



UNIVERSITAT_{DE}
BARCELONA

El VIH desde una perspectiva de Salud Global

César Velasco Muñoz



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial – SenseObraDerivada 3.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial – SinObraDerivada 3.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0. Spain License.**



UNIVERSITAT_{DE}
BARCELONA

Tesis doctoral

El VIH desde una perspectiva de Salud Global

Autor: César Velasco Muñoz

Servicio Medicina Preventiva Hospital Clínic, Barcelona, España.

ISGlobal, Barcelona Ctr. Int. Health Res. (CRESIB), Hospital Clínic, Barcelona, España

Directores: Dr. Antoni Trilla García, Dr. Noé Garin Escrivà

Barcelona, 2016

Títol de la tesi:

El VIH desde una perspectiva de Salud Global - HIV, a Global Health view.

Tesi presentada per:

César Velasco Muñoz

Per obtenir el títol de doctor per la Universitat de Barcelona

Dirigida per:

Antoni Trilla García, Noé Garin Escrivà

Programa de Doctorat: Medicina

Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona

Any 2016



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

"La salud es un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades".

Preámbulo de la Constitución de la Organización Mundial de la Salud.

-

"Health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity".

Preamble to the Constitution of the World Health Organization.

Roger: ***"Find the one song before the virus takes hold, glory, like a sunset. One song to redeem this empty life! Time flies, and then no need to endure anymore! Time dies"***

Rent, the musical. Jonathan Larson.

Contenido de la tesis

En el capítulo 1, se hace una introducción del VIH/SIDA como un reto de Salud Global. Incluye una actualización exhaustiva de los conocimientos actuales sobre la epidemiología, el diagnóstico, el tratamiento y el abordaje del VIH/SIDA desde la Salud Pública. El Capítulo 2 presenta la hipótesis y objetivos de la tesis. El capítulo 3 se divide en siete secciones que presentan los 5 artículos científicos indexados y las 6 publicaciones con ISBN que constituyen los métodos y resultados de esta tesis.

El estudio 1 analiza el coste de la terapia antirretroviral en relación a la población de pacientes de elevada complejidad clínica. Presenta a su vez un índice que predice el consumo elevado en terapia antirretroviral según factores clínicos y sociodemográficos. El estudio 2 aporta evidencias sobre la evolución de la infección por VIH de curso rápidamente progresivo en un paciente en seguimiento en un estudio de cohortes para la identificación de nuevas dianas diagnósticas. El estudio 3 ahonda en el estudio de las interacciones del tratamiento antirretroviral y drogas de uso recreacional. Analiza la epidemiología del consumo de drogas en Europa y evalúa la especificidad con la que las guías de tratamiento del VIH abordan los problemas relacionados con el uso de drogas de uso recreacional en personas que viven con VIH. El estudio 4 propone un sistema de recopilación de datos para capturar información sobre los factores asociados con un mayor riesgo de enfermedades infecciosas incluyendo el VIH en la población inmigrante en la Unión Europea y el Área Económica Europea. Los informes 1, 2, 3, 4, 5 y 6 analizan la epidemia analizando la implementación de la Declaración de Dublín. Estos seis subapartados presentan evidencias sobre el estado actual de la continuidad de cuidados en los países Europeos así como un análisis exhaustivo de los grupos vulnerables: migrantes, trabajadores del sexo, hombres que tienen sexo con hombres, personas institucionalizadas en prisiones y personas consumidoras de drogas por vía parenteral. Los seis informes completos están disponibles en el material digital de la tesis. Por último, el estudio 5 establece la necesidad de armonizar las necesidades formativas a nivel internacional y apoyar el control de la infección a través de la formación en Europa.

La tesis concluye con una discusión general y un apartado de conclusiones (capítulos 4 y 5). En el anexo I, se incluyen Publicaciones científicas y comunicaciones a congresos no incluidas en esta tesis relacionadas con VIH y Salud Global. El Anexo II presenta el Certificado de aprobación de esta tesis emitido por el Comité Ético de Investigación Científica del Hospital Clínic de Barcelona.

Fuentes de financiación

El trabajo de investigación de esta tesis no ha recibido financiación específica. Los distintos estudios publicados han recibido de manera independiente financiación de las organizaciones que los lideran. Dicha financiación esta especificada en cada uno de los artículos y en ningún caso ha supuesto ninguna interferencia en el diseño de los estudios, el análisis de los datos, la presentación de los resultados o en la decisión de publicación de los artículos.

Aspectos éticos

Habiéndose obtenido el aprobado de los Comités de ética correspondientes antes de la realización de los respectivos estudios incluidos en esta tesis, se solicitó la aprobación por el Comité Ético de Investigación Científica del Hospital Clínic de Barcelona del proyecto conjunto de tesis obteniéndose la aprobación con fecha 18 de Julio de 2016 (ver Anexo II).

La participación de los investigadores ha sido voluntaria y libre. Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés relacionado con el contenido de los estudios incluidos en esta memoria de tesis doctoral. Los autores declaran a su vez haber asistido a conferencias y/o cursos financiados por la industria farmacéutica. Dicha financiación de la industria es independiente de los datos presentados y no ha influenciado el diseño de los estudios, la recolección de datos, la interpretación ni la presentación de los resultados incluidos en esta tesis.

Agradecimientos

Me gustaría agradecer a los Directores de esta tesis, Antoni Trilla García y Noé Garin Escrivà por la atención dedicada, los consejos y el apoyo incondicional.

Al mismo tiempo quiero dirigir mi más sincero agradecimiento a todas las personas que me han acompañado desde el inicio de mi carrera profesional, han ido incorporándose al día a día y llenando de color el mundo de la investigación científica. Gracias al equipo de Medicina Preventiva del Hospital Clínic y en especial a los Uaspitos, por todo lo que hemos compartido. Gracias al equipo del Hospital Clínico de Zaragoza, por haber sido una familia durante todo este tiempo. Gracias a Blanca Obón e Isabel Gutiérrez por ser luz en el camino. Gracias al equipo del ECDC por seguir al pie del cañón y a EATG por abrirme al mundo del activismo social y el VIH. Gracias a Isósceles, por luchar por los derechos LGBT desde la evidencia científica. Gracias a la Asociación Española de Vacunología por apostar por las nuevas ideas y a ISGlobal por contar conmigo. Gracias a Rocío Zurriaga por ser mi Medica Preventivista de referencia y por Sisamat. Gracias a Noelia e Iris por estar ahí desde que empezó la aventura. También gracias a los compañeros de la UAM por unos años de carrera inolvidables. Gracias a la “familia” Vasca y Segoviana que apareció en Estocolmo. Gracias a Belén por todo el apoyo y por estar siempre ahí. Gracias a las sesguitas, Cristina Casajuana, Marina Bosque Prous y Andrea Ramírez, por hacer este viaje estadísticamente significativo. Gracias a la familia Vázquez Palma por el apoyo y por ser mi hogar en Barcelona.

Gracias a mis padres y hermanos, por darme la oportunidad y el apoyo indispensable para crecer personal y académicamente y por creer en mí.

Y sobre todo, gracias Pau.

Por último, no me gustaría acabar los agradecimientos sin mencionar a todas aquellas personas que han perdido la vida luchando contra el SIDA. A todas las personas que han vivido calladas durante mucho tiempo, que han sufrido las embestidas del VIH, la soledad y la intolerancia de la sociedad. Son muchos los años de lucha, estigma y desigualdades sociales. Mis esperanzas están puestas en un mundo donde la igualdad, el respeto y el empoderamiento de los más vulnerables nos empapen como la lluvia, hasta calarnos por dentro.

Tabla de contenido

Portada.....	3
Abstract. English.....	15
Resumen. Español	19
Resum. Català.....	23
Capítulo 1. Introducción.....	27
1.1 La infección por VIH	30
1.2 Prevención del VIH	32
1.3 Epidemiología de la infección por VIH	33
1.4 Diagnóstico del VIH	36
1.5 Continuidad de la atención al VIH.....	37
1.6 Aspectos sociales del VIH	40
1.7 Terapia antirretroviral.....	42
1.8 Inversiones y coste de los antirretrovirales	44
1.9 Formación en VIH/SIDA.....	45
1.10 Respuesta sanitaria internacional.....	46
Capítulo 2. Hipótesis y objetivos	49
Capítulo 3. Métodos y resultados	55
- Artículo 1. Prediction of higher cost of antiretroviral therapy (ART) according to clinical complexity. A validated clinical index.	57
- Artículo 2. Rapid HIV progression during acute HIV-1 subtype C infection in a Mozambican patient with atypical seroconversion.....	69
- Artículo 3. Recreational drug use among individuals living with HIV in Europe: review of the prevalence, comparison with the general population and HIV guidelines recommendations.	75
- Artículo 4. Towards a European Framework to Monitor Infectious Diseases among Migrant Populations: Design and Applicability.....	87
- Informe 1. Thematic report: HIV continuum of care. Monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2014 progress report.	111
- Informe 2. Thematic report: Migrants. Monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2014 progress report.	117
- Informe 3. Thematic report: Men who have sex with men. Monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2014 progress report.	121

- Informe 4. Thematic report: People who inject drugs. Monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2014 progress report.	125
- Informe 5. Thematic report: Prisoners. Monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2014 progress report.	129
- Informe 6. Thematic report: Sex workers. Monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2014 progress report.	133
- Artículo 5. Harmonizing and supporting infection control training in Europe.....	137
Capítulo 4. Discusión	145
4.1. Costes de la terapia antirretroviral y sostenibilidad del sistema sanitario.....	147
4.2. Nuevos retos diagnósticos y clínicos.....	149
4.3. Grupos vulnerables	151
4.4. Drogas de uso recreacional	152
4.5. Vigilancia epidemiológica.....	155
4.6. Seguimiento de la Declaración de Dublín	157
4.6.1. Continuidad de cuidados de VIH, seguimiento de la Declaración de Dublín.....	157
4.6.2. Grupos vulnerables, seguimiento de la Declaración de Dublín.....	159
4.7. Formación e innovación	161
4.8. Limitaciones	164
4.9. Implicaciones y recomendaciones	168
Capítulo 5. Conclusiones	171
Bibliografía	177
Anexos.....	187
Anexo I. Publicaciones y comunicaciones a congresos no incluidas en esta tesis.....	189
Anexo II. Certificado de aprobación CEIC Hospital Clínic de Barcelona.	191
Anexo digital.....	193

Abstract

English

HIV, a Global Health view

HIV is a Global Health challenge affecting population health. The socioeconomic consequences of the epidemic present a challenge for the continuum of care of people living with HIV. At the end of 2014 there were 36.9 million people living with HIV worldwide, two million people were newly infected on the same year. Addressing HIV epidemic from a Global Health perspective requires collaborative trans-national research and action for promoting health for all.

Our hypothesis is that a multiple approach from epidemiology and public health could describe the overall picture of HIV/AIDS epidemic state of play. Such an approach should include a vulnerable population perspective, a health systems sustainability analysis, and an overview of national and international epidemiology.

Thus, the main objective of this thesis is to describe the different perspectives and visions of HIV using a global health framework. The specific objectives are developed in each of the scientific publications included in this thesis. Those studies are structured within the framework of the Global Health sector strategy on HIV/AIDS, 2011-2015.

Each study targets a specific objective to generate evidence in the different fields established by the WHO strategy: universal health coverage; continuum of care; and the public health approach. The methodology selected to perform those studies was broad, including: predictive models, clinical research studies, observational studies, implementation evaluation surveys, training needs assessments regarding infection prevention and control and systematic reviews of the literature.

The results presented include a first study that analyzes the cost of antiretroviral therapy and its association with the clinical complexity of patients under treatment. This study established a score based on clinical and sociodemographic factors that predict high cost of antiretroviral therapy. Thanks to this score the funding process of antiretroviral drugs can be improved. A second study provides data on the evolution of rapid HIV infection in a patient during a cohort study to identify new diagnostic targets. A third study analyzes the interactions between antiretroviral treatment and recreational drugs. This study approaches the epidemiology of drug consumption in Europe and evaluates how HIV treatment guidelines address the use recreational drugs in people living with HIV. The fourth study included in this thesis establishes a conceptual framework for epidemiological surveillance of risk factors for infectious diseases in migrant populations. This framework was validated with the available scientific evidence and may improve data collection of risk factors associated with infectious diseases including HIV in migrants arriving to the European Union and the European Economic Area. Subsequently, we present a series of six European reports monitoring Dublin Declaration. Those reports enclose data on the continuum of care in Europe as well as a thorough assessment of vulnerable groups: migrants, sex workers, men who have sex with men, prisoners and people who inject drugs. The last study establishes the need to harmonize prevention and control of infectious diseases in Europe by competencies definition and training innovation.

The outputs provided support the implementation of the Global Health sector strategy on HIV/AIDS for 2016-2021 and answer the World Health Organization call for action to the scientific community.

Resumen

Español

El VIH desde una perspectiva de Salud Global

El VIH es un reto de salud global que impacta en salud de las poblaciones y cuyas consecuencias socioeconómicas presentan un desafío para la continuidad de cuidados de las personas que viven con VIH. A finales de 2014 había 36,9 millones de personas infectadas por el VIH en todo el mundo, dos millones de las cuales se habían infectado ese mismo año. El abordaje de la epidemia de VIH desde la Salud Global implica la investigación transnacional cooperativa y la acción para la promoción de la salud para todos.

La hipótesis establecida en esta tesis es que a través de la epidemiología y salud pública se puede describir la imagen global de la epidemia de VIH/SIDA actual, mediante el estudio de este problema sociosanitario desde múltiples enfoques, incluyendo la perspectiva de la población vulnerable, la sostenibilidad de los sistemas sanitarios y la epidemiología local, nacional e internacional.

El objetivo principal es describir las distintas perspectivas y visiones de estudio del VIH en el marco de la salud global. Los objetivos específicos se desarrollan en cada una de las publicaciones científicas que comprenden esta tesis y se estructuran en el marco de la Estrategia Mundial del Sector de la Salud contra el VIH/SIDA para 2016-2021.

La metodología de cada uno de los estudios está dirigida a un objetivo específico orientado a generar evidencias en los campos organizativos que establece la estrategia de la OMS: cobertura sanitaria universal; continuidad de los servicios de salud; y el enfoque de salud pública. El abordaje del VIH realizado desde el campo de la salud global incluye modelos predictivos, estudios de investigación clínica, estudios observacionales, encuestas de implementación de programas, evaluaciones de las necesidades formativas en prevención y control de la infección y análisis de la evidencia científica disponible mediante revisiones sistemáticas.

Los resultados presentados constan de un primer estudio de análisis del coste de la terapia antirretroviral y su asociación con la complejidad clínica de los pacientes en tratamiento. El estudio presenta un índice que predice el consumo elevado en terapia antirretroviral según factores clínicos. Este índice aporta una herramienta de mejora en el proceso de financiación de los fármacos antirretrovirales. Un segundo estudio aporta datos sobre la evolución de la infección por VIH de curso rápidamente progresivo en un paciente en seguimiento en un estudio de cohortes para la identificación de nuevas dianas diagnósticas. Un tercer estudio analiza las interacciones del tratamiento antirretroviral y drogas de uso recreacional desde el punto de vista de la epidemiología de consumo de drogas en Europa y la evaluación de la especificidad con la que las guías de tratamiento del VIH abordan los problemas relacionados con el uso de drogas recreativas en personas que viven con VIH. El cuarto estudio incluido en la tesis propone un marco conceptual de vigilancia epidemiológica de factores de riesgo de enfermedades infecciosas en poblaciones migrantes. Este sistema validado con la evidencia científica disponible, plantea

una mejora en la recogida de información sobre los factores asociados con un mayor riesgo de enfermedades infecciosas incluyendo el VIH en la población inmigrante en la Unión Europea y el Área Económica Europea. A, una serie de seis informes europeos analizan la epidemia de VIH desde el seguimiento de la Declaración de Dublín. Estos informes presentan evidencias sobre el estado actual de la continuidad de cuidados en los países europeos así como un análisis exhaustivo de los grupos vulnerables: migrantes, trabajadores del sexo, hombres que tienen sexo con hombres, personas institucionalizadas en prisiones y personas usuarias de drogas por vía parenteral. Un último estudio establece la necesidad de armonizar las necesidades formativas en prevención y control de las infecciones en Europa mediante una estrategia de definición de competencias y de innovación docente.

Las evidencias aportadas apoyan la implementación de la Estrategia Mundial del Sector de la Salud contra el VIH/SIDA para 2016-2021 y se suman a la respuesta de la comunidad científica a la llamada a la acción que realiza la Organización Mundial de la Salud a través de dicha estrategia.

Resum

Català

El VIH des d'una perspectiva de Salut Global

El VIH és un repte de salut global que impacta a la salut de les poblacions i les conseqüències socioeconòmiques del qual presenten un desafiament per a la continuïtat de la prestació d'assistència a les persones que viuen amb VIH. A finals de 2014 hi havia 36,9 milions de persones infectades pel VIH a tot el món, dos milions de les quals s'havien infectat aquest mateix any. L'abordatge de l'epidèmia de VIH des de la Salut Global implica la investigació transnacional cooperativa i l'acció per a la promoció de la salut per a tothom.

La hipòtesi establerta és que a través de l'epidemiologia i salut pública es pot descriure la imatge global de l'epidèmia de VIH/SIDA actual, mitjançant l'estudi d'aquest problema Sociosanitari des de múltiples enfocaments; incloent la perspectiva de població vulnerable, sostenibilitat dels sistemes sanitaris i l'epidemiologia local, nacional i internacional.

L'objectiu principal d'aquesta tesi és descriure les diferents perspectives i visions d'estudi del VIH en la salut global. Els objectius específics que es desenvolupen en cadascuna de les publicacions científiques que comprenen aquesta tesi s'estructuren en el marc de l'Estratègia Mundial del Sector de la Salut contra el VIH/SIDA per 2016-2021.

La metodologia de cada un dels estudis està dirigida a un objectiu específic orientat a generar evidències en els camps organitzatius que estableix l'estratègia de l'OMS: cobertura sanitària universal; la continuïtat dels serveis de salut, i l'enfocament de salut pública. L'abordatge del VIH des del camp de la salut global realitzat inclou models predictius, estudis d'investigació clínica, estudis observacionals, enquestes d'implementació de programes, avaluacions de les necessitats formatives i anàlisi de l'evidència científica disponible mitjançant revisions sistemàtiques.

Els resultats presentats consten d'un primer estudi d'anàlisi del cost de la teràpia antiretroviral en relació a la població de pacients d'elevada complexitat clínica. L'estudi presenta un índex que prediu el consum elevat en teràpia antiretroviral segons factors clínics i sociodemogràfics. L'índex aporta una eina de millora en el procés de finançament dels fàrmacs antiretrovirals. Un segon estudi aporta dades sobre l'evolució de la infecció per VIH de curs ràpidament progressiu en un pacient en seguiment en un estudi de cohorts per a la identificació de noves dianes diagnòstiques. Un tercer estudi analitza les interaccions del tractament antiretroviral i drogues d'ús recreacional des del punt de vista de l'epidemiologia de consum de drogues a Europa i l'avaluació de l'especificitat amb què les guies de tractament del VIH aborden els problemes relacionats amb l'ús de drogues d'ús recreacional en persones que viuen amb VIH. El quart estudi inclòs en la tesi proposa un marc conceptual de vigilància epidemiològica de factors de risc de malalties infeccioses en poblacions migrants. Aquest sistema validat amb l'evidència científica disponible, planteja una millora en la recollida d'informació sobre els factors associats amb un major risc de malalties infeccioses incloent el VIH en la població immigrant a la Unió Europea i l'Àrea Econòmica Europea. Posteriorment una sèrie de sis informes europeus analitzen l'epidèmia de VIH des del seguiment de la Declaració de Dublín. Aquests informes presenten evidències sobre l'estat actual de la continuïtat de cures en els països Europeus així com un anàlisi exhaustiu dels grups

vulnerables: migrants, treballadors del sexe, homes que tenen sexe amb homes, persones institucionalitzades en presons i persones consumidores de drogues per via parenteral. Un últim estudi estableix la necessitat d'harmonitzar les necessitats formatives en prevenció i control de les infeccions a Europa mitjançant una estratègia de definició de competències i d'innovació docent.

Les evidències aportades donen suport a la implementació de l'Estratègia Mundial del Sector de la Salut contra el VIH / SIDA per 2016-2021 i se sumen a la resposta de la comunitat científica a la crida a l'acció que realitza l'Organització Mundial de la Salut a través d'aquesta estratègia.

Capítulo 1

Introducción / Introduction

Introducción

La Salud Global busca entender y dar respuesta a los problemas de salud mediante el estudio de su distribución, impacto y manejo a nivel internacional considerando diversos sectores implicados, no sólo el sector de la salud.^{1,2} La globalización plantea cuestiones como los flujos económicos, la industrialización, las condiciones ambientales, las enfermedades emergentes y reemergentes, la innovación sanitaria, los problemas de equidad en el acceso al sistema sanitario, la distribución del hambre y los diferentes hábitos de vida. En el contexto de interconectividad de las poblaciones y las variables mencionadas, la necesidad de un enfoque global hace indispensable formar en esta disciplina a los profesionales de la salud. Sin embargo, los problemas de salud globales no son abordados suficientemente por los programas de capacitación actuales en países referentes en investigación y educación.³ Es necesario llevar a cabo un cambio de paradigma que comprenda la investigación transnacional cooperativa y la acción para la promoción de la salud para todos.²

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sigue siendo un problema de salud global, habiéndose cobrado más de 34 millones de vidas desde su descubrimiento en el año 1980 hasta el año 2016. En 2014, 1,2 millones de personas fallecieron a causa del VIH en todo el mundo. A finales de 2014 había 36,9 millones de personas infectadas por el VIH en todo el mundo, de los cuales 2 millones de personas se habían infectado ese mismo año.⁴

La terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), introducida a mediados de la década de 1990 y ampliamente utilizada en los países industrializados, ha tenido un profundo impacto en el curso de la infección por el VIH. La mejora de la calidad de vida asociada a las mejoras en el tratamiento junto con la posibilidad de evitar las enfermedades definitorias del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ha derivado en la cronicación de la infección.⁵ Sin embargo, la ocurrencia de efectos adversos de la medicación, la aparición de cepas resistentes o la sostenibilidad y el acceso a los fármacos son algunos de los desafíos todavía pendientes a nivel de salud pública. A pesar de los recientes avances en el tratamiento y atención médica disponibles, el VIH continúa propagándose, aunque de forma irregular, en el mundo y afectando determinados grupos de población de forma especial. Las desigualdades estructurales dificultan el control de la epidemia en todas las sociedades, concentrándose la infección por el VIH en sus sectores más vulnerables. De este modo se debe considerar el desarrollo social y económico para dar respuesta a la epidemia mundial de VIH/SIDA.⁶

El control de la infección por VIH a nivel internacional supone un reto crucial en el ámbito de la salud global que necesita incorporar visiones diversas mediante una concepción multidisciplinar. El objetivo es obtener una imagen completa y realista que ayude en la toma de decisiones y en la definición de nuevas estrategias de salud. El gran número de casos unido al problema social y el elevado coste de su tratamiento hacen necesario generar conocimientos y evidencias científicas para esta toma de decisiones en salud pública.⁷ Las políticas sanitarias deben basarse en el

conocimiento científico e incluir comunicación científica eficaz, uso de herramientas analíticas, vigilancia epidemiológica y monitorización de aspectos socioeconómicos.⁷

1.1 La infección por VIH

El virus del VIH es un lentivirus formado por ARN de cadena sencilla, englobado dentro de la familia *Retroviridae*. Una vez en el organismo, en el interior de determinadas células, los virus de esta familia se replican mediante un paso intermedio de ADN de cadena doble mediado por el enzima transcriptasa inversa. Este enzima es de vital importancia ya que, al no poder corregir errores, conduce a una gran cantidad de mutaciones, que a su vez puede dar lugar a la aparición de resistencias. Además del paso mediado por la transcriptasa inversa, el ciclo vital del VIH incluye la integración del ADN viral en el genoma celular, siendo los linfocitos CD4+ las células más afectadas. En sus primeras etapas la infección cursa de forma asintomática, aunque pueden aparecer síntomas inespecíficos como faringitis, náuseas, fiebre, etc., como síndrome agudo en algunas personas. La infección crónica acaba produciendo una profunda inmunosupresión en el hospedador, debido tanto a la destrucción de linfocitos CD4 como a otros mecanismos de interferencia con el sistema inmunitario.⁸ A medida que cae el recuento de células CD4 la persona infectada se va volviendo gradualmente inmunodeficiente, lo que entraña una mayor sensibilidad a infecciones u otras manifestaciones clínicas graves.⁴ La fase avanzada de inmunosupresión y sus complicaciones graves asociadas se conoce como síndrome de inmunodeficiencia adquirida, o SIDA, y puede tardar entre 2 y 15 años en manifestarse, dependiendo de la evolución clínica en cada individuo.⁴ Las manifestaciones clínicas de SIDA se caracterizan por niveles de células T CD4+ menores de 200 cél/μL y la presencia de alguna de las llamadas enfermedades definitorias de SIDA (tabla 1). Las enfermedades oportunistas se presentan en personas que viven con VIH como producto de dos factores: la inmunodepresión causada por el avance de la infección VIH, y la presencia de microbios y otros patógenos en el entorno. La mortalidad causada por la infección de VIH está asociada por la evolución clínica a SIDA y aumenta en los individuos que presentan más de una enfermedad oportunista.

La infección por el VIH se transmite por diversas vías: contacto sexual con una persona infectada, la vía vertical de madres infectadas por el VIH, el uso compartido de material para inyección (principalmente agujas y jeringas usadas en la inyección de drogas) con una persona infectada, o, con menor frecuencia, a través de transfusiones sanguíneas.⁴ Respecto a la vía vertical, esta se puede producir antes del parto, durante el mismo o durante el periodo de lactancia.

El Sistema de Información de Nuevos Diagnósticos de Infección por VIH registró datos del 100% del total de la población española en 2014. Según estos datos extraídos del conjunto correspondiente a las 17 Comunidades Autónomas (CCAA), Ceuta y Melilla, la vía más común de infección fue la transmisión entre hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH) (53,9%), seguida del contacto heterosexual (26%) y de la transmisión parenteral entre usuarios de drogas

por vía parenteral (3,4%); en conjunto, la transmisión sexual estuvo presente en el 79% de los casos.^{9,10}

En la última década la visión de la comunidad científica sobre los mecanismos inmunopatogénicos del VIH ha experimentado grandes cambios. Son muchos los descubrimientos sobre la fisiopatología de la infección: el papel del tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT), o sistema inmunitario asociado a mucosas, como diana preferente de la infección por el VIH, la activación crónica del sistema inmunitario como mecanismo de inmunosupresión y la importancia de los factores del hospedador en la generación de infecciones con distinto grado de virulencia son algunos de los más destacables. El VIH produce una fisiopatología muy compleja, lo que dificulta el control de la infección en las personas infectadas. Los avances diagnósticos y terapéuticos están sujetos de este modo a la identificación de nuevas dianas.¹¹ Conocer el comportamiento del virus es imprescindible para desarrollar nuevas estrategias preventivas o terapéuticas como vacunas, fármacos o kits diagnósticos.

Tabla 1. Enfermedades definatorias de SIDA

Infecciones oportunistas	– Neumonías bacterianas recurrentes (≥ 2 durante 12 meses) – Bacteriemia recurrente por <i>Salmonella</i> – Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar – Micobacteriosis diseminadas (micobacterias atípicas) – Candidiasis en esófago, bronquios, tráquea o pulmones – Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> – Histoplasmosis extrapulmonar – Coccidioidomicosis extrapulmonar – Criptococosis extrapulmonar – Isosporosis – Criptosporidiosis – Infecciones por virus del herpes simple: ulceración crónica, bronquitis, neumonía o esofagitis – Infecciones por el citomegalovirus (localizadas fuera del hígado, bazo, ganglios linfáticos) – Toxoplasmosis de órganos internos – Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)
Neoplasias	– Sarcoma de Kaposi – Linfomas (de Burkitt, cerebrales primarios, inmunoblásticos) – Carcinoma de cérvix uterino invasivo
Conjunto de síntomas	– Encefalopatía asociada al VIH – Síndrome de caquexia progresiva por VIH

1.2 Prevención del VIH

Existen diversos métodos para disminuir el riesgo de transmisión, que pueden ser utilizados de manera individual o combinada.

Preservativos masculinos o femeninos: El uso correcto y sistemático de preservativos masculinos o femeninos durante la penetración vaginal o anal puede proteger contra la propagación del VIH entre otras infecciones de transmisión sexual (ITS). Hay evidencias de que los preservativos masculinos de látex tienen un efecto protector del 85% o más frente a la transmisión del VIH y otras ITS.

Circuncisión masculina: La circuncisión voluntaria realizada por personal sanitario cualificado, reduce en aproximadamente un 60% el riesgo transmisión de VIH a hombres heterosexuales. Esta intervención preventiva se focaliza en regiones alta prevalencia del VIH.

Uso del tratamiento antirretroviral como método de prevención: Los regímenes TARGA reducen un 96% el riesgo transmisión de VIH entre una persona que vive con VIH y su pareja sexual no infectada.¹² Iniciar el tratamiento antirretroviral en todas las personas que viven con VIH puede reducir de forma significativa a la transmisión del virus.¹³

Profilaxis pre-exposición para personas VIH-negativas: La administración diaria de TAR a personas no infectadas reduce la transmisión del virus en diferentes poblaciones, como las parejas heterosexuales serodiscordantes, los hombres que tienen sexo con hombres, las mujeres transgénero, las parejas heterosexuales de alto riesgo o los usuarios de drogas inyectables.¹⁴

Profilaxis post-exposición al VIH: el TARGA administrado durante 28 días iniciado en el periodo de 72 horas tras una exposición de riesgo ha demostrado prevenir la infección. Las OMS recomienda la profilaxis tras la exposición laboral y no laboral en población adulta y pediátrica.¹⁴

Eliminación de la transmisión vertical: Es posible prevenir la transmisión del VIH de una madre seropositiva a su hijo durante el embarazo, el parto, el alumbramiento o la lactancia. En ausencia de intervenciones preventivas las tasas de transmisión maternoinfantil oscilan entre un 15% y un 45%. Para prevenir de modo efectivo la transmisión vertical se recomienda la administración de terapia antirretroviral a la madre y al niño durante el embarazo, el parto y el puerperio. En el año 2014, el 73% [68-79%] de las aproximadamente 1,5 [1,3-1,6] millones de mujeres embarazadas que vivían con VIH en todo el mundo recibieron terapia antirretroviral eficaz para prevenir la transmisión maternoinfantil.⁴

Programa de reducción de daños para usuarios de drogas por vía parenteral: La utilización de material estéril permite a los usuarios de drogas inyectadas una protección eficaz frente a la transmisión de VIH. Las actividades de reducción del daño mediante la distribución de agujas y jeringuillas estériles para cada inyección deben formar parte de programas integrales de prevención de la infección por el VIH que además deben incluir el tratamiento sustitutivo de opiáceos, el diagnóstico y tratamiento precoz del VIH, el asesoramiento a las personas que viven

con VIH; el acceso a preservativos; y el abordaje de otras enfermedades transmisibles asociadas al consumo de drogas por vía parenteral.

Vacuna frente al VIH: A lo largo de la historia reciente, las vacunas han sido el mejor método para proteger a la población de las enfermedades infecciosas. A lo largo de los últimos años se han desarrollado una gran variedad de actuaciones para prevenir la infección por el VIH, pero el desarrollo de una vacuna segura y eficaz frente al VIH sigue siendo clave para controlar de manera sostenida la pandemia del VIH/SIDA.¹⁵ Para alcanzar el desarrollo completo de un candidato de vacuna frente al VIH es necesario estudiar su viabilidad desde dos ángulos complementarios. Un primer enfoque empírico para potenciar el estudio de posibles candidatos a vacuna que ya han sido identificados y se encuentran en desarrollo. Esta fase conlleva el reto más inmediato de evaluar la eficacia y seguridad en ensayos clínicos en personas voluntarias. Un segundo enfoque más teórico que plantee el desarrollo de posibles moléculas candidatas a vacuna basándose en la comprensión de la compleja respuesta inmune a la infección por el VIH y la identificación de nuevas dianas inmunológicas. El objetivo final del desarrollo de una vacuna segura y eficaz es proteger a la población frente a la infección por el VIH a nivel mundial de un modo efectivo y sostenible. La protección de grupos específicos de población con una vacuna preventiva, podría tener un impacto importante en las tasas de transmisión del VIH a nivel poblacional. El control de la transmisión en grupos de alto riesgo ayudaría a controlar la epidemia actual, por lo que un posible enfoque inicial sería la inmunización de las poblaciones con una alta tasa de transmisión del VIH.¹⁶

1.3 Epidemiología de la infección por VIH

ONUSIDA (Agencia de Naciones Unidas para el VIH/SIDA, por sus siglas en inglés) estima que en 2015, unos 36,7 millones de personas vivían con el VIH. Ese mismo año, 2,1 millones de personas contrajeron la infección y 1,1 millones fallecieron a causa de enfermedades relacionadas con el SIDA. Desde el comienzo de la epidemia en los años ochenta, más de 78 millones de personas han contraído la infección por el VIH y más de 34 millones han fallecido a causa de enfermedades relacionadas con el SIDA.¹⁷

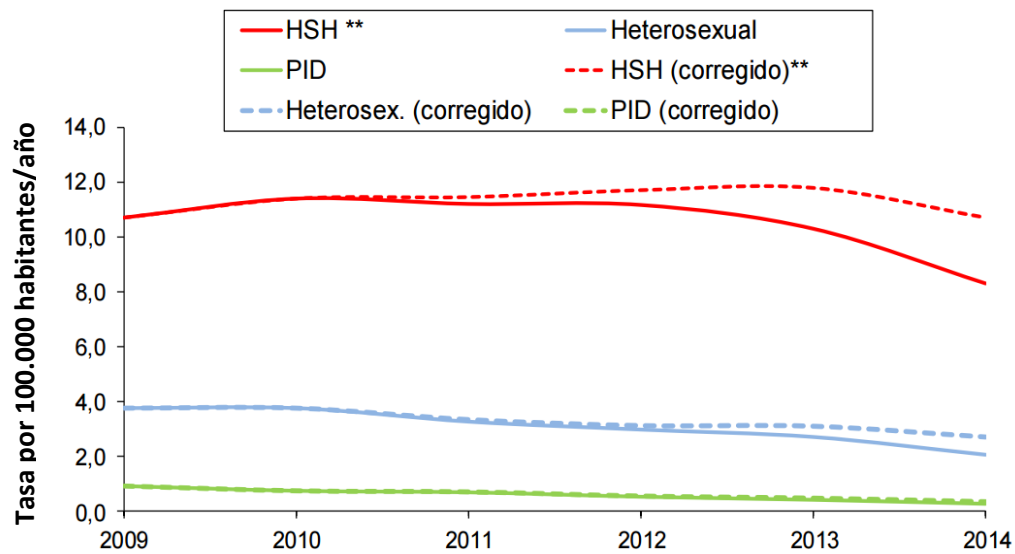
Con la creación del Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC, por sus siglas en inglés) se desarrolló una red de vigilancia epidemiológica y de control de las enfermedades transmisibles con el fin de recopilar datos más fiables y exhaustivos de los países de la UE. En Europa, la vigilancia del VIH se realiza a nivel de cada país y está coordinada por el ECDC en cooperación con la Oficina Regional para Europa de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y por UNUSIDA.¹⁸ A pesar de las medidas preventivas disponibles, los datos recopilados de transmisión del VIH en Europa siguen siendo elevados. En el año 2014, 142.197 personas fueron diagnosticadas de VIH en 50 de los 53 países de la Región Europea de la OMS.¹⁹ En estos 50 países, la tasa de nuevos diagnósticos de VIH fue del 16,4 por 100.000 habitantes año. En el año 2014, 16.037 personas fueron diagnosticadas de SIDA en 47 países de la Región Europea de la OMS, con una tasa de 2,3 nuevos casos por cada 100.000 habitantes ese año. Sin embargo en la

Unión Europea (UE) y el Espacio Económico Europeo (EEE) la tasa de nuevos diagnósticos por cada 100.000 habitantes año en 2014 fue de 0,8 por 100.000 en 2014. Aunque el número de casos de SIDA continúa su descenso constante en Occidente y la UE/EEE, se ha más que duplicado en el Este del continente europeo durante la última década.¹⁹

La tendencia ascendente de nuevos diagnósticos en algunas regiones y la prevalencia reportada por los sistemas de vigilancia internacionales subestiman el total de infectados por el VIH. España dispone de datos epidemiológicos de todas las regiones en contraste con otros países del entorno en los que solo se notifican datos parciales²⁰. En España, se estima que unas 150.000 personas vivían con el VIH en 2015.²¹ El Sistema de información de nuevos diagnósticos de VIH en España registraba 2.763 nuevos diagnósticos de VIH en el año 2012.²² Los datos de 2012 indicaban que el 35% de los nuevos diagnósticos de VIH se realizó en personas nacidas fuera de España, siendo las regiones de origen más frecuentes, Latinoamérica (18%), África subsahariana (6%) y Europa Occidental (4,5%). Dos años más tarde, en 2014 la tasa de incidencia de VIH registrada se mantenía en 9,34 casos por cada 100.000 habitantes, siendo superior a la incidencia media en la UE.²³ En cuanto a la incidencia de SIDA, España presentó la cuarta más alta de la UE en 2008 (29,1 casos por millón de habitantes).²⁴

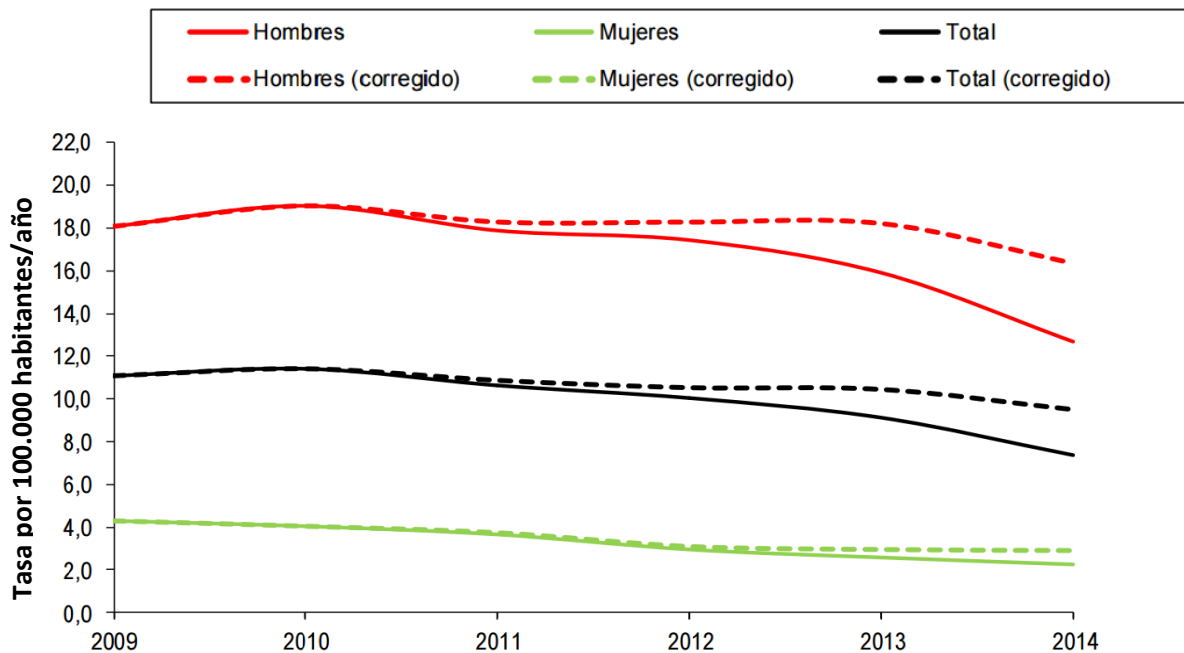
El Sistema de Información de Nuevos Diagnósticos de Infección por VIH registró datos de las 17 CCAA y las dos ciudades autónomas. Desglosando por sexo, del conjunto de los hombres que viven con VIH la transmisión entre HSH fue la mayoritaria (63,6%). Sin embargo, en el conjunto de mujeres que viven con VIH la vía de transmisión más frecuente fue la heterosexual (81,7%). Quince CCAA (Aragón, Asturias, Baleares, Canarias, Cantabria, Castilla La Mancha, Castilla-León, Cataluña, Extremadura, Galicia, La Rioja, Madrid, Murcia, Navarra y País Vasco) junto con Ceuta y Melilla han notificado sus casos de manera continuada desde el año 2009, por lo que se pueden analizar las tendencias de los nuevos diagnósticos de VIH. Se notificaron 19.640 nuevos casos de VIH en estas CCAA entre 2009 y 2014. El porcentaje de nuevos diagnósticos de VIH ascendió únicamente en el grupo de HSH, del 47,5% en 2009 al 55,2% en 2014 (Figura 1.a). Mientras que los datos de 2014 muestran una disminución en el número de nuevos casos de VIH en heterosexuales y en personas consumidoras de drogas por vía parenteral, a costa de un decremento en nuevos casos de VIH en mujeres y estabilización en hombres. Al analizar la tendencia según el sexo reportado se observa un descenso progresivo del porcentaje de nuevos casos en mujeres, desde el 19,7% en 2009 hasta un 15,6% en 2014 desde el 19,7% en 2009 al 15,6% en 2014 (Figura 1.b). Las tasas de nuevos diagnósticos en hombres fueron muy superiores a las de las mujeres en todo el periodo. Los resultados durante el periodo 2009-2014 muestran un claro incremento de las tasas de nuevos diagnósticos entre los entre los HSH de 25 a 29 años; para el resto de grupos de edad no se observaron incrementos significativos en ningún otro colectivo por grupos de edad. El 32% de los nuevos casos de VIH en 2014 se realizó en personas originarias de otros países; tras el origen español, el más frecuente fue el latinoamericano (15,1%). En el inicio de la epidemia de VIH en España y hasta la introducción de los antirretrovirales, la transmisión madre-hijo fue muy frecuente. Hoy en día la transmisión vertical es residual, aunque el objetivo actual es su eliminación total en los nacimientos.^{9,10}

Figura 1.a. Tasa de nuevos diagnósticos de VIH anuales según modo de transmisión en España*, años 2009-2014. Datos corregidos por retraso en la notificación. (Adaptada de la fuente original¹⁰)



*Aragón, Asturias, Baleares, Canarias, Cantabria, Castilla La Mancha, Castilla-León, Cataluña, Extremadura, Galicia, La Rioja, Madrid, Murcia, Navarra, País Vasco, Ceuta y Melilla. **Tasa por 100.000 hombres. HSH: Hombres que tienen Sexo con Hombres, PID: Personas que se Inyectan Drogas.

