, Kozal MJ, Bruce RD, Springer SA, Altice FL. Directly administered antiretroviral therapy for HIV-infected drug users does not have an impact on antiretroviral resistance: results from a randomized controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46: 555-63.
- [26] Werb D, Mills EJ, Montaner JS, Wood E. Risk of resistance to highly active antiretroviral therapy among HIV-positive injecting drug users: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10(7): 464-9.
- [27] Maru DS, Bruce RD, Walton M, Springer SA, Altice FL. Persistence of virological benefits following directly administered antiretroviral therapy among drug users: results from a randomized controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50: 176-81.
- [28] 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; 103: 1242-57.
- [29] Lok JJ, Bosch RJ, Benson CA, Collier AC, Robbins GK, Shafer RW, Hughes MD; ALLRT team. Long-term increase in CD4+ T-cell counts during combination antiretroviral therapy for HIV-1 infection. *AIDS* 2010; 24: 1867-76.
- [30] Buchacz K, Baker RK, Palella FJ Jr, Chmiel JS, Lichtenstein KA, Novak RM, Wood KC, Brooks JT; HOPS Investigators. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994-2007: a cohort study. *AIDS* 2010; 24: 1549-59.
- [31] 31. Drona F, Zamora J, Moreno S, *et al.* CD4 cell recovery during successful antiretroviral therapy in naive HIV-infected patients: the role of intravenous drug use. *AIDS* 2004; 18: 2210-2.
- [32] 32. Antonucci G, Girardi E, Cozzi-Lepri A, *et al.* Role of hepatitis C virus (HCV) viremia and HCV genotype in the immune recovery from highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naive HIV-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 101-9.
- [33] 33. Maru DS, Bruce RD, Walton M, Mezger JA, Springer SA, Shield D, Altice FL. Initiation, adherence, and retention in a randomized controlled trial of directly administered antiretroviral therapy. *AIDS Behav* 2008; 12: 284-93.
- [34] 34. Macalino GE, Hogan JW, Mitty JA, *et al.* A randomized clinical trial of community-based directly observed therapy as an adherence intervention for HAART among substance users. *AIDS* 2007; 21: 1473-7.
- [35] 35. Smith-Rohrberg D, Mezger J, Walton M, Bruce RD, Altice FL. Impact of enhanced services on virologic outcomes in a directly administered antiretroviral therapy trial for HIV-infected drug users *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43: S48-53.
- [36] 36. Springer SA, Chen S, Altice F. Depression and symptomatic response among HIV-infected drug users enrolled in a randomized controlled trial of directly administered antiretroviral therapy. *AIDS Care* 2009; 21: 976-83.
- [37] 37. Delgado J, Heath KV, Yip B, *et al.* Highly active antiretroviral therapy: physician experience and enhanced adherence to prescription refill. *Antivir Ther* 2003; 8: 471-8.
- [38] 38. McCance-Katz EF. Treatment of opioid dependence and coinfection with HIV and hepatitis C virus in opioid-dependent patients: the importance of drug interactions between opioids and antiretroviral agents. *Clin Infect Dis* 2005; 41: S89-95.
- [39] 39. Tossonian HK, Raffa JD, Grebely J, *et al.* Methadone dosing strategies in HIV-infected injection drug users enrolled in a directly observed therapy program. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45: 324-7.
- [40] 40. Johnson MO, Chesney MA, Goldstein RB, *et al.*; NIMH Healthy Living Project Team. Positive provider interactions, adherence self-efficacy, and adherence to antiretroviral medications among HIV-infected adults: A mediation model. *AIDS Patient Care STDS* 2006; 20: 258-68.
- [41] 41. Bakken S, Holzemer WL, Brown MA, *et al.* Relationships between perception of engagement with health care provider and demographic characteristics, health status, and adherence to therapeutic regimen in persons with HIV/AIDS. *AIDS Patient Care STDS* 2000; 14: 189-97.
- [42] 42. Parsons JT, Rosof E, Punzalan JC, Di Maria L. Integration of motivational interviewing and cognitive behavioral therapy to improve HIV medication adherence and reduce substance use among HIV-positive men and women: results of a pilot project. *AIDS Patient Care STDS* 2005; 19: 31-9.
- [43] 43. Parsons JT, Golub SA, Rosof E, Holder C. Motivational interviewing and cognitive-behavioral intervention to improve HIV medication adherence among hazardous drinkers: a randomized controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46: 443-50.

Received: November 2, 2011

Revised: January 2, 2012

Accepted: April 14, 2012

4.3. Risk of QTc prolongation in a cohort of opioid-dependent HIV-infected patients on methadone maintenance therapy. Clin Infect Dis 2013;57:1189-94.

Hipótesis

La prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (ECG) señala un aumento del tiempo de repolarización y representa un riesgo para el desarrollo de taquicardia ventricular polimorfa (Torsades des Pointes) y muerte súbita.

La prevalencia de la forma adquirida del intervalo QT prolongado es mayor en los pacientes infectados por el VIH comparado con los sujetos seronegativos. Este hecho ha sido asociado a la disautonomía vegetativa producida por el VIH, coinfección por VHC y al uso de fármacos, entre ellos los ARV y la metadona, ya que han demostrado que inhiben la corriente rectificadora de los canales de potasio I (HERG) o corriente I_{Kr} prolongando el potencial de acción de las células cardíacas y, en consecuencia, el intervalo QT.

Debido al elevado número de pacientes usuarios de drogas con infección por el VIH en tratamiento con metadona y terapia ARV, es necesario el estudio de aquellos factores de riesgo que pueden incrementar el intervalo QT con el fin de diseñar las estrategias de prevención y reducir el riesgo de arritmias en esta población.

Objetivos

Analizar la prevalencia y factores de riesgo asociado a incremento del intervalo QT en pacientes usuarios de drogas con infección por VIH en tratamiento con metadona.

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal que incluyó a todos los pacientes VIH usuarios de drogas que realizaban tratamiento sustitutivo con metadona en un centro ambulatorio para el tratamiento de la dependencia a drogas entre agosto de 2012 y enero de 2013. Se excluyeron aquellos pacientes con alteraciones cardíacas, alteraciones electrolíticas, consumo reciente de drogas o cambios en la dosis de metadona o terapia ARV en los últimos dos meses.

Se realizó un ECG a las 24 h de la última dosis de metadona administrada y se midió la frecuencia cardíaca y el intervalo QT en la derivación II. Se corrigió el intervalo QT por la frecuencia cardíaca según la fórmula de Bazett. Se utilizó el umbral de 450 ms para considerar QTc (la medida del tiempo entre el comienzo de la onda Q y el final de la onda T en el electrocardiograma corregido por la frecuencia cardíaca) prolongado y de 500 ms para el riesgo de arritmia. La valoración se llevó a cabo por parte de un especialista en medicina interna

Se utilizó el test U de Mann Whitney para analizar la asociación de las variables categóricas con el intervalo QTc y la prueba de correlación de Pearson para las variables continuas. Aquellas variables que se asociaron con el intervalo QTc en el análisis bivariado se incluyeron en el análisis de regresión lineal múltiple y fueron: incremento de 10 mg la dosis de metadona, cirrosis asociada a la infección por VHC, uso de fármacos no ARV que aumentan intervalo QTc y terapia ARV (naive, ITINAN e IP).

Resultados

Se incluyeron un total de 91 pacientes con una edad media de 44,5 años (DE: 8 años) y el 63,7% fueron varones. La mediana de la dosis de metadona fue de 70 mg/día (rango 15-250) y el 30,7% recibieron dosis mayores a 100 mg/día. El 74,7% de los pacientes realizaron terapia ARV y el 98,5% de ellos tenía la carga viral VIH suprimida. La mediana del recuento de linfocitos CD4 fue de 438 céls/mL (rango 6-1536 cels/mL). El 58,2% de los pacientes tomaba otros fármacos no ARV que aumentaban el intervalo QTc.

La prevalencia de QTc prolongado se observó en el 36,3% de los pacientes y el 3,2% tuvieron riesgo de arritmia ventricular.

En el análisis de regresión lineal múltiple, las variables predictoras de aumento del intervalo QTc fueron la dosis de metadona (2,09 ms por cada 10 mg de incremento de la dosis), la cirrosis hepática por VHC (29,87 ms) y no haber recibido de forma previa terapia ARV (18,27 ms). En cambio, el uso de otros fármacos no ARV con riesgo de aumento del intervalo QTc no se asoció de forma significativa (14,53 ms p 0,52).

Conclusiones

Existe una elevada prevalencia de aumento del intervalo QTc en los pacientes VIH usuarios de drogas en tratamiento sustitutivo con metadona.

Los factores de riesgo asociados al aumento del intervalo QTc son la dosis de metadona, la cirrosis hepática por VHC, no haber recibido de forma previa terapia ARV y, de forma marginal, el uso de otros fármacos no ARV con riesgo de aumento del intervalo. Los fármacos ARV utilizados en este estudio (IP, ITINAN y ITIAN) no se asociaron con incremento del riesgo del intervalo QTc.

La realización rutinaria de un ECG. de estos pacientes es necesaria para evitar el desarrollo de arritmias graves.

Risk of QTc prolongation in a cohort of opioid-dependent HIV-infected patients on methadone maintenance therapy.

**Vallecillo G, Mojal S, Roquer A, Martínez D, Rossi P, Fonseca F, Muga R,
Torrens M**

Clin Infect Dis 2013;57:1189-1194

PMID: 23899678

Risk of QTc Prolongation in a Cohort of Opioid-Dependent HIV-Infected Patients on Methadone Maintenance Therapy

Gabriel Vallecillo,^{1,2} Sergio Mojal,³ Albert Roquer,² Diana Martinez,² Paola Rossi,² Francina Fonseca,² Roberto Muga,⁴ and Marta Torrens²

¹Department of Internal Medicine and ²Drug Addiction Unit of Psychiatry, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona; ³Department of Statistics and Operations Research, Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona PRBB; and ⁴Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Spain

(See the Editorial Commentary by Mason on pages 1195–6.)

Background. Concern regarding the QTc interval in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients has been growing in recent years, and cases of prolonged QTc interval and torsades de pointes have been described in HIV-infected patients on methadone therapy. This study aimed to determine the prevalence and factors associated with long QTc interval in a cohort of opioid-dependent HIV-infected patients on methadone maintenance therapy.

Methods. A cross-sectional study was conducted in opioid-dependent HIV-infected patients on methadone maintenance therapy at a drug abuse outpatient center. Patients with any cardiac disease, drug-positive urine test, electrolyte abnormalities, and changes in their antiretroviral therapy (ART) or methadone doses in the last 2 months were excluded. Heart rate and QT interval in lead II were measured using the Bazett formula.

Results. Ninety-one patients were included: 58 (63.7%) were men with a median age of 44.5 years and 68 of 91 (74.7%) were on ART. Median methadone dose was 70 mg/day (range 15–250 mg/day) and mean QTc interval was 438 ± 34 ms. Prolonged QTc interval (>450 ms) was documented in 33 of 91 (36.3%) patients, and 3 of 91 (3.2%) had QTc >500 ms. On multiple linear regression analysis, methadone doses ($P = .005$), chronic hepatitis C–induced cirrhosis ($P = .008$), and being ART-naïve ($P = .036$) were predictive of prolonged QTc.

Conclusions. The prevalence of prolonged QTc interval in opioid-dependent HIV-infected patients on methadone maintenance therapy is high. Risk factors for prolongation of the QTc interval are chronic hepatitis C–induced cirrhosis, higher methadone doses, and being ART-naïve. Thus, electrocardiographic monitoring is required to minimize cardiovascular morbidity and mortality in this specific HIV group.

Keywords. QTc prolongation; methadone; opioid dependence; HIV.

In recent years, cardiovascular disease has emerged as a major cause of morbidity and mortality in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients [1, 2].

Prolongation of the QTc interval on the electrocardiographic (ECG) surface indicates an increase in ventricular

repolarization time and represents a major risk for polymorphous ventricular tachycardia (torsades de pointes) and sudden arrhythmic death [3, 4].

The prevalence of prolonged QTc in HIV patients compared with HIV-uninfected subjects has increased [5–7]. Acquired QT prolongation is more prevalent than the congenital form in HIV-positive patients and has been associated with HIV-associated autonomic dysfunction [8], hepatitis C infection [7], and several drugs including methadone and highly active antiretroviral therapy (HAART) [5–12].

Methadone maintenance therapy is recommended as a safe and effective treatment for reducing illicit opioid use and promoting longer retention in treatment

Received 18 March 2013; accepted 17 June 2013; electronically published 29 July 2013.

Correspondence: Gabriel Vallecillo Sánchez, MD, Department of Internal Medicine, Hospital del Mar, Passeig Marítim 25-29, Barcelona 08003, Spain (91773@parcdesalutmar.cat).

Clinical Infectious Diseases 2013;57(8):1189–94

© The Author 2013. Published by Oxford University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

DOI: 10.1093/cid/cit467

of opioid-dependent HIV patients. However, cases of prolongation of the QTc interval and torsades de pointes in HIV patients receiving high doses of methadone have been reported [13–15]. The mechanism underlying this increase is related to the inhibitory action of methadone on the hERG voltage-gated potassium channel encoded by the human ether-à-go-go-related gene (hERG) [16].

Nevertheless, no cohort studies evaluating the QTc interval in opioid-dependent HIV-infected patients on methadone maintenance treatment have been reported. Owing to the large number of HIV patients exposed to methadone [17] and the fact that it is not possible to predict the risk of QT interval prolongation in a given individual, further studies are required to identify the risk factors associated with long QTc interval so as to design prevention strategies and reduce the risk of torsades de pointes in this specific group of HIV patients.

Therefore, the aim of this study was to determine the prevalence and factors associated with long QTc interval in a cohort of opioid-dependent HIV-infected patients on methadone maintenance therapy.

METHODS

This cross-sectional study included HIV-infected intravenous drug users who met the criteria for opioid dependence disorder according to the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*. Patients were controlled at a multidisciplinary drug abuse outpatient center in Barcelona (CAS-Barceloneta) where they received simultaneous treatment for both HIV and opioid dependence.

Subjects provided written informed consent prior to being admitted to the methadone program. More details regarding the work of the CAS-Barceloneta are published elsewhere [18, 19]. Patients with any cardiac disease, drug-positive urine test, serum electrolyte abnormalities, and changes in their antiretroviral therapy (ART) or methadone doses in the last 2 months were excluded.

Following routine clinical practice for patients on the methadone maintenance program, a 12-lead ECG at rest was recorded just 24 hours after the last supervised oral methadone administration. All ECGs were recorded using the same device (Agilent, model number M17772A, serial number CND4750784), printed at a paper speed of 25 mm/second, amplified to 10 mm/mV, and recorded during the morning (between 9 AM and 1 PM). Heart rate and QT interval in lead II were measured by a senior consultant specialist in internal medicine. The QT interval was corrected (QTc) by heart rate using the Bazett formula [20].

In addition to the sex-adjusted QTc thresholds, we used a recently updated sex-independent categorical threshold of QTc >450 ms for QTc interval prolongation and QTc >500 ms for

significant arrhythmia risk according to the higher risk documented in methadone patients [21, 22].

Patients' general characteristics and medical history were extracted from a database used in the routine care of these patients.

HAART was composed of 1 of the following combinations: (1) a boosted protease inhibitor (PI) plus 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs); (2) a boosted PI monotherapy; (3) a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) plus 2 NRTIs; or (4) abacavir in combination with lamivudine and zidovudine or stavudine (3 NRTIs).