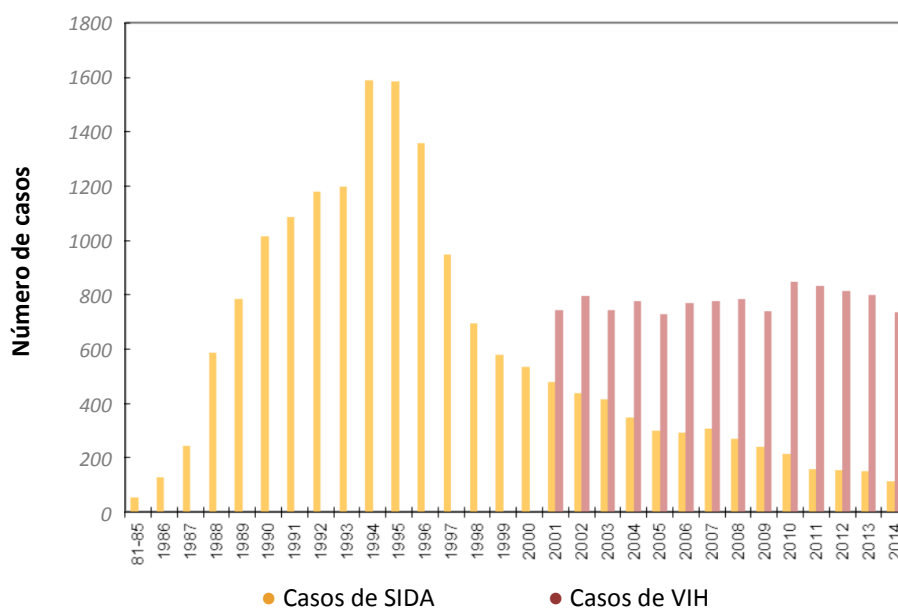
Figura 1.b. Tasas de nuevos diagnósticos de VIH anuales totales y según sexo en España*, años 2009-2014. Datos corregidos por retraso en la notificación. (Adaptada de la fuente original¹⁰)



*Aragón, Asturias, Baleares, Canarias, Cantabria, Castilla La Mancha, Castilla-León, Cataluña, Extremadura, Galicia, La Rioja, Madrid, Murcia, Navarra, País Vasco, Ceuta y Melilla.

En nuestro entorno más inmediato, la situación comparte algunas características con otras zonas de España y Europa. En Cataluña, se notificaron 734 casos de VIH en 2014, lo que representó una tasa global de 10,2 casos por 100.000 habitantes. En el mismo año, la tasa global de nuevos casos de SIDA fue de 1,6 casos por 100.000 habitantes.²⁵ A pesar de que el buen acceso al tratamiento se refleja en el descenso continuado de nuevos casos de SIDA en Cataluña, la tasa de notificación de nuevos diagnósticos de VIH en Cataluña para el año 2014 se mantiene estable, siendo superior a la media europea (Figura 2).

Figura 2. Evolución anual de los diagnósticos de VIH y de los casos de SIDA. Cataluña, desde 1981 hasta 2014. (Adaptada de la fuente original²⁵)



1.4 Diagnóstico del VIH

Incrementar la capacidad de diagnóstico del VIH y aumentar el conocimiento de la población de su estado serológico es clave para la prevención de nuevos casos y para el control de la epidemia de VIH.²⁶ Las pruebas serológicas incluyen el diagnóstico por PCR que detectan el ARN del virus, las pruebas diagnósticas rápidas o las pruebas inmunoenzimáticas, que detectan la presencia o ausencia de anticuerpos contra el VIH y/o el antígeno p24 del virus. Cuando las pruebas rápidas se utilizan en el contexto de una estrategia diagnóstica acorde con un algoritmo validado, es posible detectar la infección por el VIH con gran exactitud. La mayoría de las personas crean anticuerpos contra el VIH en un plazo de 28 días, por lo que los anticuerpos contra el VIH pueden no ser detectables poco después de la infección. Esta fase inicial de la infección es la de mayor infectividad; no obstante, la transmisión del VIH puede tener lugar en todos los estadios de la infección.⁴

Es necesario un buen asesoramiento durante la realización de pruebas diagnósticas de VIH. Las pruebas de despistaje de VIH se han de realizar de manera completamente voluntaria para respetar la autonomía de las personas. La realización de pruebas diagnósticas obligatorias o bajo coacción supone una violación de los derechos humanos, ya sea por parte de un profesional sanitario, una autoridad, la pareja sexual o un miembro de la familia. Recientemente algunas regiones han introducido como alternativa las pruebas realizadas por el propio paciente que disminuyen las situaciones de vulnerabilidad en el acceso.²⁶ De este modo la persona que quiere realiza su propio diagnóstico e interpreta sus resultados en privado. Sin embargo este tipo de pruebas no ofrecen un diagnóstico definitivo, ya que requieren la validación por profesionales sanitarios siguiendo un algoritmo nacional validado.²⁶

Todos los servicios de asesoramiento y diagnóstico deben regirse por los cinco principios fundamentales de la OMS: consentimiento informado, confidencialidad, facilitación de orientación (o asesoramiento), garantía de que los resultados de la prueba son correctos, y vinculación de la persona diagnosticada con los recursos asistenciales, las alternativas disponibles de tratamiento y otros servicios necesarios.⁴

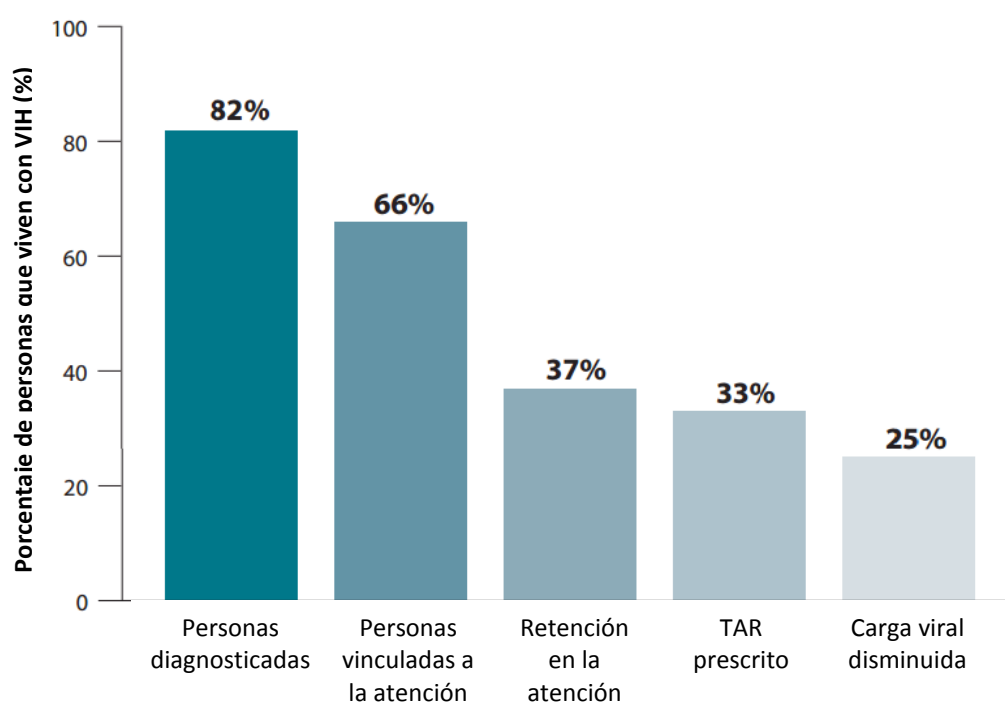
1.5 Continuidad de la atención al VIH

El proceso de atención integral a las personas que viven con VIH comprende varias etapas. Se conoce como “continuum of care” al modelo que resalta todas las fases fundamentales del cuidado de las personas que viven con VIH, desde el diagnóstico hasta el objetivo clínico deseado con el TARGA. Este sistema es útil para monitorizar el número de personas que viven con el VIH y que están recibiendo la atención médica y el tratamiento que necesitan. Fue desarrollado para identificar y evaluar los distintos pasos que se llevan a cabo para abordar el VIH y asistir a las personas infectadas. En el análisis del “continuum of care” se parte del número estimado de personas que viven con el VIH, cada etapa de estudio de esta población es consecutiva pasando por la fase en la que una persona infectada por VIH recibe un diagnóstico positivo hasta que el tratamiento antirretroviral suprime la carga viral. Las etapas que comprende el “continuum of care” son las siguientes (figura 3):

- **Diagnóstico:** La atención continua del VIH comienza con el diagnóstico de VIH.
- **Procedimientos vinculados a la atención:** Una vez que una persona sabe que vive con el VIH, es importante el contacto con un especialista en VIH que pueda ofrecer tratamiento y asesoramiento a la persona que vive con el VIH, así como a mantenerse saludable y prevenir la transmisión del VIH a otras personas.
- **Retención en la atención sanitaria:** las personas con VIH necesitan un seguimiento médico regular para controlar la evolución de la infección crónica y manejar la posible aparición de comorbilidades. La retención en el sistema sanitario debe ir acompañada por la terapia farmacológica de manera crónica.

- Tratamiento antirretroviral prescrito: El TARGA es la medicación de elección para controlar el VIH y prevenir la evolución de la infección. Es necesario utilizar una combinación de tres o más fármacos antirretrovirales, de al menos dos clases diferentes de medicamentos de forma continuada para controlar el virus.
- Disminución de la carga viral en sangre: una persona que vive con VIH y toma TARGA regularmente puede lograr la supresión viral. Si el nivel de VIH en sangre disminuye por debajo de niveles detectables continua existiendo presencia de VIH en el cuerpo. Sin embargo, la supresión viral se relaciona con una función inmune preservada y con una menor probabilidad de desarrollar SIDA o transmitir el VIH a otras personas.

Figura 3. Ejemplo de gráfica de atención en cascada de VIH. (Figura adaptada de la fuente original: CDC Fact Sheet 2012²⁷)



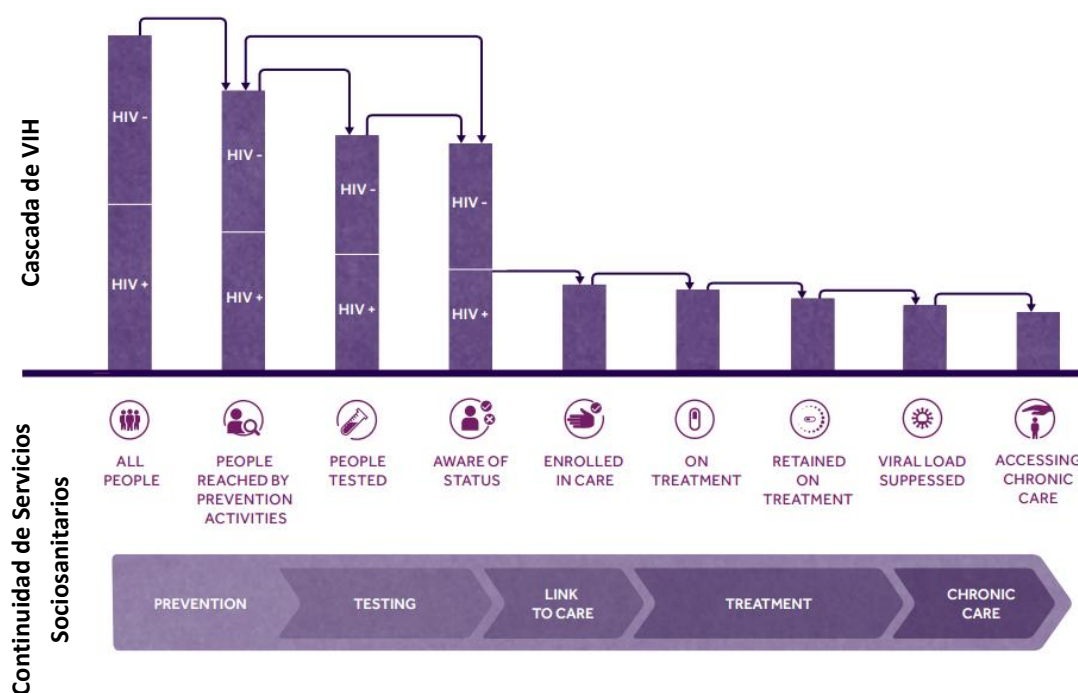
El interés en el estudio de la continuidad de la atención del VIH es cada vez mayor desde que los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) del Departamento de Salud de Estados Unidos de América comenzaron a publicar el espectro de adhesión a cada uno de los pasos del “continuum of care” de su país.^{28–31} El modelo de la continuidad de la atención hace hincapié en la importancia de la calidad y accesibilidad de los servicios sociosanitarios necesarios para que las personas que viven con el VIH experimenten una supresión viral a largo plazo. En la figura 3 se observa de manera muy gráfica que del 1.1 millón de personas que vivían con VIH en Estados Unidos de América en 2009 solo el 25% habían alcanzado el estado de supresión de la carga viral.²⁷ Además de proveer de información relevante sobre la epidemia de VIH de manera sencilla, el análisis mediante el “continuum of care” tiene en cuenta el efecto del tratamiento con TARGA sobre la supresión de la carga viral. Las personas con carga viral indetectable son menos propensas a transmitir el virus a otras personas.³² Por lo que la

supresión viral tiene beneficios para la salud individual a largo plazo así como beneficios a nivel de salud pública ya que reduce la posterior transmisión del VIH en la comunidad.³³⁻³⁶

Las instituciones y organizaciones sanitarias pueden utilizar el “continuum of care” como herramienta para realizar un seguimiento de la evolución de la epidemia de VIH en su entorno. Los datos de muchos países sobre la continuidad de la atención del VIH están disponibles para la comunidad científica. Sin embargo, se han planteado dudas acerca de la utilidad de estos datos, en particular en relación con las comparaciones entre países. Estas comparaciones pueden ser complejas, especialmente cuando los sistemas sanitarios, tipos de cuidados y tratamientos disponibles difieren ampliamente entre los países a comparar. Por otra parte, no existe un consenso internacional sobre en cuantos elementos deben incluirse, qué elementos deben ser comparados y cómo se definen indicadores precisos para estos elementos.

El análisis de los diferentes elementos de la continuidad de cuidados es hoy por hoy una herramienta básica de seguimiento de la epidemia para los países y sus instituciones sanitarias. El abordaje combina el estudio de la cascada del VIH y la continuidad de la atención sociosanitaria. Los diferentes elementos de la cascada de atención al VIH se pueden escalonar de manera progresiva en paralelo a los distintos servicios sanitarios que se deben cubrir para asegurar la atención integral según la Estrategia Mundial del Sector de la Salud para el VIH/SIDA 2011-2015 (figura 4).³⁷

Figura 4. Continuidad de la atención al VIH y cascada de pacientes en seguimiento. (Adaptada de la fuente original: Estrategia Mundial del Sector de la Salud para el VIH/SIDA 2011-2015³⁷)



En 2014, se presentaron los datos del “continuum of care” de varios países³⁸⁻⁴⁵, con estudios en los que se analiza la interrupción de la continuidad entre los distintos elementos. En este tipo de evaluación de la continuidad de la atención se destacan los puntos donde existía una gran diferencia entre elementos sucesivos del “continuum of care”.⁴⁶ Un ejemplo puede ser un porcentaje elevado de personas diagnosticadas en comparación con un porcentaje bajo de personas en tratamiento. Un marco analítico alternativo para el estudio de la continuidad de cuidados es el análisis de los objetivos de ONUSIDA 90-90-90.⁴⁷ Los objetivos de ONUSIDA para el año 2020 eran conseguir que el 90% de todas las personas que viven con el VIH conozcan su estado serológico, que el 90% de todas las personas con infección por el VIH diagnosticadas reciba TARGA de manera sostenida y que el 90% de todas las personas que reciben TARGA presente supresión viral.⁴⁷ Estos tres objetivos (90-90-90) están relacionadas con cuatro elementos de “continuum of care”: el número estimado de personas que viven con el VIH; el número de personas diagnosticadas; el número de personas en tratamiento antirretroviral y el número de personas con supresión viral. Existe otra aproximación para estudiar la continuidad de cuidados por cuadrantes. Este abordaje clasifica a los países en cuatro cuadrantes según el porcentaje de personas que viven con el VIH que son diagnosticadas y el porcentaje de personas diagnosticadas en tratamiento con TARGA.⁴⁸ El cuadrante uno incluye países con porcentajes altos de personas diagnosticadas del total de personas que viven con VIH y un alto porcentaje de personas diagnosticadas en tratamiento con TARGA; el cuadrante dos incluye países con altas tasas de diagnóstico, pero bajas tasas de tratamiento; el cuadrante 3 incluye países con bajo porcentaje diagnóstico y bajas tasas de tratamiento; y por último el cuadrante cuatro incluye países con bajas tasas de diagnóstico, pero altas tasas de tratamiento.⁴⁹

El análisis de la continuidad de cuidados de VIH proporciona un marco de trabajo para los proveedores de servicios y los encargados de formular políticas sanitarias. Gracias a la monitorización de estos indicadores se pueden diseñar programas de salud pública basados en las necesidades reales de la población.⁵⁰ Es necesario continuar mejorando el continuum asistencial para proveer servicios enfocados a la prevención,⁵¹ así como recursos diagnósticos, terapéuticos y de atención a la cronicidad.³⁷ Al mismo tiempo, un sistema sanitario con una continuidad de la atención al VIH de calidad maximiza el beneficio del tratamiento con TARGA, optimizando el impacto del tratamiento como prevención a nivel poblacional.⁵²

1.6 Aspectos sociales del VIH

La vulnerabilidad es un concepto central en la protección de los sujetos humanos en la investigación científica. El término “*poblaciones vulnerables*” fue presentado como parte de las directrices para la ética médica en el Código de Nuremberg de 1949, y se desarrolló posteriormente en la declaración de Helsinki (cuya actualización más reciente por la Asociación Médica Mundial se realizó en el año 2013).⁵³ Sin embargo, la consideración de la vulnerabilidad como un elemento clave no es solo fundamental para el ámbito de la investigación científica si no

para el desarrollo de la asistencia sociosanitaria y la implementación de estrategias efectivas en Salud Pública.⁵⁴

Se han encontrado necesidades especiales en la atención al VIH en las minorías raciales y étnicas, los grupos inmigrantes, las mujeres y los niños, jóvenes y otros grupos que se ven afectados de por infecciones como el VIH de modo no proporcional a la capacidad de acceso a los recursos sociosanitarios en términos globales. La vulnerabilidad en este contexto puede definirse como la capacidad reducida o completa falta de control para protegerse a sí mismo y evitar el riesgo de VIH.⁵⁵ La vulnerabilidad puede ser el resultado de una serie de factores fuera del control del individuo, incluyendo:

1. La falta de conocimientos, habilidades, o la capacidad necesaria para protegerse a sí mismo
2. La falta de acceso a los servicios sanitarios o sociales esenciales y productos básicos, como los preservativos
3. Los factores sociales,⁵⁵ tales como:
 - a. expectativas basadas en el género, normas y estándares
 - b. normas y valores sociales y culturales con respecto a la identidad sexual y los comportamientos sexuales
 - c. pobreza
 - d. violencia
 - e. violaciones de derechos humanos.

También hay una dimensión biológica de la vulnerabilidad estrechamente asociada con la susceptibilidad a ser infectado en caso de exposición. Por ejemplo, las mujeres jóvenes cuya mucosa vaginal es frágil y fácilmente puede lacerarse durante el coito presentan un mayor riesgo de ser infectadas. Los individuos con otras enfermedades de transmisión sexual son biológicamente vulnerables ya que la infección les hace más susceptibles a contraer la el VIH en caso de exposición. La vulnerabilidad biológica también está presente durante el coito anal en las personas que tienen lesiones en el ano y el recto y en los hombres no circuncidados que tienen relaciones sexuales sin protección mediante preservativo. Además, las evidencias publicadas sugieren que el uso de drogas de uso recreacional, tales como la cocaína o el crack pueden conducir a un mayor riesgo de infección viral.⁵⁵

Los factores de riesgo para contraer VIH y la vulnerabilidad están relacionados de manera compleja y pueden verse reforzados mutuamente. La complejidad humana mezclada con múltiples cuestiones de estilo de vida y vulnerabilidades de grupo se solapa con los riesgos individuales y comportamiento (por ejemplo, trabajadores sexuales o prisioneros que consumen drogas).⁵⁶ El riesgo de infección por el VIH aumenta en gran medida que estos múltiples factores se combinan. A nivel internacional algunos grupos específicos de población han mostrado una mayor exposición a determinadas situaciones que comportan mayor riesgo por su situación de vulnerabilidad (mujeres, hombres que tienen sexo con hombres, trabajadores sexuales, personas

transexuales, usuarios de drogas, personas encarceladas), por lo que han sido identificados como grupos de riesgo elevado de exposición al VIH. Otros grupos han mostrado una mayor vulnerabilidad a la infección en caso de exposición. Hay evidencias de mayores tasas de infección en mujeres, en jóvenes, en las poblaciones móviles (Poblaciones desplazadas o migrantes) y más específicamente en algunos grupos étnicos.⁵⁵ Aunque actualmente las infecciones por VIH en personas heterosexuales están en aumento en muchos lugares, las vías más frecuentes de infección siguen siendo las relaciones sexuales entre hombres que tienen sexo con hombres y el consumo de drogas inyectadas. De hecho, la Comisión Europea considera como grupos de mayor vulnerabilidad a los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres, a los consumidores de drogas inyectadas y a los inmigrantes que proceden de países con una alta tasa de personas infectadas por el VIH.⁵⁷

Al mismo tiempo, el estigma y la discriminación relacionados con el VIH siguen obstaculizando los esfuerzos para prevenir nuevas infecciones. Los prejuicios sociales e individuales impiden que la gente participe en los programas de diagnóstico, tratamiento, atención y apoyo del VIH.⁵⁸ Es crucial mejorar la prevención del VIH en los colectivos vulnerables, así como el tratamiento de las coinfecciones como la tuberculosis y la hepatitis. Las intervenciones sociosanitarias se deben adaptar a los factores de riesgo específicos de la población a la que van dirigidos. Por ello es necesario desarrollar e implementar programas de prevención adaptados a las necesidades reales de los grupos vulnerables.

A nivel mundial ha disminuido el número de personas que contraen la infección por el VIH en los últimos años. Pese a la menor incidencia de nuevos casos o la disminución de las muertes por SIDA a nivel global, las medidas preventivas son insuficientes, sobre todo entre los grupos de población vulnerable. Estos grupos tienen menos probabilidades de acceso equitativo al diagnóstico y al tratamiento del VIH. La OMS advierte de la necesidad de dar atención a las poblaciones clave, destacando que los servicios sociosanitarios en el campo del VIH dirigidos a los grupos de población clave son insuficientes a nivel global. Los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, reclusos, consumidores de drogas, trabajadoras del sexo y transexuales sufren la falta de acceso y de equidad sanitaria que pone en peligro el progreso mundial de la respuesta al VIH. Estas personas son las que corren mayor riesgo de contraer la infección por VIH, pero también son quienes menos probabilidades tienen de acceder a los servicios de prevención, detección y tratamiento del VIH. En muchos países los grupos vulnerables quedan fuera de los planes integrales de VIH. Del mismo modo las leyes y políticas discriminatorias constituyen obstáculos para estos grupos para el acceso a los servicios sociosanitarios.⁵⁹

1.7 Terapia antirretroviral

La terapia antirretroviral disponible en la actualidad ha permitido controlar la infección hasta el punto de considerarse una condición crónica. Para llegar hasta aquí, esta terapia ha sufrido grandes cambios.⁶⁰ A principios de los noventa no existían apenas alternativas para el manejo

clínico del SIDA o de aquellos pacientes asintomáticos con serología positiva. La aparición del Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) y la combinación de fármacos de diferentes familias supuso una disminución de la mortalidad, la morbilidad y el número de ingresos por SIDA.⁶¹ Las combinaciones de tres fármacos pretenden conseguir una supresión viral máxima durante el mayor periodo de tiempo posible, restablecer o conservar la función inmunológica, mejorar la calidad de vida y reducir la morbilidad y mortalidad asociadas al VIH.

Las nuevas familias terapéuticas han ido aportando diferentes fármacos a lo largo de los últimos años. El último avance ha tenido lugar en los últimos 3-4 años, con la aparición de los inhibidores de la integrasa. Los diversos avances han aumentado la eficacia de la medicación antirretroviral, logrando beneficios tanto en pacientes recién diagnosticados, como en aquellos tratados previamente o incluso en pacientes con resistencias al tratamiento, obteniendo cifras de eficacia cercanas al 90%. Los antirretrovirales disponibles han permitido aumentar la eficacia con un régimen que incluye un menor número de comprimidos y con una mayor tolerancia, incluyendo combinaciones en un solo comprimido que han permitido mejorar la calidad de vida de los pacientes y su adherencia al tratamiento.⁶²

El número de fármacos antirretrovirales disponibles actualmente permite realizar múltiples combinaciones de tratamiento. En el momento de decidir un tratamiento individualizado, como muchas de estas combinaciones tienen una eficacia similar, es necesario valorar otros aspectos como el número de comprimidos, la frecuencia de administración, la aparición de reacciones adversas, la adherencia a los tratamientos previos, las interacciones farmacológicas, el coste y las recomendaciones vigentes cuando se realiza la prescripción.⁶³ La potencia terapéutica, la coformulación y el mejor perfil en efectos adversos de los nuevos fármacos, entre otros aspectos, ha permitido pasar de cifras de fracaso terapéutico de un 50% a tan solo un 5-10% en la actualidad gracias al sistema de asociaciones de varios fármacos en una misma forma farmacéutica.

A pesar del éxito del tratamiento antirretroviral, la existencia de resistencias puede conducir al fracaso terapéutico en algunos individuos, que además están potencialmente en riesgo de transmitir virus resistentes. El fenómeno de las resistencias transmitidas, cuando un individuo se infecta con una cepa de VIH con una o más mutaciones asociadas a resistencias a los antirretrovirales, supone una amenaza al éxito de las terapias antirretrovirales a nivel global.⁶⁴

La introducción del TARGA se ha traducido en una disminución de la mortalidad en un 35% desde 2005.¹⁷ Además de proporcionar un beneficio terapéutico, el tratamiento con TARGA tiene el potencial de prevenir la transmisión del VIH suponiendo una herramienta de prevención coste-efectiva.⁶⁵ La disminución de la mortalidad, junto con la mejora del perfil seguridad y la disminución del número de comprimidos necesarios diariamente, han supuesto una deriva de la conceptualización clásica del VIH como una enfermedad contagiosa aguda hacia un enfoque moderno de condición crónica.⁶⁶ El manejo clínico de las personas que viven con VIH debe adaptarse a las necesidades de cada individuo. Cuestiones tales como la adherencia a la TAR, los

efectos adversos de la medicación y las interacciones con otras medicaciones o sustancias son cruciales para asegurar el beneficio terapéutico. El estudio de Viswanathan et al.⁶⁷ informó recientemente de que se necesita una tasa de adherencia mínima de aproximadamente 85% para suprimir la carga viral de VIH en el 80% de los pacientes en tratamiento con TARGA.⁶⁷ Sin embargo, un reciente meta-análisis de Ortego et al. (2011)⁶⁸ mostró que sólo el 62% de los pacientes en tratamiento logra una adhesión al TARGA del 90% o superior, lo que indica la necesidad de nuevos esfuerzos en la mejora de la adherencia.⁶⁸ Las personas diagnosticadas de infección por VIH viven más tiempo, por lo que los efectos adversos de los antirretrovirales pueden acabar apareciendo a largo plazo, pudiendo dar lugar a una menor adherencia.⁶⁹⁻⁷¹

En el contexto del manejo de la medicación en una condición crónica, como el VIH, existen diversos factores personales con un elevado impacto potencial, entre los que destaca el uso de sustancias. El uso de drogas por vía intravenosa ha sido ampliamente estudiado y relacionado con peores resultados relacionados con el VIH, sin embargo, el uso de drogas recreativas como la marihuana, la cocaína o la anfetaminas en pacientes con VIH ha sido menos estudiado. La poca evidencia de que se dispone sobre este tema pone de relieve la importancia de estudiar el consumo de drogas recreativas en varios niveles. En una revisión sistemática, Colfax et al.⁷² concluye que: las interacciones entre medicamentos y las drogas recreativas son probables y frecuentes ya que comparten la vía metabólica del citocromo P450. Simultáneamente el efecto de las drogas de uso recreacional puede disminuir la adherencia, e inducir el comportamiento sexual de alto riesgo.⁷² La prevención de la toxicidad relacionada con el consumo de sustancias psicoactivas y la reducción del riesgo de transmisión del VIH en usuarios de drogas recreacionales se han convertido en objetivos esenciales para asegurar los mejores resultados en salud desde una perspectiva de salud pública.

1.8 Inversiones y coste de los antirretrovirales

El incremento gradual de la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH junto con el incremento de nuevos sujetos diagnosticados de infección por VIH y las recomendaciones sobre un inicio del tratamiento desde su diagnóstico han provocado un aumento progresivo del número de prescripciones de TARGA y consecuentemente un incremento continuo del gasto en fármacos antirretrovirales. A esta situación también contribuye el elevado coste de estos medicamentos, especialmente los de más reciente comercialización. Se estima que, a finales de 2015, se habían invertido unos 19.000 millones de dólares en países de ingresos medios y bajos para dar respuesta al VIH. Los recursos nacionales representaron un 57% del total de los recursos destinados al VIH en 2015 en dichos países.¹⁷ Se necesitarán 26.200 millones de dólares estadounidenses para la respuesta al SIDA en 2020, y 23.900 millones en 2030 según las últimas estimaciones de ONUSIDA.¹⁷

En el año 2014 el gasto farmacéutico en antirretrovirales en España alcanzó los 729.853.025 euros mientras que el presupuesto destinado a actividades relativas a la lucha contra el SIDA fue de

3.052.820 euros.²² Para mantener un sistema sanitario como el nuestro en el que el acceso al tratamiento con antirretrovirales es universal, gratuito y en igualdad de prestaciones para todos los ciudadanos, es necesario optimizar los recursos para poder seguir manteniendo la calidad de la asistencia.

1.9 Formación en VIH/SIDA

La formación de calidad en el campo del VIH/SIDA es indispensable para controlar la epidemia a nivel global. La cascada de prevención, diagnóstico y tratamiento se debe articular en profesionales de ámbito multidisciplinar con una formación técnica rigurosa y específica.^{5,22} La OMS destaca la necesidad de formar en competencias y habilidades en VIH/SIDA con enfoque a grupos vulnerables específicos.⁵

Aunque la transmisión del VIH se puede producir como consecuencia de una intervención sanitaria, es poco frecuente. Los procedimientos de prevención y control de infecciones son fundamentales para evitar los casos aislados de transmisión de VIH en el medio sanitario, incluidas las precauciones universales (prácticas de protección y equipo de protección personal para prevenir la transmisión del VIH y otras infecciones transmitidas por la sangre). El personal sanitario está en riesgo de exposición ocupacional a patógenos transmitidos por la sangre, incluido el VIH.⁷³ Los factores más importantes que influyen en el riesgo global de exposición ocupacional a patógenos transmitidos por sangre incluyen el número la prevalencia de VIH en la población el tipo y número de contactos con la sangre de los pacientes. La transmisión del VIH a los pacientes como infección nosocomial es poco frecuente. Sin embargo, se requieren procedimientos de esterilización y desinfección adecuados que precisan de entrenamiento y formación específicos. La formación es un componente clave para desarrollar políticas sanitarias que favorezcan esta línea estratégica.

La UE ha promovido políticas e intervenciones que armonizan la prevención y el control de las infecciones en todos los estados miembros. Las líneas generales se establecieron en la Recomendación del Consejo de 9 de junio de 2009, sobre la seguridad del paciente, incluyendo la prevención y el control de las infecciones (2009 /C 151/01).⁷⁴ La sección sobre las Infecciones nosocomiales contiene las siguientes recomendaciones sobre la formación: fomentar la educación y formación de los trabajadores de la salud a través de la definición y ejecución de formación especializada de control de infecciones y programas de educación para el personal que trabaja en el control de infecciones. También incluye el fortalecimiento de la educación en prevención y control de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria para todos los trabajadores sanitarios.

El desarrollo de un programa formativo en Salud Global debe contar con el compromiso institucional entre hospitales, universidades, instituciones de investigación y ONGs de ámbito comunitario. También es importante para el desarrollo de programa que la institución que lidera

el proceso formativo en salud global incorpore en su currículo la exploración problemas de salud de manera transversal. En vista del papel crucial de los médicos en el diagnóstico y el tratamiento del VIH, los programas de formación deben hacer hincapié en los aspectos clínicos pero también en los componentes clásicos de salud pública como la promoción de la salud, la prevención y la vigilancia epidemiológica.⁷⁵ La evaluación de las metas y los objetivos es imprescindible para determinar si el desarrollo profesional en Salud Global de los profesionales sanitarios se lleva a cabo con criterios de excelencia. Los programas investigación en Salud Global deben comprender la investigación de un tema de salud con una tutorización específica y con la formación necesaria.⁷ En un contexto en el que las instituciones de este campo siguen autodefiniéndose, es necesario ahondar en las diferentes tendencias que han enriquecido, desde lo académico, la Salud Global y la Salud Internacional.⁷⁶

1.10 Respuesta sanitaria internacional

Son múltiples los esfuerzos a nivel internacional por coordinar las acciones de agencias internacionales y gobiernos dirigidos a la lucha frente al VIH. La Declaración de Dublín sobre Cooperación para la Lucha contra el VIH/SIDA en Europa y Asia Central, adoptada en 2004, fue la primera de una serie de declaraciones regionales que consideraban el VIH como una prioridad política para los países de Europa y Asia Central.⁷⁷

La declaración logró el compromiso de todos los firmantes para actuar colectivamente en la lucha contra la epidemia de VIH/SIDA y establece una serie de medidas para acelerar el logro de este compromiso. Los 53 países de la Región Europea de la OMS también se comprometieron a seguir de cerca y evaluar la aplicación de las medidas presentadas en la Declaración. La implementación de las 33 medidas que establece requiere la consolidación de espacios y mecanismos adecuados, incluyendo la participación de la sociedad civil y personas que viven con el VIH/SIDA para evaluar el progreso a nivel regional cada dos años.

El seguimiento de los progresos en la aplicación de esta declaración se inició en 2007. En 2010 el ECDC describió los avances en la implementación de la Declaración de Dublín y el grado en que los países habían cumplido los compromisos adquiridos en el año 2004.⁷⁸ Dos años más tarde, el ECDC recogía los datos de manera armonizada con ONUSIDA, la OMS, UNICEF y la OEDT en un intento de reducir el número de indicadores y reducir al mínimo la carga de información solicitada a los países.⁷⁹ En 2014 el centro se propuso elaborar un documento principal de seguimiento y varios informes temáticos para recoger las evidencias y actualizaciones correspondientes al seguimiento de la Declaración de Dublín. El objetivo del documento y los informes temáticos es de recopilar principales hallazgos, identificar las cuestiones prioritarias en los distintos grupos vulnerables y presentar áreas para futuras acciones en respuesta al VIH en Europa.

Estos documentos de seguimiento son de gran importancia para diseñar políticas de salud pública a nivel europeo. La Comisión Europea se implica en políticas que pueden reducir el número de

nuevos casos de infección y mejorar la calidad de vida de las personas que viven con el VIH/SIDA.⁵⁷ Cuestiones como la prevención, el acceso a tratamiento y el apoyo a las personas que viven con el VIH son prioritarias por lo que el Plan de Acción contra el VIH/SIDA establecido por la UE se ha prorrogado hasta 2016.⁵⁷ Por otro lado los fondos de ayuda de la UE se dirigen a reforzar la cooperación entre las autoridades nacionales, la sociedad civil y las partes interesadas europeas.⁵⁷

A nivel supra europeo son múltiples las organizaciones e instituciones que hacen frente a la epidemia a nivel mundial. La OMS está colaborando con los países en la aplicación de la Estrategia Mundial del Sector de la Salud para el VIH/SIDA 2011-2015. Para 2014-2015, la Organización había identificado seis objetivos operacionales para ayudar de forma más eficiente a los países a avanzar hacia la consecución de las metas mundiales relativas al VIH. Los objetivos operacionales en los que se trabaja incluyen: el uso estratégico de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención del VIH; la eliminación del VIH en los niños y la ampliación del acceso al tratamiento pediátrico; la mejora de la respuesta del sector de la salud al VIH en poblaciones clave; la mayor innovación en la prevención, diagnóstico, tratamiento y atención al VIH; la información estratégica para una expansión efectiva de la estrategia; así como una vinculación estrecha entre los resultados en salud y la respuesta a la epidemia de VIH.⁴

La OMS está trabajando en un nuevo proyecto de escala global para la respuesta del sector salud al VIH. En su 37ª reunión, la Junta de Coordinación de ONUSIDA aprobó la nueva estrategia para poner fin a la epidemia de SIDA en cuanto amenaza para la salud pública para el 2030. Ante la actual situación, el 22 de Abril de 2016 la OMS presentó a su Comité Ejecutivo la Estrategia Mundial del Sector de la Salud contra el VIH/SIDA para 2016-2021. La estrategia realizada de manera conjunta con ONUSIDA es una de las primeras del sistema de las Naciones Unidas que se alinea con los Objetivos de Desarrollo Sostenible, que establecen el marco de la política de desarrollo mundial para los próximos 15 años, y entre los que se incluye poner fin a la epidemia de SIDA para el 2030.³⁷ El documento recoge una visión de conjunto que recoge la estrategia basada en los logros de salud pública realizados en la respuesta mundial al VIH desde que la misma organización puso en marcha el Programa Especial sobre el SIDA en 1986. Con esta propuesta de resolución, la OMS continúa el impulso generado por los Objetivos de Desarrollo del Milenio y los compromisos de acceso sanitario universal.³⁷

La estrategia aprobadas por la sexagésima novena Asamblea Mundial de la Salud el 28 de mayo de 2016 incluye la visión, metas y objetivos en relación con los objetivos de desarrollo sostenible de las Naciones Unidas y los objetivos específicos del VIH. La visión que propone es la siguiente: un mundo en el que no se produzca ninguna nueva infección por VIH, no haya ninguna muerte relacionada con el VIH, no haya ningún tipo de discriminación vinculada con el VIH y en el que las personas que viven con este virus puedan tener una vida larga y saludable.

El objetivo propuesto es: poner fin a la epidemia de VIH/SIDA como amenaza para la salud pública para 2030 en un contexto en el que se garantice una vida saludable y se promueva el bienestar

para todas las personas de todas las edades. Gracias a las metas de alcance mundial para 2020 los países tienen la oportunidad de dar un salto decisivo para poner fin a la epidemia de VIH/SIDA en su territorio, siempre que actúen con rapidez y con la determinación suficiente para alcanzar metas ambiciosas en 2020. Estas metas se aplican a todos: niños, adolescentes y adultos, ricos y pobres, mujeres y hombres, y a todas las poblaciones clave.

La estrategia fue diseñada y estructurada en torno a tres marcos organizativos: la cobertura sanitaria universal; la continuidad de los servicios de salud; y el enfoque de salud pública. Al mismo tiempo propone cinco direcciones estratégicas que guían las medidas prioritarias que deberán adoptar los países y la OMS.

- Orientación estratégica 1: Información para una acción específica.
(Conocer la situación de la epidemia y de la respuesta al VIH/SIDA).
- Orientación estratégica 2: Intervenciones que tienen impacto.
(Cobertura de la gama de servicios requeridos).
- Orientación estratégica 3: Atención para un acceso equitativo.
(Cobertura de los grupos de población que requieren servicios).
- Orientación estratégica 4: Financiación para la sostenibilidad.
(Cobertura de los costos de los servicios).
- Orientación estratégica 5: Innovación para la agilización.
(Innovación y formación en VIH/SIDA de cara al futuro).

Para poner fin a la epidemia de VIH se requiere una aceleración de la respuesta internacional en los próximos cinco años y luego una acción sostenida a partir del 2030. Según el documento de estrategia de la OMS, este objetivo sólo puede lograrse a través de un compromiso político renovado, nuevos recursos e innovación a nivel técnico y programático. La estrategia promueve un enfoque centrado en las personas, basado en los principios de los derechos humanos y la equidad en salud. El planteamiento de esta tesis aborda el VIH siguiendo los parámetros establecidos por dicho documento y aporta un análisis complementario de diversos factores incluidos en la estrategia.

Capítulo 2

Hipótesis y objetivos/ Hypothesis and objectives

Hipótesis de trabajo

La hipótesis de esta tesis se desarrolla en el ámbito de la formación especializada en Medicina Preventiva y Salud Pública y pretende abarcar el enfoque de salud global en el estudio del VIH.

- La hipótesis general de la investigación doctoral es que a través de la epidemiología y la salud pública, utilizando diversas perspectivas y enfoques de este problema socio sanitario, se puede proporcionar una imagen completa de la epidemia de VIH/SIDA a nivel global y objetivar los retos a los que nos enfrentamos a la hora de prevenir, diagnosticar y tratar el VIH/SIDA a nivel global.

Hipótesis específicas

1. Hipótesis específica 1: El estudio del VIH desde la salud pública y la farmacoeconomía a nivel local puede aportar evidencias en el marco de la Estrategia Mundial del Sector de la Salud contra el VIH/SIDA para 2016-2021.
2. Hipótesis específica 2: El seguimiento de la evolución clínica del VIH agudo en un país en desarrollo puede proporcionar una visión del VIH desde la perspectiva del paciente.
3. Hipótesis específica 3: El análisis de la epidemiología de los grupos vulnerables amplía los conocimientos sobre el comportamiento de la epidemia de VIH a nivel global ahondando en los condicionantes sociales.
4. Hipótesis específica 4: El estudio de las evidencias científicas disponibles puede mejorar la vigilancia epidemiológica de las enfermedades infecciosas en los migrantes.
5. Hipótesis específica 5: La monitorización de la implementación de las convenciones y tratados internacionales supone un avance en los conocimientos sobre la situación de la epidemia de VIH a nivel global.
6. Hipótesis específica 6: La formación en control de la infección incluyendo el VIH se puede potenciar mediante iniciativas innovadoras.

Objetivos

- El objetivo principal es entender el VIH como un problema sociosanitario desde distintas perspectivas y visiones de salud global en el marco local, nacional e internacional.

Objetivos específicos

Los objetivos específicos que se desarrollan en cada una de las publicaciones científicas que comprenden esta tesis se estructuran en el marco de la Estrategia Mundial del Sector de la Salud contra el VIH/SIDA para 2016-2021. Cada objetivo está orientado a generar evidencias en los campos organizativos que establece la estrategia de la OMS: cobertura sanitaria universal; la continuidad de los servicios de salud; y el enfoque de salud pública. Los objetivos específicos responden a las orientaciones estratégicas fijadas para el periodo 2016-2021 con la intención de aportar evidencias que respondan a la llamada a la acción a la comunidad científica.

1. Objetivo específico 1: Estudiar los costes del tratamiento antirretroviral en el ámbito poblacional (Campo organizativo Estrategia OMS: salud pública a nivel local). Este objetivo específico responde a la orientación estratégica 4: Financiación para la sostenibilidad.
2. Objetivo específico 2: Proporcionar la visión del VIH desde la perspectiva del estudio del diagnóstico y la evolución clínica de la enfermedad (Perspectiva de paciente en estudio clínico en país en vías de desarrollo). Este objetivo responde a la orientación estratégica 1: Información para una acción específica.
3. Objetivo específico 3: Explorar la epidemiología de los grupos vulnerables y promover mejoras en las guías de tratamiento de VIH. (Perspectiva de grupos vulnerables). Este objetivo específico responde a la orientación estratégica 1 y 3: Información para una acción específica y Atención para un acceso equitativo.
4. Objetivo específico 4: Desarrollar un marco conceptual que mejore la vigilancia epidemiológica de las enfermedades infecciosas en los migrantes. (Perspectiva de grupos vulnerables). Este objetivo específico responde a la orientación estratégica 1 y 3: Información para una acción específica y atención para un acceso equitativo.
5. Objetivo específico 5: Explorar el VIH desde la perspectiva de la respuesta internacional (Campo organizativo Estrategia OMS: continuidad de cuidados de VIH y salud pública a nivel internacional). Este objetivo específico responde a la orientación estratégica 2 y 3: Intervenciones que tienen impacto y Atención para un acceso equitativo.
6. Objetivo específico 6: Englobar el VIH en las necesidades de formación en salud pública. Este objetivo específico responde a la orientación estratégica 5: Innovación para la agilización.

A través de esta tesis doctoral se pretende a su vez hacer una reflexión sobre la formación en Medicina Preventiva y Salud Pública como experiencia formativa completa en Salud Global, actuando como mediadores necesarios la investigación transnacional, el estudio de una misma patología o problema de salud desde múltiples enfoques y las estancias formativas internacionales.