Screening for chronic hepatitis C virus (HCV) infection was determined by EIAII anti-HCV antibodies (Cobas Core EIA Anti-HCV, Roche Diagnostics) and confirmed by detection of HCV RNA by real-time polymerase chain reaction (Cobas TaqMan HCV assay, Roche Diagnostics). The diagnosis of liver cirrhosis was based on the result of a liver biopsy or by transient elastography.

The extensive set of lists from the Arizona Center for Education and Research on therapeutics was used to identify drugs that prolong the QT interval and/or induce torsades de pointes ventricular arrhythmia [23].

Analyses were made using SPSS software, version 17.0.0 (Chicago, Illinois). All data are expressed as mean \pm SD, whereas variables with nonparametric distribution are expressed as mean and range. In a bivariate analysis, nonparametric Mann-Whitney *U* tests were used to analyze the association between QTc intervals and categorical variables (sex, origin, hepatitis C infection, chronic hepatitis C–induced cirrhosis, the use of QT-prolonging medications, HAART, and HIV RNA load) and Pearson correlation test was used to determine whether an association existed between the QTc interval and quantitative variables (age, CD4 cell count, and methadone doses). Variables showing a relationship with the QTc interval were included in the multiple linear regression analysis to assess the effect of independent variables on the QTc interval. Variables included in the model were methadone doses (per 10 mg/day increment), type of HAART (naive, current use of PI, and current use of NNRTI), chronic hepatitis C–induced cirrhosis, and the use of QTc-prolonging medications. The QTc interval was studied as a continuous variable in the analysis to increase power and avoid choosing cutoff points. A *P* value of <.05 was considered significant.

RESULTS

Five hundred thirty-six patients who were intravenous drug users, 139 of whom were HIV infected, were monitored between August 2012 and January 2013 at CAS Barceloneta. Of these HIV patients, 6 were not receiving methadone, 24 had a positive toxicologic urine test, 13 had data missing for inclusion in the analysis, and 5 had heart disease. Finally, 91 patients

Table 1. Baseline Characteristics of Opioid-Dependent HIV-Infected Patients on Methadone Maintenance Therapy

Characteristic	Subjects (N = 91)
Age, mean ± SD	44.5 ± 8
Male	58 (63.7%)
Geographic origin	
Spanish	81 (89.%)
Non-Spanish	10 (11.0%)
Race, white	91 (100%)
Hepatitis C virus coinfection	84 (92.3%)
CDC stage	
A	19 (20.9%)
B	24 (26.4%)
C	48 (52.7%)
CD4 count nadir, cells/μL, median (range)	232 (7–665)
CD4 count nadir <350 cells/μL	61/77 (79.2%)
CD4 count nadir <200 cells/μL	40/77 (51.9%)
CD4 count, cells/μL, median (range)	438 (6–1536)
Viral load log ₁₀ , mean ± SD	5.00 ± 4.2
Baseline HAART regimen	
PI	56 (61.5%)
NNRTI	12 (13.2%)
Antiretroviral-naive	23 (25.3%)
Months on methadone, median (range)	31 (9–92)
Methadone dose, mg/d, median (range)	70 (15–250)
Methadone dose >100 mg/d	28 (30.7%)
Heart rate, bpm, mean ± SD	73.3 ± 11
QTc, ms, mean ± SD	438 ± 34
Use of QTc-prolonging medications	44 (57.1%)

Data are presented as No. (%) unless otherwise indicated.

Abbreviations: bpm, beats per minute; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; HAART, highly active antiretroviral therapy; ms, milliseconds; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI, boosted protease inhibitor; QTc, corrected QT interval; SD, standard deviation.

were included in the study. The clinical characteristics of the HIV patients included in the study are shown in Table 1.

Sixty-eight of 91 (74.7%) HIV patients were on HAART, and HIV type 1 RNA <20 copies/mL was observed in 67 of the 68 (98.5%) patients. Median methadone doses were 70 mg/day (range 15–250 mg/day), and 28 of 91 (30.7%) patients were receiving methadone doses >100 mg/day. Compensated hepatitis C–induced cirrhosis was present in 11 of 84 (13%) coinfecting hepatitis C patients and all were taking boosted PIs.

QTc-prolonging medications were used in 53 of 91 (58.2%) patients: antipsychotics in 34 patients, antidepressants in 26, antiepileptics in 12, and antibiotics in 5. Prolonged QTc interval (QTc >450 ms) was documented in 33 of 91 (36.3%) patients with no sex-related differences ($P = .893$), and 3 of 91 (3.2%) patients had QTc >500 ms.

Table 2. QTc Interval According to Clinical Characteristics

Variable	QTc Interval, ms, Mean ± SD	P Value
Comparison of QTc interval according to clinical characteristics (qualitative variables)		
Sex		
Male	437.8 ± 39.1	
Female	438 ± 28.3	.968
Geographic origin		
Spanish	435.9 ± 34.4	.180
Non-Spanish	451.8 ± 34.7	
Hepatitis C coinfection		
Yes	439.8 ± 35.6	.266
No	427.1 ± 27.4	
Chronic hepatitis C–induced cirrhosis		
Yes	461.27 ± 29.1	.015
No	434.1 ± 34.2	
Use of QTc-prolonging medications		
Yes	443.4 ± 34.2	.056
No	427.4 ± 33.7	
HAART exposure		
Naive	447 ± 82.9	.04
Current PI	435.3 ± 37.5	
Current NNRTI	432.3 ± 28.2	
HIV-RNA <20 copies/mL		
Yes	435.0 ± 35.2	
No	449.3 ± 31.1	.145
Variable	<i>r</i> Value	P Value
Pearson correlation between QTc interval and clinical characteristics (quantitative variables)		
Age, y	−0.94	.414
Methadone, mg/d	0.371	.001
CD4 cell count, cells/μL	−0.146	.205

Abbreviations: HAART, highly active antiretroviral therapy; HIV, human immunodeficiency virus; ms, milliseconds; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI, boosted protease inhibitor; QTc, corrected QT interval; *r*, Pearson correlation coefficient; SD, standard deviation.

Comparison of the QTc interval according to clinical variables is shown in Table 2. Only the presence of chronic hepatitis C–induced cirrhosis, being HIV-positive and ART-naive, higher methadone doses, and, marginally, the use of QTc-prolonging medications were associated with the QTc interval in bivariate analysis. A significant positive correlation was observed between the QTc interval and methadone doses but not for age or current CD4 cell count in quantitative variable analysis.

Results of multiple linear regression analysis including as independent variables those identified through bivariate analysis and Pearson correlation test are shown in Table 3. Doses of methadone (per 10 mg of methadone dose escalation), being ART-naive, and the presence of liver cirrhosis were variables

Table 3. Multivariate Model of QTc Interval (Linear Regression Analysis)

Variable	β	95% CI		<i>P</i> Value
		Lower Limit	Upper Limit	
Constant, ms	405.02	387.6	422.449	.000
Doses of methadone	2.09	0.641	3.542	.005
Chronic hepatitis C–induced cirrhosis	29.87	8.030	5.723	.008
ART-naive	18.27	1.215	35.336	.036
Use of QTc-prolonging medications	14.53	−0.124	29.190	.052

Abbreviations: ART, antiretroviral therapy; β , regression coefficient; CI, confidence interval; ms, milliseconds; QTc, corrected QT interval.

independently predictive of prolonged QTc; however, results of the use of QTc-prolonging medications were not statistically significant.

DISCUSSION

In this study, a prolonged QTc interval was found in 36.3% of patients and a significant relationship was shown between the QTc interval and ART-naive HIV patients, methadone doses, and chronic hepatitis C–induced cirrhosis in a cohort of opioid-dependent HIV-infected patients on methadone maintenance therapy.

The prevalence of prolonged QTc interval studied in other HIV cohorts ranged from 5.4% in clinical trials to 45% in cohorts with advanced HIV disease [2–4, 24–27]. The higher prevalence observed in the present study can be explained by the type of patients included, who were mainly ART-naive HIV patients in advanced stages of the disease, and a nadir CD4 cell count. The association of the duration of HIV infection, low CD4 cell count, high HIV RNA, and QT interval prolongation has been documented [24, 28]. The reason for this association remains unclear but could be related to the influence of chronic HIV infection on the heart and autonomic nervous system. In this respect, Villa et al [8] reported a longer QTc interval duration in HIV-infected patients with asymptomatic autonomic neuropathy. In our study, we failed to demonstrate a significant negative relationship between CD4 cell count and prolonged QTc interval; however, we did observe that ART-naive HIV patients constituted a predictive variable of QTc length. In fact, patients on ART had a shorter QTc interval compared with ART-naive HIV patients, which may reflect an improvement in disturbance of the autonomic nervous system after ART is initiated [29, 30].

Methadone maintenance treatment has been shown to be medically safe in many prospective studies in the management of opioid dependence, and clinical guidelines on QTc screening exist for patients on methadone maintenance therapy [21, 22].

However, cases of prolongation of the QTc interval and torsades de pointes have been reported, particularly in patients receiving higher doses of methadone [13–15]. As with the results observed in HIV-negative patients [20, 31–33], a dose-dependent relationship between methadone and QTc interval prolongation was observed in our patients. This finding has significant clinical implications, as higher methadone doses are more effective than lower doses in retaining patients and in reducing heroin and cocaine use during treatment [32]; however, the risk of prolonged QTc interval is increased.

A further interesting topic of concern is the contradictory effect of ART on QTc interval duration. Although PIs inhibit the hERG current in vitro [11] and therefore are expected to prolong the duration of ventricular repolarization, we found no relationship between PI or NNRTI intake and QTc prolongation, in agreement with recent HIV cohort studies [24–28]. Theoretical models suggest that such a degree of hERG blockade is expected to produce a prolongation of the QTc interval of <5 ms [34]. This could explain the lack of a significant influence of PI on QTc prolongation in clinical studies, a result consistent with recent data showing absence of the effect of atazanavir on ventricular repolarization during repeated administration [35].

Abnormalities in cardiac electrophysiology, including prolonged QTc interval, which is the electrophysiologic hallmark of cirrhotic cardiomyopathy, have been documented in patients with liver cirrhosis [36]. In our study, a significant relationship was found between the presence of liver cirrhosis and prolonged QTc interval in HIV/HCV-coinfected patients. Concurring with our results, Nordin et al stated that coinfection with HCV results in twice the risk of significant QTc prolongation in HIV patients [7]. This clinical finding is important as the prevalence of HCV among intravenous drug users with HIV infection is close to 90%, and hepatitis C liver disease is an increasingly recognized cause of morbidity and mortality in these individuals [37].

In addition to methadone, other drugs can prolong the QT interval by blocking hERG-encoded potassium channels, or some drugs can act by modifying sodium channels [4]. Our study showed a nonsignificant trend toward the use of QT-prolonging medications, probably due to the fact that we classified all drugs with effects on the QTc interval in the same categorical group, including those with different risks of prolonging the QTc interval. Furthermore, the small sample size of the study may have produced underestimation of the results. Nevertheless, as our study shows, the wider use of other drugs with effects on the QTc interval in this HIV patient group is

noteworthy and highlights the importance of reviewing the use of concomitant medication for the treatment of comorbidities in opioid-dependent HIV patients [4, 38] and, in particular, potential interactions between antiretroviral drugs and drugs with known QTc interval-prolonging effects. This is interesting to note as several antiretroviral drugs exhibit inhibitory and/or inducing effects on cytochrome P450 isoenzymes, which are responsible for the metabolism of many medications and, consequently, could greatly increase the plasmatic concentration of QTc-prolonging medications and, secondarily, the risk of prolonging QTc.

Together with the high prevalence of prolonged QTc interval in HIV patients on methadone maintenance therapy, the clinical implications of prolonged QTc include the increased risk of cardiovascular disease and mortality [39]. As seen in HIV-seronegative patients, the results of the The Strategic Management of Antiretroviral Therapy (SMART) trial proved the significance of ECG abnormalities in the development of cardiac events in a well-defined multiracial population that was free of cardiovascular disease at study baseline. In the multiaadjusted model, HIV patients with prolonged QTc had a 6-fold greater risk of a cardiovascular event than HIV patients with normal-interval QTc [25]. Hypothetically, the cardiovascular risk associated with a prolonged QTc interval may be higher in HIV patients on methadone maintenance therapy because this HIV patient group has more prevalent risk factors associated with prolonged QTc interval (advanced HIV disease, liver cirrhosis, concomitant use of drugs that prolong the QTc interval) [40] than patients included in the SMART trial.

Buprenorphine and morphine are opiate derivatives with comparable efficacy to methadone for opioid dependence. They block the hERG channel with notably less potency than methadone and may constitute a safe alternative in HIV patients on methadone maintenance therapy with an increased risk of a prolonged QTc interval [33].

Despite the statistical limitations due to the small sample size and the observational nature of the study, patients with different methadone doses and those on ART were included in the analysis so that the sample would be representative of this specific HIV patient group. Moreover, the results achieved concur with those published in the literature.

In conclusion, the prevalence of prolonged QTc interval in opioid-dependent HIV-infected patients on methadone maintenance therapy is high; in fact, 1 in 3 patients may have a prolonged QTc interval. Risk factors for prolongation of the QTc interval are liver cirrhosis, higher methadone doses, and being ART-naive. Clinicians should be aware of the risk of a prolonged QTc interval and the need for ECG monitoring in this specific HIV patient group so that cardiovascular morbidity and mortality can be minimized. Furthermore, physicians should take into account other secondary causes of prolonged

QTc interval in HIV patients on methadone maintenance therapy, especially the use of drugs with known effects on the QTc interval and their potential interactions with ART.

Future lines of research should, therefore, focus on the importance of pharmacodynamic gene–drug interactions in opioid-dependent patients.

Notes

Financial support. This work was supported by grants from the Ministry of Science and Innovation, Spain [RETICS grant number RD12/0028/0009, RD12/0028/0006, and RD06/0006/1014]; the Ministry of Health, Social Services and Equality [grant number EC11-042].

Potential conflicts of interest. All authors: No reported conflicts.

All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Conflicts that the editors consider relevant to the content of the manuscript have been disclosed.

References

- Calza L, Manfredi R, Pocater D, Chiodo F. Risk of premature atherosclerosis and ischemic heart disease associated with HIV infection and antiretroviral therapy. *J Infect* **2008**; 57:16–32.
- Stein JH. Cardiovascular risk and dyslipidemia management in HIV-infected patients. *Top Antivir Med* **2012**; 20:129–33.
- Kannankeril PJ, Roden DM. Drug-induced long QT and torsade de pointes: recent advances. *Curr Opin Cardiol* **2007**; 22:39–43.
- van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BH. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol* **2010**; 70:16–23.
- Kocheril AG, Bokhari SA, Batsford WP, Sinusas AJ. Long QTc and torsades de pointes in human immunodeficiency virus disease. *Pacing Clin Electrophysiol* **1997**; 20:2810–6.
- Sani MU, Okeahialam BN. QTc interval prolongation in patients with HIV and AIDS. *J Natl Med Assoc* **2005**; 97:1657–61.
- Nordin C, Kohli A, Beca S, et al. Importance of hepatitis C coinfection in the development of QT prolongation in HIV-infected patients. *J Electrocardiol* **2006**; 39:199–205.
- Villa A, Foresti V, Confalonieri F. Autonomic neuropathy and prolongation of QT interval in human immunodeficiency virus infection. *Clin Auton Res* **1995**; 5:48–52.
- Eisenhauer MD, Eliasson AH, Taylor AJ, Coyne PE Jr, Wortham DC. Incidence of cardiac arrhythmias during intravenous pentamidine therapy in HIV-infected patients. *Chest* **1994**; 105:389–95.
- Chinello P, Lisena FP, Angeletti C, Boumis E, Papetti F, Petrosillo N. Role of antiretroviral treatment in prolonging QTc interval in HIV-positive patients. *J Infect* **2007**; 54:597–602.
- Anson BD, Weaver JG, Ackerman MJ, et al. Blockade of HERG channels by HIV protease inhibitors. *Lancet* **2005**; 365:682–6.
- Shavadia J, Shah R, Yonga G, Patel R, Stebbing J, Nelson M. The influence of antiretroviral therapy on the QTc interval in an African cohort. *Clin Infect Dis* **2012**; 54:448–9.
- Gil M, Sala M, Anguera I, et al. QT prolongation and torsades de pointes in patients infected with human immunodeficiency virus and treated with methadone. *Am J Cardiol* **2003**; 92:995–7.
- Gallagher DP, Kieran J, Sheehan G, Lambert J, Mahon N, Mallon PW. Ritonavir-boosted atazanavir, methadone, and ventricular tachycardia: 2 case reports. *Clin Infect Dis* **2008**; 47:36–8.
- Falconer M, Molloy D, Ingerhaug J, Barry M. Methadone induced torsade de pointes in a patient receiving antiretroviral therapy. *Ir Med J* **2007**; 100:631–2.
- Zünkler BJ, Wos-Maganga M. Comparison of the effects of methadone and heroin on human ether-à-go-go-related gene channels. *Cardiovasc Toxicol* **2010**; 10:161–5.

17. MacArthur GJ, Minozzi S, Martin N, et al. Opiate substitution treatment and HIV transmission in people who inject drugs: systematic review and meta-analysis. *BMJ* **2012**; 345:e5945. doi:10.1136/bmj.e5945.
18. Astals M, Díaz L, Domingo-Salvany A, Martín-Santos R, Bulbena A, Torrens M. Impact of co-occurring psychiatric disorders on retention in a methadone maintenance program: an 18-month follow-up study. *Int J Environ Res Public Health* **2009**; 6:2822–32.
19. Sánchez GV, Llibre JM, Torrens M, et al. Effectiveness of antiretroviral therapy in HIV-1-infected active drug users attended in a drug abuse outpatient treatment facility providing a multidisciplinary care strategy. *Curr HIV Res* **2012**; 10:356–63.
20. Fonseca F, Marti-Almor J, Pastor A, et al. Prevalence of long QTc interval in methadone maintenance patients. *Drug Alcohol Depend* **2009**; 99:327–32.
21. Krantz MJ, Martin J, Stimmel B, Mehta D, Haigney MC. QTc interval screening in methadone treatment. *Ann Intern Med* **2009**; 150:387–95.
22. Martin JA, Campbell A, Killip T, et al. QT interval screening in methadone maintenance treatment: report of a SAMHSA expert panel. *J Addict Dis* **2011**; 30:283–306.
23. Woosley RL. QT Drug Lists. University of Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (AzCERT). Available at: <http://www.arizonacert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.htm>. Accessed 3 June 2013.
24. Charbit B, Rosier A, Bollens D, et al. Relationship between HIV protease inhibitors and QTc interval duration in HIV-infected patients: a cross-sectional study. *Br J Clin Pharmacol* **2009**; 67:76–82.
25. Soliman EZ, Prineas RJ, Roediger MP, et al. Prevalence and prognostic significance of ECG abnormalities in HIV-infected patients: results from the Strategies for Management of Antiretroviral Therapy study. *J Electrocardiol* **2011**; 44:779–85.
26. Soliman EZ, Lundgren JD, Roediger MP, et al.; INSIGHT SMART Study Group. Boosted protease inhibitors and the electrocardiographic measures of QT and PR durations. *AIDS* **2011**; 25:367–77.
27. Reinsch N, Buhr C, Krings P, et al.; German Heart Failure Network. Prevalence and risk factors of prolonged QTc interval in HIV-infected patients: results of the HIV-HEART study. *HIV Clin Trials* **2009**; 10:261–8.
28. Qaqa AY, Shaaban H, DeBari VA, et al. Viral load and CD4+ cell count as risk factors for prolonged QT interval in HIV-infected subjects: a cohort-nested case-control study in an outpatient population. *Cardiology* **2010**; 117:105–111.
29. Askgaard G, Kristoffersen US, Mehlsen J, Kronborg G, Kjaer A, Lebech AM. Decreased heart rate variability in HIV positive patients receiving antiretroviral therapy: importance of blood glucose and cholesterol. *PLoS One* **2011**; 6:e20196.
30. Chow DC, Wood R, Choi J, et al. Cardiovascular autonomic function in HIV-infected patients with unsuppressed HIV viremia. *HIV. Clin Trials* **2011**; 12:141–50.
31. Florian J, Garnett CE, Nallani SC, Rappaport BA, Throckmorton DC. A modeling and simulation approach to characterize methadone QT prolongation using pooled data from five clinical trials in MMT patients. *Clin Pharmacol Ther* **2012**; 91:666–72.
32. Soyka M, Kranzler HR, van den Brink W, Krystal J, Möller HJ, Kasper S; WFSBP Task Force on Treatment, Guidelines for Substance Use Disorders. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of substance use and related disorders dependence. Part 2: opioid world. *J Biol Psychiatry* **2011**; 12:160–87.
33. Stallvik M, Nordstrand B, Kristensen Ø, Bathen J, Skogvoll E, Spigset O. Corrected QT interval during treatment with methadone and buprenorphine—relation to doses and serum concentrations. *Drug Alcohol Depend* **2013**; 129:88–93.
34. Jonker DM, Kenna LA, Leishman D, Wallis R, Milligan PA, Jonsson EN. A pharmacokinetic-pharmacodynamic model for the quantitative prediction of dofetilide clinical QT prolongation from human ether-à-go-go-related gene current inhibition data. *Clin Pharmacol Ther* **2005**; 77:572–82.
35. Busti AJ, Tsikouris JP, Peeters MJ, et al. A prospective evaluation of the effect of atazanavir on the QTc interval and QTc dispersion in HIV-positive patients. *HIV Med* **2006**; 7:317–22.
36. Bernardi M, Maggioli C, Dibra V, Zaccherini G. QT interval prolongation in liver cirrhosis: innocent bystander or serious threat? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* **2012**; 6:57–66.
37. Tuma P, Medrano J, Resino S, et al. Incidence of liver cirrhosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis B or C in the era of highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* **2010**; 15:881–6.
38. Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, Januzzi JL, Huffman JC. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics* **2013**; 54:1–13.
39. Anchersen K, Clausen T, Gossop M, Hansteen V, Waal H. Prevalence and clinical relevance of corrected QT interval prolongation during methadone and buprenorphine treatment: a mortality assessment study. *Addiction* **2009**; 104:993–9.
40. Altice FL, Kamarulzaman A, Soriano VV, 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.

4.4. Temporal trends in the survival of drug and alcohol abusers according to the primary drug of admission to treatment in Spain. Drug Alcohol Depend 2014;136:115-20.

Hipótesis

La mortalidad de los pacientes con dependencia a alcohol y drogas es más elevada que en la población general. Este exceso de mortalidad es debido a causas relacionadas con el consumo de drogas como la sobredosis, las causas no naturales y la infección por VIH/SIDA. Según los datos del European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction, el 90% de las muertes relacionadas con el consumo de drogas se debe al consumo de opiáceos, si bien, el uso de terapia de sustitución con metadona ha contribuido a una disminución de todas las causas de mortalidad y las nuevas infecciones entre los usuarios de opiáceos. A diferencia de la dependencia a los opiáceos, no existe terapia de sustitución para los pacientes con dependencia a cocaína y la dependencia a alcohol apenas ha experimentado cambios en las intervenciones sanitarias en los últimos 20 años.

Los estudios realizados sobre mortalidad en función de la droga principal de abuso no están bien caracterizados, en parte debido al consumo de múltiples sustancias y porque además, en España, la mayoría de estudios se han centrado en el impacto de la adicción a la heroína en la mortalidad. Por tanto, son necesarios estudios que evalúen el impacto de la severidad de la adicción en la mortalidad.

Objetivo

Analizar los cambios temporales en la mortalidad de los pacientes usuarios de drogas según la principal droga de consumo.

Material y métodos

Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes con dependencia grave a alcohol o drogas y que ingresaron de forma voluntaria para tratamiento de la desintoxicación desde enero de 1985 hasta diciembre de 2006 en 3 hospitales universitarios de tercer nivel de Barcelona y área metropolitana: Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona), Hospital Universitari de Bellvitge (Hospitalet de Llobregat) y Hospital del Mar (Barcelona).

Los pacientes fueron clasificados en tres categorías acordes a la droga principal de consumo en el momento del ingreso: dependencia a opiáceos, dependencia a cocaína y dependencia a alcohol.

El estado vital y la causa de la muerte de todos los pacientes se comprobó mediante la revisión de las historias clínicas y el Registro de Mortalidad de Catalunya hasta diciembre de 2008. Las causas de muerte se establecieron según el International Classification of Diseases (ICD9 y ICD10) fueron agrupadas en 7 grupos:

1. No naturales: relacionadas con la droga, accidentes, suicidios, traumas.
2. VIH/SIDA.
3. Hepáticas: hepatitis virales, cirrosis, descompensación cirrosis, hepatocarcinoma.
4. Neoplasias (se excluye hepatocarcinoma).
5. Cardiovasculares.
6. Otras.
7. Desconocidas.

Las tasas de mortalidad fueron calculadas en personas/año (p-a) dividiendo el número de muertes observadas durante el periodo de estudio por la suma de los tiempos de seguimiento de todos los pacientes. Las estimaciones de supervivencia fueron analizadas mediante curvas de Kaplan Meier y los cambios en la mortalidad mediante el método de regresión por tramos. Los modelos obtenidos fueron evaluados en una escala logarítmica con una distribución de Poisson.

Resultados

Un total de 5.023 pacientes ingresaron para tratamiento de desintoxicación. La edad media era de 29 años (RIQ: 25-35 años) y el 78,2% varones. El 67,5% tenían dependencia a opiáceos, el 18,8% a de cocaína y el 13,7% a alcohol. El 75,1% tenía antecedente de consumo de drogas por vía intravenosa. El 41,6% tenían infección por VIH, el 60% por VHC y el 5,5% por virus de la hepatitis B.

La mediana del seguimiento total fue de 9,3 años (RIQ: 4,8-14,6 años; 50.066 p-a), 11,6 años para categoría de opiáceos, 6,5 años para categoría de cocaína y 4,8 años para categoría de alcohol.

En total 1.525 pacientes murieron (mortalidad acumulada del 30,4%) con mediana de edad de a la muerte de 35,3 años (RIQ: 30,4-41,4 años). La principal causa de muerte en los pacientes con dependencia a opiáceos fue el VIH/SIDA (37,1%), seguida de las causas no naturales (35,3%) y la hepáticas (7,6%). En la dependencia a cocaína las principales causas fueron las causas no naturales (40,1%), el VIH/SIDA (29,2%) y las hepáticas (7,9%). En la dependencia a alcohol las causas de muerte fueron las hepáticas (21,4%), las neoplásicas (19,3%) y las no naturales (15,9%).

La mortalidad por dependencia a opiáceos disminuyó de un 7,3x100 p-a en 1985 a 1,8 x100 p-a en 2008. En el análisis de la curva de supervivencia existieron dos cambios, en el periodo de 1985 a 1996 (previo a la introducción de la terapia ARV) hubo un aumento del 7,4% anual de mortalidad, que se siguió de un descenso acusado del 29,3% entre 1997 -1999. Posteriormente desde 2000 la mortalidad permaneció estable.

En la categoría de cocaína la mortalidad disminuyó de un 10,7x100 p-a en 1985 hasta 2,5 x100 p-a en 2004, con un descenso anual del 7,7%.

En la categoría de alcohol, la mortalidad disminuyó de un 5,6x100 p-a en 1985 a 3,3 x100 p-a en 2006, con un descenso anual del 2,3%.

Conclusiones

La mortalidad de los pacientes con dependencia a alcohol y drogas y del área de Barcelona sigue siendo elevada aunque ha disminuido en los últimos años.

El VIH/SIDA sigue siendo una de las causas principales de mortalidad, sobre todo en los pacientes con dependencia a opiáceos.

Temporal trends in the survival of drug and alcohol abusers according to the primary drug of admission to treatment in Spain.

Sanvisens A, Vallecillo G, Bolao F, Rivas I, Fonseca F, Fuster D, Torrens M, Pérez-Hoyos S, Pujol R, Tor J, Muga R

Drug Alcohol Depend 2014;136:115-120

PMID: 24485061



Temporal trends in the survival of drug and alcohol abusers according to the primary drug of admission to treatment in Spain



Arantza Sanvisens^a, Gabriel Vallecillo^b, Ferran Bolao^c, Inmaculada Rivas^d, Francina Fonseca^b, Daniel Fuster^e, Marta Torrens^b, Santiago Pérez-Hoyos^f, Ramon Pujol^c, Jordi Tor^a, Roberto Muga^{a,*}

^a Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Spain

^b Institute of Neuropsychiatry & Addictions, Parc de Salut Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

^c Department of Internal Medicine, Hospital Universitari de Bellvitge, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Spain

^d Municipal Centre for Substance Abuse Treatment (Centro Delta), IMSP Badalona, Badalona, Spain

^e Section of General Internal Medicine, Boston Medical Center, Boston University School of Medicine, Boston, MA, USA

^f Department of Preventive Medicine and Public Health, Vall d'Hebrón Institut de Recerca, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 17 September 2013

Received in revised form

27 December 2013

Accepted 27 December 2013

Available online 14 January 2014

Keywords:

Mortality

Substance-related disorders

Epidemiology

ABSTRACT

Background: Mortality of alcohol and drug abusers is much higher than the general population. We aimed to characterize the role of the primary substance of abuse on the survival of patients admitted to treatment and to analyze changes in mortality over time.

Methods: Longitudinal study analyzing demographic, drug use, and biological data of 5023 patients admitted to three hospital-based treatment units in Barcelona, Spain, between 1985 and 2006. Vital status and causes of death were ascertained from clinical charts and the mortality register. Piecewise regression models were used to analyze changes in mortality.

Results: The primary substances of dependence were heroin, cocaine, and alcohol in 3388 (67.5%), 945 (18.8%), and 690 patients (13.7%), respectively. The median follow-up after admission to treatment was 11.6 years (IQR: 6.6–16.1), 6.5 years (IQR: 3.9–10.6), and 4.8 years (IQR: 3.1–7.8) for the heroin-, cocaine-, and alcohol-dependent patients, respectively. For heroin-dependent patients, mortality rate decreased from 7.3×100 person-years (p-y) in 1985 to 1.8×100 p-y in 2008. For cocaine-dependent patients, mortality rate decreased from 10.7×100 p-y in 1985 to $<2.5 \times 100$ p-y after 2004. The annual average decrease was 2% for alcohol-dependent patients, with the lowest mortality rate (3.3×100 p-y) in 2008.

Conclusions: Significant reductions in mortality of alcohol and drug dependent patients are observed in recent years in Spain. Preventive interventions, treatment of substance dependence and antiretroviral therapy may have contributed to improve survival in this population.

© 2014 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Individuals with alcohol and drug use disorders are at an increased risk of death compared to the general population (Bargagli et al., 2006; Degenhardt and Hall, 2012). This excess mortality is primarily due to the impact of well-known drug-related complications, such as overdose, other non-natural causes of death, and HIV/AIDS (Copeland et al., 2004; Wang et al., 2005; Degenhardt et al., 2006). According to the European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), more than 90% of deaths attributed

to illegal drugs in Europe are due to opiates (EMCDDA, 2011). In fact, heroin users represent the largest proportion of drug-use-related mortality in the European Union (EMCDDA, 2011). Regarding treatment of heroin addiction, the availability of opioid substitution therapy allows injection drug users (IDU) to reduce opiate consumption and improves social functioning. Furthermore, opiate substitution therapy has been associated with reductions in the incidence of HIV-infection and all-cause mortality (Vlahov et al., 2010; Torrens et al., 2013). Despite the many causes of death in this at-high risk population, the mortality of IDUs in Western Europe has decreased dramatically over the past decade (Muga et al., 2007; Huang et al., 2011).