Para dar respuesta a los objetivos específicos se realizaron cinco artículos indexados en revistas científicas y seis informes publicados por el ECDC. Un total de once estudios que se presentan en el capítulo 3 “métodos y resultados”.

Capítulo 3

Métodos y resultados / Methods and results

Artículo / Paper: 1

Prediction of higher cost of antiretroviral therapy (ART) according to clinical complexity. A validated clinical index.

Cesar Velasco

Iñaki Pérez

Daniel Podzamczar

Josep Maria Llibre

Pere Domingo

Juan González-García

Inma Puig

Pilar Ayala

Mayte Martín

Antoni Trilla

Pablo Lázaro

Josep Maria Gatell

Enferm Infecc Microbiol Clin. 2016;34(3):149–158

Impact Factor 2015: 1.530



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original article

Prediction of higher cost of antiretroviral therapy (ART) according to clinical complexity. A validated clinical index



Cesar Velasco^{a,*}, Inaki Pérez^{b,†}, Daniel Podzamczar^c, Josep Maria Llibre^d, Pere Domingo^e, Juan González-García^f, Inma Puig^g, Pilar Ayala^g, Mayte Martín^h, Antoni Trilla^a, Pablo Lázaroⁱ, Josep Maria Gatell^b

^a Preventive Medicine and Epidemiology Unit, Hospital Clínic-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain

^b Infectious Disease and HIV Service, Hospital Clínic-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain

^c HIV Unit, Infectious Disease Service, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet, Barcelona, Spain

^d HIV Unit and "Lluita contra la SIDA" Foundation, University Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

^e Infectious Disease and HIV Service, Hospital Sant Pau, Spain

^f Infectious Disease and HIV Service, Hospital La Paz, Spain

^g Administration and Economics, Internal Medicine and Dermatology Institute, Hospital Clínic-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain

^h Hospital Pharmacy Service, Hospital Clínic de Barcelona, Spain

ⁱ Técnicas Avanzadas de Investigación en Servicios de Salud, Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 7 May 2015

Accepted 14 July 2015

Available online 20 August 2015

Keywords:

HIV

Highly active antiretroviral therapy

Costs and cost analysis

Logistic models

Decision support techniques

AIDS

ABSTRACT

Background: The financing of antiretroviral therapy (ART) is generally determined by the cost incurred in the previous year, the number of patients on treatment, and the evidence-based recommendations, but not the clinical characteristics of the population.

Objective: To establish a score relating the cost of ART and patient clinical complexity in order to understand the costing differences between hospitals in the region that could be explained by the clinical complexity of their population.

Methods: Retrospective analysis of patients receiving ART in a tertiary hospital between 2009 and 2011. Factors potentially associated with a higher cost of ART were assessed by bivariate and multivariate analysis. Two predictive models of "high-cost" were developed. The normalized estimated (adjusted for the complexity scores) costs were calculated and compared with the normalized real costs.

Results: In the Hospital Index, 631 (16.8%) of the 3758 patients receiving ART were responsible for a "high-cost" subgroup, defined as the highest 25% of spending on ART. Baseline variables that were significant predictors of high cost in the Clinic-B model in the multivariate analysis were: route of transmission of HIV, AIDS criteria, Spanish nationality, year of initiation of ART, CD4+ lymphocyte count nadir, and number of hospital admissions. The Clinic-B score ranged from 0 to 13, and the mean value (5.97) was lower than the overall mean value of the four hospitals (6.16).

Conclusions: The clinical complexity of the HIV patient influences the cost of ART. The Clinic-B and Clinic-BF scores predicted patients with high cost of ART and could be used to compare and allocate costs corrected for the patient clinical complexity.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Predicción del coste antiretroviral elevado según la complejidad clínica. Validación de un índice clínico

RESUMEN

Antecedentes: La financiación de la terapia antirretroviral (ART) se determina generalmente por los costos incurridos en el año anterior, el número de pacientes en tratamiento y las recomendaciones basadas en la evidencia, pero no por las características clínicas de la población.

Palabras clave:

VIH

Terapia antirretroviral

Costos y análisis de costo

* Corresponding author.

E-mail address: velascomunoz@gmail.com (C. Velasco).

† Deceased author

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.07.009>

0213-005X/© 2015 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Modelos logísticos
Técnicas gestión
SIDA

Objetivo: Establecer un índice que relacione el coste de ART y los pacientes de elevada complejidad clínica con el fin de entender las diferencias de coste entre los hospitales de la región que podrían explicarse por la diferente complejidad clínica de sus poblaciones.

Métodos: Análisis retrospectivo de los pacientes que reciben TAR en un hospital terciario entre 2009 y 2011. Los factores potencialmente asociados con un mayor coste de TAR se evaluaron mediante análisis bivariado y multivariado. Se desarrollaron dos modelos de predicción de "coste elevado". Se calculó el coste estimado normalizado (ajustado por el índice de complejidad) y se comparó con el coste real normalizado. **Resultados:** En el hospital índice, 631 (16.8%) de los 3.758 pacientes que recibieron TAR asumió "coste elevado", definido como el 25% más alto del gasto en TAR. Las variables basales que fueron asociadas a alto coste en el modelo Clínic-B en el análisis multivariado fueron: vía de transmisión del VIH, criterios de sida, nacionalidad española, año de inicio del TAR, nadir de CD4+ y número de ingresos hospitalarios. El índice de complejidad Clínic-B varió de 0 a 13 puntos, y el valor medio (5.97) fue menor que el valor medio global de los cuatro hospitales (6.16).

Conclusiones: La complejidad clínica de los pacientes VIH influye en el coste de la TAR. Las puntuaciones Clínic-B y Clínic-BF predijeron los pacientes con alto costo de TAR y podrían utilizarse para comparar y asignar costes corregidos según la complejidad clínica de los pacientes.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Introduction

HIV infection in Europe and, particularly in Spain, is an important and a costly public health problem.^{1,2} Increased survival of HIV-infected patients^{3,4} together with a relatively-high and stable level of new diagnoses and recommendations for earlier initiation of antiretroviral therapy (ART) have resulted in a linear increase in the number of ART prescriptions and their cost. In 2010, pharmaceutical expenditure on ART in Spain reached € 700 million, representing 5.54% of all public pharmaceutical expenditure,⁵ suggesting a need to optimize resources to ensure the sustainability of universal free treatment.^{5,6}

Spanish law stipulates that the purchasing, management and dispensing of antiretroviral drugs is the responsibility of hospital pharmacies.⁷ The purchasing budget for antiretroviral drugs for each hospital is usually fixed year-to-year by the health system, and is normally determined by the expenditure incurred by the hospital on medical care during the previous year, anticipated changes in drug prices, the number of patients and recommendations on ART regimens.⁸ Thus, total expenditure per patient-year is fixed by parameters that do not take into account the complexity of the target population of each hospital.

The cost of ART, measured as a direct pharmacy cost per treated patient-year, in addition of being high, varies between hospitals and between patients within the same hospital.⁶ Funders should focus on determining the causes of these differences, which might be better understood if they were related to the different levels of clinical complexity of each patient. However, this variability would be less acceptable if it were a consequence of differences in prescribing habits of physicians or hospitals and was not related to patient complexity or clinical outcomes.⁹

The main objective of this study was to analyze which clinical factors at baseline and during follow-up were related to high ART cost and to define two validated scores of complexity (Clínic-B and Clínic-BF scores) in order to be able to predict and to adapt the costs to the clinical complexity of patients attended at different hospitals or even countries.

Methods

We carried out a retrospective study of HIV-infected patients receiving ART between January 2009 and December 2011 at a referral hospital, denominated Hospital Index (HI). Subsequently, the results were validated in retrospective cohorts from three other hospitals (HV1, HV2 and HV3) selected among the reference

hospitals for the treatment of HIV/AIDS in the Catalonia health region. Data were extracted from the electronic medical records of the infectious disease services of each institution. The objective was to establish a score relating the cost of ART and the patients' clinical complexity in order to understand the costing differences between hospitals in the region that could be explained by their populations' clinical complexity.

Variables measured and definitions of types of TAR costs

The main dichotomous variable, defined as *high cost*, was used as the response variable in the logistic regression analysis. It was designed by identifying patients who had a high individual cost of TAR. The cut-off point for the variable *high cost* was established by calculating the percentages of patients responsible for the different masses of high normalized real cost (Appendix 1). The definition of *real cost* is the amount billed by the hospital to national health system (total or per patient-year). The *normalized real cost* was calculated as the real billing for the study period if patients had completed one full year of treatment (total or per patient-year). This was obtained by summing the billings for each patient that had previously been normalized for a complete year of treatment using prices set by the regional health authority. Sensitivity analyses were repeated for different cut-off points in order to evaluate different cut-off points. Distributions of high cost groups that were too small to generate stable regression models were found. For this reason, the most-representative cut-off point was chosen, i.e., that which showed the greatest cost for the smallest mass of the sample, and assuming that this group represented a high percentage of the real total cost of ART treatment.¹⁰ The *normalized estimated cost* is the normalized real cost after correction according to the complexity score (total or per patient-year). In other words, it is the expected cost taking into account the clinical complexity of the patients.

The variables collected were classified into two groups: (1) baseline variables or clinical variables not directly related to medical practice and not influenced by the physicians clinical practice that could potentially modify the cost of ART: sociodemographic variables (age, sex and place of birth), variables related with the HIV infection (year of HIV diagnosis, the mechanism of transmission of HIV, first viral load, first CD4+ cell count and minimum CD4+ cell count from the date of diagnosis or nadir, variables related to clinical events and treatment (presence of HCV antibodies in the last available serology, number of hospital admissions per patient, AIDS criteria and number of years on ART and (2) follow-up variables:

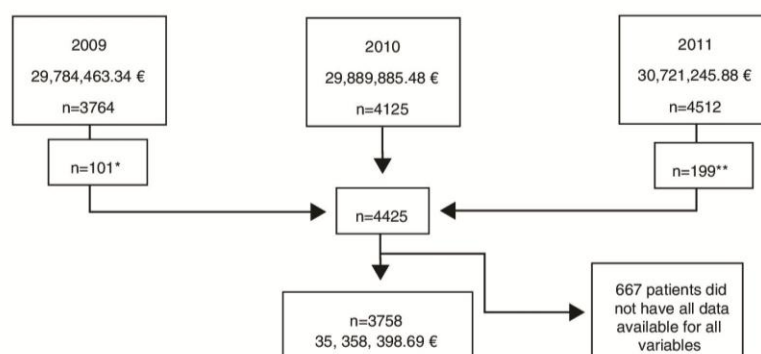


Fig. 1. Study population of the Hospital Index (HI), indicating the year, the normalized (assuming all patients had received one complete year of treatment) real total cost and the number of patients included. Notes: *3.363 patients excluded as they were also registered in year 2010. **4.313 patients excluded as they were also registered in year 2010.

number of ART regimens received from the start of HIV treatment, total number of episodes of virological failure, number of documented resistance tests (phenotypic or genotypic tests) excluding those before ART if any, current viral load and current CD4+ cell count in the previous 12 months. Clinic-B Model includes only those variables available at baseline. Clinic-BF Model includes both baseline variables and available at follow-up.

Statistical analysis

Variables were described using frequencies and percentages for qualitative variables and as mean and standard deviation for quantitative variables. Bivariate logistic regression analysis was used to study the factors associated with inclusion in the high cost group. Variables with a *P*-value <0.1 were included in the multivariate analysis. Possible collinearities between independent variables were analyzed using associations and regression analysis. The final model was selected using multivariate logistic regression using a *stepwise* method: variables with a *P*-value <0.1 were retained in the models. Two models were constructed, the first based on baseline factors exclusively and the second including follow-up variables, in order to study the possible modifying effect of medical intervention in the final score. After selecting the final model, we subjected it to internal and external validation using the three additional samples.

Internal validation

The model was validated using the *bootstrapping* technique: 100 random samples of HI patients were obtained from the initial population with the same sample size. The area under the curve (AUC) of the multivariate analysis was calculated for each of the 100 samples (see [Appendix 2](#) for methodology remarks). This provided the standard error and its 95% confidence intervals (CI). The 2.5 and 97.5 percentiles of the AUC and their mean were calculated.^{11,12}

External validation

Once the final index was modeled, it was applied to data from three tertiary hospitals in the same health region, HV1 (*n* = 1461), HV2 (*n* = 483), HV3 (*n* = 2598) in order to evaluate the predictive capacity of the model.¹³ For each validation hospital, we defined the population with the highest individual cost that determined the 25% of the normalized total real cost. We evaluated the calibration and discrimination of the model when applied to the three validation samples. Discrimination was assessed using the AUC and the corresponding CI for each of the samples and comparing it with that observed for the HI sample ([Appendix 2](#)). The calibration study was examined using the *Hosmer–Lemeshow* statistic.^{14,15}

Once the complexity score was obtained for the HI (see [Appendix 3](#)), the mean value of the index was calculated for each hospital as was the deviation from this mean relative to the mean value of the index of the four hospitals. The cost associated with the increase in each unit of the *score* was calculated using linear regression between the normalized real total cost per patient-year and the values of the index developed. The mean normalized estimated cost per patient-year was obtained by calculating the difference in euros using the deviation in the *score* of each hospital divided by the global mean *score*, indicating the correction in monetary terms that should be applied to each hospital. Application of this correction factor to the mean normalized total real cost per patient-year of each hospital provided the mean normalized total estimated cost per patient-year according to the level of complexity of each hospital.

The statistical analysis was made using the *SPSS 18.0* for Windows statistical package.

Ethical aspects

This study was carried out according to the basic ethical principles of the Declaration of Helsinki, Seoul, October 2008 and was approved by the Ethics Committee of the HI.¹⁶

Results

Population characteristics of the Hospital Index (HI)

Data were obtained for the 4125 patients on ART registered from January 2009 to December 2011, resulting in a total population of 4425 patients ([Fig. 1](#)). After exclusion of patients without all data available for each of the variables, a final sample of 3758 patients was included in the analysis. The mean age was 44.2 years (SD 10.3), 77.3% (2907/3758) were male, 2907 (77.3%) had an undetectable current HIV-RNA viral load, 22.7% had criteria of AIDS (851/3758), 26.7% started ART before 1998, and 55.5% before 2005 ([Table 1](#)).

High cost of ART in HI

The normalized total real cost of ART was € 35,358,398.69 and the mean normalized real cost per patient-year was € 9408. The most-representative cutoff point was the 25% of the cost, which was € 8839,599.67, and was accounted for by only 16.8% of patients (the most costly patients) ([Table 1](#) and [Appendix 4](#)). The percentage of patients accounting for the 25% of the cost in the HV1, HV2 and HV3 hospitals were also around 15% and can be seen in [Table 1](#).

Table 1

Baseline and follow up variables and cost characteristics of patients from the four study hospitals (Hospital Index or HI, and Validation Hospitals 1, 2 and 3 or HV1, HV2 and HV3).

	Categories	HI N = 3758	H V1 N = 1461	H V2 N = 483	HV3 N = 2598	Total N = 8300
Baseline variables N (%)						
Age (years)	≤45	2921 (77.7)	979 (67)	346 (71.6)	1807 (69.6)	6053 (72.9)
Gender	Female	851 (22.7)	332 (22.7)	105 (21.7)	606 (23.3)	1894 (22.8)
Origin	Spanish	2984 (79.4)	1214 (83.1)	369 (76.4)	1527 (58.8)	6094 (73.4)
AIDS criteria	Yes	851 (22.7)	479 (32.8)	124 (25.7)	339 (13.1)	1793 (21.6)
HCV antibodies	Positive	925 (24.6)	666 (45.6)	159 (32.9)	1030 (39.7)	2780 (33.5)
ART initiation	<2005	2084 (55.5)	999 (68.4)	311 (64.4)	1769 (68.1)	5163 (62.2)
ART initiation	<1998	1002 (26.7)	497 (34)	178 (36.9)	1080 (41.6)	2757 (33.2)
ART duration	<5 years	1492 (39.7)	339 (23.2)	106 (22)	722 (27.8)	2659 (32)
Number of hospital admissions	None	2809 (74.8)	1123 (76.9)	335 (69.4)	1814 (69.8)	6081 (73.3)
	=1–2	755 (20.1)	289 (19.8)	116 (24)	633 (24.4)	1793 (21.6)
	3 or more	194 (5.2)	49 (3.4)	32 (6.6)	151 (5.8)	426 (5.1)
CD4+ cell count (baseline)	<200 (cells/mm ³)	1092 (29.1)	552 (37.8)	108 (22.4)	728 (28)	2480 (29.9)
CD4+ cell count (nadir)	<200 (cells/mm ³)	1733 (46.1)	915 (62.6)	226 (46.8)	1224 (47.1)	4098 (49.4)
Route of HIV transmission	IDU	739 (19.7)	570 (39)	152 (31.5)	751 (28.9)	2212 (26.7)
	BISX–MHSX	1950 (51.9)	349 (23.9)	204 (42.2)	1021 (39.3)	3524 (42.5)
	HTSX+other	1069 (28.5)	542 (37.1)	127 (26.3)	826 (31.8)	2564 (30.9)
Follow-up variables N (%)						
ART regimens	2 or more	3148 (83.8)	1279 (87.5)	380 (78.7)	2290 (88.1)	7097 (85.5)
Episodes of virological failure	≥1	1342 (35.7)	683 (46.8)	216 (44.7)	1538 (59.2)	3779 (45.5)
Resistance tests	≥1	769 (20.5)	296 (20.3)	118 (24.4)	692 (26.6)	1875 (22.6)
Current viral load	Detectable	851 (22.7)	231 (15.8)	60 (12.4)	597 (23)	1739 (21)
Current CD4+ level	<200 (cells/mm ³)	1733 (46.1)	915 (62.6)	226 (46.8)	1224 (47.1)	4098 (49.4)
Cost variables						
Total real normalized cost (€)		35,358,398.69	14,119,650.04	4,431,239.77	25,315,207.12	79,224,495.62
25% of cost (€)		8,839,599.67	3,529,912.51	1,107,809.94	6,328,801.78	
Population with high cost (% of total)		17%	14%	18%	14%	

IDU, injection drug users; BISX, bisexuals; MHSX, male homosexuals; HTSX, heterosexuals; HCV, hepatitis C virus.

The mean, median, minimum, maximum and interquartile range of the normalized real cost of ART per patient-year in the HI and in the HV1, HV2 and HV3 hospitals can be seen in [Appendix 5](#).

Bivariate and multivariate analysis for the HI

All baseline and follow-up variables studied by bivariate analysis ([Table 2](#)) showed a statistically significant association with high cost ($P < 0.1$), and were included in the multivariate analysis.

Analysis of collinearities resulted in the exclusion from the final model of the following variables: presence of HCV antibodies, years on ART treatment, number of resistance tests, and current level of CD4+ cell count.

In Clinic-B model ([Table 3](#)), six variables were significantly associated with high cost: AIDS criteria, Spanish nationality, starting ART before year 2005, ≥1 hospital admissions, a CD4+ cell count nadir <200 cells/mm³ and the route of HIV transmission (intravenous drug users had a 35% of risk increased of having a high cost than homosexual/bisexual patients, but heterosexual or other groups had a 20% of risk increase of having a higher cost than male homosexuals). In Clinic-BF model ([Table 3](#)), AIDS criteria remained significant, while Spanish nationality, year of initiation of treatment and route of HIV transmission did not retain statistical significance. Patients with ≥1 hospital admission and those with a CD4+ cell count nadir <200 cells/mm³ had a 45% and 22% greater risk of a high cost, respectively. Follow-up variables associated with high cost were the number of ART regimens and one or more episodes of virological failures. The AUC was 0.66 for Clinic-B model and 0.70 for Clinic-BF model. The Hosmer–Lemeshow goodness of fit test showed a good fit for the two models ([Appendix 6](#)).

Validation

In the internal validation, the approximate CI and the interval of percentiles (percentile 2.5 and 97.5) showed that the AUC of the

two regression models studied was within the expected parameters, with a bias of <0.001. The AUC of both models respected the interval between the 2.5 and 97.5 percentiles, thus showing a good fit ([Appendix 6](#)). AUC values for external validation were close to observed value in HI model in all validation samples suggesting good discrimination. Hosmer–Lemeshow tests of the accuracy of calibration showed that 2 of the 3 validation centers were detectably less than perfect ($P < 0.05$), with all of the models tending to predict better outcomes than were observed. The Hosmer–Lemeshow test showed that these were not perfectly calibrated but the calibration appears to be adequate for a model that accurately distinguishes patients in the high cost group from those in the normal-low cost group ([Appendix 7](#)).

Complexity scores (Clinic-B and Clinic-BF scores)

A score ranging from 0 (for absence) up to 6 (for presence) was calculated and assigned to all the variables selected in both models. The Clinic-B scores ranged from 0 to 13 and the same was the case for the Clinic-BF scores (see [Table 4](#)).

In both models the normal cost tended to concentrate in the lower score groups. Conversely the higher cost patients do concentrate in the higher score groups (see [Appendix 8](#) and [Fig. 2a](#)).

Real costs vs. estimated (expected) costs

The normalized mean real cost of the 3758 patients of the HI within the different score ranges for both models can be seen in [Fig. 2b](#). Note that mean normalized real cost is higher among the patients with higher scores ([Fig. 2c](#)).

In [Table 5](#) we have calculated the normalized estimated (after adjusting for the complexity scores) cost for both models and compared with the normalized real costs. Note that in two centers (HI and HV2) in both models the real costs were below the estimated (expected) costs. These two centers are saving money. Conversely in HV1 and HV3 the expected costs were under the real costs. The

Table 2Bivariate analysis of the Hospital Index or HI ($n = 3758$).

Categories	n (%) (total = 631)	Total	Unadjusted OR (95% CI)	P-Value
Baseline variables				
<i>Age (years)</i>				
≤45	466 (16)	2921	1	
>45	165 (19.7)	837	1.29 (1.06–1.58)	0.0104
<i>Gender</i>				
Male	471 (16.2)	2907	1	
Female	160 (18.8)	851	1.20 (0.98–1.46)	0.0747
<i>Origin</i>				
Other	79 (10.2)	774	1	
Spanish	552 (18.5)	2984	2.00 (1.55–2.56)	<0.0001
<i>AIDS criteria</i>				
Negative	419 (14.4)	2907	1	
Positive	212 (24.9)	851	1.97 (1.63–2.37)	<0.0001
<i>HCV antibodies</i>				
Negative	442 (15.6)	2833	1	
Positive	189 (20.4)	925	1.39 (1.15–1.68)	0.0007
<i>ART initiation</i>				
≥2005	173 (10.3)	1674	1	
<2005	458 (22)	2084	2.44 (2.02–2.95)	<0.0001
<i>ART initiation</i>				
≥1998	336 (12.2)	2756	1	
<1998	295 (29.4)	1002	3.01 (2.52–3.59)	<0.0001
<i>ART duration</i>				
≥5 years	480 (21.2)	2266	1	
<5 years	151 (10.1)	1492	0.42 (0.34–0.51)	<0.0001
<i>Number of hospital admissions</i>				
None	406 (14.5)	2809	1	
1 or more	225 (23.7)	949	1.84 (1.53–2.21)	<0.0001
<i>Number of hospital admissions (categories)</i>				
None	406 (14.5)	2809	1	
=1–2	159 (21.1)	755	1.58 (1.29–1.94)	<0.0001
3 or more	66 (34%)	194	3.05 (2.23–4.18)	<0.0001
<i>CD4+ cell count (baseline)</i>				
≥200 (cells/mm ³)	404 (15.2)	2666	1	
<200 (cells/mm ³)	227 (20.8)	1092	1.47 (1.23–1.76)	<0.0001
<i>CD4+ cell count (nadir)</i>				
≥200 (cells/mm ³)	253 (12.5)	2025	1	
<200 (cells/mm ³)	378 (21.8)	1733	1.95 (1.64–2.33)	<0.0001
<i>Route of HIV transmission</i>				
IDU	178 (24.1)	739	1	
BISX–MHSX	252 (12.9)	1950	0.47 (0.38–0.58)	<0.0001
HTSX + other	201 (18.8)	1069	0.73 (0.58–0.92)	0.0068
Follow-up variables				
<i>ART regimens</i>				
1	42 (6.9%)	610	1	
<i>Episodes of virological failure</i>				
2 or more	589 (18.7%)	3148	3.11 (2.25–4.31)	<0.0001
None	235 (9.7%)	2416	1	
≥1	396 (29.5%)	1342	3.88 (3.25–4.64)	<0.0001
<i>Resistance tests</i>				
None	318 (10.6%)	2989	1	
>1	313 (40.7%)	769	5.77 (4.79–6.94)	<0.0001
<i>Current viral load</i>				
Detectable	125 (14.7%)	851	1	
<i>Current CD4+ cell count</i>				
Undetectable	506 (17.4%)	2907	1.22 (0.99–1.51)	0.0625
<200 (cells/mm ³)	89 (22.6%)	393	1	
≥200 (cells/mm ³)	542 (16.1%)	3365	0.66 (0.51–0.84)	0.0011

HCV, hepatitis C virus; CI, confidence interval; OR, odds ratio; ART, antiretroviral treatment; IDU, injection drug users; BISX, bisexuals; MHSX, male homosexual; HTSX, heterosexuals.

expenses of these two centers in ART were above the expectations. Also note that the difference between the complexity scores (for both models) and between the real and the expected costs (also in both models) were relatively small (<5%).

Discussion

Our results show that approximately 15% of patients treated in the HI were responsible for about 25% of the total cost of ART. The Pareto principle has been generalized and applied to various studies of health spending in the United States and shows that 20% of the

population is responsible for approximately 80% of direct medical cost, and this subgroup can be designated as high cost patient.¹⁰ This concentration does exist in ART but is not so high.

Some clinical variables, such as AIDS criteria or previous hospital admissions were associated with greater complexity and also higher cost. The association between Spanish origin and high cost may be due to the greater compliance with ART in immigrants, who might be motivated by the incentive of a free access to medication or to other peculiarities related with native Spanish population.^{17,18} Higher clinical complexity and higher cost were significantly associated with the HIV transmission route.

Table 3

Result of the multivariate analysis of the Hospital Index (HI). Significant predictors of the high cost of ART in both models.

Variables studied	Categories	Clinic-B model (only baseline variables)		Clinic-BF model (baseline and follow-up variables)	
		Adjusted OR (95% CI)	P-value	Adjusted OR (95% CI)	P-value
Baseline variables					
AIDS criteria	No	1		1	
	Yes	1.38 (1.12–1.70)	0.002	1.37 (1.11–1.69)	<0.0001
Origin	Other	1			
	Spanish	1.39 (1.06–1.82)	0.016		
Year of initiation of treatment	≥2005	1			
	<2005	1.85 (1.51–2.28)	<0.0001		
Number of hospital admissions	None	1		1	
	1 or more	1.49 (1.23–2.82)	<0.0001	1.45 (1.20–1.77)	<0.0001
CD4+ cell count (nadir)	≥200 (cells/mm ³)	1		1	
	<200 (cells/mm ³)	1.31 (1.08–1.60)	0.007	1.22 (1.00–1.49)	<0.005
Route of HIV transmission	BISX–MHSX	1			
	HTSX + other	1.20 (0.97–1.48)	0.09		
	IDU	1.35 (1.07–1.70)	0.001		
Follow-up variables					
ART regimens	One			1	
	2 or more			1.46 (1.03–2.07)	<0.002
Episodes of virological failures	None			1	
	≥1			3.21 (2.64–3.89)	<0.0001

CI, confidence interval; OR, odds ratio; ART, antiretroviral treatment; IDU, injection drug users; BISX, bisexuals; MHSX, male homosexuals; HTSX, heterosexuals.

Table 4 β coefficients, normalized β coefficients ($\beta \times \Psi$) and assigned score for each variable in the logistic regression analysis for both models.

	Coeff. β	$\beta \times \Psi$	Score
Score Clinic-B			
AIDS criteria	0.3231	1.7969	2
Born in Spain	0.3293	1.8315	2
ART initiation before 2005	0.6178	3.4360	3
Number of hospital admissions ≥ 1	0.4019	2.2353	2
Nadir CD4 <200 cells/mm ³	0.2708	1.5061	2
Route of HIV transmission – IDU	0.2998	1.6674	2
Route of HIV transmission – heterosexual	0.1798*	1	1
Minimum–maximum score			0–13
Score Clinic-BF			
AIDS criteria	0.3163	1.5918	2
Number ART ≥ 2	0.3783	1.9039	2
Episodes of virological failures ≥ 1	1.1647	5.8379	6
Number of hospital admissions ≥ 1	0.3738	1.8812	2
Nadir CD4+ cell count <200 cells/mm ³	0.1987**	1	1
Minimum–maximum score			0–13

ART, antiretroviral treatment; β , beta coefficient from logistic model; IDU, injection drug users. $\Psi = 1/0.1798^* = 5.56$ for Clinic-B model and $\Psi = 1/0.1987^{**} = 5.03$ for Clinic-BF model.

See also Appendix 6.

Homosexual/bisexual patients showed the lower cost and complexity in the analysis. Both heterosexual and intravenous drug user mode of transmission were associated with higher level of clinical complexity and ART cost. The incremental distribution of the ART cost can be explained by the low clinical complexity of the HMX/BSX population combined with psychosocial factors such as treatment acceptance, HIV community support and access to information. In addition, the increasing number of gay men living with HIV in Catalonia has resulted in public health campaigns with the involvement of NGO's and other social and healthcare actors in the region. Both facts combined with early diagnosis campaigns oriented to LGBT collectives and with the e-communication generation have resulted in a young healthy LGBT population living with HIV and with a good access to health and sexual education. Nevertheless, all this efforts should be increased in order to prevent new cases and to cover the most vulnerable groups within this population. HIV-transmission by heterosexual route implies a delay in diagnosis, and is associated with a higher cost in Catalonia and in other European regions.^{19,20} Follow-up variables associated with high cost were two or more antiretroviral regimens and

number of episodes of virological failure. Both are associated with the complexity of the treatment and with a greater difficulty for disease control.

High cost was associated with the complexity of the population served. Clinic-B model was more sensitive to baseline clinical characteristics as was expected. Conversely, Clinic-BF model better reflected the variability associated with medical care. The HI had a normalized mean real cost per patient-year lower than that estimated or expected by the two models, suggesting that spending in the HI was smaller than expected according to patient complexity. Conversely HV1 and HV3 had normalized real costs per patient-year higher than estimated costs. AUC near to 0.70 were found for both models, and the calculations may be considered correct.²¹ Our results suggest that the heterogeneity of the cost per patient-year between hospitals may be influenced by the variability of the population served and not only by clinical practice, as the final cost was associated with the clinical complexity of each reference population.²² Both models were useful in calculating the annual costs per patient adjusted for complexity, indicating that the presence or absence in the model of factors related to clinical

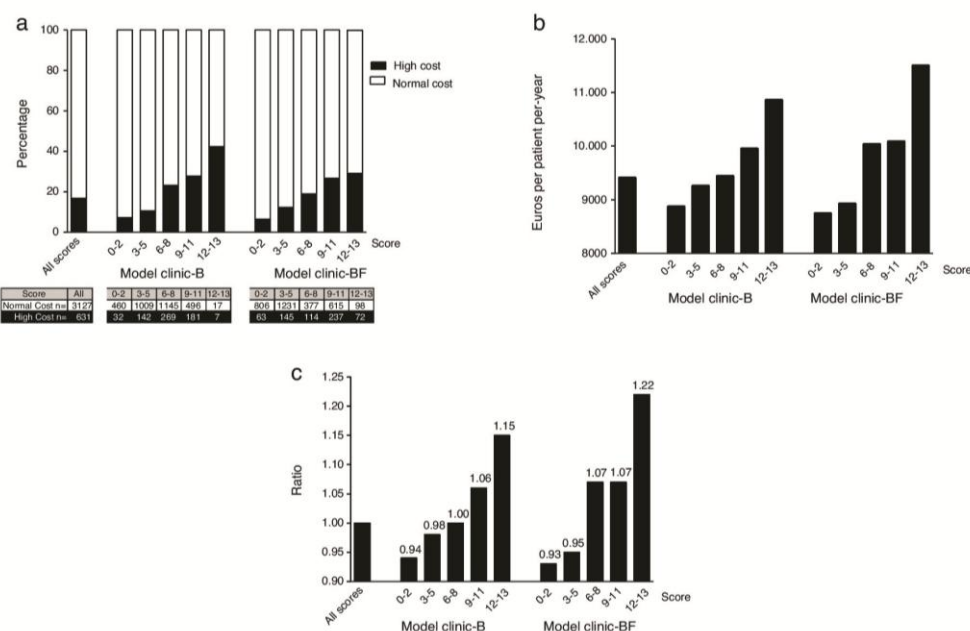


Fig. 2. Distribution of the 3758 patients of the Hospital Index (HI) according to score ranges for both models: (a) distribution of the high cost ($n=631$) and normal cost ($n=3127$) patients (the ascending distribution shows that most high cost patients (in black) where assigned a high complexity score); (b) distribution of the mean normalized real cost per patient-year and (c) distribution of ratios between mean normalized real cost per patient-year of each score range and mean normalized real cost per patient-year of all population (all scores).

practice does not change the predictive ability, and therefore it can be assumed that the results mainly depended on the characteristics of the population. The proposed model offers the possibility of adjusting annual budgets for antiretrovirals based on the complexity of the populations served and not only on the predictions made according to the previous year activity, the number of patients or the recommendations from experts or guidelines.

The strengths of the study include the large sample size, and the external validation of the models. The limitations of the study include the variability in the use of ART and the type of patients

seen at the different hospitals. The HI might have different characteristics due to the health area served and to the transfer of patients with difficult-to-control therapeutic profiles reflecting its high specialization. HI patients may represent a higher percentage of men who have sex with men, and this may not be extrapolated to other groups of patients with HIV/AIDS. The score obtained required specific variables for its calculation, which may or may not be available in the databases of other hospitals, thus limiting its applicability. For this reason, only relatively easy-to-obtain variables were included in the study. The limitations of predictive

Table 5

Comparison between normalized real and estimated (adjusted by complexity score) cost per patient-year for the Hospital index (HI) and for the validation HV1, HV2 and HV3 hospitals. Note that in both models, the differences between the four centers referring to the normalized real and estimated costs per patient-year are less than 6% in Clinic-B model and less than 3% in Clinic-BF model.

	a Mean normalized real cost per patient-year (€)	b Δ (%) ^b	c Mean score	d Δ ^c	e Difference ^d (€)	f Mean normalized estimated cost per patient-year (€) ^e
Model Clinic-B (1 score point^a = 94€)						
MI	9408.83	-1.43	5.97	-0.19	-17.86	9527.26
HV1	9664.37	1.25	6.73	0.57	53.58	9598.70
HV2	9174.41	-3.88	6.56	0.4	37.60	9582.72
HV3	9744.11	2.08	6.04	-0.12	-11.28	9533.84
MI + HV1 + HV2 + HV3	9545.12		6.16			
Model Clinic BF (1 score point^a = 210€)						
MI	9408.83	-1.43	5.3	-0.62	-130.20	9414.92
HV1	9664.37	1.25	6.05	0.13	27.30	9572.42
HV2	9174.41	-3.88	5.94	0.02	4.20	9549.32
HV3	9744.11	2.08	6.71	0.79	165.90	9711.02
MI + HV1 + HV2 + HV3	9545.12		5.92			

^a Cost in euros to increase 1 point score calculated from linear regression between mean normalized real cost per patient year and score.

^b Δ (%): percentage of deviation with respect to the mean cost per patient-year of the four centers. $b = (a - 9545.12) / 9545.12 \times 100$.

^c Δ : deviation from the mean score of the four centers. $d = c - 6.16$ (Model Clinic-B) or $d = c - 5.92$ (Model Clinic-BF).

^d Difference: deviation per score point. $e = d \times 94$ (Model Clinic-B) or $e = d \times 210$ (Model Clinic-BF).

^e Mean normalized estimated (adjusted for complexity) cost per patient per year. $f = 9545.12 - e$.

models in predicting individual responses have been widely studied in other risk models.²³ However, the consistency of our study was not compromised since the prediction was based on population-level costs. We could have obtained a more-accurate figure using the direct β coefficients of the logistic regression. However, this would have made calculating and reproducing the score more difficult.²¹ We believe that the cost score obtained is valid due to the consistency of the results and the representativeness of the study sample. Finally, further variables could be added to the model to increase its accuracy.

Correct distribution and allocation of health resources to hospitals with more-complex patients is essential for a more precise management of available resources. The cost adjustment model presented offers clear advantages over the method of assigning pharmaceutical budgets considering only previous spending. The model identifies distribution of vulnerable populations as the cause of cost differences between reference hospitals, excluding the physician's prescription habits. Models with these characteristics depend on the quantity and quality of data included in the calculation, so the ability to adjust the model improves as more data are incorporated.²⁴ The methodology presented should be reproduced in more reference hospitals to increase the power of the model. With the current availability of health information, it is possible to generate software to calculate costs adjusted for clinical complexity using direct hospital data.²⁵ This model is one step in the calculation of costs, but further large-scale studies including more variables are necessary.²⁶

Estimating the cost per patient based on the score presented in this study (AIDS criteria, country of origin, year of initiation of treatment, number of hospital admissions, CD4+ cell count nadir and route of transmission) may aid in negotiations between hospitals and funding bodies. This may facilitate proper funding in clinical settings where HIV patients are clinically more complex.

Conclusion

The clinical complexity of HIV patients influences the cost of ART explaining the differences in the cost per patient between hospitals in the region. The Clinic-B and Clinic-BF scores predicted patients with a high cost of ART depending on clinical variables not associated with the physicians' clinical practice. This scoring methodology can be reproduced in other settings in order to identify populations or regions with a high clinical complexity. This may help to understand the differences between hospitals or areas in ART costs and can be used to compare and allocate costs corrected for the clinical complexity of patients.

Conflicts of interest

No potential conflicts of interest were disclosed.

Funding

This work was supported in part by Subdirección General de Redes of the Instituto de Salud Carlos III and RIS (RD12/0017).

Author contributions

Conceived and designed the study: J.M.G., I.P. and C.V. Performed the study: J.M.G., I.P. and C.V. and M.M. Analyzed the data: I.P., C.V. and J.M.G. Wrote the paper: C.V. and I.P. All the authors contributed to the study development and made comments on the paper and methodology.

Acknowledgements

To the memory of I. Pérez, a great professional and a better person. Special thanks to X. Salvador (Divisió d'Anàlisi de la Demanda i l'Activitat, CatSalut, Generalitat de Catalunya), M. Tuset and C. Codina (Hospital Pharmacy Service, Hospital Clínic de Barcelona, Spain), A.J. Arkaitz (HIV Unit, Infectious Disease Service, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet, Barcelona, Spain), J. Muñoz (Infectious Disease and HIV Service, Hospital Sant Pau, Spain), B. Clotet (IrsiCaixa, Unitat VIH, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona; UAB, UVic), J. Arribas (Infectious Disease and HIV Service, Hospital La Paz, Spain) and A.J. Blasco (Técnicas Avanzadas de Investigación en Servicios de Salud, Madrid, Spain), for his contribution to this article.

Appendix 1. High cost variable cut-off calculation for the dependent variable

The main dichotomous variable, defined as *high cost*, used as the response variable in the logistic regression analysis was defined by a cut-off of the population with the highest individual cost that determined the 25% of the normalized total real cost.

The cut-off point for the variable *high cost* was established by calculating the percentages of patients responsible for the different masses of high normalized real cost. The definition of *real cost* is the amount billed by the hospital to national health system (total or per patient-year). Sensitivity analyzes were repeated for different cut-off points in order to evaluate different cut-off points. Distributions of high cost groups that were too small to generate stable regression models were found. For this reason, the most-representative cut-off point chosen was the 25% top cost, i.e., that which showed the greatest cost for the smallest mass of the sample, and assuming that this group represented a high percentage of the real total cost of ART treatment.

Appendix 2. Validation using AUC

The ROC (receiver operating characteristic) curve and the area under the ROC curve (AUC) are commonly used to assess binary response models such as logistic models. It is a common practice to validate predictive models the use of a validation data set and to produce an ROC curve and estimate its area (AUC). AUCs for validation of models are commonly considered statistically acceptable when their value is bigger than 0.60. Confidence intervals (CI) can be calculated when mean AUC for different set of data is calculated. This CI is used to assess if the mean AUC value is significantly higher than the minimum (0.60) to consider the model as "fit".

The internal validation of a scoring model can be optimistically biased if the data used to fit the model are also used in the assessment of the model. The way of dealing with this is to perform a cross validation (bootstrapping) which provides an unbiased assessment of the model without reducing the training data set. Once the model is reproduced using 100 random samples of the set of original patients the AUC for each of the 100 random samples is calculated.

To perform the internal validation the AUC of the model was calculated with the Hospital Index dataset (first column, Appendix 6). The mean AUC of the validation sample was calculated using the 100 random datasets (second column, Appendix 6). We also calculated the standard error and its 95% CI to ensure that the obtained values were significantly higher than 0.60. The results showed in Appendix 3 show that the internal validation of the model is successful as the AUC are higher than the agreed minimum value of 0.60.

The external validation of the model is calculated in the same way, but this time comparing the AUCs of the model with the

different hospitals datasets. The difference with the internal validation presented before is the dataset used to validate the model. In the internal validation all data comes from the Hospital Index, The AUC of the model is compared with the mean AUC of the bootstrapping sample. Whereas in the external validation the data reported by the Validation Hospitals is compared to the Hospital Index by using the value of the resulting AUCs.

Hosmer–Lemeshow statistic is a conventional statistical test used to calibrate differences between AUCs. In external validation it is used to compare the AUC of the different Validation Hospitals Models to the Hospital Index Model.

Appendix 3. Calculation of scores (see Table 4)

The variables that were significant in the multivariate analysis were used to derive the score assigned to each variable in both models.²¹ The score assigned to each variable that was significant in the multivariate analysis was derived from the β coefficient. All the beta coefficients were normalized by multiplying by ψ and rounded up or down to the nearest integer, so that the lowest had a value “1”. The value of ψ was $1/\text{lowest } \beta \text{ coefficient}$.²⁷

The β coefficient of the variable heterosexual route of HIV transmission was chosen to calculate ψ in Clinic-B model, as it proved to have the lowest value in the model ($\beta=0.1798$), and was adjudicated a value of 1 in the score. We successively multiplied the β coefficients of the remaining variables in the model, configuring the score as shown in Table 4. Since the sum of the total of values of the score equals 13, it determines a range of 0–13 for the score of Clinic-B model. Clinic-BF Model had a minimum β coefficient of 0.1987 which, after calculation, provided $\psi=5.03271$. Therefore the model rated variable CD4+ cell count (nadir) as “1” the variable number of virological failure as “6” and gave values of “2” to the other three variables. The range obtained was also 0–13 (Table 4).

For example, an individual from the treated population presenting AIDS criteria (score=2), who had received a single antiretroviral regimen (score=0), had one virological failure (score=6), had been admitted one or more times (score=2) and whose CD4+ cell count (nadir) was $>200 \text{ cells/mm}^3$ (score=0), would have a total score of $2+2+6=10$. From this individual score, the mean score of the hospital was calculated (sum of the individual scores of each patient divided by the number of patients).

Appendix 4. Percentage of patients responsible for each stratum of normalized real total cost per patient-year in the Hospital Index (HI)

Mass of cost	Total cost (€)	Percentage
25%	8,839,599.67	16.79% ^a
40%	14,143,359.48	30.87%
50%	17,679,199.35	41.01%
80%	28,286,718.95	75.31%
100%	35,358,398.69	100%

^a 25% mass of cost corresponding to 16.79% population arbitrarily defined as high cost population.