Cocaine abuse is also associated with high mortality rates; according to a recent study, the mortality of cocaine-dependent patients is 4–8 times higher than that of the general population

* Corresponding author at: Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, 08916 Badalona, Spain.

E-mail address: rmuga.germanstrias@gencat.cat (R. Muga).

(Degenhardt et al., 2011a,b). Studies have found that most cocaine-related deaths occur in chronic drug users and are often the result of cardiovascular and neurological complications (European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction, 2009). In contrast to pharmacological treatment of heroin dependence, no substitution therapy is available for cocaine dependence; pharmacological treatment and risk-reduction approaches for cocaine-dependent patients have not been as effective (de Lima et al., 2002; Marsden et al., 2009; Martell et al., 2009) as reported for opiate addiction.

When physical harm and social consequences of addiction are analyzed together, alcohol is the most harmful substance of abuse (Nutt et al., 2010). To some extent, pharmacological and non-pharmacological interventions for the treatment of alcohol dependence have barely evolved over the last twenty years (Fiellin et al., 2000; Saitz, 2005). Longitudinal studies have shown that untreated alcohol-dependent patients have significantly high mortality with respect to the same age in the general population (Fudalej et al., 2010). Guitart et al. (2011) reported that the total excess mortality in 18–64-year-old individuals with alcohol-use disorders is 8 times higher than in the general population of Spain. The main causes of death among patients with alcohol use disorders are liver-related diseases, cancer, non-natural causes, and cardiomyopathy (Mann et al., 2005; Timko et al., 2006; Mattisson et al., 2011).

Addiction is a chronic disease; and to some extent, prognosis of disease as a function of the primary drug of abuse is not well characterized, partly because the frequent co-occurrence of multiple substance use. In terms of survival, the elapsing time between admission to drug treatment and the incidence of clinical outcomes may vary as a function of medical and psychiatric co-morbidities at baseline (Rivas et al., 2013). Trends in mortality may also differ among countries as a function of the continuous introduction of harm reduction interventions for each substance of abuse (Degenhardt et al., 2013). In this regard, mortality rates of alcohol and drug dependent patients have been reported in community-based studies from Spain. In the majority of cases studies have assessed the impact of heroin addiction in mortality; however, the association between survival of patients and addiction severity has received less attention.

The objective of the study was to characterize long-term mortality of patients with severe substance use disorders seeking drug treatment in Barcelona, Spain, according to the substance that motivates admissions to detoxification. In addition, we aimed to analyze changes in death rates and cause-specific mortality after 24 years of observation.

2. Patients and methods

2.1. Design and study population

The study population included all patients admitted for hospital detoxification at three tertiary care facilities located in Barcelona, Spain and its metropolitan area between January, 1985 and December, 2006. These hospital units provide facilities for the treatment of substance use disorders and are located in Badalona (Hospital Universitari Germans Trias i Pujol), L'Hospitalet de Llobregat (Hospital Universitari de Bellvitge), and Barcelona (Hospital del Mar, Parc de Salut Mar).

Patients were referred to drug treatment by primary care physicians and specialists in addiction medicine at primary care clinics. The main criteria for the referrals to the drug treatment facilities were the severity of the disease according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III-R, DSM-VI, DSM-VI-TR), the risk of complicated withdrawal syndrome if detoxification was performed in an outpatient basis, and the severity of co-morbidity (American Psychiatric Association, 2000; Nocon et al., 2007). All patients were required to be older than 18 years of age, and the median duration of admission was 7 days.

Socio-demographic data, history of alcohol and/or drug-use characteristics (i.e., main substance of abuse, age at first consumption, route of administration), and blood samples for HIV infection, HBV infection (hepatitis B surface antigen, HBsAg), and hepatitis C infection were collected at admission. At discharge, the patients were asked to return for semiannual visits at the outpatient clinics. Additional admission

details were published previously (Muga et al., 2007; Rivas et al., 2010; Sanvisens et al., 2011).

For the purposes of the study, patients were classified into three categories according to the main substance of abuse at admission to drug treatment. Assessment of the main substance of abuse was based on history taking and clinical judgment and was established by the same physicians (MT, FB, RM) at each medical institution throughout the study period. Patients were categorized in (1) heroin-dependent, (2) cocaine-dependent, or (3) alcohol-dependent.

The methods of this study complied with ethical standards for medical research and the principles of good clinical practice in accordance with the World Medical Association's Declaration of Helsinki.

2.2. Follow-up, mortality rates, and causes of death

In all cases, vital status and cause of death were ascertained by reviewing clinical charts and cross-checks with the Catalan mortality register on December 31, 2008. Cause of death was established in accordance with the International Classification of Diseases, Version 9 (ICD-9) until 1998 (World Health Organization, 1979) and Version 10 (ICD-10; World Health Organization, 2007) between 1999 and 2008. Causes of death were later classified into eight categories:

- 1) Non-natural (including drug-related, alcohol-related, accidents, suicides, and traumas): ICD-9: 304, 305, E800–E999; ICD-10: F10–F19, X00–X99, V00–V99, W00–W99, Y00–Y36.
- 2) HIV/AIDS: ICD-9: 279.5, 795.8; ICD-10: B20–B24, R75.
- 3) Liver-related (including viral hepatitis, cirrhosis, decompensated liver disease, and hepatocarcinoma): ICD-9: 070, 155, 570–573; ICD-10: B15–B19, C22, K70–K77.
- 4) Neoplasia, excluding hepatocarcinoma: ICD-9: 140–154, 156–208, 273.3; ICD-10: C00–C21, C23–C97, D00–D09, D37–D48.
- 5) Cardiovascular: ICD-9: 390–460; ICD-10: I00–I99.
- 6) Other medical causes (including non-HIV/AIDS infectious diseases, respiratory or nervous system failures): all codes not specified in other categories.
- 7) Unknown or undefined causes: ICD-9: 799.8, 799.9; ICD-10: R09, R98, R99.

2.3. Statistical analysis

Prior to data analysis, the databases from the three participating hospitals were concatenated and checked for duplicates. Only the first admission of each patient was included in the descriptive analysis.

Mortality rates were calculated in person-years (p-y) by dividing the number of observed deaths during the study period by the sum of all individual follow-up times. The survival estimates were analyzed using the Kaplan–Meier method. Piecewise regression models were fitted to analyze changes in mortality and models were evaluated on a logarithmic scale with a Poisson distribution. Piecewise regression models allow the determination of changes in rates over time and the moment where that specific change(s) occur. Values of $p < 0.05$ were considered significant. The analyses were conducted using STATA Version 8.0 (Stata Corp., College Station, TX, USA). The US National Cancer Institute's Joinpoint Regression Program software was also used (US National Cancer Institute Software, 2010).

3. Results

A total of 5023 patients (78.2% men) were admitted. Median age at admission was 29 years (IQR: 25, 35 years). The main substance of abuse was heroin in 67.5% of cases, cocaine in 18.8%, and alcohol in 13.7%. Overall, 75.1% of the study population had antecedent of injection drug use.

Prevalence of HIV infection, HCV infection, and HBV (HBsAg) infection was 41.6%, 60%, and 5.5%, respectively. The socio-demographic and clinical characteristics of the patients are provided in Table 1.

3.1. Follow-up and outcomes

The median follow-up for the entire cohort was 9.3 years (IQR: 4.8, 14.6 years; 50,066 p-y), but the median follow-up was 11.6 years for heroin-dependent patients, 6.5 years for cocaine-dependent patients, and 4.8 years for alcohol-dependent patients. By December 31, 2008, 1525 patients had died (cumulated mortality 30.4%). The median age at death was 35.3 years (IQR: 30.4, 41.4 years).

Table 1
Baseline characteristics of 5023 patients admitted for substance-abuse treatment in Barcelona, Spain (1985–2006), according to the primary substance of abuse.

	Heroin (N=3388) n (%)	Cocaine (N=945) n (%)	Alcohol (N=690) n (%)
Men	2695 (79.5)	694 (73.4)	541 (78.4)
Median age (IQR), years	27 (24–31)	32 (27–37)	41 (35–48)
Period of admission			
1985–1991	1336 (39.4)	85 (9.0)	28 (4.1)
1992–1996	1130 (33.3)	189 (20.0)	131 (19.0)
1997–2001	666 (19.7)	268 (28.4)	95 (13.8)
2002–2006	256 (7.6)	403 (42.6)	436 (63.2)
Past or current injection drug use	3015 (89.6)	613 (65.8)	113 (16.5)
History of imprisonment	1272 (39.3)	342 (38.0)	125 (19.6)
HIV-positive (n=4828)	1620 (49.9)	326 (35.4)	62 (9.3)
HCV-positive (n=4830)	2595 (80.1)	595 (64.8)	138 (21.3)
HBsAg-positive (n=4250)	170 (6.1)	44 (5.1)	17 (2.8)

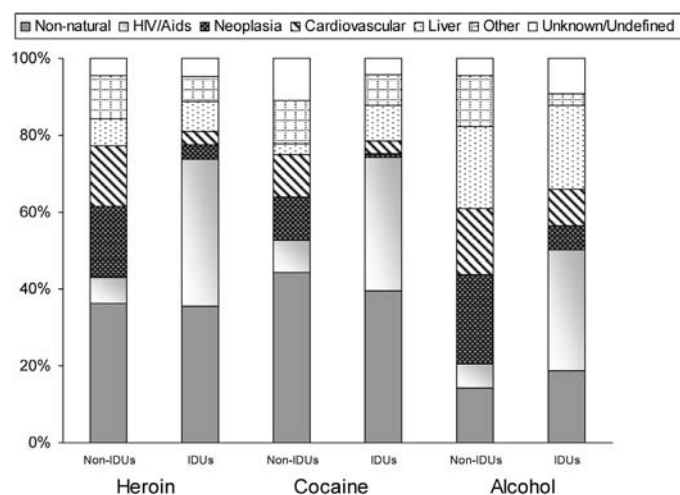
Table 2
Outcomes of interest at the end of the study (December 31, 2008) among 5023 patients admitted for detoxification between 1985 and 2006 according to the main drug of abuse.

	Heroin (N=3388)	Cocaine (N=945)	Alcohol (N=690)
Total follow-up (p-y)	38,577	7155	4334
Median follow-up (IQR) (years)	11.6 (6.6–16.1)	6.5 (3.9–10.6)	4.8 (3.1–7.8)
Deaths, n (%)	1178 (34.8)	202 (21.4)	145 (21.0)
Mortality rate (95% CI) ($\times 100$ p-y) ^a	3.1 (2.9–3.2)	2.8 (2.5–3.2)	3.3 (2.8–3.9)
Median age at death (IQR) (years)	34.1 (29.8–39.7)	35.5 (30.8–41.1)	47.6 (41.1–55.3)
Cause of death, n (%)			
Non-natural	416 (35.3)	81 (40.1)	23 (15.9)
HIV/AIDS	437 (37.1)	59 (29.2)	17 (11.7)
Neoplasia	50 (4.2)	6 (3.0)	28 (19.3)
Cardiovascular	48 (4.1)	9 (4.5)	22 (15.2)
Liver	89 (7.6)	16 (7.9)	31 (21.4)
Other	80 (6.8)	19 (9.4)	16 (11.0)
Unknown or undefined	58 (4.9)	12 (5.9)	8 (5.5)

^a Example of mortality rate expressed in person-years: mortality of 3.1×100 p-y would say that if you follow 100 people for one year, 3 of them would die during that period of time.

3.2. Substance of abuse and mortality

Table 2 provides the mortality rates according to the primary substance of abuse and the outcomes of interest at the end of the study. Among the 1525 deceased patients, the cause-specific mortality according to the main substance of abuse is shown in Fig. 1; the figure represents the causes of death for heroin-, cocaine-, and alcohol-dependent patients stratified by the antecedent of injection drug use among those who died during follow-up.

**Fig. 1.** Main causes of death of each group of patients (heroin-, cocaine-, and alcohol-dependent) according to the antecedent of IDU/non-IDU among those who died during follow-up.

AIDS-related deaths accounted for 38% of heroin-dependent IDU deaths, and 6.8% of heroin-dependent non-IDU deaths. AIDS-related deaths accounted for 34.6% of cocaine-dependent IDU deaths and 8.3% of cocaine-dependent non-IDU deaths. Fig. 2 shows the Kaplan–Meier survival estimates according to the main substance of abuse. Specifically, 25% of patients were expected to die within 8 years after admission, which was similar for the heroin-dependent, cocaine-dependent, and alcohol-dependent patients.

Fig. 3 shows the crude mortality rates according to the primary substance of abuse. Overall, the mortality of heroin abusers decreased from 7.3×100 p-y in 1985 to 1.8×100 p-y in 2008. The regression model that best fit the data was determined by two changes (Fig. 3a). First, the period of time between 1985 and 1996, before the introduction of HAART in Spain, was characterized by a significant (7.4%) annual increase in death rates (95% CI: 2.8%, 12.1%, $p=0.003$). However, mortality exhibited a sharp decline (–29.3%; 95% CI: –52.2%, 4.5%, $p=0.078$) between 1997 and 1999, and from 2000 onwards death rates remained stable. Among cocaine-dependent patients, mortality decreased from 10.7×100 p-y in 1985 to 2.5×100 p-y after 2004, resulting in a significant annual decrease of 7.7% (95% CI: 5.1%, 10.2%, $p<0.001$; Fig. 3b). Among alcohol-dependent patients, mortality decreased from 5.6×100 p-y in 1985 to 3.3×100 p-y in 2008 with an annual decrease of 2.3% (95% CI: 1.0%, 5.4%, $p=0.16$; Fig. 3c).

4. Discussion

This observational study of a large cohort of patients seeking treatment for addiction in an urban area shows that long-term mortality is high regardless of the primary substance of abuse. The results also suggest that addiction, as a systemic disease, is associated with poor outcomes in the context of highly

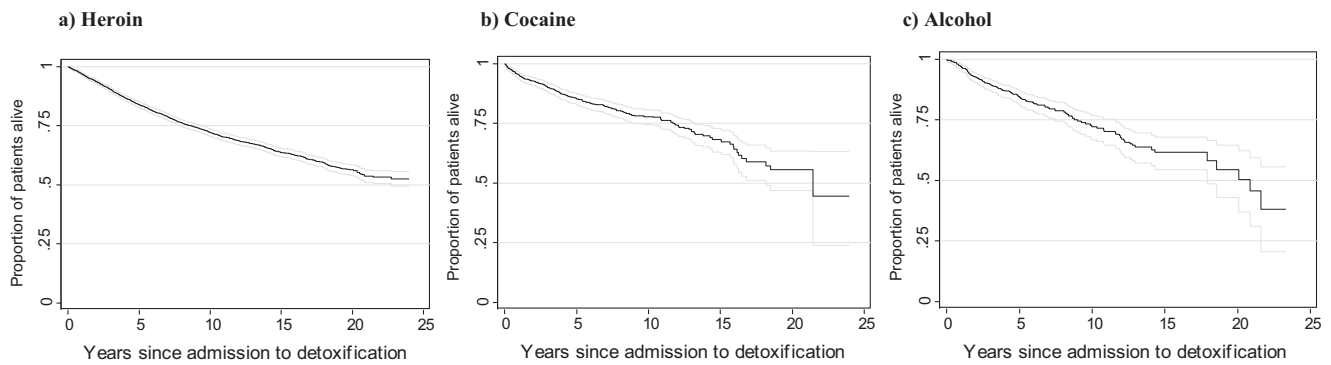


Fig. 2. Kaplan–Meier survival estimates (95% CI) for patients admitted for substance abuse treatment according to the main drug of abuse.

prevalent blood-borne infections and substance-related complications. Also, important clinical assumptions that can be driven from the present study. In particular, the impact of AIDS on HIV-positive drug users before the introduction of HAART is remarkable in this population. A recent review of the mortality of drug users reported that, even in the era of HAART, HIV-positive IDUs are 13 times more likely to die than the general population. Furthermore, after the introduction of HAART in Western Europe, the progression of HIV infection in drug users clearly differed from that of other categories of transmission (*The Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord, 2012*). In the present study, the high baseline prevalence of both HIV infection and hepatitis C virus infection likely overshadowed the role that the main substance of abuse may have had on drug-related mortality.

A systematic review of longitudinal studies found that the mortality of regular or dependent heroin abusers varies across countries. Specifically, the pooled crude death rate for all cause mortality was 2.22×100 p-y in Western Europe (*Degenhardt et al., 2011a,b*). The mortality of patients in the present study was even higher, probably due to the impact of HIV/AIDS on survival. The mortality of heroin-dependent patients in this cohort peaked in 1996, just as HAART was introduced in Spain. Starting in 1997, the excess mortality of heroin-dependent patients was followed by a marked decrease over 3 years, with an average annual reduction of 29%. Significant reductions in the mortality of heroin-dependent patients were communicated in Spain in 1995 (*Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, 2003*) and attributed to interventions, such as the dissemination of heroin-dependence treatments with methadone and syringe exchange programs. In recent years, the advent of supervised injecting facilities for IDUs in Spain, may have contributed to further reductions in overdose-related mortality as it has been reported in Taiwan and Vancouver (*Huang et al., 2011; Marshall et al., 2011*).

The observed mortality of cocaine-dependent patients was less than 3×100 p-y in the present study. A recent meta-analysis indicated that mortality among cocaine abusers varies across studies, ranging from 0.5 to 6.2×100 p-y. However, that meta-analysis did not include results from Spain (*Degenhardt et al., 2011a,b*). The present results show an average decline of 8% per year for the mortality of cocaine-dependent patients over time and suggest that the factors contributing to a reduction in the impact of cocaine abuse on mortality include not only the aforementioned interventions, but also clinical improvements in the assessment of the disease and its cardiovascular and neurological complications (*Delas et al., 2010; Huang et al., 2011*).

Alcohol-dependent patients had the highest mortality rate in the present study. The overall mortality rate was similar to that of previous studies (*Hayes et al., 2011*) and confirmed that alcohol dependence is a systemic disease associated with poor outcomes (*Nutt et al., 2010*). Although a trend existed in the declining mortality of alcohol-dependent patients, it was not as pronounced as that of heroin-dependent and cocaine-dependent patients. Alcohol dependence is a chronic disease with an increased risk of medical complications and premature death (*Saitz, 2005; Fudalej et al., 2010*). However, pharmacological treatments of alcoholism and psychosocial interventions are not likely to have changed greatly in recent years (*Fiellin et al., 2000; Saitz, 2005*). The present study confirmed that liver disease is the primary cause of death among those admitted for alcohol use disorders, as previously reported (*Gual et al., 2009; Rivas et al., 2013*).

Apart from HIV/AIDS, non-natural causes of death stand out among heroin-dependent and cocaine-dependent patients seeking treatment, 83% of them due to overdose (data not shown). Our results are consistent with previous studies showing the impact of drug overdose and other non-natural causes of death, including violence and accidents, in this population (*Ribeiro et al., 2004; Degenhardt et al., 2011a,b*).

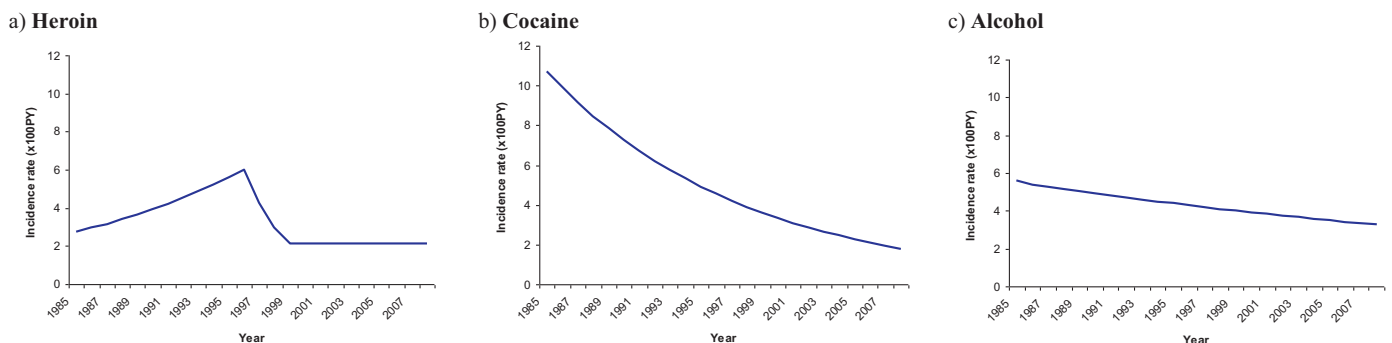


Fig. 3. Piecewise regression models analyzing changes in mortality rates among patients admitted for drug treatment according to the main substance of abuse.

In the present study, a proportion of deaths among non-IDUs were related to cancer and cardiovascular disease. Interestingly, 11% of deaths among the cocaine-dependent non-IDUs were related to cardiovascular disease. As reported recently, 5% of patients admitted to a coronary care unit due to acute coronary syndrome currently abuse cocaine, and their in-hospital mortality is 10-times higher than the mortality among those who do not use cocaine (Carrillo et al., 2011).

In this multicenter study, the percentage of patients admitted for the treatment of heroin-dependence decreased over time, supporting a decline in the number of heroin users in the community (Sanchez-Niubo et al., 2007). In contrast, admissions to treatment for alcohol dependence increased over time. Not surprisingly, alcohol is the main substance of abuse for which treatment is currently sought in Spain (Subdirecció General de Drogodependències and Generalitat de Catalunya, 2010).

This longitudinal study has several limitations. First, substance use and clinical changes over time were not analyzed. Addiction is a relapsing condition and having data on the number of treatment episodes and/or disease remissions would have contributed to a better understanding of clinical outcomes. A recent study analyzing the trajectories of injection drug use over 20 years of observation found that 52% of individuals stopped the drug use for extended periods of time (Genberg et al., 2011).

Second, the analysis presented here is based solely on the primary substance of abuse for which treatment was sought. A proportion of patients with substance use disorders are poly-drug abusers and the probability of alcohol use disorders increases with drug use disorders, and vice versa (Stinson et al., 2005). Studies also indicate that poly-drug use is associated with a high prevalence of medical and psychiatric co-morbidity (Hedden et al., 2009, 2010). In the present study, 16% of those who were admitted for alcohol dependence had prior injection drug use, and 50% of heroin or cocaine-dependent patients drank alcohol at admission (data not shown).

Third, the number of clinical and epidemiological variables at baseline was limited. Consequently, the assessment of medical co-morbidity at admission was restricted to three viral infections that are usually acquired by injection drug use and/or sexual transmission in this population. Furthermore, psychiatric co-morbidity was not systematically assessed at admission, precluding the analysis of associations between psychiatric co-morbidity and non-natural causes of death.

However, the strength of this large cohort of young and middle-aged adults referred for detoxification in an urban area is its long period of observation and the assessment of overall and cause-specific mortality, which is relevant to an analysis of the medical consequences of addiction. The recruitment of patients in three public hospitals that are representative of the metropolitan area increases the external validity of the results. During the period analyzed, those admitted to treatment at the participating centers almost represented 50% of all admissions to treatment in Barcelona, Spain (Departament de Salut. Generalitat de Catalunya, 2012).

In conclusion, the mortality of individuals with substance use disorders is still high in an urban area with access to treatment. Despite effective interventions, new treatments and social interventions are needed to reduce the impact of the health consequences of alcohol and other drug use on society.

Role of funding source

This work was partially funded by grants from the Ministry of Science and Innovation, Spain (RETICS grants RD06/001/0021,

RD06/006/1014, RD12/0028/0006 and RD12/0028/0009), the Agency for the Management of University and Research Grants-AGAUR (grant 2008 BE-2 00269), the Ministry of Health (grant EC11-042), and with the collaboration of Gilead-Spain Fellowship Program.

Dr. Fuster is a post-doctoral grantee at the Spanish Ministry of Education, Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (grant EDU/3495/2010).

Contributors

Arantza Sanvisens and Roberto Muga designed the study and wrote the first draft of the manuscript. Arantza Sanvisens managed the literature searches and undertook the statistical analysis in collaboration with Santiago Pérez-Hoyos. Roberto Muga, Gabriel Vallecillo, Inmaculada Rivas, Ferran Bolao, Francina Fonseca and Marta Torrens recruited the study population and their information in all different centers. All the authors contributed to the discussion section and revised and approved the final manuscript.

Conflict of interest

No conflict declared.

Acknowledgment

This work has been made possible by collaboration with the Mortality Register, Institute of Health Studies, Department of Health, Government of Catalonia.

References

- American Psychiatric Association, 2000. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. (DSM IV-TR)*. American Psychiatric Association, Washington, DC.
- Bargagli, A.M., Hickman, M., Davoli, M., Perucci, C.A., Schifano, P., Buster, M., Brugal, T., Vicente, J., COSMO European Group, 2006. Drug-related mortality and its impact on adult mortality in eight European countries. *Eur. J. Public Health* 16, 198–202.
- Carrillo, X., Curos, A., Muga, R., Serra, J., Sanvisens, A., Bayes-Genis, A., 2011. Acute coronary syndrome and cocaine use: 8-year prevalence and inhospital outcomes. *Eur. Heart J.* 32, 1244–1250.
- Copeland, L., Budd, J., Robertson, J.R., Elton, R.A., 2004. Changing patterns in causes of death in a cohort of injecting drug users, 1980–2001. *Arch. Intern. Med.* 164, 1214–1220.
- de Lima, M.S., de Oliveira Soares, B.G., Reisser, A.A., Farrell, M., 2002. Pharmacological treatment of cocaine dependence: a systematic review. *Addiction* 97, 931–949.
- Degenhardt, L., Bucello, C., Mathers, B., Briegleb, C., Ali, H., Hickman, M., McLaren, J., 2011a. Mortality among regular or dependent users of heroin and other opioids: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Addiction* 106, 32–51.
- Degenhardt, L., Hall, W., 2012. Extent of illicit drug use and dependence, and their contribution to the global burden of disease. *Lancet* 379, 55–70.
- Degenhardt, L., Hall, W., Warner-Smith, M., 2006. Using cohort studies to estimate mortality among injecting drug users that is not attributable to AIDS. *Sex. Transm. Infect.* 82 (Suppl. 3), iii56–iii63.
- Degenhardt, L., Larney, S., Randall, D., Burns, L., Hall, W., 2013. Causes of death in a cohort treated for opioid dependence between 1985 and 2005. *Addiction*, <http://dx.doi.org/10.1111/add.12337>.
- Degenhardt, L., Singleton, J., Calabria, B., McLaren, J., Kerr, T., Mehta, S., Kirk, G., Hall, W.D., 2011b. Mortality among cocaine users: a systematic review of cohort studies. *Drug Alcohol Depend.* 113, 88–95.
- Delas, J., Adan, E., Diaz, O., Aguas, M., Pons, M., Fuentes, R., 2010. Smoked cocaine in socially-depressed areas. *Harm Reduct. J.* 7, 27.
- Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, 2003. *Informe nº 6. Observatorio Español sobre Drogas, Madrid*.
- Departament de Salut. Generalitat de Catalunya, 2012. Canal De Salut. Canal Drogues, Epidemiologia, Available at: <http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut> (accessed 07.05.12).
- EMCDDA, 2011. *Annual Report on the State of the Drugs Problem in Europe*. Lisbon.
- EMCDDA, 2009. *Annual Report: The State of the Drugs Problem in Europe*. Lisbon.
- Fiellin, D.A., Reid, M.C., O'Connor, P.G., 2000. Outpatient management of patients with alcohol problems. *Ann. Intern. Med.* 133, 815–827.
- Fudalej, S., Bohnert, A., Austin, K., Barry, K., Blow, F., Ilgen, M., 2010. Predictors of injury-related and non-injury-related mortality among veterans with alcohol use disorders. *Addiction* 105, 1759–1766.