Appendix 5. Distribution of the variable “high cost” for each hospital

Hospital	Normal cost patients (€): patients responsible for 75% of the total cost	High cost patients (€): patients responsible for 25% of the total cost	Total (€)
Hospital Index	n = 3127	n = 631	n = 3758
Mean (SD)	8415.21 (1320.44)	14,332.84 (4065.34)	9408.83 (3019.27)

Minimum–maximum	42,449,510,847.80	10,848.80–22,213.00	4244.95–22,213.00
P25–P75	7693.00–9437.90	10,945.86 15,508.80	7694.20 10,155.60
P50	8420.40	13,050.00	8530.88
Total	26,314,374.22	9,044,024.48	35,358,398.69
normalized real cost			
Hospital – V1	n = 1263	n = 198	n = 1461
Mean (SD)	8.388,51 (1.734,35)	17,802.87 (4.493,43)	9.664,37 (3.964,24)
Minimum–maximum	3102.50–12,719.50	12,721.13 –34,606.17	3102.50–34,606.17
P25–P75	7263.50–9587.21	14,062.92–20,431.10	7402.20–10,320.74
P50	8661.91	16,619.91	8743.82
Total	10,594,682.17	3,524,967.87	14,119,650.04
normalized real cost			
Hospital – V2	n = 398	n = 85	n = 483
Mean (SD)	8354.18 (1614.81)	13,015.03 (2905.28)	9174.41 (2602.98)
Minimum–maximum	4244.95–10,847.80	10,848.00–22,213.00	4244.95–22,213.00
P25–P75	7693.00–9565.71	10,945.86–13,818.17	7694.20–10,733.86
P50	8530.05	11,841.20	8530.05
Total	3,324,962.17	1,106,277.60	4,431,239.77
normalized real cost			
Hospital – V3	n = 2239	n = 359	n = 2598
Mean (SD)	8482.57 (1.959,87)	17,612.06 (4608.35)	9744.11 (4020.85)
Minimum–maximum	3124.40–12,322.40	12,323.00–33,784.40	3124.40–33,784.40
P25–P75	7263.50–10,022.90	14,008.70–20,578.70	7672.30–10,752.90
P50	8621.30	16,618.45	8621.30
Total	18,992,476.60	6,322,730.52	25,315,207.12
normalized real cost			

SD, standard deviation; P25, percentile 25; P50 median; P75, percentile 75.

Appendix 6. Internal validation of the two models

Model	AUC of model	Mean AUC Bias (validation samples)	Error standard	Confidence intervals	Percentile 2.5–97.5
Clinic-B	0.6608	0.6629	0.0021	0.0122	0.637–0.685
Clinic-BF	0.701	0.702	0.001	0.0114	0.679–0.724

Bias: difference between AUC of prediction model for HI and mean AUC of validation samples.

AUC, area under the curve.

See “Appendix 2” for methodology remarks on internal validation using AUC.

Appendix 7. Calibration and discrimination of the two models

	Calibration ^a	Discrimination	
	P value	AUC	95% CI
<i>Clinic-B Model</i>			
Hospital-Index	0.9379	0.6608	0.6378–0.6839
Hospital-V1	<0.0001	0.6251	0.5834–0.6669
Hospital-V2	0.1565	0.6197	0.5544–0.6849
Hospital-V3	<0.0001	0.6037	0.5715–0.6359
<i>Clinic-BF Model</i>			
Hospital-Index	0.9010	0.7019	0.6795–0.7243
Hospital-V1	<0.0001	0.7214	0.6840–0.7588
Hospital-V2	0.620	0.6953	0.6336–0.7571
Hospital-V3	<0.0001	0.6715	0.6423–0.7007

^a Hosmer–Lemeshow goodness of fit test.

AUC, area under the curve; CI, confidence interval.

See “Appendix 2” for methodology remarks on external validation using AUC.

Appendix 8. Distribution of patients of the Hospital Index (HI) in relation to the complexity score (see Fig. 2a).

Score	Model Clinic-B			Model Clinic-BF		
	Patients n (%)	Patients in normal cost group n (%)	Patients in high cost group n (%)	Patients n (%)	Patients not in normal cost group n (%)	Patients in high cost group n (%)
0–2	492 (13.09)	460 (93.5)	32 (6.5)	869 (23.12)	806 (92.75)	63 (7.25)
3–5	1151 (30.63)	1009 (87.66)	142 (12.34)	1376 (36.62)	1231 (89.46)	145 (10.54)
6–8	1414 (37.63)	1145 (80.98)	269 (19.02)	491 (13.07)	377 (76.78)	114 (23.22)
9–11	677 (18.01)	496 (73.26)	181 (26.74)	852 (22.67)	615 (72.18)	237 (27.82)
12–13	24 (0.64)	17 (70.8)	7 (29.17)	170 (4.52)	98 (57.65)	72 (42.35)
Total	3758	3127	631	3758	3127	631

References

- Likatacivicius G, van de Laar MJ. HIV infection and AIDS in the European Union and European Economic Area, 2010. *Euro Surveill*: Eur Commun Dis Bull. 2011;16:1–4.
- Van de Laar MJ, Likatacivicius G. HIV and AIDS in the European Union, 2008. *Euro Surveill*: Eur Commun Dis Bull. 2009;14:1–3.
- Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338:853–60.
- Mcroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *EuroSIDA Study Group*. *Lancet*. 1998;352:1725–30.
- Sistema Nacional de Salud España 2010. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social, Instituto de Información Sanitaria; 2010. Available from: <http://www.msps.es/organizacion/sns/libros>
- Estebanez CT, Soria AC, Martín AS, Tomás EG, Company ES, Segura SR. Distribución del gasto farmacéutico en medicación antirretroviral. *An Med Interna*. 2004;21:269–71.
- Llei 31/1991, de 13 de diciembre de 1991, d'ordenació farmacèutica. DOG 1.538, de 8 de enero de 1992; BOE 32, de 6 de febrero de 1992. Artículo 12.3a.
- Lozano F, Pedrol PD, Polo R, Aguirrebengoa K, Berenguer J, Pedrol PD, et al. National consensus document by GESIDA/National Aids Plan on antiretroviral treatment in adults infected by the human immunodeficiency virus (January 2011 update). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:286.e1–19.
- Rivero A. Does the cost of the drugs influence the choice of antiretroviral treatment regimens? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:719–20.
- Cousins MS, Shickle LM, Bander JA. An introduction to predictive modeling for disease management risk stratification. *Dis Manage*. 2002;5:157–67.
- Efron B, Tibshirani RJ. Introduction to the bootstrap. Monographs on statistics and applied probability. New York: Chapman & Hall; 1993.
- Steyerberg EW, Harrell FE Jr, Borsboom GJ, Eijkemans MJ, Vergouwe Y, Habbema JD. Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 2001;54:774–81.
- Lieu TA, Capra AM, Quesenberry CP, Mendoza GR, Mazar M. Computer-based models to identify high-risk adults with asthma: is the glass half empty or half full? *J Asthma*. 1999;36:359–70.
- Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Obuchowski N, Pencina MJ, et al. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology*. 2010;21:128–38.
- Moons KGM, Kengne AP, Grobbee DE, Royston P, Vergouwe Y, Altman DG, et al. Risk prediction models: II. External validation, model updating, and impact assessment. *Heart*. 2012;98:691–8.
- Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. *Bull Med Ethics*. 2002;182:17–23.
- Carrieri MP, Lepout C, Protopopescu C, Cassuto J-P, Bouvet E, Peyramond D, et al. Factors associated with nonadherence to highly active antiretroviral therapy: a 5-year follow-up analysis with correction for the bias induced by missing data in the treatment maintenance phase. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;41:477–85.
- Panel de expertos de Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), Grupo de Estudio del Sida (GESIDA). Improving adherence to antiretroviral treatment. *Farm Hosp*. 2008;32(November–December (6)):349–57.
- Vives N, Carnicer-Pont D, García de Olalla P, Camps N, Esteve A, Casabona J. Factors associated with late presentation of HIV infection in Catalonia, Spain. *Int J STD AIDS*. 2012;23:475–80.
- Schouten M, van Velde AJ, Snijdewind IJM, Verbon A, Rijnders BJA, van der Ende ME. Late diagnosis of HIV positive patients in Rotterdam, the Netherlands: risk factors and missed opportunities. *Ned Tijdschr Voor Geneesk*. 2013;157:A5731.
- Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, Winblad B, Soininen H, Tuomilehto J. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol*. 2006;5:735–41.
- Rønning PA, Pedersen T, Skaga NO, Helseth E, Langmoen IA, Stavem K. External validation of a prognostic model for early mortality after traumatic brain injury. *J Trauma*. 2011;70:E56–61.
- Rosen HR, Madden JP, Martin P. A model to predict survival following liver retransplantation. *Hepatology*. 1999;29:365–70.
- Adlam D, Silcocks P, Sparrow N. Using BNP to develop a risk score for heart failure in primary care. *Eur Heart J*. 2005;26:1086–93.
- Billings J, Blunt I, Steventon A, Georgiou T, Lewis G, Bardsley M. Development of a predictive model to identify inpatients at risk of re-admission within 30 days of discharge (PARR-30). *BMJ Open*. 2012;2:1–9.
- Van Walraven C, Dhalla IA, Bell C, Etchells E, Stiell IG, Zarnke K, et al. Derivation and validation of an index to predict early death or unplanned readmission after discharge from hospital to the community. *Can Med Assoc J*. 2010;182:551–7.
- Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB. Presentation of multivariate data for clinical use: the Framingham Study risk score functions. *Stat Med*. 2004;23:1631–60.

Artículo / Paper: 2

Rapid HIV progression during acute HIV-1 subtype C infection in a Mozambican patient with atypical seroconversion.

Cesar Velasco

Erica Parker

Lucia Pastor

Abel Nhama

Salesio Macuacua

Inácio Mandomando

Julià Blanco

Denise Naniche

Am. J. Trop. Med. Hyg. 92(4), 2015, pp. 681-683

Impact Factor 2015: 2.740

Case Report: Rapid HIV Progression During Acute HIV-1 Subtype C Infection in a Mozambican Patient with Atypical Seroconversion

Cesar Velasco, Erica Parker, Lucia Pastor, Abel Nhama, Salesio Macuacua, Inácio Mandomando, Julià Blanco,[†] and Denise Naniche^{*†}

ISGlobal, Barcelona Ctr. Int. Health Res. (CRESIB), Hospital Clínic - Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; Department of Preventive Medicine and Epidemiology, Hospital Clínic, Barcelona, Spain; School of Paediatrics and Child Health, University of Western Australia, Perth, Australia; IrsiCaixa Institute for AIDS Research, Institut Germans Trias i Pujol (IGTP), Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, UAB, Badalona, Spain; Centro de Investigação em Saúde de Manhiça (CISM), Maputo, Mozambique; Instituto Nacional de Saúde, Ministério de Saúde, Maputo, Mozambique; Universitat de Vic- Universitat Central de Catalunya, Vic, Spain

Abstract. Acute human immunodeficiency virus (HIV) infection (AHI) refers to the period between viral transmission and development of an adaptive immune response to HIV antigens (seroconversion) usually lasting 6–8 weeks. Rare cases have been described in which HIV-infected patients fail to seroconvert and instead, develop rapid HIV-mediated clinical decline. We report the case of a Mozambican woman with AHI and malaria coinfection who showed atypical seroconversion and experienced rapid deterioration and death within 14 weeks of diagnosis with AHI. Atypical seroconversion may be associated with rapid progression. Fourth generation rapid tests could lead to earlier identification and intervention for this vulnerable subgroup.

INTRODUCTION

Acute human immunodeficiency virus (HIV) infection (AHI) refers to the period between viral infection and the development of an adaptive immune response to HIV antigens (seroconversion) usually lasting 6–8 weeks.^{1,2} This period is typically associated with high viral loads, a massive early innate immune response, and a rapid decrease in CD4⁺ T-lymphocyte counts. In parallel, an HIV-specific humoral immune response is mounted, leading to seroconversion.^{3,4} Rare cases have been described in which HIV-infected patients do not develop the classic antiviral antibody response and instead, develop a fast HIV-mediated immunodepression and rapid clinical progression.^{5–7} We report the case of a 30-year-old black Mozambican woman with acute HIV infection and *Plasmodium falciparum* malaria coinfection who showed an atypical pattern of seroconversion and experienced rapid deterioration and death within 14 weeks of diagnosis with AHI.

CASE REPORT

The patient presented to the Manhiça District Hospital in Mozambique with a febrile syndrome, was referred, and gave informed consent to an ongoing study of acute HIV. The patient had no prior history of HIV testing and tested negative for an HIV antibody rapid test (Determine HIV 1/2; Abbott Laboratories, Chicago, IL), but plasma reverse transcription polymerase chain reaction (real-time-PCR) revealed a high HIV viral load ($\log_{10}$ 6.7 copies/mL) (all results are in Table 1), thus identifying a case of AHI. Both malaria slide and sputum smear for tuberculosis (TB) at this time were negative.

Subsequently, the patient was seen three times in 14 weeks of follow-up. HIV rapid testing on two occasions revealed indeterminate HIV serology (positive for Determine but neg-

ative for Unigold; Trinity Biotech Co., Wicklow, Ireland) (Table 1). At the 1-month follow-up visit (day 34), the patient had complaints of paroxysmal diarrhea, fever, night sweats, and productive cough with mucoid expectoration. Sputum samples continued to be negative for TB, and no pathological signs were observed on chest X-ray. Her hematology was normal; however, her CD4 counts were 64 cells/mm³ (Table 1). She was diagnosed with *P. falciparum* malaria by blood film (Table 1) and treated with first-line antimalarial treatment (artemether and lumefantrine). At her 2-month follow-up visit (day 64), the patient reported migraine, dizziness, cough, and continued weight loss. She was prescribed metronidazole for treatment of *Clostridium difficile*, and cotrimoxazole prophylaxis was initiated. Her CD4 counts had fallen to 33 cells/mm³, and HIV RNA levels remained above 6.0 $\log_{10}$ copies/mL (Table 1). Quantitative PCR for *P. falciparum* revealed low parasitemia (69 parasites/ μ L). Although antiretroviral treatment (ART) in the absence of confirmed seroconversion is not included in the Mozambican national guidelines, the patient was referred to start outpatient counseling for ART.

Five days later, the patient's condition had further deteriorated. She had notably rapid weight loss, and clinicians were suspicious of acquired immune deficiency syndrome (AIDS) wasting syndrome. Clinicians agreed that TB treatment followed by ART should be initiated according to national guidelines. During the next few weeks, the patient declined follow-up by field workers and did not return to the clinic. An additional field worker home visit reported that the patient died at home 14 weeks post-diagnosis.

Sequencing RT and Protease from plasma samples from three visits (days 0, 34, and 64) confirmed infection by HIV-1 subtype C and C-C chemokine receptor type 5 (CCR5) tropism. Furthermore, sequencing of the gp120 V3 region in all samples showed identical sequences over the 2-month period. P24 antigen was detected in plasma at 1 month by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Western blot (WB) analysis showed an atypical profile across time points with antibody positivity against gp41, gp120, and p31, while remaining negative for p24 and p17 gag-specific antibodies (Table 1). The pattern was atypical, because there was no detectable

^{*} Address correspondence to Denise Naniche, ISGlobal, Barcelona Ctr. Int. Health Res. (CRESIB), Hospital Clínic - Universitat de Barcelona, Rosselló 132, 08036 Barcelona, Spain. E-mail: dsuzanne@clinic.ub.es

[†] These authors contributed equally.

TABLE 1
Patient results at initial and follow-up visits

	Visit 1 (day 0)	Visit 2 (day 34)	Visit 3 (day 64)
HIV viral load (log ₁₀ copies/mL)	Log ₁₀ 6.7	Log ₁₀ 6.3	Log ₁₀ 6.4
Determine HIV-1/2 rapid test	–	+	+
UniGold rapid test	ND	–	–
WB	gp41++	gp41++	gp41++
WB	gp120+/-	gp120+/-	gp120+
WB	p31+/-	p31+/-	p31+
WB	p24–	p24–	p24–
WB	p17–	p17–	p17–
p24 ELISA (pg/mL)	388	ND	ND
Lymphocytes (cells/μL)	ND	1,656	998
T cells (cells/μL)	ND	963	566
T cells (% of lymph)	ND	58	57
CD4 T-cell counts (cells/μL)	ND	64	33
CD4 T cell (% of lymph)	ND	4	3
CD8 T-cell counts (cells/μL)	ND	742	460
CD8 T cell (% of lymph)	ND	45	46
Ratio CD4/CD8	ND	0.09	0.07
Red blood cells (10 ⁶ cells/μL)	ND	4.19	ND
Hemoglobin (g/dL)	ND	11.0	ND
Hematocrit (%)	ND	33.1	ND
MCV (fL)	ND	79.0	ND
White blood cells (10 ³ cells/μL)	ND	4.20	ND
Neutrophils (10 ³ cells/μL)	ND	2.09	ND
Lymphocytes (10 ³ cells/μL)	ND	1.57	ND
Monocytes (10 ³ cells/μL)	ND	0.46	ND
Eosinophils (10 ³ cells/μL)	ND	0.04	ND
Platelets (10 ³ cells/μL)	ND	191	ND
Malaria blood film*	–	3,240	ND
Syphilis	ND	–	ND
TB	–	–	ND
Hepatitis B	ND	–	ND

ND = not done.

*Blood film microscopy expressed in parasites per microliter.

antibody to gag proteins. Recognition of gp120 increased over time, reflecting a slow seroconversion process. Human Leukocyte Antigen (HLA) System typing showed homozygosity at all loci, except for HLA-A (HLA-A*02, A*26, B*58, –; C*07, –; DRB1*11, –; DQB1*03, –).

DISCUSSION

A substantial subset of HIV-1-infected individuals experience a sharp decline in CD4 T-cell counts quickly after primary infection, with progression to AIDS occurring within the first 1–3 years of infection.⁸ These rapid progressors are estimated to comprise 10–15% of HIV-1 cases,⁸ although exact figures are unknown, particularly in resource-poor settings. HLA homozygosity as well as certain HLA types are associated with rapid HIV progression.^{9–11} Seronegative HIV infection is also described to be associated with high viral loads, rapid disease progression, and significant mortality.¹² Seronegative HIV infections are rare and have been hypothesized to occur by overwhelming a particularly susceptible host immune system with HIV antigen.¹³ The clinical presentations of two known case reports of seronegative subtype C infection are very similar to that observed in our patient.^{14,15}

In the Mozambican patient, seroconversion was slow in the presence of rapid disease progression. This patient was rapid test indeterminate on two occasions and showed increasingly positive WB results, suggesting that she developed an initial humoral response but that the response never fully matured.

Furthermore, the patient's lack of gp120 V3 region sequence diversity was consistent with a poor antibody response, resulting in little immune selection pressure. Although the lack of anti-gag antibodies has been also reported in late-stage AIDS,^{16,17} the shift from negative to positive Determine rapid test over time, the high viral load at diagnosis, which subsequently declined, the uniformity of the gp120 V3 region, and the HLA pre-disposition argue for severe primary infection.

The combination of coinfection with *P. falciparum* malaria and extreme homozygosity for all HLA loci may have contributed to this patient's atypical seroconversion and rapid HIV progression. The patient was diagnosed with *P. falciparum* malaria at day 34 by microscopy, but we cannot exclude that she had submicroscopic *P. falciparum* infection at her initial day 0 visit. She still had low parasitemia at day 64, despite antimalarial treatment. *P. falciparum* has been shown to lead to immune activation, increased HIV replication, and a decrease in CD4 counts during chronic HIV infection.^{18–20} However, there is no information on *P. falciparum* infection during acute HIV infection. The heightened state of immune activation associated with *P. falciparum* coinfection may have led to early HIV-specific clonal depletion of CD4 T cells, resulting in impairment of both B- and T-cell responses as described for acute HIV infection in a psoriasis patient.¹³ In addition, the extreme homozygosity of this patient may have led to a narrow or insufficient HIV-specific CD8 T-cell response, thus allowing for heightened HIV replication. Although the patient was negative for TB, we cannot exclude atypical TB presentations, which have been observed for HIV patients.^{21,22} In Mozambique, as in much of sub-Saharan Africa, routine HIV diagnoses are based on rapid antibody testing algorithms, and HIV RNA detection is not readily available. Consequently, there are no provisions in national treatment guidelines for patients who have negative or indeterminate rapid HIV test results but progress to AIDS. Outside of the context of a specific study, it is unlikely that this patient would have been identified as HIV-positive, much less as rapidly progressing.

The frequency of inadequate serological immune responses to HIV subtype C infections resulting in poor outcomes is unknown and not likely to be high. It may be plausible to speculate that, in areas of high HIV incidence, widespread coinfection with malaria (and indeed, other organisms) could impair or skew antibody responses and more commonly, lead to rapidly progressing HIV infection in the absence of an HIV diagnosis. HLA combinations pre-disposing to rapid progression could contribute to undermining the HIV-specific immune response during acute HIV complicated by malaria. Under existing antibody-reliant diagnostic algorithms, these HIV infections would go unidentified. This might warrant the use of HIV diagnostic tests that are able to detect HIV at an earlier stage. Fourth generation rapid diagnostic tests including detection of p24 are becoming available, and their use could aid in the identification of HIV rapid test-negative or indeterminate acute infections in resource-poor settings and lead to earlier intervention for this vulnerable subgroup with high mortality rates.

Received September 2, 2014. Accepted for publication December 16, 2014.

Published online January 26, 2015.

Acknowledgments: The authors are grateful for the continued support of the clinical staff at the Manhica District Hospital as well as the field, clinic, and laboratory staff at the Centro de Investigação de Saúde de Manhica (CISM). The authors thank Maria Ruperez and Lola Madrid for medical care, Pau Cisteró for the *P. falciparum* work, and Eduard Palou for HLA typing. The authors are particularly grateful to Salomao Mucocana for his contribution to patient visits and Nelito Ernesto Jose for his contribution to laboratory work onsite.

Financial support: The ongoing acute HIV study is supported by Spanish Ministry of Science (Mineco) Grant SAF-2011-27901 and Bill and Melinda Gates Foundation Grant 02398001183. L.P. is supported by Fondo de Investigación Sanitaria at the Instituto Carlos III Grant PFIS F112/00096.

Authors' addresses: Cesar Velasco, ISGlobal, Barcelona Ctr. Int. Health Res. (CRESIB), Hospital Clínic - Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain and Department of Preventive Medicine and Epidemiology, Hospital Clínic, Barcelona, Spain, E-mail: velascomunoz@gmail.com. Erica Parker, School of Paediatrics and Child Health, University of Western Australia, Perth, Australia, E-mail: ericaparker01@gmail.com. Lucia Pastor, ISGlobal, Barcelona Ctr. Int. Health Res. (CRESIB), Hospital Clínic - Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; IrsiCaixa Institute for AIDS Research, Institut Germans Trias i Pujol (IGTP), Hospital Germans Trias i Pujol, UAB, Badalona, Spain, and Centro de Investigação em Saúde de Manhica (CISM), Maputo, Mozambique, E-mail: Lucia.Pastor@manhica.net. Abel Nhama and Inácio Mandomando, Centro de Investigação em Saúde de Manhica (CISM), Maputo, Mozambique, and Instituto Nacional de Saúde, Ministério de Saúde, Maputo, Mozambique, E-mails: Abel.Nhama@manhica.net and inacio.mandomando@manhica.net. Salesio Macuacua, Centro de Investigação em Saúde de Manhica (CISM), Maputo, Mozambique, E-mail: Salesio.Macuacua@manhica.net. Julià Blanco, IrsiCaixa Institute for AIDS Research, Institut Germans Trias i Pujol (IGTP), Hospital Germans Trias i Pujol, UAB, Badalona, Spain, and Universitat de Vic, UVIC-UCC, Vic, Spain, E-mail: JBlanco@irsicaixa.es. Denise Naniche, ISGlobal, Barcelona Ctr. Int. Health Res. (CRESIB), Hospital Clínic - Universitat de Barcelona, E-mail: dsuzanne@clinic.ub.es.

REFERENCES

- Cohen M, Gay C, Busch M, Hecht F, 2012. The detection of acute HIV infection. *J Infect Dis* 202: 270–277.
- Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, Garrett PE, Schumacher RT, Peddada L, Heldebrandt C, Smith R, Conrad A, Kleinman SH, Busch MP, 2003. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS* 17: 1871–1879.
- McMichael AJ, Borrow P, Tomaras GD, Goonetilleke N, Haynes BF, 2010. The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. *Nat Rev Immunol* 10: 11–23.
- Burin des Roziers N, Sotto A, Arnaud A, Saissi G, Nasar O, Jourdan J, 1995. Kinetics of detection of antibodies to HIV-1 and plasma p24 antigens during a severe primary HIV-1 infection. *AIDS* 9: 528–529.
- Sullivan PS, Schable C, Koch W, Do AN, Spira T, Lansky A, Ellenberger D, Lal RB, Hyer C, Davis R, Marx M, Paul S, Kent J, Armor R, McFarland J, Lafontaine J, Mottice S, Cassol SA, Michael N, 1999. Persistently negative HIV-1 antibody enzyme immunoassay screening results for patients with HIV-1 infection and AIDS: serologic, clinical, and virologic results. *AIDS* 13: 89–96.
- Ellenberger DL, Sullivan PS, Dorn J, Schable C, Spira TJ, Folks TM, Lal RB, 1999. Viral and immunologic examination of human immunodeficiency virus type 1-infected, persistently seronegative persons. *J Infect Dis* 180: 1033–1042.
- Dalmau J, Puertas MC, Azuara M, Mariño A, Frahm N, Mothe B, Izquierdo-Useros N, Buzón MJ, Paredes R, Matas L, Allen TM, Brander C, Rodrigo C, Clotet B, Martínez-Picado J, 2009. Contribution of immunological and virological factors to extremely severe primary HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis* 48: 229–238.
- Pantaleo G, Fauci A, 1996. Immunopathogenesis of HIV infection. *Annu Rev Microbiol* 50: 825–854.
- Martin MP, Carrington M, 2013. Immunogenetics of HIV disease. *Immunol Rev* 254: 245–264.
- Carrington M, Nelson GW, Martin MP, Kissner T, Vlahov D, Goedert JJ, Kaslow R, Buchbinder S, Hoots K, O'Brien SJ, 1999. HLA and HIV-1: heterozygote advantage and B*35-Cw*04 disadvantage. *Science* 283: 1748–1752.
- Tang J, Costello C, Keet IP, Rivers C, Leblanc S, Karita E, Allen S, Kaslow RA, 1999. HLA class I homozygosity accelerates disease progression in human immunodeficiency virus type 1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 15: 317–324.
- Spivak AM, Sydnor ER, Blankson JN, Gallant JE, 2010. Seronegative HIV-1 infection: a review of the literature. *AIDS* 24: 1407–1414.
- Michael NL, Brown AE, Voigt RF, Frankel SS, Mascola JR, Brothers KS, Louder M, Birk DL, Cassol SA, 1997. Rapid disease progression without seroconversion following primary human immunodeficiency virus type 1 infection—evidence for highly susceptible human hosts. *J Infect Dis* 175: 1352–1359.
- Novitsky V, Gaolathe T, Woldegabriel E, Makhema J, Essex M, 2007. A seronegative case of HIV-1 subtype C infection in Botswana. *Clin Infect Dis* 45: e68–e71.
- Corcoran C, Hardie D, 2008. HIV-1 subtype C seronegative AIDS. *Clin Infect Dis* 46: 322–323.
- Burke DS, Redfield RR, Putman P, Alexander SS, 1987. Variations in western blot banding patterns of human T-cell lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus. *J Clin Microbiol* 25: 81–84.
- Mehta SU, Rupprecht KR, Hunt JC, Kramer DE, McRae BJ, Allen RG, Dawson GJ, Devare SG, 1990. Prevalence of antibodies to the core protein P17, a serological marker during HIV-1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 6: 443–454.
- Van Geertruyden JP, Mulenga M, Kasongo W, Polman K, Colebunders R, Kestens L, D'Alessandro U, 2006. CD4 T-cell count and HIV-1 infection in adults with uncomplicated malaria. *J Acquir Immune Defic Syndr* 43: 363–367.
- Alemu A, Shiferaw Y, Addis Z, Mathewos B, Birhan W, 2013. Effect of Malaria on HIV/AIDS transmission and progression. *Parasit Vectors* 6: 18.
- González R, Ataíde R, Naniche D, Menéndez C, Mayor A, 2012. HIV and malaria interactions: where do we stand? *Expert Rev Anti Infect Ther* 10: 153–165.
- Gray JM, Cohn DL, 2013. Tuberculosis and HIV coinfection. *Semin Respir Crit Care Med* 34: 32–43.
- Kouassi B, N'Gom A, Horo K, Godé C, Ahui B, Emvoudou NM, Koffi N, Anon JC, Konaté KF, Itchi M, Koffi MO, Ano A, Manewa SF, Gro Bi A, Aka-Dangy E, Gnazé A, Touré K, 2013. Correlation of the manifestations of tuberculosis and the degree of immunosuppression in patients with HIV. *Rev Mal Respir* 30: 549–554.

Artículo / Paper: 3

Recreational drug use among individuals living with HIV in Europe: review of the prevalence, comparison with the general population and HIV guidelines recommendations.

Noe Garin

Cesar Velasco

Jan T. DePourcq

Belen Lopez

Maria del Mar Gutierrez

Josep M. Haro

Anna Feliu

Maria A. Manges

Antoni Trilla

Front. Microbiol. 6:690, 2015

Impact Factor 2015: 4.165

Recreational drug use among individuals living with HIV in Europe: review of the prevalence, comparison with the general population and HIV guidelines recommendations

OPEN ACCESS

Edited by:

Venkata Subba Rao Atluri,
Florida International University, USA

Reviewed by:

Bin Su,
Université Paris Diderot, France
Paluri Sai Shantanu Rao,
The University of Tennessee Health
Science Center, USA
Narasimha M. Midde,
The University of Tennessee Health
Science Center, USA

*Correspondence:

Noe Garin,
Pharmacy Department, Institut
d'Investigacions Biomèdiques Sant
Pau, Hospital de la Santa Creu i Sant
Pau, Universitat Autònoma de
Barcelona, Sant Antoni Maria Claret
167, Barcelona 08025, Spain
ngarin@santpau.cat

Specialty section:

This article was submitted to
Virology, a section of the journal
Frontiers in Microbiology

Received: 28 April 2015

Accepted: 22 June 2015

Published: 14 July 2015

Citation:

Garin N, Velasco C, De Pourcq JT,
Lopez B, Gutierrez M, Haro JM, Feliu
A, Mangués MA and Trilla A (2015)
Recreational drug use among
individuals living with HIV in Europe:
review of the prevalence, comparison
with the general population and HIV
guidelines recommendations.
Front. Microbiol. 6:690.
doi: 10.3389/fmicb.2015.00690

Noe Garin^{1,2,3*}, Cesar Velasco^{4,5}, Jan T. De Pourcq¹, Belen Lopez⁶,
Maria del Mar Gutierrez⁷, Josep M. Haro^{2,3}, Anna Feliu¹, Maria A. Mangués¹ and
Antoni Trilla^{4,5}

¹ Pharmacy Department, Institut d'Investigacions Biomèdiques Sant Pau, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, ² Research and Development Unit, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, University of Barcelona, Barcelona, Spain, ³ Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain, ⁴ Department of Preventive Medicine and Epidemiology, Hospital Clinic-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain, ⁵ ISGlobal, Barcelona Centre for International Health Research (CREGIB), Hospital Clinic - Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain, ⁶ Pharmacy Department, Hospital del Mar - Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain, ⁷ Grup de Recerca en HIV i AIDS-IR, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

Background: Adherence problems, interactions and higher rate of risk activities have been observed in HIV individuals using recreational drugs. Our aim was to describe recreational drug use in both HIV individuals and general population in Europe, and to assess at what extent HIV guidelines address this issue.

Methods: Data on recreational drug use across Europe were obtained from the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction for the general population, and through Pubmed search, for HIV patients. We assessed the incorporation of recreational drug issues in HIV treatment guidelines for the following topics: (a) recreational drugs; (b) adherence to antiretrovirals; (c) interactions; (d) transmission risk. Guidelines included: World Health Organization; European Aids Clinical Society; U.S. Department of Health and Human Services; International Antiviral Society-USA; and seven European national guidelines.

Results: 29 countries reported recreational drug use in general population. The highest prevalences were observed for Cannabis (i.e., 8–10% in Spain, France, and Czech Republic) followed by cocaine, amphetamines and ecstasy. The 13 studies selected in the systematic review showed a great variability in recreational drug use on the HIV population. Apart from classical recreational drugs, we found a relevant use of new drugs including sexual experience enhancers. Polydrug consumption was about 50% in some studies. Most guidelines included general information about recreational drugs, showing great variability on the inclusion of the evaluated topics. We found more specific, evidence-based recommendations on interactions, followed by medication adherence and transmission risk.

Conclusions: Available data on the people living with HIV suggest a higher use of recreational drugs than in the general population, which is already relevant. However, recreational drug issues should be included or addressed more thoroughly in most guidelines.

Keywords: recreational drugs, HIV, prevalence, guidelines, recommendations, interactions, medication adherence, transmission risk

Introduction

The human immunodeficiency virus (HIV) continues to be a major public health challenge. Since the epidemic first emerged, it has been estimated that 78 million people have been infected, with 39 million deaths due to AIDS-related complications (UNAIDS, 2014). The advent of the highly active antiretroviral therapy (HAART), which restores the immune system and decreases the risk and severity of opportunistic infections, has translated into a mortality decrease by 35% since 2005 (UNAIDS, 2014). The decrease in mortality, along with the improvement of medication's safety profile and pill burden, have led healthcare systems to move from the classical conceptualization of HIV as an acute communicable disease to a modern approach in which it is considered a chronic condition (Oni et al., 2014).

Clinical management of people living with HIV should be tailored to each individual's needs. Issues such as adherence to medicines, avoidance of drug-related toxicity, and reduction of the risk of transmission have become essential goals to ensure the best health outcomes from clinical and public health perspectives. Viswanathan et al. recently reported that a minimum adherence rate of about 85% is needed to suppress RNA in 80% of patients under HAART treatment (Viswanathan et al., 2014). However, a recent meta-analysis by Ortego et al. (2011) showed that only 62% of patients with HAART achieve 90% adherence or higher, which indicates the need of new efforts in improving adherence (Ortego et al., 2011). Moreover, as HIV patients live longer, long-term adverse effects from antiretrovirals may appear, which may also lead to lower adherence (Reust, 2011; Torres and Lewis, 2014; Newville et al., 2015). Finally, transmission risk is another serious challenge since 2.1 million people became infected in 2013 (UNAIDS, 2014).

Understanding how individuals' factors impact on these concerns has become crucial in the current context. With that regard, the use of intravenous (IV) drugs has been widely studied and related to poorer HIV-related outcomes, so that specific guidelines have been developed and implemented for this subpopulation of HIV patients (World Health Organization, 2014). However, the use of recreational drugs such as smoked marijuana, inhaled cocaine or oral amphetamines in HIV patients remains understudied. The little evidence that is available on this subject highlights the relevance of recreational drug consumptions at several levels. In a systematic review, Colfax et al. concluded that: interactions are likely frequent since medicines and most recreational drugs share the CYP450 metabolic pathway, adherence may be decreased, and high-risk sexual behavior occurs frequently, while more evidence is needed (Colfax and Guzman, 2006). For example, protease inhibitors

are known to interact with cocaine through the CYP3A pathway resulting in an increased risk of cocaine toxicity (Kumar et al., 2015). Moreover, Marquez et al. (2009) found that problems with adherence to HAART were twice as high in methamphetamine users compared with non-users (Marquez et al., 2009). In this study, it was also found that the number of sex partners in methamphetamine users doubled compared with non-users. Not only the clinical outcomes but also the prevalence of recreational drug use in people with HIV remains unclear, so clinicians are not fully aware of the real magnitude of the problem.

Despite the lack of evidence, there seems to be a certain relationship between recreational drug consumption and poor health outcomes in HIV patients. HIV guidelines should incorporate information on recreational drugs and provide clear lines of management as evidence becomes available. In this study, our aim was to provide evidence about recreational drug use in both general and HIV populations in Europe, and to assess to what extent current HIV guidelines address this issue.

Methods

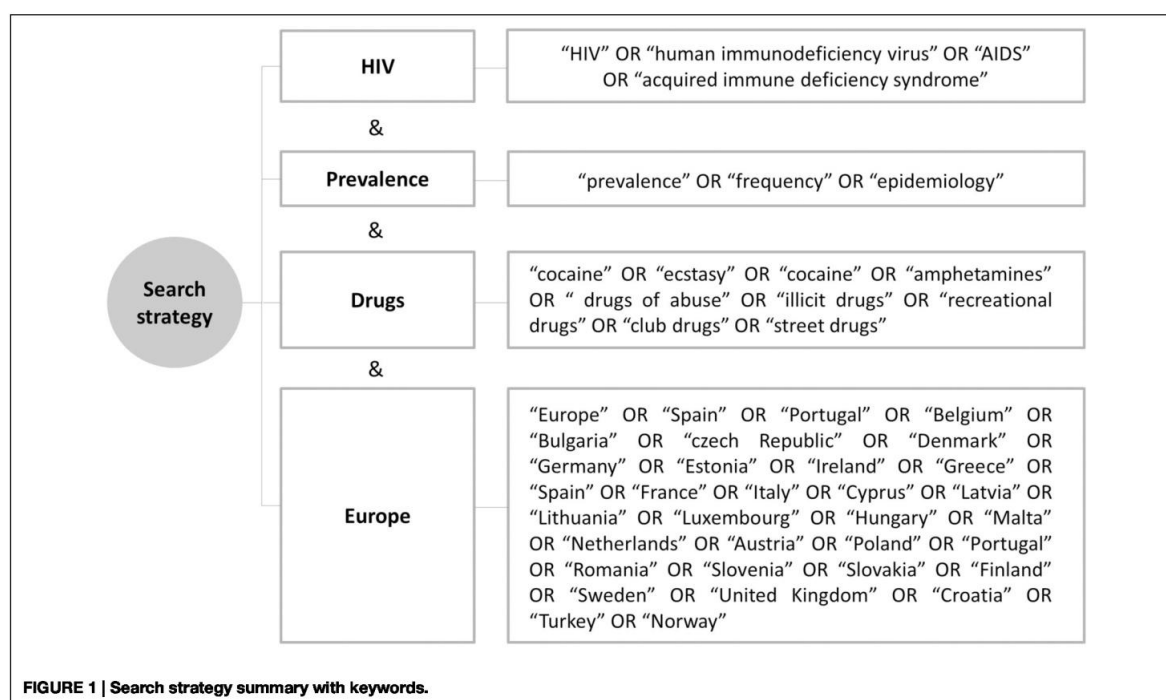
Use of Recreational Drugs in the General Population

Data on recreational drug consumption across Europe were obtained from the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Information on adults aged from 15 to 64 years was collected from national representative studies. Prevalence of recreational drug use was collected for the most widely consumed drugs: cannabis, cocaine, amphetamines, and ecstasy. For some countries, data were not available for all drugs. The complete list of countries and a summary of the methodology used in each study is available in Supplementary Material.

Use of Recreational Drugs in People Living with HIV

A systematic review through computer searches of Pubmed was conducted on 24 December 2014 to identify original articles providing any measure of the prevalence of recreational drug use. The search strategy included four main issues related to our aim: (1) HIV; (2) recreational drugs; (3) prevalence; and (4) European setting. The strategy included MeSH terms and other terms commonly used in the literature, in the English language (Figure 1).

Search procedures were implemented to obtain the best possible evidence. Duplicates were deleted. Two reviewers screened all the articles by title/abstract and selected those that met criteria. Then, full articles were reviewed to determine



whether they were suitable for inclusion. Extraction of data was performed by the reviewers. Discrepancies were analyzed by a third researcher. Non-original articles, reviews and qualitative studies were selected and reviewed when they suggested they contained any information on recreational drugs consumption. The introductions and discussions were also assessed for the selected articles to maximize the volume of articles meeting our inclusion criteria.

Selection criteria were: (a) adults over 15 years; (b) HIV population (regardless of being under treatment, specific HIV-groups, or setting); (c) outcomes from European countries. Age criteria and list of European countries were selected in line with the data provided by the EMCDDA to ensure consistency.

Assessment of the Recommendations Related to Recreational Drugs in HIV Treatment Guidelines

We assessed the latest version of HIV guidelines used across Europe and also two U.S. guidelines for their relevancy in clinical practice. The final list, according to the institution or country, included: (a) World Health Organization; (b) European Aids Clinical Society (EACS); (c) U.S. Department of Health and Human Services (DHHS); (d) International Antiviral Society-USA (IAS-USA); (e) Austria-Germany; (f) France; (g) Greece; (h) Italy; (i) Portugal; (j) GESIDA-Spain; (k) British HIV Association (BHIVA).

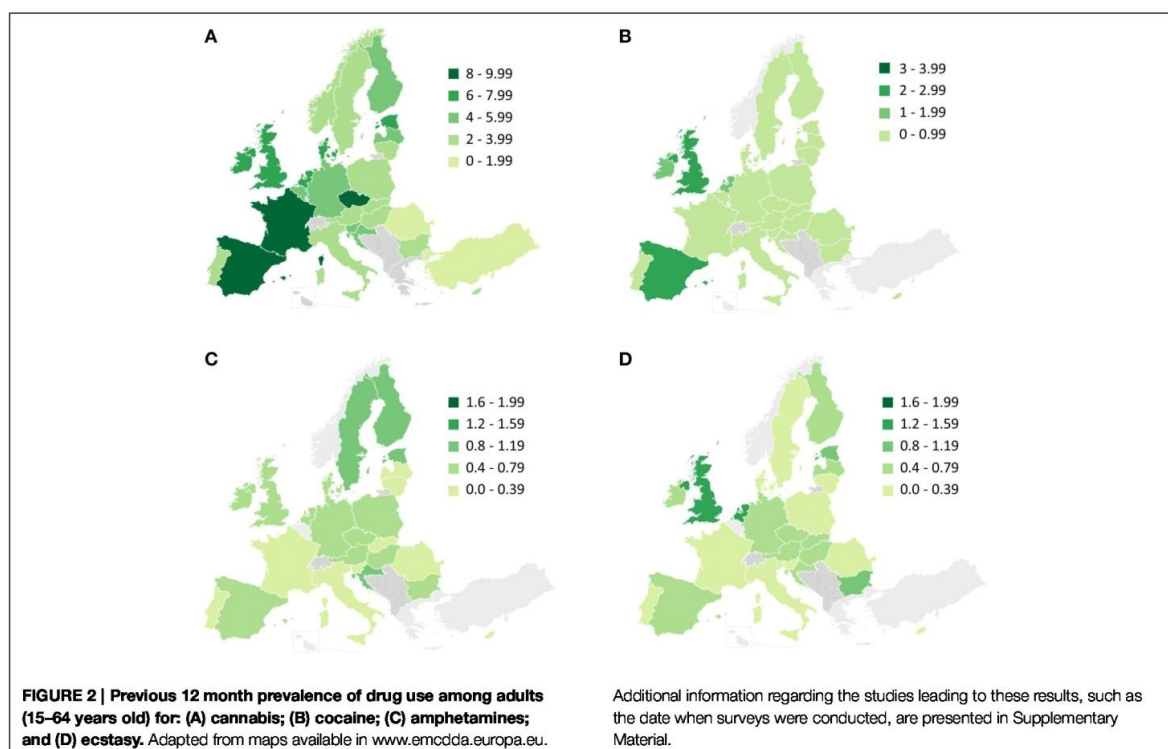
Guidelines were assessed to identify the incorporation of recreational drug use issues by means of a search strategy, which consisted of the following keywords: cocaine, amphetamine, ecstasy, MDMA, cannabis, marijuana, heroin, LSD, ketamine,

abuse, recreational, illicit, club, and “street drugs.” These keywords were adapted and translated into the languages of the selected guidelines. We then assessed the degree of incorporation of drug-related comments on three areas of interest: (a) adherence to HAART medication; (b) interactions with HAART; and (c) HIV transmission risk. The quality of recreational drug-related information in these three areas was classified into: “high,” defined as specific attention with evidence-based sections dedicated to recreational drugs and HIV issues; “medium,” defined as partial information on the topic (sufficient to understand the relevance of the topic but important concepts were not included); or “low,” defined as minimum and non-sufficient but available information concerning the specific item. E.g., mere inclusion as an example without any clear information or recommendation.

Results

Use of Recreational Drugs in the General Population

Use of recreational drugs in the general adult population was moderate (Figure 2). Cannabis was by far the most widely consumed drug in Europe over the previous 12 months. Figures were highest (nearly 10 per cent) for Spain, France, and the Czech Republic. Other countries, such as Denmark, Estonia, Ireland, The Netherlands, and United Kingdom had a prevalence of nearly 8 per cent. Cocaine was the second most widely consumed drug in Europe, with prevalence in the previous year being



above 2 per cent in Spain and the United Kingdom. Cocaine consumption was nearly 1 per cent in most other countries. The consumption of amphetamines over the previous year was relevant in some countries, especially in Nordic countries such as Denmark, Estonia, and Finland, with results near 1 per cent. Figures for ecstasy were moderate in most countries, except for Estonia, the Netherlands, and United Kingdom, where prevalence was above 1 per cent. Trends since early 1990's regarding last 12 months prevalence of drugs use in European countries are presented in Supplementary Material. Data on these trends suggest that cannabis and cocaine consumption in Europe is stable or declining, while amphetamines and ecstasy appear to be re-emerging in some areas.

Use of Recreational Drugs in People under HIV Treatment

We found 208 abstracts potentially fulfilling our inclusion criteria. After revision, 12 articles were found to provide data on recreational drug consumption in HIV-infected individuals. An additional article was identified and selected after reviewing the text and references of selected papers, resulting in a final list of 13 articles (Table 1).

We found great variability in recreational drug use across studies. Cannabis and cocaine use ranged from 11.7 to 26.8% and from 1.7 to 20.2%, respectively. Nitrites emerged as one of the most widely consumed drugs, reaching 12.3–64.7%, according to the selected studies. Recreational drugs were assessed in a

combined variable in some studies, with results ranging between 5.7 and 82.4%.

Methods of data collection and analysis were highly heterogeneous. The time reference to assess drug consumption varied greatly (e.g., last 3 months, last 12 months, regular use, or data not available) and the list of drugs assessed was usually brief and inconsistent across studies. With respect to the use of antiretroviral treatment, only two studies focused on individuals with HIV who were under treatment (Faggian et al., 2005; Peretti-Watel et al., 2006), while others reported treatment prevalence between 60 and 85%, or provided no information. Only one study included patients from 17 European countries (De Ryck et al., 2013). Apart from this article, data for recreational drugs were only available in six European countries.

Quality of the Recommendations Related to Recreational Drugs in HIV Treatment Guidelines

Eleven guidelines were selected to be assessed. Nine of the eleven included, at some point, general comments on recreational drugs (e.g., named as illicit drugs) while only four included comments on specific drugs (e.g., cannabis, cocaine, etc.) (Table 2).

As for the contents provided, four guidelines discussed habits related to transmission risk, seven presented issues regarding adherence to the HAART, and six appraised issues on drug interactions. Additionally, six guidelines incorporated comments on drugs in other sections, such as sexual dysfunction,

TABLE 1 | Summary of the results (prevalence of drugs use in HIV population).

Author	Country	Sample size	Participants' enrollment	Population	Patients under HAART (%)	Setting	Study type	Time reference of drug consumption	Prevalence of drug consumption (%)
Allavena et al., 2014	France	1354	2012–2013	HIV-positive individuals	NA	1 HIV specialized centers	Cross-sectional	NA	Cannabis: 11.7 Cocaine: 1.7
Daskalopoulou et al., 2014	United Kingdom	2248	2011–2012	HIV-positive MSM	85.0	8 HIV specialized centers from 17 countries	Cross-sectional	Previous 3 months	Nitrites: 27.1 Cannabis: 21.2 EEM: 20.5 Cocaine: 20.2 Ketamine: 12.5 MDMA: 11.5 GHB: 9.8 Mephedrone: 7.2 Amphetamine: 3.4 Other: 8
Li and McDaid, 2014	Scotland	24 (HIV subgroup)	2011	MSM with UAI during the last 12 months	NA	17 gay commercial venues	Cross-sectional	Previous 12 months	Nitrites: 58.3 Recreational drugs: 54.2 EEM: 50
Jiménez et al., 2013	Spain	264	2011–2012	HIV-positive MSM	80.0	1 HIV specialized center	Prospective (data from baseline)	Regular use	Cocaine/Cristal methamphetamine/ Alcohol: 39.4
De Ryck et al., 2013	Europe	1118	2007	HIV-positive men	80.3	17 HIV specialized centers from 17 countries	Cross-sectional	Previous 6 months	EEM: 15.1 Ecstasy/GHB (Liquid ecstasy)/Poppers: 17.6
Masiá et al., 2012	Spain	1019	2010–2011	HIV-positive individuals	85.4	13 HIV specialized centers	Cross-sectional (from a cohort study)	NA	Cocaine: 7
Dirks et al., 2012	Germany	445	2009–2010	HIV-positive MSM	NA	2 HIV specialized centers	Cross-sectional	Previous 12 months	Nitrites: 26.4 Cannabis: 19.1 EEM: 11.4 Amphetamines: 7.9 Cocaine: 3.3 Tranquilizers and benzodiazepines: 3 GHB: 2.6 Hallucinogens: 1.8 Opiates: 1.1 (including both IV and non IV use)

(Continued)

TABLE 1 | Continued

Author	Country	Sample size	Participants' enrollment	Population	Patients under HAART (%)	Setting	Study type	Time reference of drug consumption	Prevalence of drug consumption (%)
Schmidt et al., 2011	Germany	101	2006–2008	HIV-positive MSM	77.2	1 University (referred from HIV specialized centers across Germany).	Case-control (controls had no history of HCV infection)	Frequently or always	Cases (n = 34) Nasally-administered drugs (cocaine, amphetamines, ketamine): 82.4 Nitrites: 64.7 EEM: 44.1 Controls (n = 67) Nitrites: 53.7 Nasally-administered drugs (cocaine, amphetamines, ketamine): 52.2 EEM: 17.9
Nicholas et al., 2007	USA, Puerto Rico, Taiwan, Norway, Colombia	445	NA	HIV-positive individuals with peripheral neuropathy	77.9	Varied facilities*	Cross-sectional	NA	Cannabis: 11.9 Street drugs: 5.8 (no especificadas)
Peretti-Watel et al., 2006	France	2484	2003	HIV-positive individuals under HAART	100	102 HIV specialized centers	Cross-sectional	Previous 12 months	Cannabis: 26.8 Nitrites: 12.3 Ecstasy/Amphetamine/Cocaine: 5.7
Faggian et al., 2005	Italy	134	1999–2004	HIV-positive individuals using efavirenz	100	1 HIV specialized center	Retrospective	Regular use (Weekly/Daily)	Cannabis: 16.4 Cocaine: 11.2 Ecstasy: 4.5 More than one substance: 7.5
Carrieri et al., 2003	France	114	1995–2000	IV drugs users with HIV	61.4	1 HIV specialized center	Cohort (data from baseline)	Previous 6 months	Cocaine: 18.4 Psychotropic drugs: 56.1
Pérez González et al., 1999	Spain	219	1992	IV drugs users with HIV	NA	Emergency Department	Cross-sectional	Previous 30 days	Cocaine: 61 Cannabis: 53

ACRONYMS: EEM, erection enhancing medication; GHB, gamma-Hydroxybutyric acid; HAART, highly active antiretroviral therapy; IV, intravenous; NA, data non available or not clear; MSM, men who have sex with men; UAI, unprotected anal intercourse. *Varied facilities were defined as "Community-based organizations, university-based AIDS clinics, private practices, public and for-profit hospitals, residential and day care facilities and home care services."

TABLE 2 | Incorporation of recreational drugs issues on principal HIV guidelines used in Europe.

Guideline	Version	Inclusion of recreational drugs in the Guidelines					Topics addressing recreational drugs in the Guidelines				
		Recreational drugs in general*	Cannabis	Cocaine	Ampheta- mines	Ecstasys MDMA	Other**	Transmission risk	Adherence to HAART	HAART interactions	Other topics***
WHO (Worldwide)	03/2014	YES	NO	NO	NO	NO	NO	NE	LOW	NE	NE
EACS 7.1 (Europe)	11/2014	YES	NO	NO	NO	NO	NO	NE	LOW	NE	LOW ^{1,2,3}
Austria/Germany	05/2014	YES	NO	NO	NO	NO	NO	NE	NE	LOW	NE
France	11/2013	YES	YES	YES	YES	NO	YES	LOW	NE	MEDIUM	LOW ^{6,7}
Greece	11/2014	YES	NO	YES	YES	NO	YES	MEDIUM	MEDIUM	NE	LOW ^{4,5,6,7}
Italy	11/2013	YES	YES	YES	YES	YES	YES	LOW	LOW	HIGH	LOW ²
Portugal	1/2015	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NE	NE	NE	NE
GESIDA (Spain)	01/2014	YES	NO	NO	YES	NO	NO	NE	LOW	LOW	NE
B-HIVA (UK)	06/2014	YES	NO	NO	NO	NO	NO	NE	LOW	LOW	LOW ⁴
IAS-USA	07/2012	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NE	NE	NE	NE
US DHHS	11/2014	YES	YES	YES	YES	YES	YES	LOW	MEDIUM	HIGH	HIGH ⁵

Inclusion of recreational drugs is categorized in yes vs. no. Topics addressing drugs are categorized in non-existent (NE), low, medium, and high.

*Recreational drugs in general: general mention of drugs of abuse, recreational drugs, psychotropic drugs, without specifying any of them or referring to some drugs specifically as an example of drugs in general terms.

**Other less consumed drugs: e.g., LSD, ketamine, nitrites, opioids, etc.

***Other topics: assessment of other specific problems, named in superindex (1. Sexual dysfunction; 2. HIV-associated neurocognitive impairment; 3. Management of ALT/AST; 4. Patient support and education; 5. mental health; 6. Cardiovascular risk; 7. Bronchopulmonary Risk). NOTE: In case of a general sentence such as "interactions may be plausible with recreational drugs (e.g., cocaine, cannabis) we marked YES to 3 columns (general, cocaine, cannabis).

neurocognitive impairment, mental health, and cardiovascular risk.

The degree of incorporation of drug issues in the mentioned sections was considered "low" on most occasions and "medium" in certain cases, except for the Italian and the US DHHS guidelines, which offered detailed, evidence-based information regarding interactions.

Discussion

Our study revealed a moderate use of recreational drugs in the general population. Consumption resulted especially high for cannabis, followed at a certain distance by cocaine, amphetamine, and ecstasy. Although they do not focus on the HIV population, these results stress the magnitude of recreational drug consumption and its current trends, which to some extent may relate to drug consumption among the HIV population. Moreover, data from EMCDDA refer to an age range from 15 to 64 years but prevalence may double or triple in the young adult subgroup (15–34 years), where the risk of poly-drug use may be increased (EMCDDA, 2015). New, fashionable, geographically-specific drugs and those used by specific population groups are not covered by the data provided by the EMCDDA. Thus, caution should be taken when interpreting these results. For example, high prevalence of "mystery white powders," with uncertain composition, has been reported in British young drug users (Global Drug Survey, 2014). Moreover, recent reports focusing on men who have sex with men (MSM) have highlighted the increase of chemsex, defined as a sexual intercourse under the influence of drugs such as mephedrone, crystal meth, or gamma-hydroxybutyric acid (GHB), taken before or during sex (The EMIS Network, 2013). Slamming, another emerging behavior that involves injecting new drugs such as mephedrone, is potentially related to an increased risk of HIV-transmission. The European Men-Who-Have-Sex-With-Men Internet Survey (EMIS) on drug use among MSM across 44 European cities showed a high prevalence of chemsex and slamming in certain MSM groups, so this is a subject to be prioritized in future studies (The EMIS Network, 2013).

To date, this is the first study aiming to summarize evidence on recreational drug consumption in the European HIV population. As expected, few studies were extracted from the original search, which mostly focused on issues other than drug consumption but reported some descriptive, valuable data on this subject. As aforementioned, we found great variability in methodology and results, so global figures on drug use cannot be extrapolated across Europe. However, results shed light on crucial aspects. First, a high prevalence of recreational drug consumption has been found in all studies. Classical drug consumption by HIV-positive people accounted for higher figures than those for the general population by the EMCDDA, reaching up to 26.8% for cannabis, 20.2% for cocaine, 11.5 for ecstasy (also referred to as MDMA) and 7.2% for amphetamines (Peretti-Watel et al., 2006; Dirks et al., 2012; Daskalopoulou et al., 2014). Higher figures in the HIV population may be biased by the relatively younger age of participants in these studies than in respondents engaged in questionnaires for the

general population. Second, consumption of newer drugs is extremely frequent among people with HIV. The prevalence of ketamine, GHB (or liquid ecstasy), and mephedrone use reached 12.5, 9.8, and 7.2%, respectively in a British study (Daskalopoulou et al., 2014). Apart from their psychoactive effects, these drugs are known to be responsible for serious adverse effects and to be associated with poly-drug consumption (Winstock and Mitcheson, 2012). Third, we found a high prevalence of sex-related drug consumption, including erection enhancing medication, such as sildenafil, and nitrites (also referred as to poppers). With regard to nitrites, some studies reported prevalence figures around 60%, while sildenafil reached 20.5% (Schmidt et al., 2011; Daskalopoulou et al., 2014; Li and McDaid, 2014). Besides possible interactions with HAART, sildenafil may potentiate cardiovascular effects of nitrates, and it is therefore contraindicated (Jackson et al., 2006). Fourth, studies reporting general or multiple recreational drug consumption showed a remarkably high prevalence of their use. Results above 50% were found in two studies, underlining the need for further study on this subject since major behavioral risks may occur in these individuals (Schmidt et al., 2011; Li and McDaid, 2014).

We were unable to identify any clear patterns of use because the list of drugs to be assessed varied greatly across studies. However, there are some clarifying experiences in this regard. Semple et al assessed co-administration of methamphetamine and other drugs in HIV-positive MSM and two patterns of drug combinations were found (Semple et al., 2009). One pattern may have sexual connotations, including those drugs related to sexual performance, but others also aimed to enhance sexual pleasure, such as amphetamines and ecstasy. The second pattern would involve “party drugs,” such as cocaine, GHB, ketamine and amphetamines. Further evidence is needed to understand the motivation for co-administration and overlap in these patterns.

The high prevalence of recreational drug use in the HIV population, in line with prevalence in the general population but with its own peculiarities, highlights the need for further research. Thus, recent studies on drug-related concerns have risen, mainly focusing on high-risk sexual practices (Dirks et al., 2012; Daskalopoulou et al., 2014; Li and McDaid, 2014). Daskalopoulou et al found a high prevalence of recreational drug use in HIV-positive MSM, with increasing poly-drug use being strongly associated with increasing prevalence of condomless sex (Daskalopoulou et al., 2014). Li et al found an adjusted odds ratio of 2.75 (95% CI 1.77–4.34) of having unprotected anal intercourse with 2+ partners during the last year in men reporting use of recreational drugs (Li and McDaid, 2014). Dirks et al found similar results in terms of this association and highlighted the need for diagnostic and therapeutic strategies regarding drugs and high-risk sexual practices (Dirks et al., 2012). These studies confirm the increasing prevalence of co-occurring drug use and high-risk sexual behavior seen in daily clinical practice. In fact, it would be a specific group of HIV patients who are mainly involved in chem-sex with multiple partners, who would benefit of patient-directed management to decrease HIV risk transmission. Alternatively, providing areas with condoms but also straws and syringes for these sexual practices could be potentially useful as a preventive measure. However, evidence

on this specific issue is needed to ensure its real benefit on the prevention of HIV transmission. Outside Europe, studies have shown similar associations between drugs and high-risk sexual behavior (Morin et al., 2005; Drumright et al., 2006). On this basis, it has been suggested that case history of drug consumption, including the context of use, should be performed routinely, as well as management measures according to related disorders and comorbidity (Dirks et al., 2012). Apart from sexual risk behaviors, one of the selected articles focused on the effect of recreational drugs on medication adherence (Peretti-Watel et al., 2006). In this study, some substances were associated with higher odds of low adherence to medication. Among several personal factors, recreational drug consumption has been found to impact greatly on adherence in hierarchical linear modeling (Halkitis et al., 2008). This effect may be due to temporary cognitive impairment interfering with routine activities and also deliberate loss of medication intake as a means of preventing possible interactions. With respect to interactions, none of the selected articles aimed to evaluate this issue. There is a lack of clinical evidence for most combinations of medicine/recreational drug, so most recommendations provided in pharmacological databases are based on expected theoretical interactions. Among interactions, that involving cannabis and atazanavir should be highlighted since there is the wrong impression that smoked drugs do not interact with medicines. However, one study with 64 cannabis consumers with HIV found that through levels of atazanavir were under the therapeutic range (Ma et al., 2009).

According to current evidence, we would have expected guidelines to raise awareness of all these concerns and to provide useful information to clinicians to achieve proper management of their patients. After assessing guidelines on HIV treatment used across Europe, however, it seems there is still a long way to go. Most guidelines commented on recreational drugs in general but only five mentioned specific drugs. Moreover, only four guidelines included comments on recreational drugs and high-risk sexual activities, none of them providing either in-depth information or recommendations. Given the aforementioned evidence on this topic and its importance, further information should be given in future updates. As for adherence, seven guidelines included drug-related issues. Once again, none of these remarks implied in-depth attention to the subject or clear, specific recommendations regarding recreational drugs. Regarding the impact of adherence on treatment effectiveness and the development of drug-resistance, it is clear that a structured approach is needed in future guidelines. With regard to interactions, HAART, US DHSS and the Italian Guidelines provided comprehensive, exhaustive information on specific interactions, while other guidelines treated the subject superficially or, in some cases, not at all.

Our study has several limitations. Recreational drugs market is constantly evolving while the results presented for the general population focused on classical drugs only. This may lead to unawareness of new or geographically-specific drugs, as already mentioned. Moreover, questionnaires may not reflect real consumption since drug use is considered an undisclosed issue at a social level. In this line, the response rate among drug users is expected to be lower than among non-users.

Thus, underreporting may be present in some studies, especially in assessing drugs that are less accepted socially, such as the newest or strongest drugs. Additionally, we were unable to compare studies because of the great variability among studies in terms of inclusion criteria, time-references regarding drug intake (e.g., last month, last year), selection of recreational drugs, age range, and historical context. As an example, surveys conducted in gay venues may not represent either heterosexual population or MSM who do not attend these places. However, our study provides valuable information since different groups may have different behaviors regarding recreational drugs. As aforementioned, younger groups may have higher rates of drug consumption, which will especially affect comparability between figures of the general population and studies with HIV individuals. Finally, there is a possibility that certain recommendations on recreational drugs are present in specific guidelines for injecting drug users. This would explain in part the lack of information in nearly all assessed guidelines. However, since the vast majority of individuals taking recreational drugs are not classical injected-drug users, this approach may not reflect real-life situations in clinical practice.

Conclusions

The prevalence of classical recreational drug consumption among HIV individuals in Europe is high, in line with general population trends. However, figures are greater in the HIV population, probably due to the relatively younger age of this group and sexual-related practices of certain communities. Moreover, a high proportion of HIV individuals consume new recreational drugs (ketamine, GHB, mephedrone) and drugs associated with specific sexual behaviors (erection enhancement medication and poppers). New recreational drug-use tendencies such as chemsex and slamming need to be explored and further researched at a European level due to sexual tourism. Since there is evidence on the implications of drug consumption for certain preventive and clinical outcomes, great effort should be made to address that issue from clinical and public health perspectives. Despite this need, guidelines on HIV treatment tend to omit these issues, providing no information or no clear recommendations on most occasions. Thus, implementation of specific chapters

or specific guidelines focusing on issues related to recreational drugs would be recommended in the future. Guidelines would also benefit from further research on this subject to provide clear messages given the scarce research on aspects such as prevalence, adherence and interactions.

Author Contributions

NG, CV: Participated in the conception and design of the work, acquisition, analysis and interpretation of data, and drafting of the work. They also gave final approval of the version to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. JP, BL: Participated in the conception of the work, acquisition of data, and critical revision of the work. They also gave final approval of the version to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. MG, JH, AF, MM, AT: Participated in the conception, design, and critical revision of the work. They also gave final approval of the version to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Acknowledgments

We would like to thank the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) for allowing freely use of data on recreational drugs in the general population. Summarized data on the studies that found these results are available in Online Supplementary Material and full data are available at EMCDDA webpage.

Supplementary Material

The Supplementary Material for this article can be found online at: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2015.00690>

References

- Allavena, C., Guimard, T., Billaud, E., de la Tullaye, S., Reliquet, V., Pineau, S., et al. (2014). Prevalence and risk factors of sleep disturbances in a large HIV-infected adult population. *J. Int. AIDS Soc.* 17(4 Suppl. 3):19576. doi: 10.7448/ias.17.4.19576
- Carrieri, M. P., Rey, D., Loundou, A., Lepeu, G., Sobel, A., and Obadia, Y. (2003). Evaluation of buprenorphine maintenance treatment in a French cohort of HIV-infected injecting drug users. *Drug Alcohol Depend.* 72, 13–21. doi: 10.1016/S0376-8716(03)00189-3
- Colfax, G., and Guzman, R. (2006). Club drugs and HIV infection: a review. *Clin. Infect. Dis.* 42, 1463–1469. doi: 10.1086/503259
- Daskalopoulou, M., Rodger, A., Phillips, A. N., Sherr, L., Speakman, A., Collins, S., et al. (2014). Recreational drug use, polydrug use, and sexual behaviour in HIV-diagnosed men who have sex with men in the UK: results from the cross-sectional ASTRA study. *Lancet HIV* 1, e22–e31. doi: 10.1016/S2352-3018(14)70001-3
- De Ryck, I., van Laeken, D., Noestlinger, C., Platteau, T., and Colebunders, R. (2013). The use of erection enhancing medication and party drugs among men living with HIV in Europe. *AIDS Care* 25, 1062–1066. doi: 10.1080/09540121.2012.748877
- Dirks, H., Esser, S., Borgmann, R., Wolter, M., Fischer, E., Potthoff, A., et al. (2012). Substance use and sexual risk behaviour among HIV-positive men who have sex with men in specialized outpatient clinics. *HIV Med.* 13, 533–540. doi: 10.1111/j.1468-1293.2012.01005.x
- Global Drug Survey. (2014). *The Global Drug Survey 2014 Findings: Last 12 Months Prevalence of Top 20 Drugs. Global Drug Survey*. Available online at: <http://www.globaldrugsurvey.com/wp-content/uploads/2014/04/last-12-months-drug-prevalence.pdf>

- Drumright, L. N., Little, S. J., Strathdee, S. A., Slymen, D. J., Araneta, M. R. G., Malcarne, V. L., et al. (2006). Unprotected anal intercourse and substance use among men who have sex with men with recent HIV infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 43, 344–350. doi: 10.1097/01.qai.0000230530.02212.86
- EMCDDA. (2015). *Data and Statistics: European Drug Data—Prevalence of Drug Use. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*. Available online at: <http://www.emcdda.europa.eu/data/2014>
- Faggian, F., Lattuada, E., Lanzafame, M., Antolini, D., Concia, E., and Vento, S. (2005). Recreational substance use and tolerance of efavirenz in HIV-1 infected patients. *AIDS Care* 17, 908–910. doi: 10.1080/09540120500038371
- Halkitis, P., Palamar, J., and Mukherjee, P. (2008). Analysis of HIV medication adherence in relation to person and treatment characteristics using hierarchical linear modeling. *AIDS Patient Care STDS* 22, 323–335. doi: 10.1089/apc.2007.0122
- Jackson, G., Montorsi, P., and Cheitlin, M. D. (2006). Cardiovascular safety of sildenafil citrate (Viagra): an updated perspective. *Urology* 68, 47–60. doi: 10.1016/j.urolgy.2006.05.047
- Jiménez, E., Pedrazuela, M. G., Pérez, M. M., de Mosteyrin, S. F., Arrieta, J. J., and Guerrero, M. L. F. (2013). Prevalence of pharyngeal infection by *Neisseria gonorrhoeae* among human immunodeficiency virus-positive men who have sex with men in downtown Madrid, 2011. *Int. J. STD AIDS* 24, 875–878. doi: 10.1177/0956462413486455
- Kumar, S., Rao, P. S., Earla, R., and Kumar, A. (2015). Drug-drug interactions between anti-retroviral therapies and drugs of abuse in HIV systems. *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol.* 11, 343–355. doi: 10.1517/17425255.2015.996546
- Li, J., and McDaid, L. M. (2014). Alcohol and drug use during unprotected anal intercourse among gay and bisexual men in Scotland: what are the implications for HIV prevention? *Sex. Transm. Infect.* 90, 125–132. doi: 10.1136/sextrans-2013-051195
- Ma, Q., Fehintola, F., and Zingman, Z. (2009). “Tobacco and marijuana uses significantly decrease atazanavir (atv) trough concentrations in hiv-infected individuals,” in *49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC 2009)*. (San Francisco, CA). September 12–15, 2009. Abstract H-231.
- Marquez, C., Mitchell, S. J., Hare, C. B., John, M., and Klausner, J. D. (2009). Methamphetamine use, sexual activity, patient-provider communication, and medication adherence among HIV-infected patients in care, San Francisco 2004–2006. *AIDS Care* 21, 575–582. doi: 10.1080/09540120802385579
- Masiá, M., Pérez-Cachafeiro, S., Leyes, M., López-Aldegue, J., López, M., Segura, F., et al. (2012). Cardiovascular risk in human immunodeficiency virus-infected patients in Spain. CoRIS cohort, 2011. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 30, 517–527. doi: 10.1016/j.eimc.2012.02.014
- Morin, S. F., Steward, W. T., Charlebois, E. D., Remien, R. H., Pinkerton, S. D., Johnson, M. O., et al. (2005). Predicting HIV transmission risk among HIV-infected men who have sex with men: findings from the healthy living project. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 40, 226–235. doi: 10.1097/01.qai.0000166375.16222.eb
- Newville, H., Roley, J., and Sorensen, J. L. (2015). Prescription medication misuse among HIV-infected individuals taking antiretroviral therapy. *J. Subst. Abuse Treat.* 48, 56–61. doi: 10.1016/j.jsat.2014.07.013
- Nicholas, P. K., Voss, J. G., Corless, I. B., Lindgren, T. G., Wantland, D. J., Kempainen, J. K., et al. (2007). Unhealthy behaviours for self-management of HIV-related peripheral neuropathy. *AIDS Care* 19, 1266–1273. doi: 10.1080/09540120701408928
- Oni, T., McGrath, N., BeLue, R., Roderick, P., Colagiuri, S., May, C. R., et al. (2014). Chronic diseases and multi-morbidity—a conceptual modification to the WHO ICC model for countries in health transition. *BMC Public Health* 14:575. doi: 10.1186/1471-2458-14-575
- Ortego, C., Huedo-Medina, T. B., Llorca, J., Sevilla, L., Santos, P., Rodríguez, E., et al. (2011). Adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): a meta-analysis. *AIDS Behav.* 15, 1381–1396. doi: 10.1007/s10461-011-9942-x
- Peretti-Watel, P., Spire, B., Lert, F., and Obadia, Y. (2006). Drug use patterns and adherence to treatment among HIV-positive patients: evidence from a large sample of French outpatients (ANRS-EN12-VESPA 2003). *Drug Alcohol Depend.* 82(Suppl. 1), S71–S79. doi: 10.1016/S0376-8716(06)80012-8
- Pérez González, K., Domingo-Salvany, A., and Hartnoll, R. (1999). Prevalence of human immunodeficiency virus and risk behaviours among opioid users seen in an emergency room. *Gac. Sanit.* 13, 7–15. doi: 10.1016/S0213-9111(99)71316-6
- Reust, C. E. (2011). Common adverse effects of antiretroviral therapy for HIV disease. *Am. Fam. Physician* 83, 1443–1451.
- Schmidt, A. J., Rockstroh, J. K., Vogel, M., An der Heiden, M., Baillot, A., Krznaric, I., et al. (2011). Trouble with bleeding: risk factors for acute hepatitis C among HIV-positive gay men from Germany—a case-control study. *PloS ONE* 6:e17781. doi: 10.1371/journal.pone.0017781
- Semple, S. J., Strathdee, S. A., Zians, J., and Patterson, T. L. (2009). Sexual risk behavior associated with co-administration of methamphetamine and other drugs in a sample of HIV-positive men who have sex with men. *Am. J. Addict.* 18, 65–72. doi: 10.1080/10550490802544466
- The EMIS Network. (2013). *EMIS 2010: The European Men-Who-Have-Sex-With-Men Internet Survey. Findings from 38 Countries*. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control.
- Torres, R. A., and Lewis, W. (2014). Aging and HIV/AIDS: pathogenetic role of therapeutic side effects. *Lab. Invest.* 94, 120–128. doi: 10.1038/labinvest.2013.142
- UNAIDS. (2014). *Fact Sheet—UNAIDS. Global Statistics*. Available online at: <http://www.unaids.org/en/resources/campaigns/2014/2014gapreport/factsheet>. (Retrieved January 17, 2015).
- Viswanathan, S., Detels, R., Mehta, S. H., Macatangay, B. J. C., Kirk, G. D., and Jacobson, L. P. (2014). Level of adherence and HIV RNA suppression in the current era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *AIDS Behav.* 19, 601–611. doi: 10.1007/s10461-014-0927-4
- Winstock, A. R., and Mitcheson, L. (2012). New recreational drugs and the primary care approach to patients who use them. *BMJ*. 344:e288. doi: 10.1136/bmj.e288
- World Health Organization. (2014). *WHO Consolidated Guidelines on HIV Prevention, Diagnosis, Treatment and Care for Key Populations*. Geneva: WHO Press, World Health Organization. Available online at: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/en/>

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2015 Garin, Velasco, De Pourcq, Lopez, Gutierrez, Haro, Feliu, Mangues and Trilla. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Towards a European Framework to Monitor Infectious Diseases among Migrant Populations: Design and Applicability

Flavia Riccardo

Maria Grazia Dente

Tommi Kärki

Massimo Fabiani

Christian Napoli

Antonio Chiarenza

Paolo Giorgi Rossi

Cesar Velasco

Teymur Noori

Silvia Declich

Int. J. Environ. Res. Public Health 12, 2015, pp. 11640-11661

Impact Factor 2015: 2.471

Article

Towards a European Framework to Monitor Infectious Diseases among Migrant Populations: Design and Applicability

Flavia Riccardo ^{1,2,*}, Maria Grazia Dente ¹, Tommi Kärki ^{1,2}, Massimo Fabiani ¹,
Christian Napoli ¹, Antonio Chiarenza ³, Paolo Giorgi Rossi ⁴, Cesar Velasco Munoz ⁵,
Teymur Noori ⁵ and Silvia Declich ¹

¹ National Centre for Epidemiology, Surveillance and Health Promotion, National Institute of Health (Istituto Superiore di Sanità, ISS), viale Regina Elena, 299-00161 Rome, Italy; E-Mails: mariagrazia.dente@iss.it (MGD); tommy.karki@iss.it (T.K.); massimo.fabiani@iss.it (M.F.); christian.napoli@iss.it (C.N.); silvia.declich@iss.it (S.D.)

² European Programme for Intervention Epidemiology Training (EPIET), European Centre for disease Prevention and Control (ECDC), Tomtebodavägen 11a, 171 83 Stockholm, Sweden

³ Research and Innovation Unit AUSL (Azienda Unità Sanitaria Locale) Reggio Emilia, Reggio Emilia 42122, Italy; E-Mail: antonio.chiarenza@ausl.re.it

⁴ Interinstitutional Epidemiology Unit, AUSL (Azienda Unità Sanitaria Locale) Reggio Emilia, Reggio Emilia 42122, Italy; E-Mail: paolo.giorgirossi@ausl.re.it

⁵ European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Tomtebodavägen 11a, 171 83 Stockholm, Sweden; E-Mails: cesar.velascomunoz@ecdc.europa.eu (C.V.M.); teymur.noori@ecdc.europa.eu (T.N.)

* Author to whom correspondence should be addressed; E-Mail: flavia.riccardo@iss.it; Tel.: +39-064-990-4322; Fax: +39-064-423-2444.

Academic Editor: Sloane Burke Winkelman

Received: 3 August 2015 / Accepted: 9 September 2015 / Published: 17 September 2015

Abstract: There are limitations in our capacity to interpret point estimates and trends of infectious diseases occurring among diverse migrant populations living in the European Union/European Economic Area (EU/EEA). The aim of this study was to design a data collection framework that could capture information on factors associated with increased risk to infectious diseases in migrant populations in the EU/EEA. The authors defined factors associated with increased risk according to a multi-dimensional framework and performed a systematic literature review in order to identify whether those factors well

reflected the reported risk factors for infectious disease in these populations. Following this, the feasibility of applying this framework to relevant available EU/EEA data sources was assessed. The proposed multidimensional framework is well suited to capture the complexity and concurrence of these risk factors and in principle applicable in the EU/EEA. The authors conclude that adopting a multi-dimensional framework to monitor infectious diseases could favor the disaggregated collection and analysis of migrant health data.

Keywords: transients and migrants; European Union; epidemiology; communicable diseases; data collection

1. Introduction

After the end of the World War II, Europe shifted from being a major source of emigration to become a major destination for human migration [1]. There has been a steady increase in the number of international migrants living in Europe from the 1960s, when they were around 3.5% of the total population [1]. This trend accelerated in the 1990s, when countries in Southern Europe also became the destination of large migration flows [2]. As a consequence, there are different migration patterns across the European region, with some European Union (EU) countries only recently observing increases in the number of economic immigrants and asylum seekers, and others where migrants and their descendants have, over time, acquired a demographic and social stratification.

Since 2011, geopolitical instability in the Middle East and North Africa has been contributing to exceptional inflows of migrants to Europe across the Mediterranean Sea [2], which has become the deadliest migration route worldwide [3]. The United Nations High Commissioner for Refugees (UNHCR) recorded consistent increases in the number of people seeking refugee status in Europe, and has linked this mainly to conflict/instability in Syria from 2012 [4] and, more recently, also in Iraq, Afghanistan, and Eritrea [5]. In 2014, 38 European countries recorded 264,000 asylum applications, a 24% increase compared to the previous year [5].

Migration is now recognized as one of the key components of population change in Europe [6]. As of 1 January 2013, 20.4 million people with a citizenship of a non-member country resided in countries of the EU, representing 4.1% of the EU population, and 13.7 million people living in an EU country were citizens of another EU country [7]. As a consequence of all the mentioned evolving and complex human mobility patterns involving the European region, the migrant population within the EU is extremely diverse in terms of country of origin, reasons of migration, lengths of stay and socio-economic backgrounds [2].

Recent evidence on the health status of migrants arriving in the EU/European Economic Area (EEA) (the European Economic Area includes all the European Union Member States, Iceland, Liechtenstein, and Norway) [8] has been reassuring, as in the case of the results of syndromic surveillance system set up in Italy [2,9]. This system did not highlight health emergencies in relation to exceptional migration inflows between 2011 and 2013. The lack of relevant health issues associated with recent migration flows, supports the “*healthy migrant effect*” concept [10–12]. According to this

hypothesis, “health selection has a positive effect on migrants’ health outcomes, especially in the first years after migration” [10]. Nevertheless, migrants can be at risk of developing disease, including infectious diseases, due to living conditions or other disparities [13]. For this reason, addressing determinants of health and inequalities in access to care are essential components of any program aiming to improve migrant health in host countries [14]. Notwithstanding, there is some evidence that migration-driven demographic changes may contribute to the burden of some infectious diseases, such as tuberculosis (TB) and hepatitis B, in countries receiving immigrants from highly endemic areas [15,16], by increasing the total number of cases observed. Even though increased disease transmission from migrant to host communities in receiving countries has not been widely documented [17], some studies suggest links between migration and the spread, or the risk for reintroduction, of infectious diseases in Europe [18–22]. For this reason, there is still uncertainty on the contribution of migration to the burden of infectious disease in the European Union/European Economic Area (EU/EEA).

Health service-based surveillance is most commonly used to monitor the epidemiology of infectious diseases. Among EU/EEA Member States, infectious diseases of public health relevance are notifiable in application to an EU legal framework for communicable disease surveillance [23], which includes the EU Decision No. 2119/98/EC [24] and the subsequent EU Decision No 1082/2013/EU on serious cross-border threats to health [25]. This legal framework defines a common standard for epidemiological surveillance in the EU. In 2014, an analysis of the burden of infectious diseases among migrant populations in the EU/EEA based on this surveillance data, was published by the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) [26]. ECDC concluded that there is evidence showing that migrants carry a disproportionate burden of TB, HIV and chronic hepatitis B. However, these authors also pointed out that drawing overall conclusions about infectious disease burden among migrants was challenging due to limitations in the data and differences in reporting between countries. In this study, infectious disease data was stratified mainly according to the variable “Country of Birth”, in line with the current ECDC definition of migrant as anyone foreign-born. This stratification alone does not distinguish between intra EU mobility and migration or take into account the mentioned diversity of migrant populations in the EU/EEA. It also fails to consider the length of stay in the EU/EEA and prior migration trajectories. This limits the capacity to interpret point estimates and trends of cases of infectious diseases occurring among foreign-born people in the EU/EEA.

Having in place multiple data collection domains allowing us to stratify cases of an infectious disease among migrant populations according to factors associated with an increased risk of contracting it, would improve our understanding of what population groups are most affected and increase our ability to interpret time trends. This in turn could facilitate the formulation of targeted plans for public health action. However, we currently lack this stratified data [27–29] and there is no evidence on what data collection framework could capture information on factors associated with increased risk to infectious diseases in migrant populations in the EU/EEA.

We conducted a systematic review of scientific literature focusing on infectious diseases occurring among migrant populations in order to identify how multiple data collection domains could be used in monitoring infectious diseases. We analyzed how risk factors for infectious diseases were described, and classified them according to a multi-dimensional monitoring framework taking into account migration-specific, behavioral and socioeconomic factors, alongside demographic characteristics.

We then analyzed existing relevant data sources in the EU/EEA in order to assess the applicability of this framework.

2. Methods

2.1. Systematic Literature Review

2.1.1. Inclusion Criteria

We considered scientific articles for inclusion if they: (i) were case reports and case series studies, descriptive and analytic epidemiological studies, literature reviews, or qualitative medical socio-anthropologic studies; (ii) were published between 2010 and 2013; (iii) were published in English or French; and (iv) included data on infectious diseases in migrant populations.

Studies were included regardless of the country of publication.

2.1.2. Search Strategy

We defined two search strings (Table 1) and searched articles in PubMed. One reviewer conducted a first screening for relevance on title and abstracts. Following this, potentially relevant articles identified were downloaded and reviewed in full text by the same reviewer.

Table 1. Search strategy.

Key Words	Search String	Details	DB
Migrant + infectious	1	((migrant[Title/Abstract]) AND infectious[Title/Abstract])	Pubmed
Infectious diseases in newly arrived migrants or Asylum seekers or irregular migrants	2	((((((((((infection) OR infectious) OR outbreak) OR contagious) OR tuberculosis) OR TB) OR HIV) OR hepatitis) OR HBV) OR HCV) OR poliomyelitis) OR meningitis) OR gonorrhea) OR syphilis) OR malaria) OR chagas) OR measles) OR rubella) AND newly arrived migrants) OR asylum seekers) OR irregular migrants Filters: From 01/01/2010 to 31/12/2013, Humans	Pubmed

2.1.3. Data Extraction and Analysis

We collected information on study design, study size, geo-representativity of study results (international/national/subnational/service based) and on the infectious disease(s) described (hereby infectious disease conditions).

For each infectious disease condition, the reviewer examined what factors were reported to increase the risk of the population studied, either in the study results or in the discussion quoting additional scientific evidence.

In order to identify variables needed to describe those risk factors, we divided them according to four data collection domains (Figure 1):

1. “migration characteristics”, *i.e.*, including variables/factors uniquely associated with being a migrant. These included: migrant legal status, migration trajectory (country of origin/travel route) and access to health care in the host country. For the purpose of this study the term

“Variable” and “Factor” are used as synonyms. The first term is preferred to describe the type of information recorded in databases (either to be included in the hypothetical data collection framework or currently included in existing meta-datasets). The second is used when describing information presented in published studies (not datasets);

2. “behavioral factors”, *i.e.*, including variables/factors that could be more frequently associated with migrant communities but not exclusively. These included: disease specific risk factors and mobility (*i.e.*, travel) related factors;
3. “socioeconomic factors”, *i.e.*, including variables/factors that could be more frequently associated with migrant communities but not exclusively. These included: poverty (living conditions/employment), education and (lack of) occupation;
4. “demographic characteristics”, *i.e.*, including variables/factors completely uninfluenced by being a migrant: such as age and/or sex when those were identified as a risk factor.

We performed an infectious disease condition specific frequency analysis of all the factors/variables mentioned as a risk for acquiring an infectious disease.

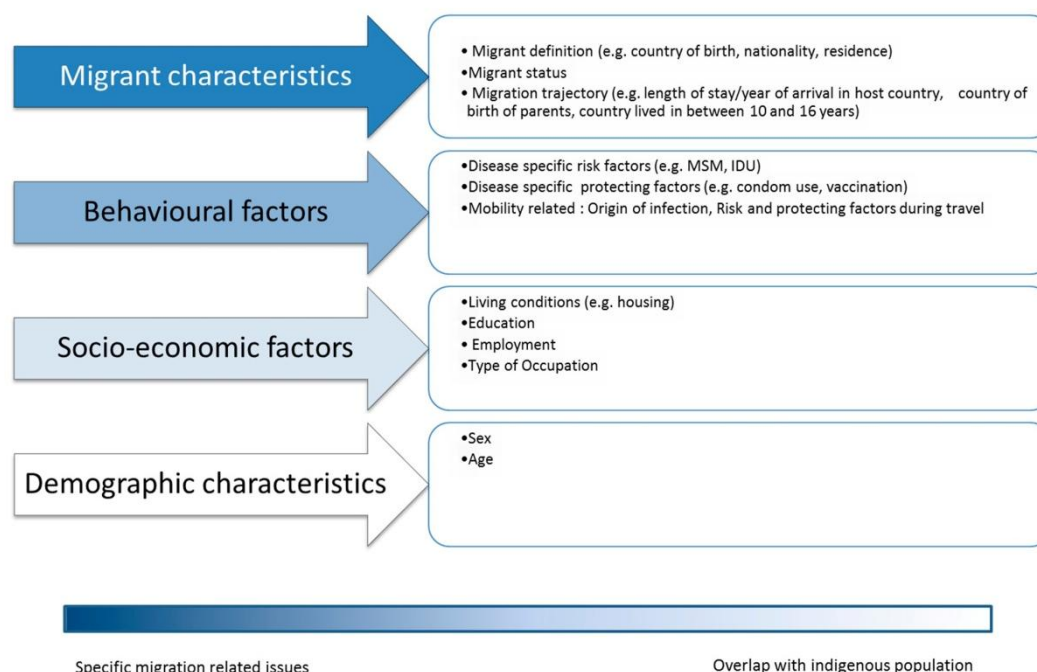


Figure 1. Factors/characteristics identifying the four data collection domains and examples of type of variables under each domain.