- Genberg, B.L., Gange, S.J., Go, V.F., Celentano, D.D., Kirk, G.D., Mehta, S.H., 2011. Trajectories of injection drug use over 20 years (1988–2008) in Baltimore, Maryland. *Am. J. Epidemiol.* 173, 829–836.
- Gual, A., Bravo, F., Lligona, A., Colom, J., 2009. Treatment for alcohol dependence in Catalonia: health outcomes and stability of drinking patterns over 20 years in 850 patients. *Alcohol Alcohol.* 44, 409–415.
- Guitart, A.M., Espelt, A., Castellano, Y., Bartroli, M., Villalbi, J.R., Domingo-Salvany, A., Brugal, M.T., 2011. Impact of alcohol use disorder on mortality: are there age and gender differences? *Gac. Sanit.* 25, 385–390.
- Hayes, R.D., Chang, C.K., Fernandes, A., Broadbent, M., Lee, W., Hotopf, M., Stewart, R., 2011. Associations between substance use disorder sub-groups, life expectancy and all-cause mortality in a large British specialist mental healthcare service. *Drug Alcohol Depend.* 118, 56–61.
- Hedden, S.L., Malcolm, R.J., Latimer, W.W., 2009. Differences between adult non-drug users versus alcohol, cocaine and concurrent alcohol and cocaine problem users. *Addict. Behav.* 34, 323–326.
- Hedden, S.L., Martins, S.S., Malcolm, R.J., Floyd, L., Cavanaugh, C.E., Latimer, W.W., 2010. Patterns of illegal drug use among an adult alcohol dependent population: results from the National Survey on Drug Use and Health. *Drug Alcohol Depend.* 106, 119–125.
- Huang, Y.F., Kuo, H.S., Lew-Ting, C.Y., Tian, F., Yang, C.H., Tsai, T.I., Gange, S.J., Nelson, K.E., 2011. Mortality among a cohort of drug users after their release from prison: an evaluation of the effectiveness of a harm reduction program in Taiwan. *Addiction* 106, 1437–1445.
- Mann, K., Schafer, D.R., Langle, G., Ackermann, K., Croissant, B., 2005. The long-term course of alcoholism, 5, 10 and 16 years after treatment. *Addiction* 100, 797–805.
- Marsden, J., Eastwood, B., Bradbury, C., Dale-Perera, A., Farrell, M., Hammond, P., Knight, J., Randhawa, K., Wright, C., National Drug Treatment Monitoring System Outcomes Study Group, 2009. Effectiveness of community treatments for heroin and crack cocaine addiction in England: a prospective, in-treatment cohort study. *Lancet* 374, 1262–1270.
- Marshall, B.D., Milloy, M.J., Wood, E., Montaner, J.S., Kerr, T., 2011. Reduction in overdose mortality after the opening of North America's first medically supervised safer injecting facility: a retrospective population-based study. *Lancet* 377, 1429–1437.
- Martell, B.A., Orson, F.M., Poling, J., Mitchell, E., Rossen, R.D., Gardner, T., Kosten, T.R., 2009. Cocaine vaccine for the treatment of cocaine dependence in methadone-maintained patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial. *Arch. Gen. Psychiatry* 66, 1116–1123.
- Mattisson, C., Bogren, M., Ojehagen, A., Nordstrom, G., Horstmann, V., 2011. Mortality in alcohol use disorder in the Lundby Community Cohort—a 50 year follow-up. *Drug Alcohol Depend.* 118, 141–147.
- Muga, R., Langohr, K., Tor, J., Sanvisens, A., Serra, I., Rey-Joly, C., Munoz, A., 2007. Survival of HIV-infected injection drug users (IDUs) in the highly active antiretroviral therapy era, relative to sex- and age-specific survival of HIV-uninfected IDUs. *Clin. Infect. Dis.* 45, 370–376.
- Nocon, A., Berge, D., Astals, M., Martin-Santos, R., Torrens, M., 2007. Dual diagnosis in an inpatient drug-abuse detoxification unit. *Eur. Addict Res.* 13, 192–200.
- Nutt, D.J., King, L.A., Phillips, L.D., Independent Scientific Committee on Drugs, 2010. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet* 376, 1558–1565.
- Ribeiro, M., Dunn, J., Laranjeira, R., Sesso, R., 2004. High mortality among young crack cocaine users in Brazil: a 5-year follow-up study. *Addiction* 99, 1133–1135.
- Rivas, I., Martinez, E., Sanvisens, A., Bolao, F., Tor, J., Torrens, M., Pujol, R., Fuster, D., Rey-Joly, C., Munoz, A., Muga, R., 2010. Hepatitis B virus serum profiles in injection drug users and rates of immunization over time in Barcelona: 1987–2006. *Drug Alcohol Depend.* 110, 234–239.
- Rivas, I., Sanvisens, A., Bolao, F., Fuster, D., Tor, J., Pujol, R., Torrens, M., Rey-Joly, C., Muga, R., 2013. Impact of medical comorbidity and risk of death in 680 patients with alcohol use disorders. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 37 (Suppl. 1), E221–E227.
- Saitz, R., 2005. Clinical practice. Unhealthy alcohol use. *N. Engl. J. Med.* 352, 596–607.
- Sanchez-Niubo, A., Domingo-Salvany, A., Melis, G.G., Brugal, M.T., Scalia-Tomba, G., 2007. Two methods to analyze trends in the incidence of heroin and cocaine use in Barcelona [Spain]. *Gac. Sanit.* 21, 397–403.
- Sanvisens, A., Rivas, I., Bolao, F., Tor, J., Roson, B., Rey-Joly, C., Muga, R., 2011. Gender and liver, nutritional and metabolic alterations of severe alcoholism: a study of 480 patients. *Med. Clin. (Barc.)* 137, 49–54.
- Stinson, F.S., Grant, B.F., Dawson, D.A., Ruan, W.J., Huang, B., Saha, T., 2005. Comorbidity between DSM-IV alcohol and specific drug use disorders in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Drug Alcohol Depend.* 80, 105–116.
- Subdirecció General de Drogodependències, Generalitat de Catalunya, 2010. Sistema d'Informació Sobre Drogodependències a Catalunya, pp. 78.
- The Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord, Lewden, C., Bouteloup, V., De Wit, S., Sabin, C., Mocroft, A., Was-muth, J.C., van Sighem, A., Kirk, O., Obel, N., Panos, G., Ghosn, J., Dabis, F., Mary-Krause, M., Lepout, C., Perez-Hoyos, S., Sobrino-Vegas, P., Stephan, C., Castagna, A., Antinori, A., d'Arminio Monforte, A., Torti, C., Mussini, C., Isern, V., Calmy, A., Teira, R., Egger, M., Grarup, J., Chene, G., 2012. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 \geq 500/mm³ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int. J. Epidemiol.* 41, 433–445.
- Timko, C., DeBenedetti, A., Moos, B.S., Moos, R.H., 2006. Predictors of 16-year mortality among individuals initiating help-seeking for an alcoholic use disorder. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 30, 1711–1720.
- Torrens, M., Fonseca, F., Castillo, C., Domingo-Salvany, A., 2013. Methadone maintenance treatment in Spain: the success of a harm reduction approach. *Bull. World Health Organ.* 91, 136–141.
- US National Cancer Institute Software, 2010. Jointpoint Regression Program, 3.4.3.
- Vlahov, D., Robertson, A.M., Strathdee, S.A., 2010. Prevention of HIV infection among injection drug users in resource-limited settings. *Clin. Infect. Dis.* 50 (Suppl. 3), S114–S121.
- Wang, C., Vlahov, D., Galai, N., Cole, S.R., Baretta, J., Pollini, R., Mehta, S.H., Nelson, K.E., Galea, S., 2005. The effect of HIV infection on overdose mortality. *AIDS* 19, 935–942.
- World Health Organization, 1979. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems*. World Health Organization, Geneva.
- World Health Organization, 2007. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems*. World Health Organization, Geneva.

5. CONCLUSIONES FINALES

En la elaboración de esta Tesis doctoral por compendio de artículos se han estudiado diferentes aspectos de la infección por el VIH en los pacientes usuarios de drogas. Se han analizado los patrones de uso y la eficacia de la terapia ARV para el tratamiento de la infección por VIH para determinar qué factores condicionan peores resultados y poder diseñar estrategias que mejoren la eficacia del tratamiento ARV. Asimismo se han evaluado los resultados de un modelo de atención integral y multidisciplinar para mejorar la eficacia de la terapia ARV en el tratamiento de la infección por VIH y se han analizado las interacciones del tratamiento ARV sobre el intervalo QTc del electrocardiograma para mejorar la seguridad de la terapia ARV. Además, se han examinado los cambios temporales en la mortalidad de los pacientes usuarios de drogas según la principal droga de consumo. Las conclusiones finales de estos estudios son:

1. Los pacientes usuarios de drogas con infección VIH se han ido incorporando progresivamente al tratamiento ARV pero sin llegar a generalizarse y manteniendo una proporción constante de abandonos. Por este motivo son necesarias estrategias necesarias para mejorar el uso y eficacia de la terapia ARV.

2. La atención integral y multidisciplinar de los pacientes VIH usuarios de drogas en un centro de tratamiento de drogodependencias es una estrategia sanitaria que mejora la eficacia de la terapia ARV.

3. Existe una elevada prevalencia de aumento del intervalo QTc en los pacientes VIH usuarios de drogas en tratamiento sustitutivo con metadona, por lo que la realización rutinaria de un ECG a estos pacientes es necesaria para evitar el desarrollo de arritmias graves.

4. La mortalidad de los pacientes con dependencia a alcohol y drogas del área de Barcelona sigue siendo elevada aunque ha disminuido en los últimos años. El VIH/SIDA sigue siendo una de las causas principales de mortalidad sobre todo en los pacientes con dependencia a opiáceos.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. Informe Europeo sobre Drogas, 2013: Tendencias y novedades. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones de la Unión Europea, 2013. Disponible en:

http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_213154_ES_TDAT13001ESN1.pdf

2. Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías. Informe 2011. Situación y tendencias de los problemas de drogas en España. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad Secretaría General de Política Social y Consumo, 2011. Disponible en:

<http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/observa/pdf/oed2011.pdf>

3. García Armesto, S., Abadía Taira, M.B., Durán, A., Hernández Quevedo, C., Bernal Delgado, E. España: Análisis del sistema sanitario. Sistemas sanitarios en transición, 2011, 12(4):1–269.

Disponible en:

http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/observatorioEuropeo/InformeHiT_SP.pdf

4. Cullen W, O'Brien S, O'Carroll A, O'Kelly FD, Bury G. Chronic illness and multimorbidity among problem drug users: a comparative cross sectional pilot study in primary care. BMC Fam Pract. 2009 Apr 21;10:25.

5. Kerr T, Wood E, Grafstein E, Ishida T, Shannon K, Lai C, Montaner J, Tyndall MW. High rates of primary care and emergency department use among injection drug users in Vancouver. J Public Health (Oxf). 2005 Mar;27(1):62-6.

6. Haber PS, Demirkol A, Lange K, Murnion B. Management of injecting drug users admitted to hospital. Lancet. 2009 Oct 10;374(9697):1284-93.

7. Maruyama A, Macdonald S, Borycki E, Zhao J. Hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes and depression among older methadone maintenance patients in British Columbia. Drug Alcohol Rev. 2013 Jul;32(4):412-8.

8. Lavender TW, McCarron B. Acute infections in intravenous drug users. Clin Med. 2013 Oct;13(5):511-3.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Integrated prevention services for HIV infection, viral hepatitis, sexually transmitted diseases, and tuberculosis for persons who use drugs illicitly: summary guidance from CDC and the U.S. Department of Health and Human Services. MMWR Recomm Rep. 2012 Nov 9;61(RR-5):1-40.
10. Degenhardt L, Hall W, Warner-Smith M. Using cohort studies to estimate mortality among injecting drug users that is not attributable to AIDS. Sex Transm Infect. 2006 Jun;82 Suppl 3:iii56-63.
11. Mathers BM, Degenhardt L, Bucello C, Lemon J, Wiessing L, Hickman M. Mortality among people who inject drugs: a systematic review and meta-analysis. Bull World Health Organ. 2013 Feb 1;91(2):102-23.
12. Degenhardt L, Hall W. Extent of illicit drug use and dependence, and their contribution to the global burden of disease. Lancet. 2012 Jan 7;379(9810):55-70.
13. European Monitoring centre for Drugs and Drug Addiction. European Drug Report 2014: Trends and developments. Lisbon: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2014. Disponible en: <http://www.emcdda.europa.eu/edr2014>
14. Global Report. UNAIDS report on the global AIDS Epidemic 2013. http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013
15. Dirección General de Salud Pública Calidad e Innovación. Informe de evaluación plan multisectorial de VIH-SIDA. 2008 - 2012 Actualización a Diciembre de 2013 con datos epidemiológicos de 2012. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/informeEvaluacionPNS_18DicbreActualizacionEpi.pdf

16. WHO/ECDC report: HIV/AIDS surveillance in Europe 2013. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicablediseases/hivaids/publications/2014/whoecdc-report-hivaids-surveillance-in-europe-2013>
17. Muga R, Langohr K, Tor J, Sanvisens A, Serra I, Rey-Joly C, Muñoz A. Survival of HIV-infected injection drug users (IDUs) in the highly active antiretroviral therapy era, relative to sex- and age-specific survival of HIV-uninfected IDUs. *Clin Infect Dis*. 2007 Aug 1;45(3):370-6.
18. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis*. 2010 May 15;50(10):1387-96.
19. Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, Boufassa F, Johnson AM, Lambert PC, Porter K; CASCADE Collaboration. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *JAMA*. 2008 Jul 2;300(1):51-9.
20. Ewings FM, Bhaskaran K, McLean K, Hawkins D, Fisher M, Fidler S, Gilson R, Nock D, Brettle R, Johnson M, Phillips A, Porter K; UK Register of HIV Seroconverters. Survival following HIV infection of a cohort followed up from seroconversion in the UK. *AIDS*. 2008 Jan 2;22(1):89-95.
21. May M, Sterne JA, Sabin C, Costagliola D, Justice AC, Thiébaud R, Gill J, Phillips A, Reiss P, Hogg R, Ledergerber B, D'Arminio Monforte A, Schmeisser N, Staszewski S, Egger M; Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS*. 2007 May 31;21(9):1185-97.
22. Wada N, Jacobson LP, Cohen M, French A, Phair J, Muñoz A. Cause-specific life expectancies after 35 years of age for human immunodeficiency syndrome-infected and human immunodeficiency syndrome-negative individuals followed simultaneously in long-term cohort studies, 1984-2008. *Am J Epidemiol*. 2013 Jan 15;177(2):116-25.

23. Simmons RD, Ciancio BC, Kall MM, Rice BD, Delpech VC. Ten-year mortality trends among persons diagnosed with HIV infection in England and Wales in the era of antiretroviral therapy: AIDS remains a silent killer. *HIV Med.* 2013 Nov;14(10):596-604.
24. Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, Holmberg SD; HIV Outpatient Study Investigators. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006 Sep;43(1):27-34.
25. Smit C, Geskus R, Walker S, Sabin C, Coutinho R, Porter K, Prins M; CASCADE Collaboration. Effective therapy has altered the spectrum of cause-specific mortality following HIV seroconversion. *AIDS.* 2006 Mar 21;20(5):741-9.
26. Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, Spoerri A, Furrer H, Battegay M, Cavassini M, Calmy A, Bernasconi E, Schmid P, Flepp M, Kowalska J, Ledergerber B; Swiss HIV Cohort Study (SHCS). Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med.* 2013 Apr;14(4):195-207.
27. Murray M, Hogg RS, Lima VD, May MT, Moore DM, Abgrall S, Bruyand M, D'Arminio Monforte A, Tural C, Gill MJ, Harris RJ, Reiss P, Justice A, Kirk O, Saag M, Smith CJ, Weber R, Rockstroh J, Khaykin P, Sterne JA; Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). The effect of injecting drug use history on disease progression and death among HIV-positive individuals initiating combination antiretroviral therapy: collaborative cohort analysis. *HIV Med.* 2012 Feb;13(2):89-97.
28. Kohli R, Lo Y, Howard AA, Buono D, Floris-Moore M, Klein RS, Schoenbaum EE. Mortality in an urban cohort of HIV-infected and at-risk drug users in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2005 Sep 15;41(6):864-72.
29. Larsen MV, Omland LH, Gerstoft J, Røge BT, Larsen CS, Pedersen G, Obel N, Kronborg G. Impact of injecting drug use on response to highly active antiretroviral treatment in HIV-1-infected patients: a nationwide population-based cohort study. *Scand J Infect Dis.* 2010 Dec;42(11-12):917-23.

30. Weber R, Huber M, Battegay M, Stähelin C, Castro Batanjer E, Calmy A, Bregenzner A, Bernasconi E, Schoeni-Affolter F, Ledergerber B; Swiss HIV Cohort Study. Influence of noninjecting and injecting drug use on mortality, retention in the cohort, and antiretroviral therapy, in participants in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med.* 2015 Mar;16(3):137-51.
31. Rodríguez-Arenas MA, Jarrín I, del Amo J, Iribarren JA, Moreno S, Viciano P, Peña A, Sirvent JL, Vidal F, Lacruz J, Gutierrez F, Oteo JA, Asencio R, Castilla J, Hoyos SP; CoRIS-MD. Delay in the initiation of HAART, poorer virological response, and higher mortality among HIV-infected injecting drug users in Spain. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2006 Aug;22(8):715-23.
32. Pérez-Hoyos S, del Amo J, Muga R, del Romero J, García de Olalla P, Guerrero R, Hernández-Aguado I; GEMES (Spanish Multicenter Study Group of Seroconverters). Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in Spanish cohorts of HIV seroconverters: differences by transmission category. *AIDS.* 2003 Feb 14;17(3):353-9.
33. Aldaz P, Moreno-Iribas C, Egüés N, Irisarri F, Floristan Y, Sola-Boneta J, Martínez-Artola V, Sagredo M, Castilla J. Mortality by causes in HIV-infected adults: comparison with the general population. *BMC Public Health.* 2011 May 11;11:300.
34. Jaén A, Esteve A, Miró JM, Tural C, Montoliu A, Ferrer E, Riera M, Segura F, Force L, Sued O, Vilaró J, Garcia I, Masabeu A, Altès J, Coltet B, Podzamczar D, Murillas J, Navarro G, Gatell JM, Casabona J; PISCIS Study Group. Determinants of HIV progression and assessment of the optimal time to initiate highly active antiretroviral therapy: PISCIS Cohort (Spain). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008 Feb 1;47(2):212-20.
35. Hernando V, Alejos B, Monge S, Berenguer J, Anta L, Vinuesa D, Palacios R, Muga R, Moreno S, Jarrin I; CoRIS cohort. All-cause mortality in the cohorts of the Spanish AIDS Research Network (RIS) compared with the general population: 1997-2010. *BMC Infect Dis.* 2013 Aug 20;13:382.