2.2. Feasibility of Applying the Identified Four Data Collection Domains

We examined the variables currently collected by EU/EEA Member States by reviewing The European Surveillance System (TESSy) metadataset. We classified the existing variables according to the four domains, and we examined the feasibility of aligning this data with denominators of migrant

population estimates for the EU/EEA by examining the public websites and the data published by the three existing official sources of data: the statistical office of the European Union (Eurostat), the United Nations Population Division Department of Economic and Social Affairs (UN-DESA) and the UNHCR. For each of them we analyzed the type of variables collected and, where possible, how they were defined. The frequency of publication of updated information and time references of the population estimates were also assessed.

3. Results

3.1. Systematic Literature Review

We identified 144 potentially relevant articles, 30 using search string 1 and 114 using search string 2 (Figure 2). Ninety-two percent were published between 2011 and 2013.

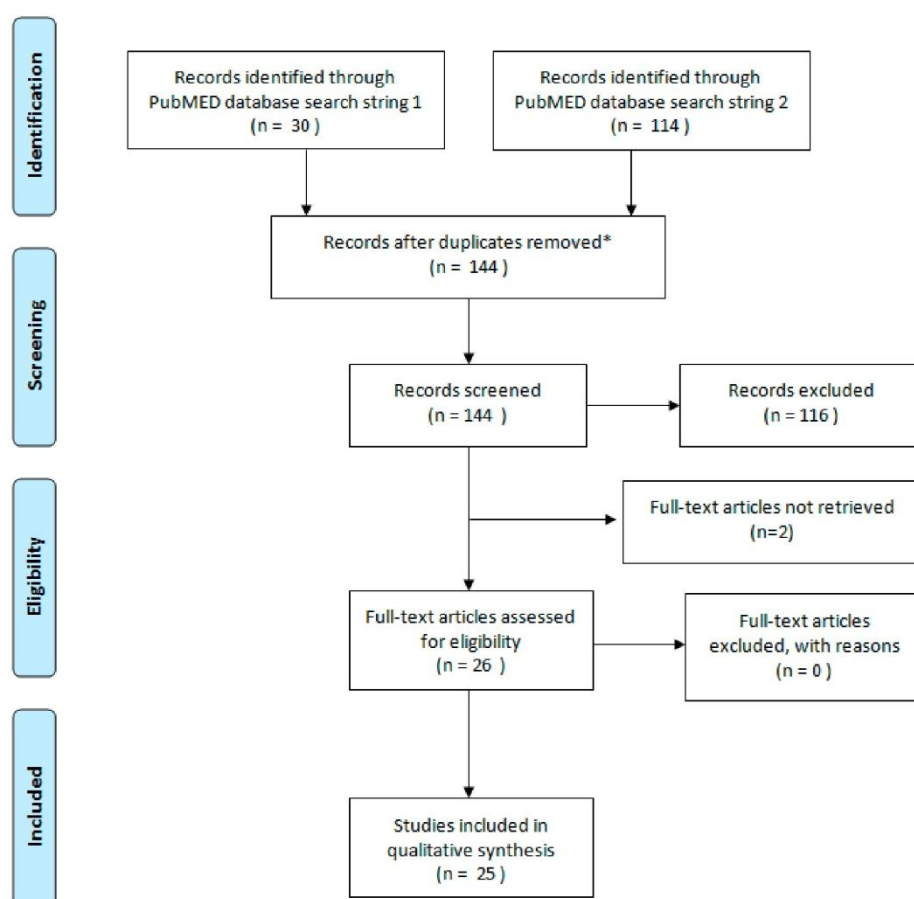


Figure 2. Flow Diagram of the systematic review (modified from PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) statement [30]).

* No duplicates were found.

We assessed titles and abstracts, 116 articles were excluded because they did not match the inclusion criteria. Twenty-eight publications met the inclusion criteria, originating from 27 studies (one study was published in two papers), 12 were identified through search string 1 and 16 through search string 2. Twenty-five papers were in English and three in French, 22 concerned EU countries, four included data from non-EU countries with long migration histories (United States and Israel) and 23 were published between 2012 and 2013. Two articles were not available. The two articles describing the same study were both assessed in full text. Results of those two papers were reported only once in the analysis, which is, therefore, based on 25 studies (Table 2).

As shown in Table 2, the 25 selected studies included 10 case series (of which two with less than 10 observations), four cohort studies, eight cross sectional studies, two social-anthropologic qualitative studies and one literature review. Almost half of the studies presented data obtained from health care services (11 studies, 44%), three presented subnational data from an intermediate administrative level (12%), nine presented national data (36%), and two articles presented international/multinational data (8%).

Fourteen studies focused on more than one infectious disease condition (Table 2). Overall, 14 different infectious disease conditions were reported 35 times in the 25 studies assessed. TB, addressed in 12 studies, was the most frequently addressed condition, followed by HIV that was addressed in five studies.

It was not possible to separately analyze infectious disease conditions in six studies because pathogens were either not mentioned or not studied individually. Those articles focused on the following conditions occurring among migrant populations: (1) “Respiratory and gastrointestinal infections”; (2) “All deaths due to infectious diseases”; (3) “HIV, Malaria, hepatitis, worm infections, insufficiently treated infectious diseases, missed vaccinations”; (4) “Chest infections, HIV, HBV, HCV, Syphilis, TB”; (5) “HIV, Skin problems, Breathing problems, muscle-skeletal problems”; and (6) “Chronic infectious diseases—HIV, HBV, HCV”.

As all those studies addressed at least one potential or declared infectious disease condition, they were classified as focusing on “multiple conditions”. “Multiple conditions” was then analyzed as a separate infectious disease condition.

All the data collection domains included factors that were considered, at least once, as a possible risk in the studies examined.

Table 2. Studies included in the systematic review (25 studies in 26 published articles).

Authors	Language	Country	Focus	Type of Study	Geo-representativity	Study Size
Simon (2013) [31]	English	France	Severe cutaneous infections	Case series	Service based	7 hospitalized patients
Wagner (2013) [32]	English	United Kingdom	Multiple conditions	Case series from surveillance data	National	TB > 6000 per year; HIV > 6000; Malaria between 1300 and 2000 per year; enteric fevers 400–500 per year
Barnett (2013) [17]	English	United States	Multiple conditions	Case series from surveillance data	Service based	7792 systematic migrant protocol screening records
Zammarèhi (2012) [33]	English	Italy	Syphilis	Case series	Service based	187 records of pregnancy of which 143 followed to the end
Rosales (2012) [34]	English	US And MEXICO	Seasonal farm workers	Cross sectional study	Subnational (intermediate level)	Survey on 233 <i>farmworkers</i> migrant workers
Jaeger (2012) [35]	English	Switzerland	Children	Systematic literature review	National	Studies quoted included a study on TB on 234 children and HAV surveillance data.
Kamper-Jørgensen (2012) [36]	English	Denmark	TB	Case series from surveillance data	National	4631 genotyped TB cases
Boulogne (2012) [28]	English	France	Mortality	Case series from mortality data	National	Complete mortality data Mainland France 2004–2007 (251, 665 foreign born)
Kehr (2012) [27]	English	France and Germany	TB	Social/anthropologic qualitative study	International	NA
Norredam (2012) [37]	English	Denmark	Mortality	Cohort study	National	56,273 refugees and immigrants and 225,090 Danish controls
Tafari (2011) [38]	English	Italy	TB	Cross sectional study	Service based	982 asylum seekers in a reception center (screening)
Ott (2010) [39]	English	Germany, Israel	Mortality	Cohort study	International	Immigrants from former soviet union states: 34,393 randomly selected in North Rhine state Germany and 528,848 in Israel

Search String 1

Table 2. Cont.

Authors	Language	Country	Focus	Type of Study	Geo-representativity	Study Size
Suurmond (2013) [40]	English	Netherlands	Multiple conditions	Social/anthropologic qualitative study	National	A purposive sample (non-probabilistic) of nurse practitioners and PH physicians in 50 asylum seeker centres (6 clusters)
Stoffels (2013) [41]	English	Belgium	TB	Cohort study	National	174 MDR TB patients from National Tuberculosis register
Kan (2013) [42]	English	Sweden	TB	Case series service based	Service based	415 consecutive patients in a Swedish TB clinic
Nyiri (2012) [43]	English	United Kingdom	Multiple conditions	Case series service based	Service based	First 112 patients who completed questionnaire seen at a refugee clinic London
Sarivalasis (2012) [44]	English	Switzerland	TB	Cross sectional study	Subnational (intermediate level)	Interview and testing of 393 newly arrived asylum seekers in two Swiss hosting centers
Chai (2013) [45]	English	United States	Chronic infectious diseases (ID)	Cohort study	Subnational (intermediate level)	630 asylees and 151 refugees of the District of Columbia
Ferner (2012) [46]	English	Switzerland	chronic ID	Cross sectional study	National	381 TB patients (of whom 103 HIV co-infected)
Takla (2012) [47]	English	Germany	Measles	Case series	Service based	Eight cases of measles in an asylum seekers' shelter hosting 427 residents
De Valliere (2011) [48]	English	Switzerland	Varicella	Case series	Service based	16 cases of varicella in a housing facility for 125 asylum seekers
Redman (2011) [49]	English	United Kingdom	Multiple conditions	Cross sectional study	Service based	Survey among 30 asylum seekers in an initial accommodation center in Wales
Dudareva (2011) [50]	English	Germany	S. Aureus MRSA	Cross sectional study	Service based	Convenience sample of 232 of 427 residents in an asylum seekers center
Wickramage (2013) [51,52]	English	Sri Lanka	Malaria	Cross sectional study	National	287 screened returnees (first 6 months of following study); 534 irregular returnees screened for Malaria (32 positive P falciparum)
Kaoutar (2012) [53]	French	France	Chronic ID	Cross sectional study	Service based	Survey among 536 immigrant patients in a facilitated access outpatient clinic

Search String 2

The factors most frequently cited were included in domain 1 “migration characteristics” (Table 3). For 33 (94.3%) of the 35 conditions, “migrant status”, “migrant trajectory” and/or “access to healthcare” were mentioned by authors as a possible risk factor. Among those, the most reported factor was “migrant status”, *i.e.*, the legal status of the migrants (e.g., refugees, asylum seekers, irregular migrants, seasonal migrant workers) that was mentioned in studies for 28 of the 35 conditions reported. Migrant status has been directly associated with an increased risk of infectious diseases: “*Asylum seekers and refugees are a small portion of the total immigrants in Italy, but represent a sub-group at particularly high risk for TB.*” (Tafari S. *et al.* 2011) [38]. Migrant status has also been linked to a number of factors that could contribute to this increased risk: “*... refugees and immigrants tend to be less educated, have lower incomes and lower job rates, which may be linked to substandard living environments*” (Norredam M. *et al.* 2012) [37]; “*The vulnerable position of asylum seekers is related to their flight: or more specifically to health conditions before or during their flight and during their asylum procedure*”. (Suurmond J. *et al.* 2013) [40].

The migration trajectory (*i.e.*, the country of origin or the migration route/type of travel) and access to the host country healthcare system were mentioned for respectively 17 and 15 of the 35 infectious disease conditions reported. Country of origin was described as a specific risk factor for acquiring an infection: the “*analysis [of enhanced surveillance data for TB, HIV and malaria among migrant populations in the UK] highlight the importance of region of birth as a risk factor for infection*” (Wagner K.S. *et al.* 2013) [32] or of acquiring an infection at an earlier age “*In general, Nordic [TB] cases, excluding Greenlandic cases, were approximately twice as old as African cases at the time of diagnosis*” (Kamper-Jørgensen *et al.* 2012) [36]. Simon F. and co-authors [31], in a 2013 case series, describe travel trajectory as a specific risk factor: “*Infections were favoured by the extreme tropical conditions on the boat, skin maceration in the salty water, starvation and promiscuity. The severe fasciitis in young adults probably results from skin colonization and subsequent infection with staphylococcus and/or streptococcus, underlying muscle traumas, the delay in adequate care, all of which were present during this long drifting period in the Red Sea*”. Also in the context of migration trajectory, length of stay was identified as a protective factor against dying of an infectious disease among males in a cohort study of former soviet union migrants residing in Germany and Israel “*Looking at both migrant cohorts together, all cause mortality in males significantly decreased with increasing duration of residence [...] for infectious diseases, males with the longest duration of stay had only half the rate [relative risk] compared with those in the initial years following arrival.*” (Ott J.J. *et al.* 2010) [39].

Table 3. Factors linked with increased risk for specific Infectious Disease Condition groups in migrants.

Infectious Disease Condition (IDC) Group	N. of Studies Addressing the IDC Group	Data Collection Domain 1				Data Collection Domain 2				Data Collection Domain 3			Data Collection Domain 4	
		“Migration Characteristics”				“Behavioral Characteristics”				“Socioeconomic Factors”			“Demographic Characteristics”	
		Migrant Status	Migration Trajectory	Access to Health Care	Disease Specific Risk Factors	Mobility Related Factors	Poverty	Education	Occupation	Age/Sex				
HAV	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
HBV	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
HIV	4	3	2	3	1	0	2	1	0	0	1	1	1	
Infectious Hepatitis (not specified)	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	
Intestinal Parasites	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Malaria	2	1	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
Measles	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
Multiple conditions	6	6	4	6	0	0	3	2	1	0	2	2	2	
Skin infections	2	2	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
STD	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
TB	11	9	6	3	4	1	5	1	0	0	3	3	3	
TB/HIV	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Typhoid	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
Varicella	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
Total	35	28	17	15	10	4	11	5	1	1	6	6	6	
N. of studies per IDC reporting at least one factor in the domain		33				14				11			6	

Access to health care was identified by Boulogne R. and co-authors [28] among several factors possibly related to infectious diseases mortality among migrant populations in an analysis of mortality data of 251,665 foreign born people in Mainland France between 2004 and 2007 “... the higher mortality due to infectious diseases, and especially AIDS, might be related to poor access to the healthcare system, strongly linked to socioeconomic position. Indeed, the higher mortality by AIDS could be explained by a late access to care and screening (InVS, 2006) and difficulties in adherence to the antiretroviral treatment. Migrant populations, especially those coming from Sub-Saharan Africa and irregular migrants, are specifically affected by such problems.” This concept was reiterated, for example by Norredam M. and co-authors [37]: “Restrictions to legal access to healthcare for certain migrant groups may increase disease severity.” It is worthy to mention that barriers were also identified in contexts where access entitlement is granted: “every asylum seeker is entitled to free National Health Service (NHS) care [...] However barriers to appropriate health care exist including communication problems and issues of fear and mistrust” (Redman E.A. et al. 2011) [49].

The second group of factors identified was included in domain 2 “behavioral factors”. Fourteen (40%) of the 35 infectious disease conditions described either disease specific risk factors and/or mobility related factors as a risk for infectious diseases. Living in overcrowded settings as a risk factor for human-to-human transmitted infections was the main “Disease specific risk factor” mentioned. This has been linked to the reception of migrants in dedicated institutions or shelters within host countries: “However difficult travel conditions, housing placement in institutions with very large communities, frequent overcrowded conditions and a lack of close supervision of residents of the reception centres are risk factors that aid the spread of TB and other infectious diseases” (Tafari S. et al. 2011) [38]. Specific challenges in outbreak containment have also been identified in these settings “During the past years, outbreaks of varicella and measles have been reported in migrant populations or in asylum shelters in Germany. [...] outbreaks in such settings impose unique challenges [...] involving language barriers, cultural differences, potentially dismissive habitus of residents towards public authorities due to previous negative experiences, large family sizes and unavailability of medical or vaccination records.” (Takla A. et al. 2012) [47].

Mobility was described as a factor contributing to the risk of acquiring an infection: “For both malaria and enteric fevers, travellers visiting friends and relatives comprise the main risk group of those travelling abroad from the UK...” and of not completing treatment “...The most common reason for migrants not completing TB treatment was loss to follow-up [...] most of these cases returned to their countries of origin following diagnosis; mostly low-income countries in South Asia and Sub-Saharan Africa” (Wagner K.S., 2013) [32].

The third group of factors identified was included in domain 3 “socioeconomic factors”. For 11 (31.4%) of the 35 infectious disease conditions reported in the studies, “poverty (living conditions/employment)” and/or “education” and/or “occupation” were mentioned as a risk factor. Among those, the most reported factor was “poverty (living conditions/employment)” that was mentioned in studies for 11 of the 35 conditions reported. Rosales C. and co-authors [34] in a 2012 study of health hazards among migrant and seasonal farmworkers in the US-Mexico border region conclude “It is clear that a combination of the stress of daily working and living environment, low educational levels, high poverty rates and the lack of access to preventive and routine health care are issues faced by both populations [migrant farmworkers in the US and Mexico]. Poor diet is also

an issue ...”. Quoting additional studies Norredam M. *et al.* [37] state “... *substandard housing, overcrowding and poor sanitation may contribute to increased risks of infectious diseases among migrants*”.

Finally, for 6 of the 35 conditions addressed in the studies (17.1%) age and/or sex were mentioned as a risk factor (classified under domain 4 “demographic characteristics”). A case series on 415 consecutive patients in a Swedish TB clinic found that “*Among male patients, Somali origin did not reach statistical significance [...] but there was a significant association with non-completion [of treatment] among females*”(Kan B. *et al.* 2013) [43]. Boulogne’s mortality study [28] identified age and sex among the factors diversifying locally-born and foreign-born mortality in France: “*The figures varied by age (higher foreign-born mortality for the young; lower mortality for migrants aged 15-64 years), gender (women more frequently had higher relative mortality), country of birth [...] and cause of death (migrant mortality was higher overall for deaths caused by infectious diseases and diabetes ...*”. One article (Sarivalasis *et al.* 2012) [44] indicated also “marital status” as a co-factor related to increased risk to latent TB infection. This factor could be included among those in domain 4 “demographic characteristics”.

Twenty-six (74%) of all infectious disease conditions addressed were described using more than one domain in the same study. All four domains were cited by one study on TB, three domains were cited in four studies on TB (of which two on latent TB infection), in one on HIV (specifically on AIDS deaths) and on one reporting multiple conditions (that included chest infections, HIV, TB, HCV, HBV and Syphilis). Two domains were cited by authors reporting on HIV (two studies), infectious hepatitis (one study), malaria (one study), measles (one study), skin infections (two studies), sexually transmitted diseases (one study), TB (two studies), Chickenpox (one study) and multiple conditions (three studies).

3.2. Feasibility of Applying the Identified Four Data Collection Domains (DCD) to the Data Collected According to/EU Legislation

3.2.1. Data Collection Domain 1: Migration Characteristics

“Country of Birth” or “Country of Nationality” (defined as citizenship) are the only variables reported by EU/EEA Member States that have been used to define a case as a “migrant” in relation to the reporting country. “Region of Origin” is also available but by definition reflects “Country of Birth”. It should be noted that in the surveillance of measles and rubella, at EU level, the variables “Country of Birth” and “Country of Nationality” are not requested.

3.2.2. Data Collection Domain 2: Behavioral Factors

There is a dearth of currently collected data that can be used to describe behavioral factors. Some information on individual attitudes and behavior can be inferred from the variable “Route of infection”, while some information on mobility can be gathered from the variable “Imported Case/Probable Country of Infection”.

The variable “Route of infection” is currently included in the surveillance of HIV, HBV, and HCV. It describes the most probable route of transmission and indicates the exposures that most likely led to infection. For this reason it could be used as a proxy variable to stratify by different risk groups.

The variable “Imported case” is the only information linked to mobility jointly collected by EU/EEA Member States. It is recorded when health care workers make a judgment about whether a case was likely to have been acquired in the reporting country (*i.e.*, an indigenous case) or in another country following recent travel (*i.e.*, an imported case). The variable “Probable country of infection” is recorded if a case is notified as “imported”. The variable includes each country visited during the incubation period of the disease.

3.2.3. Data Collection Domain 3: Socio-economic Factors

Socio-economic variables are not collected by EU/EEA Member States reporting infectious diseases in application to EU legislation.

3.2.4. Data Collection Domain 4: Demographic Characteristics

This domain includes demographic data that is unrelated to migration status: age and sex. Within the EU/EEA surveillance system, age is collected in months if the age of a case is below two years. Otherwise, this variable is collected in years. Sex is collected through a variable called “gender” that allows four alternatives: female, male, other (*e.g.*, transgender), or unknown.

3.2.5. Denominators

At EU/EEA level, official denominators on regular migrants present in the EU/EEA are available through the statistical office of the European Union, Eurostat [54] and the United Nations Population Division Department of Economic and Social Affairs [55]. The numbers of irregular migrants are also estimated but are unlikely to be reliable. Furthermore, data published by Eurostat and UN-DESA only identify as migrants people with a history of migration of at least one year. Data on refugees, asylum-seekers, returned refugees, internally displaced persons (IDPs) protected/assisted by the UNHCR, returned IDPs, stateless persons in over 180 countries, are published by the UNHCR [56].

Eurostat publishes a number of datasets including: migration and citizenship data, data on asylum applications and decisions, acquisition of citizenship, international migration flows and distributions by age, sex, educational attainment and employment status by broad group citizenship and country of birth. These datasets are updated every year. As of 2015, estimates provided by UN DESA are available only for the years 1990, 2000, 2010 and 2013. The UNHCR database currently contains data from the year 2000 up to 2013. It includes data on its population of concern by status, location of residence or origin, sex and age. Concerning asylum seekers, UNHCR provides information on asylum applications per year and on the refugee status determination process.

4. Discussion

Infectious disease risk factors among migrant populations have been attributed, in the studies we reviewed, to migration-specific risks, such as country of origin and migration trajectory, and to

migration specific health access barriers, that differ according to the migration status. Vulnerabilities have also been linked to behavioral and socio-economic dimensions that are more frequent among migrants, but not exclusive. We also found that most (74%) of the infectious disease conditions were described according to several concurrent risk factors across different domains. This evidence supports the need to collect data on infectious diseases among migrant populations also taking those factors into account. The application of a multi-dimensional data collection framework, able to support a stratified data analysis according to recognized risk factors, could improve our ability to interpret point estimates and trends. An improved interpretation of infectious disease data is needed to identify sub-groups of the migrant population at higher/lower risk of disease and changes in case distribution over time. This is also needed to clarify current uncertainties on the burden of infectious disease among migrant populations in the EU/EEA and to better target public health action. Our analysis showed that the data collection domains we used were well suited to address the major known risk factors for infectious diseases among migrant populations (Table 3).

Among variables collected in statutory surveillance of infectious diseases among EU/EEA countries, “Country of Birth” and, with lesser frequency, “Country of Nationality” have been used to define a case as “migrant” during data analysis [26]. There are advantages in the use of these variables. Foremost they are simple and widely collected in EU/EEA infectious disease surveillance systems, and they are reported under EC legislation by all Member States. It is also possible, at least in theory, to match “Country of Birth” with denominators (by age and sex) provided every year by Eurostat. There are however disadvantages to their use: firstly, neither variables provide information about different sub-groups. Secondly, as “Country of Nationality” identifies the country where the patient is registered as citizen, it is not possible to distinguish country nationals born abroad. Thirdly, there is the risk of misalignment with population denominators published by Eurostat and UN-DESA, which only identify as migrants people with a history of regular migration of at least one year. Finally, ECDC [26] has identified low data completeness of both variables in TESSy databases (for “Country of Nationality” more than for “Country of Birth”). This limits their use because it leads to an under-attribution of infectious disease cases to migrant populations. The reasons for this low completeness have yet to be explored.

In EU/EEA surveillance, there is a lack of variables focusing on other migration characteristics, such as migrant status. This limits the possibility of stratifying data according to a known risk factor and of aligning surveillance data with population data available by migration status (from Eurostat, UN-DESA and UNHCR).

Data on behavioral factors and on socio-economic factors are also scarce. The variable “imported case” does not distinguish between cases in migrants and cases in non-migrant travellers and might be difficult to assess in the case of chronic diseases with long, latent asymptomatic phases such as TB, HIV and syphilis. This is particularly relevant for migrants with unknown health status upon arrival.

While demographic variables are present, current definitions do not align perfectly with Eurostat variable aggregations. Firstly because age is currently coded in surveillance with different age groups and secondly because the variable “sex” includes a “transgender” option that is not present in the Eurostat variable definition.

While it is unlikely that an extensive number of new variables can be included in routine surveillance of infectious diseases in the EU/EEA, this multi-dimensional framework could stimulate

exchanges among Member States for increasing variable completeness and/or adding selected variables in EU/EEA surveillance. Furthermore, should the completeness of “Country of Birth” and “Country of nationality” improve, these two variables could be used to identify three subpopulations under the domain “migration characteristics”, as shown in Table 4. A further distinction between reporting country nationals and other EU/EEA nationals, among people born outside the EU/EEA, was not proposed in Table 4 because it might lead to excessively small groupings.

Table 4. Migrant population subgroups diversified on the basis of existing variables.

Migrant Population Subgroups	Variable “Country of Birth”	Variable “Country of Nationality”
Intra EU mobile population *	EU/EEA country different from reporting country	EU/EEA country different from reporting country
EU/EEA first generation immigrants—non-nationals	Different from EU/EEA	Different from EU/EEA
Longer time EU/EEA resident first generation immigrants/immigrants born from EU/EEA citizens	Different from EU/EEA	EU/EEA country

* including second generation migrants born in EU/EEA countries granting citizenship by birth in the territory (*ius soli*). Granting citizenship to stateless people and foundlings born in the country is common to most EU/EEA countries. In addition to this, *ius soli* can be granted in several EU/EEA countries to people born in the country with foreign parents who have lived in the country for several years [57].

Alternative tools might also be considered to collect variables that are not possible to include in statutory surveillance systems. In particular, cross sectional population-based surveys could be performed to estimate an adjusted infectious disease prevalence estimate for target populations including migrants in order to assess the impact of disease. This multi-dimensional framework might be used to support discussions among Member States on how to conduct comparable national cross sectional surveys on aspects related to migrant health and infectious diseases in the EU/EEA. These surveys might be particularly useful in assessing the burden of infections with chronic latency periods among host and migrant populations. Such studies might also explore if differences exist in prevalence and disease burden in sub-population groups stratified according to the data collection domains proposed.

One limitation of our literature review study was to design a narrow search strategy with only two search strings and restricting the time frame and our search to English and French language articles using a single database (PubMed). This decision made the number of articles identified manageable for the reviewer assigned to this analysis. We are aware that this approach could have led to the exclusion of scientific articles not indexed in PubMed. We considered this not to hinder the aim of the review that was not to comprehensively assess literature in relation to an intervention, but rather to verify whether the proposed data collection domains were able to take into account major reported risk factors for infectious diseases in migrant populations.

Another possible limitation to consider is that the analysis of existing data sources could be limited by the fact that we assessed available denominator data from datasets that were publicly available. It is possible that additional datasets, and/or that disaggregation of data groupings present in available datasets, could be available in non-public environments. This could have led us to overestimate the risk of numerator/denominator misalignment.

5. Conclusions

We approached, through this study, three of the priorities identified by ECDC [26] (on the basis of previous WHO indications [58]) for designing a framework to monitor infectious diseases among migrant populations. This work highlighted existing knowledge gaps and next steps. From the perspective of EU/EEA epidemiological surveillance, further studies are needed at national level to explore the reasons for the under-reporting of variables such as “Country of Birth” and “Country of Nationality”. The possibility of including additional variables currently not collected in infectious disease surveillance but within the domains of the multi-dimensional framework, could also be explored. From the perspective of alternative data collection tools, consensus meetings involving disease and migration experts in Member States will be needed to design a set of core variables and indicators for the conduction of comparable national cross sectional surveys on aspects related to migrant health and infectious diseases. This could be a first step towards the definition of common study protocols with the aim of improving comparability of data on migrant health and infectious diseases across EU/EEA studies and ultimately better inform public health action.

Acknowledgments

The study was funded by the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).

Author Contributions

All authors contributed substantially to the conception of the work presented in the context of the ECDC funded EURO MoMiH project. Flavia Riccardo was responsible for the design of the study and the analysis of data in collaboration with Tommi Kärki, Massimo Fabiani, Christian Napoli, Antonio Chiarenza and Paolo Giorgi Rossi under the supervision of Maria Grazia Dente and Silvia Declich. This team also formulated the first draft of the manuscript. Interpretation of results was discussed among all authors with particularly relevant contributions from Teymur Noori and Cesar Velasco Munoz. All authors contributed substantially to the manuscript revision and finalization, approving the submitted version.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. De la Rica, S.; Glitz, A.; Ortega, F. Immigration in Europe: Trends, Policies and Empirical Evidence. IZA Discussion Paper No. 7778, November 2013. Available online: <http://www.econ.upf.edu/~glitz/ImmigrationEurope2013.pdf> (accessed on 19 August 2015).
2. Napoli, C.; Riccardo, F.; Declich, S.; Dente, M.G.; Pompa, M.G.; Rizzo, C.; Rota, M.C.; Bella, A.; The National Working Group. An early warning system based on syndromic surveillance to detect potential health emergencies among migrants: Results of a two-year experience in Italy. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2014**, *11*, 8529–8541.

3. International Organization for Migration. Global Migration Trends: An Overview, 2014. Available online: http://missingmigrants.iom.int/sites/default/files/documents/Global_Migration_Trends_PDF_FinalVH_with%20References.pdf (accessed on 19 August 2015).
4. UNHCR Global Report 2012—Europe Regional Summary. Available online: <http://www.unhcr.org/51b1d6260.html> (accessed on 1 September 2015).
5. UNHCR Regional Operations Profile—Europe. Available online: <http://www.unhcr.org/pages/4a02d9346.html> (accessed on 19 August 2015).
6. EUROSTAT Migration and Citizenship Data. Available online: <http://ec.europa.eu/eurostat/web/population-demography-migration-projections/migration-and-citizenship-data> (accessed on 19 August 2015).
7. EUROSTAT Migration and Migrant Population Statistics. Available online: http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Migration_and_migrant_population_statistics (accessed on 19 August 2015).
8. Agreement on the European Economic Area OJ No L 1, 3.1.1994, p. 3; and EFTA States' Official Gazettes. Available online: <http://www.efta.int/sites/default/files/documents/legal-texts/eea/the-eea-agreement/Main%20Text%20of%20the%20Agreement/EEAagreement.pdf> (accessed on 19 August 2015).
9. Riccardo, F.; Napoli, C.; Bella, A.; Rizzo, C.; Rota, M.C.; Dente, M.G.; de Santis, S.; Declich, S. Syndromic surveillance of epidemic-prone diseases in response to an influx of migrants from North Africa to Italy. *Euro Surveill.* **2011**, *16*. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V16N46/art20016.pdf> (accessed on 31 July 2015).
10. Norredam, M.; Agyemang, C.; Hoejbjerg Hansen, O.K.; Petersen, J.H.; Byberg, S.; Krasnik, A.; Kunst, A.E. Duration of residence and disease occurrence among refugees and family reunited immigrants: Test of the “healthy migrant effect” hypothesis. *Trop. Med. Int. Health* **2014**, *19*, 958–967.
11. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Influence of geographical origin and ethnicity on mortality in patients on antiretroviral therapy in Canada, Europe, and the United States. *Clin. Infect. Dis.* **2013**, *56*, 1800–1809.
12. Solé-Auró, A.; Crimmins, E.M. Health of immigrants in European countries. *Int. Migr. Rev.* **2008**, *42*, 861–876.
13. HPA Presentation at the Workshop on Migrant Health and Infectious Diseases in the EU/EEA, Lisbon, Portugal, 8–9 October 2012. Available online: <http://ecdc.europa.eu/en/press/events/Documents/ECDC-INSA-UK-country-presentation.pdf> (accessed on 31 July 2015).
14. Consumers, Health and Food Executive Agency. Action on Health Inequalities in the European Union. The EU Health Programme's Contribution to Fostering Solidarity in Health and Reducing Health Inequalities in the European Union 2003–2013. European Union, Belgium, 2014. Available online: http://ec.europa.eu/chafea/documents/health/health-inequality-brochure_en.pdf (accessed on 31 July 2015).
15. Rechel, B.; Mladovsky, P.; Ingleby, D.; Mackenbach, J.P.; McKee, M. Migration and health in an increasingly diverse Europe. *Lancet* **2013**, *381*, 1235–1245.

16. Marschall, T.; Kretzschmar, M.; Mangen, M.J.; Schalm, S. High impact of migration on the prevalence of chronic hepatitis B in the Netherlands. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2008**, *20*, 1214–1225.
17. Barnett, E.D.; Weld, L.H.; McCarthy, A.E.; So, H.; Walker, P.F.; Stauffer, W.; Cetron, M.; GeoSentinel Surveillance Network. Spectrum of illness in international migrants seen at GeoSentinel clinics in 1997–2009, part 1: US-bound migrants evaluated by comprehensive protocol-based health assessment. *Clin. Infect. Dis.* **2013**, *56*, 913–924.
18. Gushulak, B.D.; MacPherson, D.W. Globalization of infectious diseases: The impact of migration. *Clin. Infect. Dis.* **2004**, *38*, 1742–1748.
19. Regional Office for Europe of the World Health Organization. *The Vector-borne Human Infections of Europe: Their Distribution and Burden on Public Health*; WHO Regional Office for Europe; Copenhagen, Denmark, 2004.
20. Vakali, A.; Patsoula, E.; Spanakos, G.; Danis, K.; Vassalou, E.; Tegos, N.; Economopoulou, A.; Baka, A.; Pavli, A.; Koutis, C.; *et al.* Malaria in Greece, 1975 to 2010. *Euro Surveill.* **2012**, *17*. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20322> (accessed on 31 July 2015).
21. Odolini, S.; Parola, P.; Gkrania-Klotsas, E.; Caumes, E.; Schlagenhauf, P.; López-Vélez, R.; Burchard, G.D.; Santos-O'Connor, F.; Weld, L.; von Sonnenburg, F.; *et al.* Travel-related imported infections in Europe, EuroTravNet 2009. *Clin. Microbiol. Infect.* **2012**, *18*, 468–474.
22. European Centre for Disease Prevention and Control. *Mission report Dengue outbreak in Madeira, Portugal*; ECDC: Stockholm, Sweden, 2013.
23. EC Legal Framework for Communicable Disease Surveillance. Available online: http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/Pages/legal_framework.aspx (accessed on 31 July 2015).
24. Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council of 24 September 1998 Setting up a Network for the Epidemiological Surveillance and Control of Communicable Diseases in the Community Official Journal L 268, 03/10/1998 P. 0001–0007. Available online: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:31998D2119> (accessed on 31 July 2015).
25. Decision No 1082/2013/EU of the European Parliament and of the council of 22 October 2013 on Serious Cross-Border Threats to Health Official Journal of the European Union L.293. Available online <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:293:0001:0015:EN:PDF> (accessed on 31 July 2015).
26. European Centre for Disease Prevention and Control. *Assessing the Burden of Key Infectious Diseases Affecting Migrant Populations in the EU/EEA*; ECDC: Stockholm, Sweden, 2014.
27. Kehr, J. Blind spots and adverse conditions of care: Screening migrants for tuberculosis in France and Germany. *Sociol Health Illn.* **2012**, *34*, 251–265.
28. Boulogne, R.; Jougla, E.; Breem, Y.; Kunst, A.E.; Rey, G. Mortality differences between foreign born and locally born population in France (2004–2007). *Soc. Sci. Med.* **2012**, *74*, 1213–1223.
29. Fernandes, A.; Pereira Miguel, J. *Health and Migration in European Union: Better Health for all in an Inclusive Society*; ISBN: 978-972-8643-41-6; Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge: Lisboa, Portugal, 2009.

30. Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement. Available online: <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (accessed on 31 July 2015).
31. Simon, F.; Gautret, P.; Nicolas, X.; Ausset, P.; de Pina, J.J.; Demortiere, E. Crossing the Gulf of Aden: Cutaneous infections in African migrant shipwreck survivors. *Travel Med. Infect. Dis.* **2013**, *11*, 431–434.
32. Wagner, K.S.; Lawrence, J.; Anderson, L.; Yin, Z.; Delpech, V.; Chiodini, P.L.; Redman, C.; Jones, J. Migrant health and infectious diseases in the UK: Findings from the last 10 years of surveillance. *J. Public Health* **2014**, *36*, 28–35.
33. Zammarchi, L.; Borch, B.; Chiappini, E.; Galli, L.; Brogi, M.; Sterrantino, G.; Trotta, M. Syphilis in pregnancy in Tuscany, description of a case series from a global health perspective. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* **2012**, *25*, 2601–2605.
34. Rosales, C.; Ortega, M.I.; de Zapien, J.G.; Contreras Paniagua, A.D.; Zapien, A.; Ingram, M.; Aranda, P. The US/Mexico Border: A binational approach to framing challenges and constructing solutions for improving farmworkers' lives. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2012**, *9*, 2159–2174.
35. Jaeger, F.N.; Hossain, M.; Kiss, L.; Zimmerman, C. The health of migrant children in Switzerland. *Int. J. Public Health* **2012**, *57*, 659–671.
36. Kamper-Jørgensen, Z.; Andersen, A.B.; Kok-Jensen, A.; Kamper-Jørgensen, M.; Bygbjerg, I.C.; Andersen, P.H.; Thomsen, V.O.; Lillebaek, T. Migrant tuberculosis: The extent of transmission in a low burden country. *BMC Infect. Dis.* **2012**, *12*, 60, doi:10.1186/1471-2334-12-60.
37. Norredam, M.; Olsbjerg, M.; Petersen, J.H.; Bygbjerg, I.; Krasnik, A. Mortality from infectious diseases among refugees and immigrants compared to native Danes: A historical prospective cohort study. *Trop. Med. Int. Health* **2012**, *17*, 223–230.
38. Tafuri, S.; Martinelli, D.; Melpignano, L.; de Palma, M.; Quarto, M.; Prato, R.; Germinario, C. Tuberculosis screening in migrant reception centers: Results of a 2009 Italian survey. *Am. J. Infect. Control* **2011**, *39*, 495–459.
39. Ott, J.J.; Paltiel, A.M.; Winkler, V.; Becher, H. The impact of duration of residence on cause-specific mortality: A cohort study of migrants from the Former Soviet Union residing in Israel and Germany. *Health Place* **2010**, *16*, 79–84.
40. Suurmond, J.; Rupp, I.; Seeleman, C.; Goosen, S.; Stronks, K. The first contacts between healthcare providers and newly-arrived asylum seekers: A qualitative study about which issues need to be addressed. *Public Health* **2013**, *127*, 668–673.
41. Stoffels, K.; Allix-Beguec, C.; Groenen, G.; Wanlin, M.; Berkvens, D.; Mathys, V.; Supply, P.; Fauville-Dufaux, M. From multidrug- to extensively drug-resistant tuberculosis: Upward trends as seen from a 15-year nationwide study. *PLoS ONE* **2013**, *8*, doi:10.1371/journal.pone.0063128.
42. Kan, B.; Kalin, M.; Bruchfeld, J. Completing treatment for latent tuberculosis: Patient background matters. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **2013**, *17*, 597–602.
43. Nyiri, P.; Eling, J. A specialist clinic for destitute asylum seekers and refugees in London. *Br. J. Gen. Pract.* **2012**, *62*, 599–600.
44. Sarivalasis, A.; Zellweger, J.P.; Faouzi, M.; Daher, O.; Deslarzes, C.; Bodenmann, P. Factors associated with latent tuberculosis among asylum seekers in Switzerland: A cross-sectional study in Vaud County. *BMC Infect. Dis.* **2012**, *12*, 285, doi:10.1186/1471-2334-12-285.

45. Chai, S.J.; Davies-Cole, J.; Cookson, S.T. Infectious disease burden and vaccination needs among asylees *versus* refugees, district of Columbia. *Clin. Infect. Dis.* **2013**, *56*, 652–658.
46. Fenner, L.; Gagneux, S.; Janssens, J.P.; Fehr, J.; Cavassini, M.; Hoffmann, M.; Bernasconi, E.; Schrenzel, J.; Bodmer, T.; Böttger, E.C.; *et al.* Tuberculosis in HIV-negative and HIV-infected patients in a low-incidence country: Clinical characteristics and treatment outcomes. *PLoS ONE* **2012**, *7*, doi:10.1371/journal.pone.0034186.
47. Takla, A.; Barth, A.; Siedler, A.; Stocker, P.; Wichmann, O.; Delere, Y. Measles outbreak in an asylum-seekers' shelter in Germany: Comparison of the implemented with a hypothetical containment strategy. *Epidemiol. Infect.* **2012**, *140*, 1589–1598.
48. De Valliere, S.; Cani, N.; Grossenbacher, M.; Puig, F.; Masserey, E.; Bodenmann, P. Comparison of two strategies to prevent varicella outbreaks in housing facilities for asylum seekers. *Int. J. Infect. Dis.* **2011**, *15*, e716–e721.
49. Redman, E.A.; Reay, H.J.; Jones, L.; Roberts, R.J. Self-reported health problems of asylum seekers and their understanding of the national health service: A pilot study. *Public Health* **2011**, *125*, 142–144.
50. Dudareva, S.; Barth, A.; Paeth, K.; Krenz-Weinreich, A.; Layer, F.; Delere, Y.; Eckmanns, T. Cases of community-acquired meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an asylum seekers centre in Germany, November 2010. *Euro Surveill.* **2011**, *16*. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19777> (accessed on 31 July 2015).
51. Wickramage, K.; Galappaththy, G.N. Malaria burden in irregular migrants returning to Sri Lanka from human smuggling operations in West Africa and implications for a country reaching malaria elimination. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **2013**, *107*, 337–340.
52. Wickramage, K.; Premaratne, R.G.; Peiris, S.L.; Mosca, D. High attack rate for malaria through irregular migration routes to a country on verge of elimination. *Malar. J.* **2013**, *12*, doi:10.1186/1475-2875-12-276.
53. Kaoutar, B.; Mathieu-Zahzam, L.; Lebas, J.; Chauvin, P. La santé des migrants consultant la polyclinique Baudelaire de l'hôpital Saint-Antoine à Paris, France. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* **2012**, *105*, 86–94.
54. EUROSTAT Migration and Migrant Population Statistics. Available online: http://epp.eurostat.ec.europa.eu/statistics_explained/index.php/Migration_and_migrant_population_statistics#Methodology_2F_Metadata (accessed on 31 July 2015).
55. United Nations Population Division Department of Economic and Social Affairs (UNDESA) Population Division. International Migration. Available online: <http://www.un.org/en/development/desa/population/migration/data/estimates2/estimatesage.shtml> (accessed on 31 July 2015).
56. United Nations High Commissioner for Refugees (UNHCR). Statistics and Operational Data. Available online: <http://www.unhcr.org/pages/4a013eb06.html> (accessed on 15 September 2015).
57. European University Institute EUDO Observatory on Citizenship Comparing Citizenship Laws: Mode A02a: Birth in Country (2nd Generation). Available online: <http://eudo-citizenship.eu/databases/modes-of-acquisition?p=dataEUCIT&application=modesAcquisition&search=1&modeby=idmode&idmode=A02a> (accessed on 31 July 2015).

58. World Health Organization. *Health of Migrants—The Way Forward*; Report of a Global Consultation, WHO: Madrid; Spain, 2010.

© 2015 by the authors; licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Informe / Report: 1

Thematic report: HIV continuum of care. Monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2014 progress report.

Teymur Noori

Andrew J. Amato-Gauci

Anastasia Pharris

Lara Tavoschi

Chantal Quinten

Otilia Mårdh

Gianfranco Spiteri

Cesar Velasco

Caroline Daamen

Pierluigi Lopalco

Denis Coulombier

Piotr Kramarz

Stockholm, September 2015

ISBN 978-92-9193-658-8

doi 10.2900/608684

Catalogue number TQ-01-15-487-EN-N

© European Centre for Disease Prevention and Control, 2015



SPECIAL REPORT

Thematic report: HIV continuum of care

**Monitoring implementation of the Dublin Declaration on
Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia:
2014 progress report**

www.ecdc.europa.eu

This report of the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) was coordinated by Teymur Noori, with technical support provided by Andrew J. Amato-Gauci, Anastasia Pharris, Lara Tivoschi, Chantal Quinten, Otilia Mårdh, Gianfranco Spiteri, César Velasco Muñoz, Caroline Daamen, Pierluigi Lopalco, Denis Coulombier and Piotr Kramarz.

This report is one in a series of thematic reports based on information submitted by reporting countries in 2014 on monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS. Other reports in the series can be found on the ECDC website at: <http://www.ecdc.europa.eu/> under the health topic HIV/AIDS.

Draft versions of the thematic reports were produced under contract ECDC/2013/013 by a team of independent consultants led by Kathy Attawell and David Hales, with inputs from Roger Drew and Matthias Wentzlaff-Eggebert.

Suggested citation: European Centre for Disease Prevention and Control. Thematic report: HIV continuum of care. Monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2014 progress report. Stockholm: ECDC; 2015.

Stockholm, September 2015

ISBN 978-92-9193-658-8

doi 10.2900/608684

Catalogue number TQ-01-15-487-EN-N

© European Centre for Disease Prevention and Control, 2015

Reproduction is authorised, provided the source is acknowledged

Summary

Since the spectrum of engagement in HIV care was first described in the United States, there has been a growing interest in the HIV continuum of care as a means of monitoring delivery of care for people living with HIV and assessing the extent to which viral suppression is occurring among them. This, in turn, contributes to efforts to further reduce HIV transmission. Although a number of European countries have reported on the HIV continuum of care, attempts to compare and aggregate data across countries have been hampered by different approaches to data collection, a lack of standard definitions for the elements of the continuum and significant gaps in data.

Since 2010, the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) has been leading a process to monitor the implementation of the 2004 Dublin Declaration concerning the response to HIV in Europe and Central Asia. The process involves up to 55 countries submitting reports every two years. In the 2014 reporting round, a number of questions were included relating to the continuum of care. A total of 48 countries submitted questionnaire responses. As part of the data validation process, ECDC followed up on the data submitted by countries in the European Union and European Economic Area (EU/EEA). This resulted in some further data submission and clarification by reporting countries.

Figures were available on at least one element of the care continuum in responses from 40 countries (73%). Countries were better able to report on the number of people diagnosed with HIV and the number on antiretroviral therapy (ART) than other categories. Most countries reported population-based data, although a few reported data from cohort studies. There was wide variation in how continuum elements were defined, particularly regarding 'linked to' and 'retained in' care.

Using a definition proposed in the literature of a breakpoint in the continuum as a drop between elements of $\geq 19\%$, the most common breakpoint (78% of countries with data) related to diagnosing people with HIV. Breakpoints were also fairly common for linking those diagnosed to care (41% of countries with data) and getting those retained in care onto treatment (48%). Few countries reported breakpoints for retaining people in care or ensuring that those on ART were virally suppressed. The HIV continuum of care could be useful to the countries of Europe and Central Asia in monitoring both provision of care and treatment for people living with HIV and the effects that such treatment may have on the further transmission of HIV. For example, analysis of a country's continuum of care can reveal which breakpoints are particularly important in that country.

The data can also be used to assess the extent to which countries are meeting the 90–90–90 targets proposed by the Joint UN Programme on HIV/AIDS (UNAIDS¹). Figures show how challenging it will be to meet these targets, with only one country currently meeting the criteria. There is also wide variation in the extent to which countries in Europe and Central Asia are ensuring that people living with HIV are virally suppressed. In general, countries in the western parts of the region are achieving higher levels of viral suppression than those in eastern parts.

Cross-country comparisons, while difficult because of data issues, reveal very large differences between countries in different parts of the region. These are very difficult to explain in terms of methodological variation alone. A four-point continuum may be more feasible and relevant to the region for monitoring purposes than the current six-point continuum. Data reporting is likely to increase if ECDC introduces a system of regular country reporting on these elements. To do this, it may be helpful to use shared, standard definitions as there are currently wide variations in how terms are defined and how data are collected.

¹ <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/90-90-90>

El informe completo está disponible en el anexo digital o en el link / Full report available on the digital supplementary material and in the following link:

<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/dublin-declaration-continuum-of-care-2014.pdf>

Informe / Report: 2

Thematic report: Migrants. Monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2014 progress report.

Teymur Noori

Andrew J. Amato-Gauci

Anastasia Pharris

Cesar Velasco

Lara Tavoschi

Otilia Mårdh

Gianfranco Spiteri

Caroline Daamen

Pierluigi Lopalco

Denis Coulombier

Piotr Kramarz

Stockholm, September 2015

ISBN 978-92-9193-654-0

doi 10.2900/628779

Catalogue number TQ-04-15-491-EN-N

© European Centre for Disease Prevention and Control, 2015



SPECIAL REPORT

Thematic report: Migrants

**Monitoring implementation of the Dublin Declaration on
Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia:
2014 progress report**

www.ecdc.europa.eu

This report of the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) was coordinated by Teymur Noori with technical support provided by Andrew J. Amato-Gauci, Anastasia Pharris, César Velasco Muñoz, Lara Tavoschi, Otilia Mårdh, Gianfranco Spiteri, Caroline Daamen, Pierluigi Lopalco, Denis Coulombier and Piotr Kramarz.

This report is one in a series of thematic reports based on information submitted by reporting countries in 2014 on monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS. Other reports in the series can be found on the ECDC website at: <http://www.ecdc.europa.eu/> under the health topic HIV/AIDS.

Draft versions of the thematic reports were produced under contract ECDC/2013/013 by a team of independent consultants led by Kathy Attawell and David Hales, with inputs from Roger Drew and Matthias Wentzlaff-Eggebert.

Suggested citation: European Centre for Disease Prevention and Control. Thematic report: Migrants. Monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2014 progress report. Stockholm: ECDC; 2015.

Stockholm, September 2015

ISBN 978-92-9193-654-0

doi 10.2900/628779

Catalogue number TQ-04-15-491-EN-N

© European Centre for Disease Prevention and Control, 2015

Reproduction is authorised, provided the source is acknowledged

El informe completo está disponible en el anexo digital o en el link / Full report available on the digital supplementary material and in the following link:

<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/dublin-declaration-migrants-2014.pdf>

Informe / Report: 3

Thematic report: Men who have sex with men. Monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2014 progress report.

Teymur Noori

Andrew J. Amato-Gauci

Anastasia Pharris

Cesar Velasco

Lara Tavoschi

Otilia Mårdh

Gianfranco Spiteri

Caroline Daamen

Pierluigi Lopalco

Denis Coulombier

Piotr Kramarz

Stockholm, September 2015

ISBN 978-92-9193-655-7

doi 10.2900/278409

Catalogue number TQ-04-15-492-EN-N

© European Centre for Disease Prevention and Control, 2015



SPECIAL REPORT

Thematic report: Men who have sex with men

**Monitoring implementation of the Dublin Declaration on
Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia:
2014 progress report**

www.ecdc.europa.eu

This report of the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) was managed by Teymur Noori, with technical support provided by Andrew J. Amato-Gauci, Anastasia Pharris, César Velasco Muñoz, Lara Tavoschi, Otilia Mårdh, Gianfranco Spiteri, Caroline Daamen, Pierluigi Lopalco, Denis Coulombier and Piotr Kramarz.

This report is one in a series of thematic reports based on information submitted by reporting countries in 2014 on monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS. Other reports in the series can be found on the ECDC website at: <http://www.ecdc.europa.eu/> under the health topic HIV/AIDS.

Draft versions of the thematic reports were produced under contract ECDC/2013/013 by a team of independent consultants led by Kathy Attawell and David Hales, with inputs from Roger Drew and Matthias Wentzlaff-Eggebert.

Suggested citation: European Centre for Disease Prevention and Control. Thematic report: Men who have sex with men. Monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2014 progress report. Stockholm: ECDC; 2015.

Stockholm, September 2015

ISBN 978-92-9193-655-7

doi 10.2900/278409

Catalogue number TQ-04-15-492-EN-N

© European Centre for Disease Prevention and Control, 2015

Reproduction is authorised, provided the source is acknowledged

El informe completo está disponible en el anexo digital o en el link / Full report available on the digital supplementary material and in the following link:

<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/dublin-declaration-msm-2014.pdf>

Informe / Report: 4

Thematic report: People who inject drugs. Monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2014 progress report.

Teymur Noori

Andrew J. Amato-Gauci

Anastasia Pharris

Cesar Velasco

Lara Tavoschi

Otilia Mårdh

Gianfranco Spiteri

Caroline Daamen

Pierluigi Lopalco

Denis Coulombier

Piotr Kramarz

André Noor

Eleni Kalamara

Stockholm, September 2015

ISBN 978-92-9193-652-6

doi 10.2900/193866

Catalogue number TQ-01-15-474-EN-N

© European Centre for Disease Prevention and Control, 2015



European Monitoring Centre
for Drugs and Drug Addiction



SPECIAL REPORT

Thematic report: People who inject drugs

Monitoring implementation of the Dublin Declaration on
Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia:
2014 progress report

www.ecdc.europa.eu

This report of the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) and the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) was coordinated by Teymur Noori (ECDC) and Dagmar Hedrich (EMCDDA), with technical support from Andrew J. Amato-Gauci, Anastasia Pharris, César Velasco Muñoz, Lara Tavoschi, Otilia Mårdh, Gianfranco Spiteri, Caroline Daamen, Pierluigi Lopalco, Denis Coulombier, Piotr Kramarz (all ECDC), André Noor and Eleni Kalamara (EMCDDA).

This report is one in a series of thematic reports based on information submitted by reporting countries in 2014 on monitoring the implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS. Other reports in the series can be found on the ECDC website at: <http://www.ecdc.europa.eu/> under the health topic HIV/AIDS.

Draft versions of the thematic reports were produced under contract ECDC/2013/013 by a team of independent consultants led by Kathy Attawell and David Hales, with inputs from Roger Drew and Matthias Wentzlaff-Eggebert.

Suggested citation: European Centre for Disease Prevention and Control, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Thematic report: People who inject drugs. Monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2014 progress report. Stockholm: ECDC; 2015.

Stockholm, September 2015

ISBN 978-92-9193-652-6

doi 10.2900/193866

Catalogue number TQ-01-15-474-EN-N

© European Centre for Disease Prevention and Control, 2015

Reproduction is authorised, provided the source is acknowledged

El informe completo está disponible en el anexo digital o en el link / Full report available on the digital supplementary material and in the following link:

<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/dublin-declaration-people-who-inject-drugs.pdf>

Informe / Report: 5

Thematic report: Prisoners. Monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2014 progress report.

Teymur Noori

Andrew J. Amato-Gauci

Anastasia Pharris

Cesar Velasco

Lara Tavoschi

Otilia Mårdh

Gianfranco Spiteri

Caroline Daamen

Pierluigi Lopalco

Denis Coulombier

Piotr Kramarz

Dagmar Hedrich

Eleni Kalamara

Stockholm, September 2015

ISBN 978-92-9193-651-9

doi 10.2900/979305

Catalogue number TQ-01-15-473-EN-N

© European Centre for Disease Prevention and Control, 2015



SPECIAL REPORT

Thematic report: Prisoners

**Monitoring implementation of the Dublin Declaration on
Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia:
2014 progress report**

www.ecdc.europa.eu

This report of the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) was coordinated by Teymur Noori, with technical support from Andrew J. Amato-Gauci, Anastasia Pharris, César Velasco Muñoz, Lara Tavoschi, Otilia Mårdh, Gianfranco Spiteri, Caroline Daamen, Pierluigi Lopalco, Denis Coulombier, Piotr Kramarz (ECDC), Dagmar Hedrich and Eleni Kalamara (EMCDDA).

This report is one in a series of thematic reports based on information submitted by reporting countries in 2014 on monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS. Other reports in the series can be found on the ECDC website at: <http://www.ecdc.europa.eu/> under the health topic HIV/AIDS.

Draft versions of the thematic reports were produced under contract ECDC/2013/013 by a team of independent consultants led by Kathy Attawell and David Hales, with inputs from Roger Drew and Matthias Wentzlaff-Eggebert.

Suggested citation: European Centre for Disease Prevention and Control. Thematic report: Prisoners. Monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2014 progress report. Stockholm: ECDC; 2015.

Stockholm, September 2015

ISBN 978-92-9193-651-9

doi 10.2900/979305

Catalogue number TQ-01-15-473-EN-N

© European Centre for Disease Prevention and Control, 2015

Reproduction is authorised, provided the source is acknowledged

El informe completo está disponible en el anexo digital o en el link / Full report available on the digital supplementary material and in the following link:

<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/dublin-declaration-prisoners-2014.pdf>

Informe / Report: 6

Thematic report: Sex workers. Monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2014 progress report.

Teymur Noori

Andrew J. Amato-Gauci

Anastasia Pharris

Cesar Velasco

Lara Tavoschi

Otilia Mårdh

Gianfranco Spiteri

Caroline Daamen

Pierluigi Lopalco

Denis Coulombier

Piotr Kramarz

Stockholm, September 2015

ISBN 978-92-9193-653-3

doi 10.2900/671099

Catalogue number TQ-01-15-475-EN-N

© European Centre for Disease Prevention and Control, 2015



SPECIAL REPORT

Thematic report: Sex workers

**Monitoring implementation of the Dublin Declaration on
Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia:
2014 progress report**

www.ecdc.europa.eu

This report of the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) was coordinated by Teymur Noori, with technical support provided by Andrew J. Amato-Gauci, Anastasia Pharris, César Velasco Muñoz, Lara Tavoschi, Otilia Mårdh, Gianfranco Spiteri, Caroline Daamen, Pierluigi Lopalco, Denis Coulombier and Piotr Kramarz.

This report is one in a series of thematic reports based on information submitted by reporting countries in 2014 on monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS. Other reports in the series can be found on the ECDC website at: <http://www.ecdc.europa.eu/> under the health topic HIV/AIDS.

Draft versions of the thematic reports were produced under contract ECDC/2013/013 by a team of independent consultants led by Kathy Attawell and David Hales, with inputs from Roger Drew and Matthias Wentzlaff-Eggebert.

Suggested citation: European Centre for Disease Prevention and Control. Thematic report: Sex workers. Monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2014 progress report. Stockholm: ECDC; 2015.

Stockholm, September 2015

ISBN 978-92-9193-653-3

doi 10.2900/671099

Catalogue number TQ-01-15-475-EN-N

© European Centre for Disease Prevention and Control, 2015

Reproduction is authorised, provided the source is acknowledged

El informe completo está disponible en el anexo digital o en el link / Full report available on the digital supplementary material and in the following link:

<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/dublin-declaration-sex-workers-2014.pdf>

Artículo / Paper: 5

Harmonizing and supporting infection control training in Europe.

Silvio Brusaferro

Luca Arnoldo

Giovanni Cattani

Elissa Fabbro

Barry Cookson

Rose Gallagher

Philippe Hartemann

Jette Holt

Smilja Kalenic

Walter Popp

Gaetano Privitera

Vladimir Prikazsky

Cesar Velasco

Carl Suetens

Carmen Varela Santos

Journal of Hospital Infection. 89, 2015, pp. 351-356

Impact Factor 2015: 2.655



Harmonizing and supporting infection control training in Europe

S. Brusaferro^{a,*}, L. Arnoldo^a, G. Cattani^a, E. Fabbro^a, B. Cookson^b,
R. Gallagher^c, P. Hartemann^d, J. Holt^e, S. Kalenic^f, W. Popp^g,
G. Privitera^h, V. Prikazskyⁱ, C. Velascoⁱ, C. Suetensⁱ, C. Varela Santosⁱ

^a Department of Medical and Biological Sciences, University of Udine, Udine, Italy

^b Division of Infection and Immunity, University College London, London, UK

^c Infection Prevention and Control, Royal College of Nursing, London, UK

^d Service d'Hygiène Hospitalière, C.H.U. de Nancy & DESP-SERES, Faculté de Médecine, Vandoeuvre-Nancy, France

^e National Center for Infection Control, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark

^f Department of Medical Microbiology, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

^g Hospital Hygiene, University Clinics Essen, Essen, Germany

^h Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, University of Pisa, Pisa, Italy

ⁱ European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm, Sweden

ARTICLE INFO

Article history:

Received 10 November 2014

Accepted 16 December 2014

Available online 7 January 2015

Keywords:

Core competencies

Hospital hygiene

Infection control

Taxonomy

Training

Healthcare workers

Wiki



CrossMark

SUMMARY

Healthcare-associated infection (HCAI), patient safety, and the harmonization of related policies and programmes are the focus of increasing attention and activity in Europe. Infection control training for healthcare workers (HCWs) is a cornerstone of all patient safety and HCAI prevention and control programmes. In 2009 the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) commissioned an assessment of needs for training in infection control in Europe (TRICE), which showed a substantial increase in commitment to HCAI prevention. On the other hand, it also identified obstacles to the harmonization and promotion of training in infection control and hospital hygiene (IC/HH), mostly due to differences between countries in: (i) the required qualifications of HCWs, particularly nurses; (ii) the available resources; and (iii) the sustainability of IC/HH programmes. In 2013, ECDC published core competencies for infection control and hospital hygiene professionals in the European Union and a new project was launched [‘Implementation of a training strategy for infection control in the European Union’ (TRICE-IS)] that aimed to: define an agreed methodology and standards for the evaluation of IC/HH courses and training programmes; develop a flexible IC/HH taxonomy; and implement an easily accessible web tool in ‘Wiki’ format for IC/HH professionals. This paper reviews several aspects of the TRICE and the TRICE-IS projects.

© 2015 Published by Elsevier Ltd on behalf of the Healthcare Infection Society.

* Corresponding author. Address: Department of Medical and Biological Sciences, University of Udine, Piazzale Kolbe, 3 – 33100 Udine, Italy. Tel.: +39 0432 559296.

E-mail address: brusaferro.silvio@aoud.sanita.fvg.it (S. Brusaferro).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2014.12.005>

0195-6701/© 2015 Published by Elsevier Ltd on behalf of the Healthcare Infection Society.

Introduction

Training of healthcare workers (HCWs) in infection control and hospital hygiene (IC/HH) lies at the centre of all

programmes that aim to prevent and control healthcare-associated infection (HCAI) and, more broadly, to improve patient safety. In 2000, the Institute of Medicine gave fresh impetus to prevention of HCAI by publishing *To err is human*, a novel approach to patient safety in healthcare organizations (HCOs).¹ Patient safety is now an essential component of the standards of care required of both HCWs and HCOs worldwide. HCAI represents a major threat, being responsible for significant morbidity, mortality, and socio-economic burden to patients and their families.^{2–4} According to the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), an estimated 3.2 million patients (95% confidence interval: 1.9–5.2 million) acquire an HCAI in European acute hospitals every year, and ~37,000 die as a direct consequence.^{5,6} Furthermore, HCAI accounts for a substantial proportion of adverse events in hospitalized patients, and has been identified by the World Health Organization (WHO) as an essential component of their global patient safety challenge.^{7–13} The study on efficacy of nosocomial infection control (SENIC) considered it essential for hospitals to have a continuous approach to HCAI that includes: surveillance; availability of properly trained, dedicated personnel; evidence-based policies; and monitoring to ensure that the recommended interventions are applied effectively.¹⁴ But in spite of the available evidence, implementation is still a problem both for HCOs and HCWs.^{15–17} It is therefore essential to promote competence-based training of specialists in IC/HH, as well as HCWs more generally, to make them aware of HCAI risks and capable of implementing appropriate recommendations.

Background to the TRICE (training in infection control in Europe) project

The European Union (EU) has for several years promoted policies and interventions that harmonize HCAI prevention and control in all member states. The overall policy is set out in the Council Recommendation of 9 June 2009 on patient safety, including the prevention and control of HCAI (2009/C 151/01).¹⁸ The section on HCAI contains the following recommendations on training:

- (d) foster education and training of healthcare workers by:
 - (i) at national or regional level, defining and implementing specialised infection control training and/or education programmes for infection control staff and strengthening education on the prevention and control of healthcare associated infections for other healthcare workers.

In 2012, the European Commission's report on the implementation of 2009/C 151/01 stressed that member states should:¹⁹

- Ensure adequate numbers of specialized infection control staff with time set aside for this task in hospitals and other healthcare institutions.
- Improve training of specialized infection control staff and better aligned qualifications between Member States.

A European project known as 'Improving patient safety in Europe' (IPSE) was launched in 2005 by the Commission's

Directorate General for Health and Consumers (DGSANCO).²⁰ It dealt with many aspects of HCAI prevention and control including: European standards and indicators for Public Health surveillance; event warning and rapid exchange of information on HCAI and antimicrobial resistance; surveillance and control of antibiotic resistance in intensive care units; and surveillance of HCAI in nursing homes. Moreover, it focused attention on training in infection control and HCAI epidemiology and, together with the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the Health Protection Agency (HPA), developed a 'core curriculum for infection control practitioners'.²¹ In 2006, the project also explored existing IC/HH training courses in the EU member states, two candidate countries (Croatia and Turkey) and two other European countries (Norway and Switzerland).

In light of the IPSE experience, in 2009 ECDC commissioned and launched a project named 'Infection control training needs assessment in the European Union' (TRICE), with the aim of strengthening IC/HH training in EU member states.

Available data on IC/HH training in Europe

The TRICE 2010 survey of 33 countries of the EU, other EEA countries and EU candidate countries suggested that there had been an increase in attention and commitment to HCAI in Europe in recent years, as manifest in the following:

- nearly all participating countries (88%, 29/33) had national recommendations for managing IC/HH;
- ratios for IC/HH doctors per bed or admission were as recommended in 54% of respondent countries (18/33), and ratios for IC/HH nurses were as recommended in 70% (23/33), even if not always monitored in their application;
- IC/HH programmes related to patient safety were present in 45% of countries (14/30);
- many training programmes provided a certificate of graduation, diploma, or other formal recognition that allows participants to be designated as IC/HH practitioners;
- basic IC/HH training was provided in medical and nursing schools of 70% (23/33) and 79% (26/33), respectively, of respondent countries;
- IC/HH link professionals were present in 39% (13/33) of countries for doctors and in 61% (20/33) for nurses.

Some critical issues remained, especially regarding IC/HH training programmes there being differences:

- between countries in qualifications required by HCWs, especially for nurses;
- in training opportunities across the disparate national models for providing healthcare;
- in the available resources and in the sustainability of IC/HH programmes.²²

In 2013, in view of the TRICE results and of the importance of continued support for national IC/HH training programmes, ECDC launched a second project named 'Training in infection control in Europe – implementation strategy' (TRICE-IS) which aims to implement and harmonize IC/HH programmes and tools, according to 'Core competencies for infection control and hospital hygiene professionals in the European Union'.²³ The agreed list of core competencies, also known as 'European IC/HH core

competencies', was proposed for adoption by IC/HH professionals across Europe.

The challenge of course harmonization in Europe

The TRICE survey also showed that there are large differences between countries in IC/HH training programmes, related in many cases to the lack of harmonization of the training systems and programmes for HCWs in general. A future progressive harmonization and mutual recognition of IC/HH training programmes must consider the existing legal frameworks in higher education in Europe:

- the 'Convention on the Recognition of Qualifications concerning Higher Education in the European Region' (1997), emphasizing the principle of fair and transparent recognition procedures for higher educational qualifications and the acceptance of existing differences unless they are found to be substantial. Transparency regarding the criteria adopted and procedures followed for recognition are the backbone of the Convention;²⁴
- the 'Directive 2005/36/EC of the European Parliament and Council of 7 September 2005 on the recognition of professional qualifications', setting out the rules for the mutual recognition of these qualifications;²⁵
- the inter-governmental agreement called the 'Bologna Process', designed to establish a system of credits known as the 'European credit transfer and accumulation system' (ECTS) as a proper means of promoting student mobility.

The ECTS users' guide aims to assist learners, academic and administrative staff in higher education institutions.²⁶ Structuring IC/HH training programmes through ECTS and modelling them according to the European IC/HH core competencies are essential steps toward the standardization of IC/HH courses and training programmes in the EU.²³ The availability of the European IC/HH core competencies is one of the cornerstones of harmonization in IC/HH training programmes all over Europe. Comparison with the infection prevention core competencies established in 2010 by the Certification Board of Infection Control and Epidemiology (CBIC) shows that whereas CBIC core competencies are grouped into three levels of competencies (novice, proficient, and expert), the European core competencies are grouped into two (introductory and expert).^{23,27} The CBIC core competencies are grouped into six areas (identification of infectious disease; surveillance and epidemiological investigation; preventing and controlling the transmission of infectious agents; employee/occupational health; management and communication; education and research) whereas the European IC/HH core competencies are grouped into four areas (programme management; quality improvement; surveillance and investigation of HCAI; infection control).

As a preliminary to the TRICE-IS project, the European IC/HH core competencies document was compared with the training documentation of the IC/HH-related disciplines (medical microbiology, infectious disease, public health and epidemiology). This revealed that European documents addressing the training of specialties related to IC/HH cover many areas corresponding to the European IC/HH core competencies, but they seldom cover all the topics covered by the latter.

Towards a catalogue of European IC/HH training courses and programmes

One of the main goals of the TRICE-IS project is the revision of IC/HH courses in the EU in agreement with European IC/HH core competencies, with a view to achieving the mutual recognition of IC/HH training courses within European countries in the medium to long term. In order to achieve this, a methodology and criteria for the evaluation of IC/HH courses and training programmes, and standards for their inclusion in a possible future European Catalogue, were developed. Certain inclusion and exclusion criteria have to be met before the course can be evaluated. If the course fails to satisfy these criteria it is returned without further evaluation (Table I). There are also 'evaluation' criteria: 'essential', that have to be fulfilled completely for it to pass the review process; and 'desirable', which do not preclude passing this evaluation (Table I). In addition, compatibility with the competencies of at least one of the four areas of European IC/HH core competencies is a basic prerequisite for submission of an IC/HH course. The evaluation process, which is in progress, allows the provision of advice to course submitters in the event of deficiencies, to help them improve their course and eventually to succeed with a resubmission. The goal is a European catalogue of evaluated IC/HH courses, available online. A standard system for evaluation of IC/HH courses represents a point of reference for European countries without a national curriculum for developing new training programmes for IC/HH professionals, according to ECDC standards. It may offer an opportunity for some countries to reorient and restructure the available IC/HH courses, to promote European standardized training programmes and to improve the quality of their performance.

IC/HH Wiki and IC/HH taxonomy

To face the challenge of promotion and harmonization of IC/HH training programmes in Europe, TRICE-IS is developing a shared and flexible IC/HH taxonomy, easily accessible to all IC/HH professionals (both trainers and practitioners) specifically those interested in training programmes in a 'Wiki' format.

A Wiki tool specific for IC/HH is an e-learning platform for trainers in IC/HH that aims to store, share, exchange, and – last, but not least – to optimize the knowledge on IC/HH in a collaborative way among European countries. It could represent:

- a tool for supporting training in the field of IC/HH;
- a repository for IC/HH training materials;
- an opportunity to compare multiple, evidence-based, points of view concerning contemporary IC/HH issues to stimulate future research and additions to the evidence base;
- a place to lodge discussions concerning the focus of IC/HH field training, competencies and other aspects of IC/HH practice;
- a place to share new developments in IC/HH methods.

For the development of IC/HH Wiki, the first necessary step is the creation of an IC/HH taxonomy coherent with the four areas of European IC/HH core competencies. A shared IC/HH taxonomy aims to promote integration and awareness of the

Table 1

Evaluation of European infection control/hospital hygiene courses: exclusion, inclusion and evaluation criteria (version for pilot evaluation)

Exclusion criteria (the course is excluded from further evaluation if the answer to one of the following questions is 'yes').	
	Is the proposed course organized by industries?
	Is the proposed course sponsored by industry?
Inclusion criteria (the course undergoes further evaluation if the answer to all these questions is 'yes')	
	Is the proposed course developed at the postgraduate level only?
	Is the proposed course designed following the Bologna Process?
	Has the proposed course been run and/or done at least once in the last three years (including the case of an ongoing course)?
	Is the proposed course based on methods of active teaching/learning?
	Is the proposed course organized by one or more of the following categories: educational institution, medical school, nursing school, university, member state ministry of health, public health institute, regional health authority, healthcare organization, professional/scientific society, private hospitals?
	Does the proposed course have a minimum number of European Credit Transfer and Accumulation System (ECTS)/hours (2 ECTS or 30 hours direct teaching courses with final examination) following the Bologna Process (http://ec.europa.eu/education/higher-education/bologna_en.htm)?
	Does the proposed course cover domains and competencies of at least one area, that can be identified as common or similar to those reflected in the ECDC technical document 'Core competencies for infection control and hospital hygiene professionals in the European Union'? ²³
Evaluation criteria	
E	Is the course denomination (title) present?
D	Does the course include the possibility of distance learning?
E	Does the course have specifications about the professionals allowed to participate?
D	Does the course specify educational background of the students allowed to attend according to different countries?
D	Does the course specify competencies of the students allowed to attend according to different countries?
D	Is it specified in the course whether the attendees need to be employed in a job that gives access to sufficient IC/HH experience and are required to pass the course?
E	Is the duration of the course defined?
D	Is the frequency of running of the course defined?
D	Is the number of attendees per course/initiative defined?
E	Are the faculty name and qualification present?
E	Does an official recognition of the course/programme exist?
D	Are professional development points available?
E	Is the number of hours of formal lectures (including preparation) and of practical experience present? Please enclose a scheme if available.
D	Do the students have access to a library?
D	Do the students have access to study rooms?
E	Is the number of hours for each topic of each module defined (ECTS for each topic if available)?
D	Does the course require a pre-course assessment (knowledge and expectation)?
E	Is the course evaluated?
D	Are the students' assessments needed for accreditation present in the course?
D	Are the responses to the students' assessments reviewed?
D	Does the course include a questionnaire, sent a few months after the course, so that students can reflect on the course's impact in their work?
D	Is funding, availability of fellowships or grants specified in the course?
D	Is dedicated time for training given to students by their healthcare organizations presented?
D	Does the course define the methods adopted to achieve learning goals?
D	Are learning goals within knowledge, skill and competencies formulated?
D	How are the students examined? Please specify.

ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control; IC/HH, infection control/hospital hygiene; ECTS, 'European credit transfer and accumulation system'.

E, essential.

D, desirable.

different tools and activities on HCAI developed by ECDC. It is necessary both to identify the main topics that need to be developed in the IC/HH Wiki and to link terms with those already present in the Field Epidemiology Manual (FEM) Wiki (an open information sharing platform for public health experts hosted and funded by ECDC).²⁸ The development of IC/HH

taxonomy is a continuous process integrating new terms, definitions and contents. The first step was the development, in the IC/HH Wiki tool, of two modules of the IC/HH taxonomy: HCAI surveillance and hand hygiene. This is an essential step for testing methodology and identifying standards for the future IC/HH Wiki development.

Conclusions

HCAI prevention and control and IC/HH training have been identified as major targets for HCOs in Europe for the foreseeable future. The EU has in place some essential foundations for IC/HH training, including:

- policies addressing these issues;
- continued support by ECDC for different aspects of prevention and control of HCAI;
- readily available reference documents such as the European IC/HH core competencies;
- projects aiming at progressive harmonization of action throughout Europe;
- periodic reviews of progress.

Nevertheless there are still opportunities for improvement in:

- the investment of resources in HCAI prevention and control;
- the harmonization of IC/HH training programmes through engagement of professionals and training organizations;
- the mutual recognition of competencies acquired through courses that comply with the Bologna process standards and the criteria proposed under TRICE-IS;
- the use of tools such as IC/HH Wiki for providing access to knowledge and sharing the experience of interested professionals.

Further investment is needed in the training of IC/HH practitioners and of IC/HH link professionals to ensure proper awareness of HCAI, and the competence to prevent and control it in Europe. It is hoped that the spread of the standards for IC/HH course evaluations and of the European IC/HH core competencies, together with the need to guarantee the safety of patients and HCWs, will improve IC/HH training in Europe.

Acknowledgements

We thank the national contact points and experts that contributed to the TRICE project and currently contribute to the TRICE-IS project for their strong commitment. These projects would not have been possible without their dedication.

Conflict of interest statement

None declared.

Funding sources

The TRICE and TRICE-IS projects were/are funded by the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) through service contracts to the University of Udine, Italy (TRICE, contract ECD.1840; TRICE-IS, contract ECDC/2012/053).

Glossary

CBIC	Certification Board of Infection Control and Epidemiology
DGSANCO	Directorate General for Health and Consumers (of the European Commission)
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control

ECTS	European Credit Transfer and Accumulation System
EEA	European Economic Area
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
EU	European Union
HCAI	Healthcare-associated infection
HCO	Healthcare organization
HCW	Healthcare worker
HPA	Health Protection Agency (England)
IC/HH	Infection control/hospital hygiene
IPSE	Improving patient safety in Europe
SENIC	Study on efficacy of nosocomial infection control
TRICE	Training in infection control in Europe (or 'Infection control training needs assessment in the European Union')
TRICE-IS	Training in infection control in the European Union implementation strategy
WHO	World Health Organization

References

1. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. In: Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editors. *To err is human: building a safer health system*. Washington DC: National Academies Press; 2000.
2. Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, Agarwal R, Williams K, Brennan PJ. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32:101–114.
3. Lambert ML, Suetens C, Savey A, et al. Clinical outcomes of health-care-associated infections and antimicrobial resistance in patients admitted to European intensive-care units: a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011;11:30–38.
4. *Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide*. Geneva: WHO Document Production Services; 2011.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. *Annual Epidemiological Report 2013. Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data*. Stockholm: ECDC; 2013.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. *Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2008*. Stockholm: ECDC; 2008.
7. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 2014;370:1198–1208.
8. Aranaz-Andrés JM, Aibar-Remón C, Vítaller-Murillo J, Ruiz-López P, Limón-Ramírez R, Terol-García E. ENEAS work group. Incidence of adverse events related to health care in Spain: results of the Spanish National Study of Adverse Events. *J Epidemiol Community Health* 2008;62:1022–1029.
9. Zegers M, de Bruijne MC, Wagner C, et al. Adverse events and potentially preventable deaths in Dutch hospitals: results of a retrospective patient record review study. *Qual Saf Health Care* 2009;18:297–302.
10. Vincent C, Aylin P, Franklin BD, et al. Is health care getting safer? *BMJ* 2008;13:337.
11. Michel P, Quenon JL, de Sarasqueta AM, Scemama O. Comparison of three methods for estimating rates of adverse events and rates of preventable adverse events in acute care hospitals. *BMJ* 2004;24:328.
12. World Health Organization. *Infection control*. Available from: http://www.who.int/topics/infection_control/en/ [accessed 02.11.14].
13. Pittet D. The Lowbury lecture: behaviour in infection control. *J Hosp Infect* 2004;58:1–13.
14. Haley RW, Culver DH, White JW, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol* 1985;121:182–205.

15. Mathai E, Allegranzi B, Seto WH, et al. Educating healthcare workers to optimal hand hygiene practices: addressing the need. *Infection* 2010;38:349–356.
16. Pittet D, Allegranzi B, Storr J, et al. Infection control as a major WHO priority for developing countries. *J Hosp Infect* 2008;68:285–292.
17. Wachter RM, Pronovost PJ. Balancing “no blame” with accountability in patient safety. *N Engl J Med* 2009;361:1401–1406.
18. European Council Recommendation 2009/C 151/01 of 9 June 2009. Council recommendations on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections. Available from: http://ec.europa.eu/health/patient_safety/docs/council_2009_en.pdf [accessed 02.11.14].
19. Report from the Commission to the Council on the basis of Member States’ reports on the implementation of the Council Recommendation (2009/C 151/01) on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections. Available from: http://ec.europa.eu/health/patient_safety/docs/council_2009_report_en.pdf [accessed 02.11.14].
20. Improving Patient Safety in Europe (IPSE). *IPSE Consensus on Standards and Indicators* 2008.
21. Improving Patient Safety in Europe (IPSE). *The IPSE report 2005–2008*. Lyon 2009.
22. Brusaferro S, Cookson B, Kalenic S, et al. Training infection control and hospital hygiene professionals in Europe: agreed core competencies among 33 European countries. *Euro Surveill*. 2014;19(49):pii=20985.
23. European Centre for Disease Prevention and Control. *Core competencies for infection control and hospital hygiene professionals in the European Union*. Available from: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/infection-control-core-competencies.pdf> [accessed 02.11.14].
24. Council of Europe/UNESCO. *Convention on the Recognition of Qualifications concerning Higher Education in the European Region*. Available from: <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/165.htm> [accessed 02.11.14].
25. EU Directive on recognition of professional qualifications, 2005/36/EC. Available from: http://ec.europa.eu/internal_market/qualifications/policy_developments/legislation/index_en.htm#maincontentSec1 [accessed 02.11.14].
26. ECTS Users’ Guide. Luxembourg. Office for Official Publications of the European Communities. Available from: http://ec.europa.eu/education/tools/docs/ects-guide_en.pdf; 2009 [accessed 02.11.14].
27. Murphy DM, Hanchett M, Olmsted RN, et al. Competency in infection prevention: a conceptual approach to guide current and future practice. *Am J Infect Control* 2012;40:296–303.
28. Anonymous. *Field epidemiology manual*. Available from: <https://wiki.ecdc.europa.eu/help/w/wiki/515.aspx> [accessed 02.11.14].

Capítulo 4

Discusión/ Discussion

4.1. Costes de la terapia antirretroviral y sostenibilidad del sistema sanitario

La sostenibilidad de los sistemas sanitarios está ligada al consumo de recursos, siendo una cuestión de peso creciente en un contexto de gran demanda de tratamientos de alta complejidad y una capacidad de gasto limitada. Por otra parte, la actividad asistencial de los centros hospitalarios con prescripción y dispensación de medicación antirretroviral en nuestro medio viene determinada por las líneas estratégicas del sistema sanitario, regidas por aspectos clínicos y económicos. Por lo tanto, la adopción de medidas de evaluación y seguimiento de la utilización del TARGA es esencial para definir metodologías de financiación ágiles que aseguren la sostenibilidad de la provisión de servicios. El estudio de la situación real en centros de referencia y la validación de las hipótesis generadas es necesario para profundizar en el conocimiento de los aspectos sociales y clínicos que determinan un mayor o menor gasto en Farmacia. De este modo es necesario generar evidencias que sustenten mecanismos innovadores de regulación y financiación a largo plazo que eviten inequidades sanitarias, no desestabilicen el actual sistema de financiación y aseguren una asistencia sanitaria de calidad a la población de referencia.

El estudio 1 analiza la influencia de la complejidad clínica de los pacientes en el coste elevado de la terapia antirretroviral. Pone de manifiesto las distintas variables clínicas y de seguimiento médico relacionadas con el coste elevado del TARGA por paciente año. El modelo de predicción del coste del TARGA elevado aporta evidencias en cuanto a la variabilidad de costes entre diferentes centros. En este estudio se pone de manifiesto que el 16% de los pacientes tratados en el hospital seleccionado, aquellos con el coste promedio más alto, es responsable del 25% del gasto farmacéutico total relacionado con el TARGA. Este grupo de pacientes parece estar relacionado con variables de mayor complejidad clínica tales como presentar criterios diagnósticos de SIDA o presentar un nadir¹ de CD4 menor de 200 células/mm³.

Por un lado se han detectado diversas variables clínicas relacionadas con el coste elevado, como presentar diagnóstico de SIDA o presentar algún episodio de ingreso hospitalario, lo que aumenta la complejidad clínica de los pacientes aumentando su coste de manera significativa. Los pacientes con comorbilidades, complicaciones clínicas o en fases evolucionadas de la infección suelen presentar resistencias al TARGA o contraindicaciones que implican tratamientos con combinaciones con un mayor número de fármacos o de mayor coste. Haber nacido en España parece tener relación con el aumento del coste antirretroviral pudiendo estar relacionado con la mayor adherencia al TARGA que parece presentar la población inmigrante en general debido a que pueden considerar un privilegio tener acceso gratuito a la medicación y por tanto estarían más motivados a seguir el tratamiento.^{62,63} Otras hipótesis explicarían el mayor coste del TARGA en personas nacidas en España por un abordaje clínico, un mayor tiempo en tratamiento o la pertenencia grupos de mayor vulnerabilidad como personas consumidoras de drogas por vía parenteral. El modo de infección heterosexual implica un retraso diagnóstico del VIH, asociándose con un mayor coste de TARGA en Cataluña y otras regiones de Europa.^{48,80} Por otro lado, las

¹ Número de CD4 más bajo registrado para una persona desde el diagnóstico de la infección por VIH.

variables de seguimiento que se relacionaron con un mayor coste fueron haber recibido dos o más regímenes antirretrovirales y presentar un fallo virológico o más, ambas asociadas con la complejidad del tratamiento y el control de la enfermedad en pacientes de evolución más tórpida.

El coste elevado de los antirretrovirales prescritos en un centro de referencia se asocia a la complejidad clínica de la población atendida. El modelo 1 del estudio presentado es más sensible a los cambios estrictamente clínicos de las poblaciones atendidas. En este caso el índice predice qué pacientes supondrán un gasto mayor utilizando solo variables que dependen de la clínica del paciente. Sin embargo el Modelo 2 refleja mejor la variabilidad asociada a la actividad asistencial, ya que el índice predice que pacientes supondrán un mayor coste de TARGA utilizando tanto variables clínicas como variables relacionadas con el seguimiento asistencial que realizan los profesionales sanitarios. El Hospital Modelo mostró un coste medio real normalizado por paciente-año menor que el estimado por ambos modelos, pudiéndose concluir que el gasto realizado en este centro está por debajo de lo esperado para la complejidad de su población. Del mismo modo los Hospitales 1 y 3 que se incluyeron en el estudio para realizar la Validación del índice predictivo incurrieron en un gasto real normalizado por paciente-año mayor al estimado. Se obtuvieron unas áreas bajo la curva cercanas a 0,70 para ambos modelos por lo que se considera que los índices predictivos obtenidos ofrecen una aproximación correcta especialmente a la hora de predecir una variable multifactorial, como es el coste elevado del TARGA.⁸¹ El estudio sugiere que la heterogeneidad del coste por paciente entre centros hospitalarios puede estar condicionada por la variabilidad de la población atendida, dado que el coste final está asociado con la complejidad clínica de cada población de referencia.⁸² Ambos modelos mostraron ser útiles a la hora de calcular los costes anuales por paciente ajustados por complejidad, esto indica que la presencia o ausencia en el modelo de factores más relacionados con la práctica clínica no modifica su capacidad predictiva. Por ello asumimos que la predicción del coste elevado de TARGA dependerá mayoritariamente de las características de la población y no únicamente de la prescripción de los facultativos o de las rutinas de trabajo de los profesionales sanitarios. El modelo propuesto ofrece la posibilidad de consensuar los presupuestos anuales de compra de antirretrovirales en base a la complejidad de las poblaciones atendidas. De este modo no se tendrá solo en cuenta la predicción realizada mediante la actividad asistencial, el gasto en TARGA del año anterior, el número de pacientes y las pautas recomendadas.

La asignación adecuada de los recursos sanitarios a los centros cuya población presenta una mayor complejidad es esencial para una gestión precisa de los recursos disponibles. El modelo de ajuste de costes presentado ofrece claras ventajas sobre el modo de asignación de presupuestos en Farmacia basado únicamente en la predicción según el gasto previo. Los modelos con estas características dependen de la cantidad y calidad de datos que incluyen en su cálculo, por lo que la capacidad de ajuste del modelo mejora a medida que se incorporan más datos.⁸³ Con la actual disponibilidad de información sanitaria, existe la posibilidad de generar un software sencillo o una aplicación para calcular costes ajustados por complejidad clínica a partir de los datos directos de los centros hospitalarios.⁸⁴ El modelo presentado supone un avance en el cálculo de costes, considerando oportuno reevaluar el estudio con una muestra representativa de todo el territorio

nacional para aumentar la discriminación y precisión del modelo así como incluir otras variables no analizadas que pudieran tener un impacto significativo sobre el coste del TARGA.⁸⁵

Estimar el coste por paciente en función del índice presentado en este estudio puede ser de gran ayuda tanto para gestionar el coste farmacéutico del VIH/SIDA, como para proveer y financiar adecuadamente a los hospitales en los que se pueda extrapolar el modelo de índice. Ésta puede ser una herramienta de comparación entre diferentes centros, útil para el ajuste de los presupuestos de gasto en farmacia y para la toma de decisiones entre los hospitales y la administración.