36. Achhra AC, Petoumenos K, Law MG. Relationship between CD4 cell count and serious long-term complications among HIV-positive individuals. *Curr Opin HIV AIDS*. 2014 Jan;9(1):63-71.
37. Miller CJ, Baker JV, Bormann AM, Erlandson KM, Huppler Hullsiek K, Justice AC, Neuhaus J, Paredes R, Petoumenos K, Wentworth D, Winston A, Wolfson J, Neaton JD; INSIGHT SMART Study Group; ESPRIT Study Group. Adjudicated morbidity and mortality outcomes by age among individuals with HIV infection on suppressive antiretroviral therapy. *PLoS One*. 2014 Apr 11;9(4):e95061.
38. Ball SC. Increased longevity in HIV: caring for older HIV-infected adults. *Care Manag J*. 2014;15(2):76-82.
39. Masiá M, Padilla S, Álvarez D, López JC, Santos I, Soriano V, Hernández-Quero J, Santos J, Tural C, del Amo J, Gutiérrez F; CoRIS. Risk, predictors, and mortality associated with non-AIDS events in newly diagnosed HIV-infected patients: role of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2013 Jan 14;27(2):181-9.
40. Kapadia F, Vlahov D, Donahoe RM, Friedland G. The role of substance abuse in HIV disease progression: reconciling differences from laboratory and epidemiologic investigations. *Clin Infect Dis*. 2005 Oct 1;41(7):1027-34.
41. Dutta R, Roy S. Mechanism(s) involved in opioid drug abuse modulation of HAND. *Curr HIV Res*. 2012 Jul;10(5):469-77.
42. Cohen MH, French AL, Benning L, Kovacs A, Anastos K, Young M, Minkoff H, Hessol NA. Causes of death among women with human immunodeficiency virus infection in the era of combination antiretroviral therapy. *Am J Med*. 2002 Aug 1;113(2):91-8.
43. Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD. Race, sex, drug use, and progression of human immunodeficiency virus disease. *N Engl J Med*. 1995 Sep 21;333(12):751-6.

44. von Overbeck J, Egger M, Smith GD, Schoep M, Ledergerber B, Furrer H, Malinverni R. Survival in HIV infection: do sex and category of transmission matter? Swiss HIV Cohort Study. *AIDS*. 1994 Sep;8(9):1307-13.
45. Lyles CM, Margolick JB, Astemborski J, Graham NM, Anthony JC, Hoover DR, Vlahov D. The influence of drug use patterns on the rate of CD4+ lymphocyte decline among HIV-1-infected injecting drug users. *AIDS*. 1997 Aug;11(10):1255-62.
46. Margolick JB, Muñoz A, Vlahov D, Astemborski J, Solomon L, He XY, Nelson KE, Saah AJ. Direct comparison of the relationship between clinical outcome and change in CD4+ lymphocytes in human immunodeficiency virus-positive homosexual men and injecting drug users. *Arch Intern Med*. 1994 Apr 25;154(8):869-75.
47. Kapadia F, Cook JA, Cohen MH, Sohler N, Kovacs A, Greenblatt RM, Choudhary I, Vlahov D. The relationship between non-injection drug use behaviors on progression to AIDS and death in a cohort of HIV seropositive women in the era of highly active antiretroviral therapy use. *Addiction*. 2005 Jul;100(7):990-1002.
48. Carrico AW, Shoptaw S, Cox C, Stall R, Li X, Ostrow DG, Vlahov D, Plankey MW. Stimulant use and progression to AIDS or mortality after the initiation of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 Dec 15;67(5):508-13.
49. Lert F, Kazatchkine MD. Antiretroviral HIV treatment and care for injecting drug users: an evidence-based overview. *Int J Drug Policy*. 2007 Aug;18(4):255-61.
50. Wood E, Kerr T, Tyndall MW, Montaner JS. A review of barriers and facilitators of HIV treatment among injection drug users. *AIDS*. 2008 Jul 11;22(11):1247-56.
51. Wolfe D, Carrieri MP, Shepard D. Treatment and care for injecting drug users with HIV infection: a review of barriers and ways forward. *Lancet*. 2010 Jul 31;376(9738):355-66.

52. Thiébaud R, Jacqmin-Gadda H, Walker S, Sabin C, Prins M, Del Amo J, Porter K, Dabis F, Chêne G; CASCADE Collaboration. Determinants of response to first HAART regimen in antiretroviral-naïve patients with an estimated time since HIV seroconversion. *HIV Med.* 2006 Jan;7(1):1-9.
53. Cofrancesco J Jr, Scherzer R, Tien PC, Gibert CL, Southwell H, Sidney S, Dobs A, Grunfeld C. Illicit drug use and HIV treatment outcomes in a US cohort. *AIDS.* 2008 Jan 30;22(3):357-65.
54. Krüsi A, Milloy MJ, Kerr T, Zhang R, Guillemi S, Hogg R, Montaner J, Wood E. Ongoing drug use and outcomes from highly active antiretroviral therapy among injection drug users in a Canadian setting. *Antivir Ther.* 2010;15(5):789-96.
55. Roux P, Carrieri MP, Villes V, Dellamonica P, Poizot-Martin I, Ravaux I, Spire B; MANIF 2000 cohort study group. The impact of methadone or buprenorphine treatment and ongoing injection on highly active antiretroviral therapy (HAART) adherence: evidence from the MANIF2000 cohort study. *Addiction.* 2008 Nov;103(11):1828-36.
56. Weber R, Huber M, Rickenbach M, Furrer H, Elzi L, Hirschel B, Cavassini M, Bernasconi E, Schmid P, Ledergerber B; Swiss HIV Cohort Study. Uptake of and virological response to antiretroviral therapy among HIV-infected former and current injecting drug users and persons in an opiate substitution treatment programme: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med.* 2009 Aug;10(7):407-16.
57. Uhlmann S, Milloy MJ, Kerr T, Zhang R, Guillemi S, Marsh D, Hogg RS, Montaner JS, Wood E. Methadone maintenance therapy promotes initiation of antiretroviral therapy among injection drug users. *Addiction.* 2010 May;105(5):907-13.
58. Pomara C, Cassano T, D'Errico S, Bello S, Romano AD, Riezzo I, Serviddio G. Data available on the extent of cocaine use and dependence: biochemistry, pharmacologic effects and global burden of disease of cocaine abusers. *Curr Med Chem.* 2012;19(33):5647-57.

59. Hinkin CH, Barclay TR, Castellon SA, Levine AJ, Durvasula RS, Marion SD, Myers HF, Longshore D. Drug use and medication adherence among HIV-1 infected individuals. *AIDS Behav.* 2007 Mar;11(2):185-94.
60. Parsons JT, Starks TJ, Millar BM, Boonrai K, Marcotte D. Patterns of substance use among HIV-positive adults over 50: implications for treatment and medication adherence. *Drug Alcohol Depend.* 2014 Jun 1;139:33-40.
61. Kerr T, Marshall BD, Milloy MJ, Zhang R, Guillemi S, Montaner JS, Wood E. Patterns of heroin and cocaine injection and plasma HIV-1 RNA suppression among a long-term cohort of injection drug users. *Drug Alcohol Depend.* 2012 Jul 1;124(1-2):108-12.
62. Young B. Review: mixing new cocktails: drug interactions in antiretroviral regimens. *AIDS Patient Care STDS.* 2005 May;19(5):286-97.
63. 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.
64. Robison LS, Westfall AO, Mugavero MJ, Kempf MC, Cole SR, Allison JJ, Willig JH, Raper JL, Wilcox CM, Saag MS. Short-term discontinuation of HAART regimens more common in vulnerable patient populations. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2008 Nov;24(11):1347-55.
65. Mocroft A, Rockstroh J, Soriano V, Ledergerber B, Kirk O, Vinogradova E, Reiss P, Katlama C, Phillips AN, Lundgren JD; EuroSIDA Study Group. Are specific antiretrovirals associated with an increased risk of discontinuation due to toxicities or patient/physician choice in patients with hepatitis C virus coinfection? *Antivir Ther.* 2005;10(7):779-90.
66. Rockstroh JK, Mohr R, Behrens G, Spengler U. Liver fibrosis in HIV: which role does HIV itself, long-term drug toxicities and metabolic changes play? *Curr Opin HIV AIDS.* 2014 Jul;9(4):365-70.

67. Cantudo-Cuenca MR, Jiménez-Galán R, Almeida-Gonzalez CV, Morillo-Verdugo R. Concurrent use of comedications reduces adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *J Manag Care Pharm.* 2014 Aug;20(8):844-50.
68. Gallego L, Barreiro P, López-Ibor JJ. Diagnosis and clinical features of major neuropsychiatric disorders in HIV infection. *AIDS Rev.* 2011 Jul-Sep;13(3):171-9.
69. Arseniou S, Arvaniti A, Samakouri M. HIV infection and depression. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2014 Feb;68(2):96-109.
70. Pence BW, Miller WC, Gaynes BN, Eron JJ Jr. Psychiatric illness and virologic response in patients initiating highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007 Feb 1;44(2):159-66.
71. Lowther K, Selman L, Harding R, Higginson IJ. Experience of persistent psychological symptoms and perceived stigma among people with HIV on antiretroviral therapy (ART): a systematic review. *Int J Nurs Stud.* 2014 Aug;51(8):1171-89.
72. Uthman OA, Magidson JF, Safren SA, Nachega JB. Depression and adherence to antiretroviral therapy in low-, middle- and high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2014 Sep;11(3):291-307.
73. Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, Gross R, Dowdy DW, Sax PE, Gallant JE, Mugavero MJ, Mills EJ, Giordano TP. Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2014 May;58(9):1297-307.
74. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001 Aug;23(8):1296-310.
75. 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.

76. Ortego C, Huedo-Medina TB, Llorca J, Sevilla L, Santos P, Rodríguez E, Warren MR, Vejo J. Adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): a meta-analysis. *AIDS Behav.* 2011 Oct;15(7):1381-96.
77. Altice FL, Mostashari F, Friedland GH. Trust and the acceptance of and adherence to antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001 Sep1;28(1):47-58.
78. Johnson MO, Chesney MA, Goldstein RB, Remien RH, Catz S, Gore-Felton C, Charlebois E, Morin SF; NIMH Healthy Living Project Team. Positive provider interactions, adherence self-efficacy, and adherence to antiretroviral medications among HIV-infected adults: A mediation model. *AIDS Patient Care STDS.* 2006 Apr;20(4):258-68.
79. Ding L, Landon BE, Wilson IB, Wong MD, Shapiro MF, Cleary PD. Predictors and consequences of negative physician attitudes toward HIV-infected injection drug users. *Arch Intern Med.* 2005 Mar 28;165(6):618-23.
80. Escaffre N, Morin M, Bouhnik AD, Fuzibet JG, Gastaut JA, Obadia Y, Moatti JP; MANIF 2000 Study Group. Injecting drug users' adherence to HIV antiretroviral treatments: physicians' beliefs. *AIDS Care.* 2000 Dec;12(6):723-30.
81. Bangsberg DR, Hecht FM, Clague H, Charlebois ED, Ciccarone D, Chesney M, Moss A. Provider assessment of adherence to HIV antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001 Apr 15;26(5):435-42.
82. Werb D, Mills EJ, Montaner JS, Wood E. Risk of resistance to highly active antiretroviral therapy among HIV-positive injecting drug users: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010 Jul;10(7):464-9.
83. Fu TC, Westergaard RP, Lau B, Celentano DD, Vlahov D, Mehta SH, Kirk GD. Changes in sexual and drug-related risk behavior following antiretroviral therapy initiation among HIV-infected injection drug users. *AIDS.* 2012 Nov 28;26(18):2383-91.

84. Milloy MJ, Kerr T, Bangsberg DR, Buxton J, Parashar S, Guillemi S, Montaner J, Wood E. Homelessness as a structural barrier to effective antiretroviral therapy among HIV-seropositive illicit drug users in a Canadian setting. *AIDS Patient Care STDS*. 2012 Jan;26(1):60-7.
85. Palepu A, Milloy MJ, Kerr T, Zhang R, Wood E. Homelessness and adherence to antiretroviral therapy among a cohort of HIV-infected injection drug users. *J Urban Health*. 2011 Jun;88(3):545-55.
86. Chen NE, Meyer JP, Avery AK, Draine J, Flanigan TP, Lincoln T, Spaulding AC, Springer SA, Altice FL. Adherence to HIV treatment and care among previously homeless jail detainees. *AIDS Behav*. 2013 Oct;17(8):2654-66.
87. Westergaard RP, Spaulding AC, Flanigan TP. HIV among persons incarcerated in the USA: a review of evolving concepts in testing, treatment, and linkage to community care. *Curr Opin Infect Dis*. 2013 Feb;26(1):10-6.
88. Ti L, Milloy MJ, Shannon K, Simo A, Hogg RS, Guillemi S, Montaner J, Kerr T, Wood E. Suboptimal plasma HIV-1 RNA suppression and adherence among sex workers who use illicit drugs in a Canadian setting: an observational cohort study. *Sex Transm Infect*. 2014 Aug;90(5):418-22.
89. Surah S, Adams R, Townsend L, Reynolds I, Kinahan JC, Keating S, Mulcahy F, Keenan E, Barry M, Lyons F. Health-related quality of life of HIV-infected intravenous drug users. *Int J STD AIDS*. 2013 Nov;24(11):867-74.
90. Coyle SL, Needle RH, Normand J. Outreach-based HIV prevention for injecting drug users: a review of published outcome data. *Public Health Rep*. 1998 Jun;113 Suppl 1:19-30.
91. Martinez J, Bell D, Dodds S, Shaw K, Siciliano C, Walker LE, Sothoran JL, Sell RL, Friedman LB, Botwinick G, Johnson RL. Transitioning youths into care: linking identified HIV-infected youth at outreach sites in the community to hospital-based clinics and or community-based health centers. *J Adolesc Health*. 2003 Aug;33(2 Suppl):23-30.

92. Molitor F, Waltermeyer J, Mendoza M, Kuenneth C, Aguirre A, Brockmann K, Crump C. Locating and linking to medical care HIV-positive persons without a history of care: findings from the California Bridge Project. *AIDS Care*. 2006 Jul;18(5):456-9.
93. Bradford JB. The promise of outreach for engaging and retaining out-of-care persons in HIV medical care. *AIDS Patient Care STDS*. 2007;21 Suppl 1:S85-91.
94. Potier C, Laprévotte V, Dubois-Arber F, Cottencin O, Rolland B. Supervised injection services: what has been demonstrated? A systematic literature review. *Drug Alcohol Depend*. 2014 Dec 1;145:48-68.
95. Camí J, Farré M. Drug addiction. *N Engl J Med*. 2003 Sep 4;349(10):975-86.
96. Altice FL, Kamarulzaman A, Soriano VV, Schechter M, Friedland GH. Treatment of medical, psychiatric, and substance-use comorbidities in people infected with HIV who use drugs. *Lancet*. 2010 Jul 31;376(9738):367-87.
97. Bruce RD, Kresina TF, McCance-Katz EF. Medication-assisted treatment and HIV/AIDS: aspects in treating HIV-infected drug users. *AIDS*. 2010 Jan 28;24(3):331-40.
98. World Health Organization Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence. World Health Organization, 2009. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547543_eng.pdf?ua=1
99. Wood E, Hogg RS, Kerr T, Palepu A, Zhang R, Montaner JS. Impact of accessing methadone on the time to initiating HIV treatment among antiretroviral-naive HIV-infected injection drug users. *AIDS*. 2005 May 20;19(8):837-9.
100. Willenbring ML. Integrating care for patients with infectious, psychiatric, and substance use disorders: concepts and approaches . *AIDS*. 2005 Suppl 3:S227-237.

101. Bouis S, Reif S, Whetten K, Scovil J, Murray A, Swartz M. An integrated, multidimensional treatment model for individuals living with HIV, mental illness, and substance abuse. *Health Soc Work*. 2007 Nov;32(4):268-78.
102. Volkow ND, Montaner J. The urgency of providing comprehensive and integrated treatment for substance abusers with HIV. *Health Aff (Millwood)*. 2011 Aug;30(8):1411-9.
103. Selwyn PA, Budner NS, Wasserman WC, Arno PS. Utilization of on-site primary care services by HIV-seropositive and seronegative drug users in a methadone maintenance program. *Public Health Rep*. 1993 Jul-Aug;108(4):492-500.
104. O'Connor PG, Molde S, Henry S, Shockcor WT, Schottenfeld RS. Human immunodeficiency virus infection in intravenous drug users: a model for primary care. *Am J Med*. 1992 Oct;93(4):382-6.
105. Drainoni ML, Farrell C, Sorensen-Alawad A, Palmisano JN, Chaisson C, Walley AY. Patient perspectives of an integrated program of medical care and substance use treatment. *AIDS Patient Care STDS*. 2014 Feb;28(2):71-81.
106. Tran BX, Ohinmaa A, Duong AT, Nguyen LT, Vu PX, Mills S, Houston S, Jacobs P. Cost-effectiveness of integrating methadone maintenance and antiretroviral treatment for HIV-positive drug users in Vietnam's injection-driven HIV epidemics. *Drug Alcohol Depend*. 2012 Oct 1;125(3):260-6.
107. Bonhomme J, Shim RS, Gooden R, Tyus D, Rust G. Opioid addiction and abuse in primary care practice: a comparison of methadone and buprenorphine as treatment options. *J Natl Med Assoc*. 2012 Jul-Aug;104(7-8):342-50.
108. Sullivan LE, Barry D, Moore BA, Chawarski MC, Tetrault JM, Pantaloni MV, O'Connor PG, Schottenfeld RS, Fiellin DA. A trial of integrated buprenorphine/naloxone and HIV clinical care. *Clin Infect Dis*. 2006 Dec 15;43 Suppl 4:S184-90.

109. Roux P, Carrieri MP, Cohen J, Ravaux I, Poizot-Martin I, Dellamonica P, Spire B. Retention in opioid substitution treatment: a major predictor of long-term virological success for HIV-infected injection drug users receiving antiretroviral treatment. *Clin Infect Dis*. 2009 Nov 1;49(9):1433-40.
110. Lucas GM, Chaudhry A, Hsu J, Woodson T, Lau B, Olsen Y, Keruly JC, Fiellin DA, Finkelstein R, Barditch-Crovo P, Cook K, Moore RD. Clinic-based treatment of opioid-dependent HIV-infected patients versus referral to an opioid treatment program: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010 Jun 1;152(11):704-11.
111. Sullivan LE, Bruce RD, Haltiwanger D, Lucas GM, Eldred L, Finkelstein R, Fiellin DA. Initial strategies for integrating buprenorphine into HIV care settings in the United States. *Clin Infect Dis*. 2006 Dec 15;43 Suppl 4:S191-6.
112. Weiss L, Netherland J, Egan JE, Flanigan TP, Fiellin DA, Finkelstein R, Altice FL; BHIVES Collaborative. Integration of buprenorphine/naloxone treatment into HIV clinical care: lessons from the BHIVES collaborative. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Mar 1;56 Suppl 1:S68-75.
113. Sullivan LE, Botsko M, Cunningham CO, O'Connor PG, Hersh D, Mitty J, Lum PJ, Schottenfeld RS, Fiellin DA; BHIVES Collaborative. The impact of cocaine use on outcomes in HIV-infected patients receiving buprenorphine/naloxone. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Mar 1;56 Suppl 1:S54-61
114. Wohl AR, Garland WH, Valencia R, Squires K, Witt MD, Kovacs A, Larsen R, Hader S, Anthony MN, Weidle PJ. A randomized trial of directly administered antiretroviral therapy and adherence case management intervention. *Clin Infect Dis*. 2006 Jun 1;42(11):1619-27.
115. Altice FL, Maru DS, Bruce RD, Springer SA, Friedland GH. Superiority of directly administered antiretroviral therapy over self-administered therapy among HIV-infected drug users: a prospective, randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2007 Sep 15;45(6):770-8.

116. Tinoco I, Girón-González JA, González-González MT, Vergara de Campos A, Rodríguez-Félix L, Serrano A, Bascuñana A. Efficacy of directly observed treatment of HIV infection: experience in AIDS welfare homes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004 Apr;23(4):331-5.
117. Babudieri S, Dorrucchi M, Boschini A, Carbonara S, Longo B, Monarca R, Ortu F, Congedo P, Soddu A, Maida IR, Caselli F, Madeddu G, Rezza G. Targeting candidates for directly administered highly active antiretroviral therapy: benefits observed in HIV-infected injecting drug users in residential drug-rehabilitation facilities. *AIDS Patient Care STDS*. 2011 Jun;25(6):359-64.
118. Babudieri S, Aceti A, D'Offizi GP, Carbonara S, Starnini G. Directly observed therapy to treat HIV infection in prisoners. *JAMA*. 2000 Jul 12;284(2):179-80.
119. Garland WH, Wohl AR, Valencia R, Witt MD, Squires K, Kovacs A, Larsen R, Potterat N, Anthony MN, Hader S, Weidle PJ. The acceptability of a directly-administered antiretroviral therapy (DAART) intervention among patients in public HIV clinics in Los Angeles, California. *AIDS Care*. 2007 Feb;19(2):159-67.
120. Ford N, Nachega JB, Engel ME, Mills EJ. Directly observed antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet*. 2009 Dec 19;374(9707):2064-71.
121. Hart JE, Jeon CY, Ivers LC, Behforouz HL, Caldas A, Drobac PC, Shin SS. Effect of directly observed therapy for highly active antiretroviral therapy on virologic, immunologic, and adherence outcomes: a meta-analysis and systematic review. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Jun;54(2):167-79.
122. Maru DS, Bruce RD, Walton M, Springer SA, Altice FL. Persistence of virological benefits following directly administered antiretroviral therapy among drug users: results from a randomized controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 ;50:176-181.

123. Zukoski AP, Thorburn S. Experiences of stigma and discrimination among adults living with HIV in a low HIV-prevalence context: a qualitative analysis. *AIDS Patient Care STDS*. 2009 Apr;23(4):267-76.
124. Vanderplasschen W, Wolf J, Rapp RC, Broekaert E. Effectiveness of different models of case management for substance-abusing populations. *J PsychoactiveDrugs*. 2007 Mar;39(1):81-95.
125. Hesse M, Vanderplasschen W, Rapp RC, Broekaert E, Fridell M. Case management for persons with substance use disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD006265.
126. Kushel MB, Colfax G, Ragland K, Heineman A, Palacio H, Bangsberg DR. Case management is associated with improved antiretroviral adherence and CD4+ cell counts in homeless and marginally housed individuals with HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2006 Jul 15;43(2):234-42.
127. Shaboltas AV, Skochilov RV, Brown LB, Elharrar VN, Kozlov AP, Hoffman IF. The feasibility of an intensive case management program for injection drug users on antiretroviral therapy in St. Petersburg, Russia. *Harm Reduct J*. 2013 Sep 5;10:15.
128. Malta M, Carneiro-da-Cunha C, Kerrigan D, Strathdee SA, Monteiro M, Bastos FI. Case management of human immunodeficiency virus-infected injection drug users: a case study in Rio de Janeiro, Brazil. *Clin Infect Dis*. 2003;37(Suppl 5):386–391.
129. Shelton RC, Golin CE, Smith SR, Eng E, Kaplan A. Role of the HIV/AIDS case manager: analysis of a case management adherence training and coordination program in North Carolina. *AIDS Patient Care STDS*. 2006 Mar;20(3):193-204.
130. Gardner LI, Metsch LR, Anderson-Mahoney P, Loughlin AM, del Rio C, Strathdee S, Sansom SL, Siegal HA, Greenberg AE, Holmberg SD. Antiretroviral Treatment and Access Study Study Group. Efficacy of a brief case management intervention to link recently diagnosed HIV-infected persons to care. *AIDS*. 2005;19(4):423–31.

131. Schneider J, Kaplan SH, Greenfield S, Li W, Wilson IB. Better physician-patient relationships are associated with higher reported adherence to antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *J Gen Intern Med.* 2004 Nov;19(11):1096-103.
132. Delgado J, Heath KV, Yip B, Marion S, Alfonso V, Montaner JS, O'Shaughnessy MV, Hogg RS. Highly active antiretroviral therapy: physician experience and enhanced adherence to prescription refill. *Antivir Ther.* 2003 Oct;8(5):471-8.
133. Sangsari S, Milloy MJ, Ibrahim A, Kerr T, Zhang R, Montaner J, Wood E. Physician experience and rates of plasma HIV-1 RNA suppression among illicit drug users: an observational study. *BMC Infect Dis.* 2012 Jan 25;12:22.
134. Javanbakht M, Prosser P, Grimes T, Weinstein M, Farthing C. Efficacy of an individualized adherence support program with contingent reinforcement among nonadherent HIV-positive patients: results from a randomized trial. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic).* 2006 Dec;5(4):143-50.
135. Sorensen JL, Haug NA, Delucchi KL, Gruber V, Kletter E, Batki SL, Tulsy JP, Barnett P, Hall S. Voucher reinforcement improves medication adherence in HIV-positive methadone patients: a randomized trial. *Drug Alcohol Depend.* 2007 Apr 17;88(1):54-63.
136. Jackson H. Motivational interviewing and HIV drug adherence. *Nurs Times.* 2013 Oct 16-22;109(41):21-3.
137. Mathes T, Pieper D, Antoine SL, Eikermann M. Adherence-enhancing interventions for highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients - a systematic review. *HIV Med.* 2013 Nov;14(10):583-95.
138. Rosen MI, Dieckhaus K, McMahon TJ, Valdes B, Petry NM, Cramer J, Rounsaville B. Improved adherence with contingency management. *AIDS Patient Care STDS.* 2007 Jan;21(1):30-40.

139. Sorensen JL, Haug NA, Delucchi KL, Gruber V, Kletter E, Batki SL, Tulsy JP, Barnett P, Hall S. Voucher reinforcement improves medication adherence in HIV-positive methadone patients: a randomized trial. *Drug Alcohol Depend.* 2007 Apr 17;88(1):54-63.
140. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2015). Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guiasclinicas-2015-tar.pdf>
141. WHO, UNODC, UNAIDS Technical guide for countries to set targets for universal access to HIV prevention, treatment and care for injecting drug users, 2012 Revision. World Health Organization, 2012. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77969/1/9789241504379_eng.pdf
142. Astuti N, Maggiolo F. Single-Tablet Regimens in HIV Therapy. *Infect Dis Ther.* 2014 Jun;3(1):1-17.
143. Bangsberg DR, Ragland K, Monk A, Deeks SG. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV+ homeless and marginally housed people. *AIDS.* 2010 Nov 27;24(18):2835-40.
144. Tejerina F, Bernaldo de Quirós JC. Protease inhibitors as preferred initial regimen for antiretroviral-naive HIV patients. *AIDS Rev.* 2011 Oct-Dec;13(4):227-33.
145. Knobel H, Escobar I, Polo R, Ortega L, Martín-Conde MT, Casado JL, Codina C, Fernández J, Galindo MJ, Ibarra O, Llinas M, Miralles C, Riera M, Fumaz CR, Segador A, Segura F, Chamorro L. [Recommendations from GESIDA/SEFH/PNS to improve adherence to antiviral treatment (2004)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005 Apr;23(4):221-31.
146. Gardner EM, Burman WJ, Steiner JF, Anderson PL, Bangsberg DR. Antiretroviral medication adherence and the development of class-specific antiretroviral resistance. *AIDS.* 2009 Jun 1;23(9):1035-46.

147. Parienti JJ, Das-Douglas M, Massari V, Guzman D, Deeks SG, Verdon R, Bangsberg DR. Not all missed doses are the same: sustained NNRTI treatment interruptions predict HIV rebound at low-to-moderate adherence levels. *PLoS One*. 2008 Jul 30;3(7):e2783.
148. Domingo E, Menéndez-Arias L, Quiñones-Mateu ME, Holguín A, Gutiérrez-Rivas M, Martínez MA, Quer J, Novella IS, Holland JJ. Viral quasispecies and the problem of vaccine-escape and drug-resistant mutants. *Prog Drug Res*. 1997;48:99-128.
149. Nolan D, Reiss P, Mallal S. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection: a review of selected topics. *Expert Opin Drug Saf*. 2005 Mar;4(2):201-18.
150. Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M, Renaud-Théry F, Shaffer N, Hargreaves S, Mills EJ, Ford N. Adverse events associated with nevirapine and efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2013 Jun 1;27(9):1403-12.
151. Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, Voronin E, van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, Fourie J, De Meyer S, De Pauw M, Lefebvre E, Vangeneugden T, Spinoso-Guzman S. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS*. 2008 Jul 31;22(12):1389-97.
152. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, Jägel-Guedes E, Rugina S, Kozyrev O, Cid JF, Hay P, Nolan D, Hughes S, Hughes A, Ryan S, Fitch N, Thorborn D, Benbow A; PREDICT-1 Study Team. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008 Feb 7;358(6):568-79.
153. Kowalska JD, Reekie J, Mocroft A, Reiss P, Ledergerber B, Gatell J, d'Arminio Monforte A, Phillips A, Lundgren JD, Kirk O; EuroSIDA study group. Long-term exposure to combination antiretroviral therapy and risk of death from specific causes: no evidence for any previously unidentified increased risk due to antiretroviral therapy. *AIDS*. 2012 Jan 28;26(3):315-23.

154. Guaraldi G, Prakash M, Moecklinghoff C, Stellbrink HJ. Morbidity in older HIV-infected patients: impact of long-term antiretroviral use. *AIDS Rev.* 2014 Apr-Jun;16(2):75-89.
155. Rockstroh JK. Optimal therapy of HIV/HCV co-infected patients with direct acting antivirals. *Liver Int.* 2015 Jan;35 Suppl 1:51-5.
156. Universidad de Barcelona; Hospital Clínico de Barcelona. Interacciones VIH. Barcelona: Tuset M, Miró JM, Molas G, Codina C, Gatell JM. Disponible en: <http://www.interaccionesvih.com>
157. Gruber VA, McCance-Katz EF. Methadone, buprenorphine, and street drug interactions with antiretroviral medications. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2010 Aug;7(3):152-60.
158. Bruce RD, Moody DE, Altice FL, Gourevitch MN, Friedland GH. A review of pharmacological interactions between HIV or hepatitis C virus medications and opioid agonist therapy: implications and management for clinical practice. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2013 May;6(3):249-69.
159. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Department on Health and Human Services. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-treatment-guidelines/0>
160. Blasco AJ, Llibre JM, Arribas JR, Boix V, Clotet B, Domingo P, González-García J, Knobel H, López JC, Lozano F, Miró JM, Podzamczar D, Santamaría JM, Tuset M, Zamora L, Lázaro P, Gatell JM; en representación de GESIDA. [Analysis of costs and cost-effectiveness of preferred GESIDA/National AIDS Plan regimens for initial antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus infected adult patients in 2013]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013 Nov;31(9):568-78.