4.2. Nuevos retos diagnósticos y clínicos

La tasa de progresión del VIH puede ser sustancialmente diferente entre individuos infectados. Tras la infección del huésped con cualquier tipo de virus, tiene lugar un delicado equilibrio entre la replicación viral y la respuesta inmune al virus. Este equilibrio determina el resultado de la infección, es decir la persistencia o el control del virus, así como las diferentes tasas de progresión. Durante la primoinfección por VIH, una primera fase de viremia conlleva la difusión de virus a los órganos linfoides. El organismo del hospedador suele responder con una activación inmune potente que restringe la replicación del virus parcialmente. La incapacidad del sistema inmune para eliminar completamente el virus conduce al establecimiento de la infección crónica persistente que con el tiempo conducirá al desarrollo de una profunda inmunosupresión.⁸⁶

El estudio 2 aporta evidencias sobre un caso de progresión rápida de la infección por VIH en una mujer diagnosticada y en seguimiento de su infección en el contexto de un estudio para la identificación de nuevas dianas diagnósticas en fases tempranas de la infección por VIH en Mozambique. Casos similares habían sido descritos con anterioridad, siendo la presentación clínica semejante a la observada en el paciente en seguimiento que se presenta.⁸⁷ Un pequeño porcentaje de personas recién infectadas por VIH-1 experimentan un fuerte y rápido descenso en el recuento de células T CD4 después de la primoinfección. La progresión a SIDA suele ocurrir en estos casos del primer al tercer año tras la infección.⁸⁶ Estos individuos denominados progresores rápidos comprenden aproximadamente el 10-15% de los casos de VIH-1.⁸⁶ Lamentablemente la incidencia exacta de casos rápidamente progresivos es desconocida, sobre todo en entornos de escasos recursos. La infección por VIH con serologías negativas está asociada con una alta carga viral, con progresión rápida de la enfermedad y con una mayor mortalidad.⁸⁷ Los casos de infección “VIH seronegativa” son poco frecuentes y se ha planteado la hipótesis de que se produzca por una saturación del sistema inmune del huésped debida a una elevada exposición a grandes dosis de antígeno del VIH.

En la paciente de Mozambique, se describe un proceso de seroconversión lenta en el contexto de una progresión clínica rápida de los síntomas asociados a la enfermedad. Tras dos determinaciones rápidas indeterminadas (de resultado incierto), los resultados del Western Blot

fueron positivos. Esta respuesta gradual sugiere que la paciente desarrolló una respuesta humoral inicial, pero que no llegó a la madurez inmunológica completa. En gran parte de África subsahariana los diagnósticos de rutina de VIH se basan en algoritmos de prueba de detección rápida de anticuerpos. Las pruebas rápidas se definen como pruebas de fácil realización y de interpretación subjetiva, ya que la lectura no está automatizada. La mayoría de pruebas rápidas disponibles de tercera generación son capaces de proporcionar resultados en menos de 30 minutos. Recientemente se han desarrollado pruebas rápidas de cuarta generación, que además de detectar diversos tipos de anticuerpos contra el virus también detectan proteínas del propio virus (proteína p24). Existen gran variedad de pruebas rápidas en el mercado que se pueden realizar a partir de diferentes fluidos corporales: sangre, suero, plasma y fluido oral. Los algoritmos diagnósticos en los países desarrollados indican que los resultados positivos mediante pruebas rápidas requieren una confirmación posterior, del mismo modo que los obtenidos mediante técnicas de ELISA convencionales.⁸⁸ La detección del ARN del VIH mediante técnicas de PCR de confirmación no se llega a realizar fácilmente en pacientes infectados con serología negativa por falta de disponibilidad de pruebas rápidas de cuarta generación en contextos socioeconómicos complejos o en algunos países en vías de desarrollo. Por lo tanto, no existen indicaciones en las guías de manejo y tratamiento nacionales para diagnosticar a pacientes con síntomas compatibles con progreso a SIDA pero con resultados negativos o indeterminados de las pruebas rápidas de VIH de tercera generación (o anteriores).

Pese a los esfuerzos globales por mejorar los medios para diagnosticar el VIH en los medios más adversos, la probabilidad de identificar casos de VIH seronegativos es baja. La incidencia de casos de VIH seronegativos de progresión rápida es desconocida dada la falta de capacidad diagnóstica. Se puede hipotetizar que en las zonas de alta incidencia del VIH, la co-infección habitual con la malaria u otros patógenos podría disminuir la respuesta humoral y conducir a una progresión rápida de la infección por VIH en ausencia de un diagnóstico de VIH. Según los algoritmos de diagnósticos existentes en Mozambique, que se basan en kits diagnósticos dependientes de anticuerpos, las infecciones por VIH de estas características no se podrían identificar. Este hecho, unido a un posible mayor número de casos de VIH seronegativos podría justificar el uso de pruebas diagnósticas que permitan detectar el VIH en etapas precoces. La cuarta generación de pruebas diagnósticas rápidas, incluyendo la detección del antígeno p24, están cada vez más disponibles a precios más bajos haciendo su uso posible incluso en medios rurales de países de renta baja. Su uso podría ayudar en la detección de infecciones agudas por VIH y en la vigilancia epidemiológica de los casos de VIH seronegativos o indeterminados en entornos de escasos recursos. En estos contextos una intervención de diagnóstico temprano podría tener un impacto para este subgrupo vulnerable, con altas tasas de mortalidad. Los avances e innovaciones tecnológicas de diagnóstico son oportunidades nuevas e importantes para abordar el VIH en grupos vulnerables y a nivel poblacional.⁵⁴ Siendo así, las nuevas tecnologías deben también adaptarse a los distintos contextos socioeconómicos. Las estrategias de implementación deben elaborarse teniendo en cuenta tanto los avances científicos como las necesidades y la accesibilidad de las comunidades que más los necesitan.

Es necesario el desarrollo de nuevos enfoques, incluyendo procedimientos y tecnologías, que ayuden a diagnosticar el VIH en fases más tempranas, así como en contextos socioeconómicos complejos o con elevadas carga de estigma. Desde hace unos años existe la alternativa de realizar el auto-diagnóstico en la privacidad del hogar. Este método de análisis es sencillo y ayuda a garantizar la confidencialidad y el anonimato. Sin embargo una mayor tasa de error humano, probablemente asociada a la falta de manejo clínico experto del test diagnóstico, hacen necesario seguir mejorando esta técnica. Abordajes innovadores como la prueba oral del VIH pueden llegar a tener un gran impacto en Salud Global pese a que actualmente el elevado precio en comparación con los test en sangre y la falta de experiencias limitan que su uso se extienda.⁸⁹ El correcto diagnóstico del VIH se debe englobar en un concepto amplio a nivel de salud pública ya que repercute en la detección temprana y el posterior seguimiento de la evolución de la infección. Las técnicas diagnósticas son vitales en relación al inicio del tratamiento, especialmente considerando las recomendaciones actuales de tratar lo antes posible. Al mismo tiempo los datos diagnósticos son utilizados para modificar y ajustar los regímenes de antirretrovirales en los sistemas sanitarios desarrollados.⁹⁰ Sin embargo la escasez de recursos y la fragilidad de los sistemas en los países de rentas bajas no disponen del despliegue diagnóstico en su totalidad, utilizando habitualmente pruebas rápidas de tercera generación para llevar a cabo algoritmos de despistaje y confirmación más sencillos.⁹¹ El diagnóstico precoz de VIH se ha beneficiado del desarrollo de los test rápidos, con un mayor alcance de cribado poblacional y un mayor número de casos de VIH identificados en la comunidad. El siguiente paso es implementar de forma generalizada aquellas herramientas diagnósticas que supongan un avance importante, como son las técnicas de cuarta generación, para poder detectar de forma precoz pacientes como el descrito en nuestro caso y prevenir el deterioro clínico de los mismos.

4.3. Grupos vulnerables

Los comportamientos, actitudes y vulnerabilidad de las poblaciones determinan la dinámica de la epidemia del VIH. ONUSIDA define actualmente como "poblaciones clave" a los HSH, los trabajadores sexuales, las personas que se inyectan drogas y las personas transgénero, pero reconoce que los presos son también particularmente vulnerables al VIH y con frecuencia carecen de acceso adecuado a los servicios sociosanitarios.⁵⁴ Entender el comportamiento de las personas que viven con el VIH es fundamental para controlar la epidemia de VIH actual. La perspectiva biomédica ha supuesto importantes avances en la respuesta a la epidemia, pero una excesiva confianza en los tratamientos médicos ha debilitado las intervenciones de ámbito social y comunitario.⁹² La vulnerabilidad de estos grupos es consecuencia de las barreras legales y sociales que influyen en la dinámica de la epidemia y juegan un papel clave en la eficacia de la respuesta global al VIH.

En la mayoría de los países la cobertura inadecuada y la mala calidad de los servicios sociosanitarios dirigidos a las poblaciones clave siguen socavando las respuestas al VIH. Todos los países deben considerar la importancia de llegar a estos grupos de población, estudiar sus

necesidades y ofrecer servicios equitativos, accesibles y de calidad. Para lograr esto, es esencial integrar a los grupos de población clave como socios en el desarrollo y la prestación de servicios incluyendo, por ejemplo, las estrategias para abordar el uso de drogas recreacionales.³⁷

4.4. Drogas de uso recreacional

Las drogas de uso recreacional están cada vez más presentes en las dinámicas individuales y colectivas de los grupos de población clave que se ven desproporcionadamente afectados por el VIH. Por eso, analizar el impacto de las drogas de uso recreacional en la epidemia de VIH supone un paso necesario para entender las dinámicas y comportamiento de los grupos de población más vulnerables. Tras años de estudio del consumo de drogas por vía intravenosa se ha comprobado su asociación con peores resultados relacionados con el VIH. Las instituciones y organizaciones sanitarias han desarrollado e implementado directrices específicas para esta subpoblación de pacientes con VIH.⁵⁴ Sin embargo, el uso de drogas recreativas como marihuana, cocaína o anfetaminas en pacientes con VIH necesita un mayor desarrollo a nivel asistencial y programas de salud pública específicos.

El estudio número 3 se divide en tres partes: resume el consumo de drogas recreacionales en la población general, recoge la evidencia disponible de consumo en la población con VIH y evalúa como las diferentes guías de práctica clínica de VIH abordan este tema.

A nivel de la población general, el estudio revela un consumo moderado de drogas de uso recreacional. Los resultados mostraron un uso especialmente alto de cannabis, seguido por el consumo de cocaína, de anfetaminas y de éxtasis. Estos resultados subrayan la magnitud del consumo de drogas recreativas en la población general, lo que ahonda en el conocimiento de las tendencias actuales y contextualiza en parte el consumo de drogas de la población que vive con VIH. Pese a la especificidad de los datos mostrados en cuanto a drogas de uso recreacional, no se ha estudiado la tendencia actual hacia el consumo de nuevas drogas, a veces en regiones geográficas específicas. Por lo tanto, se debe tener cuidado al interpretar y extrapolar los resultados del Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA) al consumo actual de drogas de uso recreacional y a subgrupos específicos o colectivos vulnerables como las personas que viven con VIH y consumen drogas de uso recreacional.⁹³

La prevalencia del consumo de drogas recreacionales en la población es difícil de determinar, especialmente aquellas utilizadas en el contexto de relaciones sexuales y aún más en el contexto específico de los HSH dada la ilegalidad de las relaciones homosexuales en numerosos países y el estigma cultural y político. La falta de inclusión de muchas drogas utilizadas en el contexto recreacional del ocio nocturno y del *chemsex* en los sistemas de vigilancia de drogas hace imposible estimar el impacto de este problema de salud pública. Por otro lado las limitaciones metodológicas de los escasos estudios sobre el tema suponen una dificultad añadida a la hora de generar evidencias. La heterogeneidad a la hora de considerar las drogas consideradas como recreacionales, la propia definición de algunos conceptos (ej: droga, *chemsex*, etc.), así como los

distintos puntos temporales del uso de drogas o la frecuente ausencia de grupo control hacen aún más compleja la obtención de datos objetivos.⁹⁴

El estudio presentado tuvo como uno de sus objetivos principales resumir la evidencia sobre el consumo de drogas recreativas en la población europea con VIH por primera vez hasta la fecha. Como era de esperar, se extrajeron pocos estudios de la búsqueda original dada la poca evidencia publicada. Teniendo en cuenta que la metodología y resultados de los estudios encontrados mostraron una gran variabilidad, las cifras globales sobre el consumo de drogas en Europa no se pueden extrapolar. Sin embargo, los resultados generados mediante la revisión sistemática de la bibliografía recogieron aspectos cruciales. En primer lugar, se ha encontrado una alta prevalencia de consumo de drogas recreativas en todos los estudios. El consumo de drogas clásicas (cannabis, cocaína, anfetaminas, éxtasis) por las personas VIH-positivas representa cifras más altas que las registradas por el EMCDDA en la población general, llegando hasta el 26,8% para el cannabis, 20,2% para la cocaína, 11,5% para el éxtasis (también conocido como MDMA) y 7,2% para las anfetaminas.^{95,96} Las cifras más altas de consumo en la población con VIH pueden estar sesgadas por la menor edad de los participantes de los estudios específicos en comparación con la edad encuestados que participan en los cuestionarios en población general. En segundo lugar, el consumo de drogas de más reciente incorporación es muy frecuente entre algunos subgrupos de personas con VIH. La prevalencia de uso de ketamina, GHB (o éxtasis líquido), y mefedrona alcanzaron el 12,5%, 9,8%, y 7,2% respectivamente, en un estudio realizado recientemente en Reino Unido.⁹⁵ Además de sus efectos psicoactivos, estos fármacos son conocidos por ser responsables de efectos adversos graves asociados con el consumo simultáneo de drogas.⁹⁷ En tercer lugar, encontramos una alta prevalencia de consumo de drogas relacionada con el acto sexual, incluyendo medicación para la mejora la erección, tales como sildenafil, y los nitritos (también conocidos como “poppers”). Con respecto a los nitritos, algunos estudios estimaron la prevalencia de consumo alrededor de 60%, mientras que el sildenafil alcanzó el 20,5%.^{95,98,99} Además de las posibles interacciones con TARGA, el sildenafil puede potenciar los efectos cardiovasculares de los nitratos, y por lo tanto está contraindicado.¹⁰⁰ En cuarto y último lugar, los estudios seleccionados mostraron una alta prevalencia de consumo de drogas recreativas que superaban el 50% de la población que vive con VIH en dos estudios. La elevada prevalencia de uso en la población en tratamiento con TARGA y el riesgo para la salud que supone refuerzan la necesidad de realizar más estudios en este campo.^{98,99}

En la interpretación de los resultados es importante tener en cuenta la tendencia en algunos colectivos de HSH a consumir determinadas drogas (metanfenamina, GHB/GBL, mefedrona) como potenciadores de la experiencia sexual. Esta práctica, en auge para mantener relaciones sexuales, es conocida como *chemsex* y se están invirtiendo muchos esfuerzos en cuantificarla y abordarla como problema de salud pública. Otra tendencia emergente es el *slamsex*, que consiste en la inyección de drogas recreacionales o combinaciones de ellas antes o durante las relaciones sexuales con el objetivo de facilitar o intensificar las mismas. Este consumo está potencialmente relacionado con un mayor riesgo de transmisión del VIH. Varios estudios han explorado la elevada prevalencia del consumo de drogas en este contexto en algunas ciudades europeas, por lo que sería necesario priorizar el estudio de este fenómeno en un futuro cercano. De hecho, el EMCDDA

considera la combinación de conductas de riesgo en las prácticas sexuales con el consumo de drogas como una cuestión cada vez más preocupante.¹⁰¹ Las potenciales consecuencias médicas del consumo de drogas de uso recreacional es diverso: favorece la transmisión del VIH, hepatitis y otras ITS, produce interacciones farmacológicas y disminuye la adherencia al TARGA. A su vez, el *chemsex* puede tener como consecuencia el resurgimiento de daños asociados al uso de la vía intravenosa y otros daños secundarios sobre el sistema nervioso central (convulsiones, estupor, coma), sobre el aparato cardiovascular (HTA, IAM, miocardiopatía, muerte súbita) o repercusiones en la salud mental (psicosis paranoide, depresión, etc.).¹⁰²

No hemos podido identificar patrones de utilización claros y homogéneos debido a que la lista de drogas recreacionales evaluadas era muy variable entre los estudios analizados. Como hipótesis, un primer patrón de consumo podría tener connotaciones sexuales, relacionadas con aumentar el rendimiento sexual o dirigidas a incrementar el placer sexual, como las anfetaminas y el éxtasis. Un segundo patrón implicaría el uso de "drogas de fiesta", como la cocaína, el GHB, ketamina y las anfetaminas. Se necesita más evidencia para entender la motivación para la co-administración de drogas de ambos grupos y la superposición de estos patrones. La alta prevalencia de consumo de drogas recreativas en la población VIH, de acuerdo con la prevalencia en la población general hace patente la necesidad de generar estudios para comprender mejor estos patrones.

El número de estudios sobre consumo de drogas recreacionales ha aumentado recientemente, centrándose principalmente en las prácticas sexuales de alto riesgo. Múltiples autores han encontrado asociación entre el uso de drogas recreacionales y las relaciones sexuales sin condón,^{95,96} así como sexo desprotegido con múltiples parejas.⁹⁹ Estos estudios confirman la creciente prevalencia del consumo de drogas asociada al comportamiento sexual de alto riesgo en nuestro entorno e insisten en la necesidad de implementar estrategias preventivas frente a ambas conductas. El grupo específico de HSH que viven con VIH involucrados en *chemsex* y en relaciones sexuales con múltiples parejas se beneficiaría de un abordaje de grupo vulnerable dirigido a disminuir la transmisión del VIH. Sin embargo, se necesitan evidencias sobre estrategias efectivas para la prevención de la transmisión del VIH en este grupo particular de población. Fuera de Europa, los estudios han demostrado asociaciones similares entre las drogas y el comportamiento sexual de alto riesgo.^{103,104}

Uno de los artículos seleccionados se centró en el efecto de las drogas recreativas en la adherencia al TARGA.¹⁰⁵ En este estudio, algunas drogas se asociaron con mayor probabilidad de baja adherencia a la medicación aunque la extrapolación a la actualidad es compleja al datarse de 2003. En otro estudio más reciente en Reino Unido también se observó una asociación de la baja adherencia a TARGA con el consumo de sustancias.⁹⁵ Esta disminución de la adherencia puede ser debida al deterioro cognitivo temporal relacionado con el uso de drogas recreativas que puede interferir con las actividades de la vida diaria. Adicionalmente, la interrupción puntual deliberada de la toma de medicamentos puede presentarse a su vez como un mecanismo preventivo de posibles interacciones. Ninguno de los artículos seleccionados estaban dirigidos a evaluar las interacciones de manera directa por lo que existe una falta de información sobre interacciones con la mayoría de combinaciones de TARGA con drogas recreativas. De hecho la mayoría de las

recomendaciones proporcionadas se basan en bases de datos farmacológicos que consideran interacciones teóricas esperadas según mecanismos metabólicos. Entre las interacciones descritas, deben destacarse aquellas entre ciertos antiretrovirales potenciados por ritonavir o cobicistat y algunas drogas. Por otra parte, se puede destacar la interacción entre cannabis y atazanavir ya que pese a la impresión equivocada de que las drogas fumadas no interaccionan con los medicamentos, un estudio con 64 consumidores de cannabis en tratamiento frente al VIH demostró que la mitad de los pacientes tenían niveles infraterapéuticos atazanavir.¹⁰⁶ En consecuencia con la evidencia disponible en este campo, cabría esperar que existieran directrices y guías clínicas para el manejo adecuado de este grupo de pacientes. Sin embargo todavía hay un largo camino por recorrer para que las guías de tratamiento del VIH utilizadas en Europa consideren aspectos tan relevantes como pueden ser las interacciones del TARGA con drogas recreacionales. En nuestro estudio, el análisis en profundidad de las guías de tratamiento de VIH nacionales e internacionales de mayor difusión en Europa proporcionó resultados relevantes en cuanto a la escasa difusión de las evidencias disponibles en el manejo de usuarios de drogas recreacionales que viven con el VIH. Gran parte de las guías estudiadas tratan el tema de las drogas recreativas en términos generales pero sólo cinco mencionan drogas de uso recreacional específicas. Por otra parte, sólo cuatro directrices incluyen comentarios sobre las drogas recreativas y las actividades sexuales de alto riesgo. Ninguna de las guías nacionales o internacionales proporciona información en profundidad. Las evidencias aportadas sobre este tema en nuestro estudio hacen un llamamiento a la comunidad internacional para incorporar más información en futuras actualizaciones. Resultados similares se encontraron a nivel de la problemática asociada a nivel de adherencia e interacciones.

Los avances del tratamiento antirretroviral han supuesto un cambio de paradigma que supone el abordaje del VIH como patología crónica. La cronicidad prolonga la necesidad de tratamiento a lo largo de la vida por lo que es cada vez más importante ampliar el conocimiento sobre los múltiples factores que condicionan la calidad de vida y la efectividad del tratamiento. Desde los efectos adversos del TARGA a largo plazo (generalmente no detectados en los ensayos clínicos), pasando por la aparición de resistencias, las interacciones con otros fármacos o drogas de uso recreacional y un gran abanico de condicionantes socioculturales que pueden tener un papel crucial en el manejo de la cronicidad en pacientes que viven con VIH. Es necesario que la comunidad científica y el colectivo asistencial incorporen las evidencias relevantes para el abordaje del VIH de modo ágil y eficiente, incluyendo conceptos relativos a las actitudes y comportamientos de las personas que viven con VIH con especial atención a los grupos de mayor vulnerabilidad. Por los condicionantes mencionados anteriormente, el consumo de sustancias de uso recreacional tendría que ser una de las prioridades en este sentido.

4.5. Vigilancia epidemiológica

En los estudios revisados en el estudio 4 los factores de riesgo de enfermedades Infecciosas en migrantes se atribuyen a riesgos específicos de la migración, como el país de origen, la trayectoria de la migración y las barreras de acceso a la salud que experimenta este grupo vulnerable. La

mayoría (74%) de las enfermedades infecciosas descritas estaban asociadas a varios factores de riesgo clasificables en diferentes dominios. La necesidad de generar evidencias sobre las enfermedades infecciosas en las poblaciones migrantes requiere la aplicación de un marco de recopilación de datos multidimensional que incluya dominios de clasificación de factores de riesgo basados en la evidencia. De este modo, los sistemas de vigilancia epidemiológica podrán facilitar un análisis de datos estratificado de acuerdo con factores de riesgo reconocidos. Este tipo de análisis podría mejorar nuestra capacidad de interpretar las estimaciones puntuales y tendencias de las enfermedades infecciosas en este colectivo y poder comparar entre patologías. Se necesita una mejor interpretación de los datos de enfermedades infecciosas para poder identificar subgrupos de población migrante con mayor riesgo de infección. Un sistema de vigilancia que agrupe los factores de riesgo en un marco conceptual puede ayudar a disminuir la incertidumbre actual sobre la carga de enfermedad infecciosa en las poblaciones migrantes en la UE/EEE. De este modo se pueden mejorar las estrategias a nivel de salud pública dirigidas a prevenir y controlar enfermedades infecciosas como el VIH en la población de personas migrantes.

La definición de migrante utilizada en los diversos estudios recogidos en la literatura es variable. El uso de "país de nacimiento" y, con menor frecuencia de "país de su nacionalidad" para definir a una persona como "migrante" durante el análisis de datos tiene algunas ventajas. Ante todo son simples y ampliamente utilizados en los sistemas de vigilancia de enfermedades infecciosas de la UE/EEE. Sin embargo, hay desventajas en utilizar esta definición ya que estas variables. En primer lugar, no proporcionan información sobre los diferentes subgrupos de riesgo dentro la población inmigrante. En segundo lugar, como "país de nacionalidad" identifica el país en el que el paciente está registrado como ciudadano, lo que impide distinguir a las personas que habiendo nacido en el extranjero son nacionales de un nuevo país. En tercer lugar, estas definiciones no están alineadas con los indicadores de Eurostat y Naciones Unidas, que identifican como migrantes a las personas en proceso de migración regular de al menos un año. Por último, el ECDC ha identificado unos niveles muy bajos de correlación entre ambas variables ("país de nacimiento" y "país de su nacionalidad") en las bases de datos Tessy.¹⁰⁷ En el sistema de vigilancia de la UE/EEE, existe una falta de variables centradas en otras características de la población migrante más allá de esta propia condición de migrante. Esto limita la posibilidad de estratificar los datos según factores de riesgo conocidos y de comparar los datos del sistema vigilancia específico con los datos de población general de cada país. La recogida de datos sobre los factores de riesgo relacionados con el comportamiento y el nivel socioeconómico es escasa. Por otro lado, la definición de "caso importado" de enfermedad infecciosa no permite distinguir entre los casos de infecciones en migrantes y los casos en viajeros no migrantes a la vuelta del viaje. Por este motivo es difícil evaluar la asociación con la migración de enfermedades crónicas o con fases latentes asintomáticas largas como el VIH, la tuberculosis o la sífilis. Es particularmente importante conocer la prevalencia de VIH en los inmigrantes con estado de salud desconocido a su llegada. Es necesario incluir variables de los dominios descritos en los estudios de incidencia y prevalencia de enfermedades infecciosas en la UE para mejorar los datos disponibles.

La revisión sistemática realizada mostró que los dominios de recolección de datos propuestos son adecuados para recoger los principales factores de riesgo conocidos sobre enfermedades infecciosas en las poblaciones migrantes. Aunque es poco probable que se puedan incluir un gran número de nuevas variables en los sistemas de vigilancia rutinaria de enfermedades infecciosas en la UE/EEE, el marco multidimensional que presenta el estudio 4 podría estimular la comunicación y el intercambio de visiones entre los estados miembros de la UE. El estudio propone la implementación de definiciones que diferencien a personas en situación de movilidad o desplazamiento en la UE, personas que han adquirido la nacionalidad de un estado miembro y personas de primera generación nacida en un Estado Miembro. Con la adopción de las variables seleccionadas en el estudio para definir los subgrupos de migrante se podría aumentar la integridad y la calidad de las variables recogidas.

Por tanto, desde el punto de vista de la vigilancia epidemiológica de la UE/EEE es necesario mejorar la notificación de variables como "país de nacimiento" y "país de nacionalidad".¹⁰⁷ Existe la posibilidad de incluir variables adicionales actualmente no recogidos en la vigilancia de enfermedades infecciosas. Para poder realizar estudios transversales nacionales sobre salud de los migrantes y enfermedades infecciosas de calidad es necesario diseñar un conjunto de variables e indicadores básicos y comparables. En este caso, los dominios del marco multidimensional que se aportan pueden suponer una oportunidad de mejora de la calidad de los datos y de la comparabilidad entre países. Es necesario dar pasos hacia la definición de protocolos de estudio comunes con el objetivo de mejorar la comparabilidad de los datos de salud de los migrantes. Esta necesidad se acentúa a la hora establecer programas de prevención, diagnóstico y tratamiento del VIH dada la escasez de datos fiables sobre el impacto de las enfermedades infecciosas en las poblaciones de migrantes que viven en la UE/EEE.

4.6. Seguimiento de la Declaración de Dublín

4.6.1. Continuidad de cuidados de VIH, seguimiento de la Declaración de Dublín

Gran parte de los avances en la lucha contra el VIH/SIDA en la última década se han basado en las estrategias planteadas en la Declaración de Dublín el 23 y 24 de febrero de 2004. Gracias al compromiso de los países que la suscribieron se ha actuado colectivamente profundizando en la coordinación, la cooperación y la colaboración siguiendo las propuestas realizadas en la Conferencia.⁷⁷ En la cláusula número 33, en la que se establece un compromiso de seguimiento de la declaración, se expone la intención de revisar y evaluar la implementación de las acciones propuestas así como para establecer foros conjuntos con el Programa Conjunto Sobre VIH/SIDA de Naciones Unidas que incluyan la participación de la sociedad civil y las personas viviendo con VIH/SIDA. Este compromiso recalcaba la necesidad de establecer mecanismos adecuados para evaluar el progreso de las acciones de la Declaración a nivel regional cada dos años, empezando en 2006. Mediante el análisis de los datos reportados por cada país en el proceso de seguimiento de la Declaración de Dublín, el ECDC explora periódicamente el continuo de cuidados en Europa y Asia Central.

En los seis informes incluidos en esta tesis, se analizaron los datos proporcionados por los países en 2014 a través del cuestionario de seguimiento de la Declaración de Dublín realizado por el ECDC. También se utilizaron datos recogidos en los informes de seguimiento de la Declaración realizados en 2012 y datos de otras fuentes, incluyendo los datos de vigilancia epidemiológica reportada por los países al ECDC. En el 2014 el cuestionario realizado a los países sobre la implementación de las cláusulas de la Declaración incluyó preguntas específicas sobre poblaciones vulnerables, así como preguntas sobre la escala en que las intervenciones nacionales habían sido dirigidas a los colectivos con mayores necesidades. Se evaluaron así las insuficiencias de los programas de prevención y las implicaciones de estas a nivel de salud pública. Dada la utilidad del análisis de la continuidad de cuidados del VIH se decidió incluir el estudio los distintos dominios en Europa y en Asia central. Gracias a esta aproximación contamos con una medida aproximada de los beneficios positivos para la salud del tratamiento con TARGA y una medida del impacto preventivo poblacional que supone alcanzar una carga viral de VIH indetectable en las regiones que se comprometieron a trabajar en las acciones acordadas en Dublín.

En concreto, el informe 1 explora la factibilidad de representar de manera agrupada el esquema de continuidad de cuidados del VIH en los países de Europa y Asia Central. El informe presenta datos relevantes que pueden servir de comparación entre los países pese a las dificultades de conseguir datos de calidad en cada uno de ellos. La tendencia de los países a priorizar datos relacionados con el número de personas diagnosticadas y en tratamiento antirretroviral sobre otros elementos del “continuum” dificulta el análisis integral y la comparación entre países. Existen diferentes enfoques sobre la recogida de datos para representar cada uno de los ítems o dominios del continuo de cuidados. La mayoría de los países todavía están utilizando datos de registros poblacionales similares al utilizado originalmente para la continuidad de la atención en los EE.UU. Hacen esto ya que las cifras disponibles en estas bases de datos son de calidad suficiente para obtener los indicadores de continuidad de cuidados. Las bases de datos poblacionales de calidad previenen la necesidad de establecer estudios de cohortes específicos para poder tener datos de cada dominio de la continuidad de cuidados. Sin embargo, existen dudas acerca de la exactitud y comparabilidad de las cifras poblacionales en otros países con distintos sistemas de información sanitaria. Los datos reportados para la representación de los dominios de la continuidad de cuidados del VIH pueden venir de diferentes fuentes y pueden abarcar diferentes periodos de tiempo. Esto ha llevado a recomendar que se utilicen estudios de cohortes para representar la continuidad de cuidados en las diferentes regiones, sobre todo para asegurar la comparabilidad entre los diferentes países o regiones. Por ejemplo, en España, se consideran que los estudios de cohortes han proporcionado datos que parecen representar mejor la realidad del continuo de cuidados a las personas que viven con VIH.

Cuando el objetivo del análisis es evaluar la evolución de la infección por VIH a través de un proceso continuo de atención al VIH es probable que los estudios de cohortes proporcionen datos más precisos. Sin embargo, si el objetivo es entender la medida en la que la supresión viral está contribuyendo a la reducción de la transmisión del VIH, es necesario utilizar datos poblacionales.

Es necesario al menos estimar el número de personas que viven con el VIH sin haber sido diagnosticadas. El ECDC está trabajando con EuroCoord para evaluar si este proyecto puede proporcionar datos sobre la continuidad de la atención al VIH a través de sus cohortes con el objetivo de aumentar la comprensión de la continuidad de la atención del VIH en varios países de la región.¹⁰⁸ Se espera que estos datos estén disponibles en la siguiente ronda de monitorización de la Declaración de Dublín. La combinación de enfoques basados en estudios de cohorte y datos poblacionales puede ser un buen complemento que permita minimizar las deficiencias de ambas aproximaciones.

Hasta el momento no existen definiciones estandarizadas sobre de qué elementos deben ser incluidos en el estudio de la continuidad de cuidados. Hay una ausencia de definiciones universales de algunos elementos más problemáticos como la “vinculación” o la “retención” en la atención sanitaria. El ECDC está apoyando el proyecto “*Optimising Testing and Linkage to Care for HIV across Europe*” (OptTEST), que busca definir estos elementos.¹⁰⁹ Sin embargo, puede ser difícil de conseguir en toda Europa una definición de persona retenida en tratamiento y retenida en la atención sanitaria, dadas las grandes diferencias en los sistemas de salud. El ECDC está trabajando actualmente en el desarrollo de un sistema para estimar el número de personas que viven con el VIH mejor adaptado a las necesidades de los países europeos que el sistema actual. La evidencia de la estrategia START sugiere que el inicio del tratamiento antirretroviral temprano mejora los resultados clínicos de las personas infectadas por el VIH.¹¹⁰ Sin embargo, los diferentes países de Europa y Asia Central todavía establecen pautas de tratamiento no uniformes o criterios diferentes para iniciar el tratamiento que dificultan la aplicación del continuo de cuidados a nivel de salud pública.¹¹¹

El análisis de continuidad de cuidados permite establecer objetivos y retos a las organizaciones internacionales e invita a su vez a los países a cumplir compromisos de atención a tiempo o cobertura terapéutica. Definir indicadores para los distintos elementos puede proporcionar un marco útil para el análisis continuo de la atención al VIH en los distintos sistemas sanitarios. Algunos países, como Suecia, han demostrado que es posible cumplir con los objetivos del programa ONUSIDA 90-90-90. De hecho, las cifras de supresión viral entre los que se prevé que viven con el VIH muestran que los países de Europa occidental están mucho más cerca de alcanzar el objetivo 90-90-90 de que más del 90 % de las personas que viven con VIH supriman la carga viral de manera sostenida.

4.6.2. Grupos vulnerables, seguimiento de la Declaración de Dublín

Retomando los objetivos de la declaración de Dublín, esta destacaba que la pobreza, el subdesarrollo y el analfabetismo se encuentran entre los principales factores favorecedores de la expansión de la epidemia de VIH. A su vez reconocía entre las personas más vulnerables a la infección por VIH a los siguientes grupos: los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres, las poblaciones migrantes, las personas usuarias de drogas inyectadas y las que ejercen la prostitución. En Europa el VIH supone un importante reto social y de salud pública. La situación

epidemiológica vulnera los derechos humanos, en particular el derecho a la salud y la dignidad de las poblaciones vulnerables.⁹²

Los informes 2 a 6 están orientados al análisis de poblaciones clave. Un elevado número de países encuestados en estos estudios reportan evidencias de la superposición de riesgo entre los diferentes grupos de población vulnerable. El grupo vulnerable de personas migrantes es uno de los que presentan solapamiento con otras poblaciones de riesgo, por ejemplo dándose casos de inmigrantes que son a su vez trabajadores del sexo, o prisioneros. En la UE/EEE hay también evidencias de grupos de riesgo con una composición elevada de migrantes como los colectivos de trabajadores sexuales o de hombres que tienen sexo con hombres. Se deben dirigir intervenciones específicas a los subgrupos de población que pertenecen a varios grupos vulnerables ya que el riesgo de exclusión al que están sometidos es mayor.

La personas migrantes continúan presentando necesidades no resueltas en Europa destacando la escasez de información apropiada y de servicios e intervenciones dirigidos. Este acceso poco adecuado a la información, servicios e intervenciones también se da en otros grupos vulnerables como las personas transexuales y las personas encarceladas.

En el grupo vulnerable de hombres que tienen sexo con hombre destaca que las tasas de nuevos casos de VIH siguen siendo altas. La mayoría de los gobiernos de EU/EEE informan de que se están impulsando programas específicos de prevención y diagnóstico del VIH para los HSH. Sin embargo, la sociedad civil visión difiere de esta versión. Se registran coberturas limitadas de las pruebas de cribado del VIH, así como una falta de programas de prevención e intervenciones específicas para los subgrupos de HSH con mayor riesgo. En general, el tratamiento del VIH está ampliamente disponible para los HSH, pero en algunos países este colectivo, al igual que otros grupos vulnerables, tiene dificultades para obtener el tratamiento. En algunos países los grupos de población con mayor estigma, especialmente los usuarios de drogas inyectadas, encuentran dificultades para acceder al tratamiento antirretroviral. No existe una percepción clara sobre la importancia de este problema a nivel social, lo que contribuye a minimizar la percepción del problema que supone el VIH a nivel de salud pública en Europa. Este fenómeno hace que la población general considere el VIH como un problema exclusivo de los países en vías de desarrollo disminuyendo el interés y aumentando el estigma a nivel local.⁹²

Las deficiencias detectadas en los informes de seguimiento reflejan una necesidad de ampliar la financiación de intervenciones de salud pública, así como mejorar la respuesta política y legal a problemas como el estigma y la marginalización. Existe riesgo de que los grupos vulnerables queden fuera del alcance de las intervenciones de salud pública como consecuencia de la criminalización de las conductas de riesgo o de la transmisión del VIH en algunos países. Las medidas que se adopten deberían tener en consideración: incluir cambios estructurales dirigidos a eliminar los factores de vulnerabilidad social, considerar el impacto en las comunidades y el cambio generacional, así como actuar sobre los factores de riesgo individuales y potenciar los programas de continuidad de cuidados al VIH.⁹²

Pese a que la perspectiva biomédica supuso grandes avances en la respuesta a la epidemia, la excesiva medicalización puede haber tenido un impacto negativo en las intervenciones de ámbito social y comunitario de carácter preventivo. En este sentido, el análisis realizado mostró que los programas de prevención dirigidos a los grupos vulnerables en Europa son inadecuados. Las poblaciones con mayor riesgo de infección por VIH no son víctimas y no deben ser consideradas como meros pacientes, sino como personas con potencial de cambio social. Involucrar a los grupos de personas vulnerables en el diseño de nuevas intervenciones es fundamental para lograr una prevención adecuada.⁹²

La visión reduccionista de los determinantes sociales de la epidemia ha supuesto un déficit de adaptación de los programas poblacionales dirigidos a prevenir el VIH. Es necesario un cambio de paradigma social que busque la mejora de la calidad de vida de toda la población sin discriminación por razones económicas, de género, sociales y legales. La desigualdad y el estigma presente en los países de nuestro entorno concentran la epidemia de VIH en los grupos vulnerables.

4.7. Formación e innovación

La prevención y el control de las infecciones son una prioridad para las organizaciones sanitarias europeas. La formación y la educación del personal sanitario sobre las prácticas de control de la infección por VIH en el medio hospitalario son de vital importancia. La formación debe comenzar mucho antes del inicio de la práctica profesional y contar a su vez con un sistema de gestión clínica eficaz para promover el cumplimiento de los protocolos de infección y control.¹¹² Además, es importante recalcar que la cultura de la seguridad en salud, tanto a nivel general como ocupacional, debe reforzarse de forma periódica para evitar cambios en las dinámicas de trabajo. La seguridad y consejos de salud se deben promover constantemente en el personal sanitario. Estos Los consejos de salud ocupacional incluyen los riesgos laborales asociados a enfermedades infecciosas como el VIH. Es necesario incidir en las prácticas de atención al paciente, precauciones de aislamiento y las actuaciones necesarias de asesoramiento y de vacunación postexposición de otras infecciones, entre otros aspectos¹¹² El personal sanitario debe recibir formación de calidad en materia de seguridad y competencias prácticas que necesitan capacitación específica y aproximaciones innovadoras.

En el estudio 5 se explora la situación actual de la formación sobre control de la infección a nivel hospitalario en Europa. La seguridad del paciente, la armonización de las políticas y programas relacionados con la formación están en el foco de atención de la Unión Europea. En 2009, el ECDC llevó a cabo una evaluación de las necesidades de formación en el control de infecciones en Europa a través de un proyecto específico (TRICE). El proyecto TRICE trata de implementar una estrategia de formación para el control de infecciones en la UE con el siguiente objetivo: definir una metodología conjunta de formación y acordar estándares para la evaluación de los cursos y programas de formación; desarrollar una taxonomía flexible de control de la infección a nivel hospitalario; e implementar una herramienta web de formación y colaboración entre

profesionales con funciones innovadoras y de fácil acceso para los profesionales. El estudio 5 analiza la estrategia seguida por el proyecto TRICE evaluando cada uno de los subproyectos relacionados con la prevención y en control del VIH en el ámbito sanitario entre otras infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria.

El estudio TRICE mostró la necesidad de formación en materia de prevención y control de las infecciones relacionadas con el medio sanitario. Por otro lado, también identificó obstáculos a la armonización y la promoción de la formación en control de infecciones y la higiene hospitalaria. Estas carencias eran sobre todo debidas a las diferencias entre países a nivel de: (i) las condiciones docentes requeridas por los trabajadores sanitarios, en particular el personal de enfermería; (ii) los recursos disponibles; y (iii) la sostenibilidad de los programas de infección y control hospitalarios.

La encuesta del proyecto TRICE, realizada en 33 países de la UE/EEA, también mostró que existen grandes diferencias entre los países respecto a los programas de formación en prevención y control de la infección. Estas diferencias estaban relacionadas en muchos casos con la falta de armonización de los sistemas de formación para trabajadores sanitarios en general. En 2013, a la vista de los resultados del proyecto TRICE y de la importancia de mantener el apoyo a los programas nacionales de formación en control y prevención de las infecciones, el ECDC puso en marcha un segundo proyecto denominado "Formación en el control de infecciones, estrategia e implementación en Europa (TRICE-IS)", que tiene como objetivo armonizar y poner en práctica los programas y herramientas formativos, de acuerdo con las "Competencias básicas para los profesionales de control de infecciones y de higiene del hospital en la Unión Europea". Este documento propone el perfil de competencias de estos profesionales basado en conocimientos y aptitudes específicos. Inicialmente se propone como un compendio de competencias fundamentales que pretende homogeneizar la profesionalización de los trabajadores sanitarios dedicados a la prevención y el control de infecciones incluyendo el VIH.¹¹³

La regulación Europea y el establecimiento de bases comunes son clave para fomentar un entorno formativo adecuado para frenar la cadena de transmisión de enfermedades infecciosas en el ámbito sanitario. En el futuro la armonización progresiva y el reconocimiento mutuo de los programas de formación en este ámbito deben tener en cuenta los marcos legales que regulan la educación superior en Europa. Poder estructurar la formación a través de créditos ECTS y modelarla de acuerdo con las competencias básicas publicadas son pasos esenciales para la normalización de los cursos y programas de formación en infección en el ámbito europeo.¹¹³ El documento de definición de competencias profesionales comunes es una de las piedras angulares de la armonización de los programas de formación en control y prevención en infecciones incluyendo el VIH de toda Europa.

Para hacer frente al reto de la promoción y armonización de estos programas de formación en Europa, el proyecto TRICE-IS está desarrollando una taxonomía común, de fácil acceso para todos los profesionales sanitarios. Esta taxonomía se presenta en una plataforma web en formato "wiki"

que puede ser modificada por todos aquellos usuarios manera libre y flexible. La plataforma de formación en línea está moderada por especialistas en comunicación y formación así como en expertos europeos en prevención y control de la infección. Al mismo tiempo, la herramienta web tiene como objetivo almacenar, compartir, intercambiar y optimizar el conocimiento en infecciones en el ámbito sanitario de manera colaborativa entre países europeos.

La formación y la educación del personal sanitario es una piedra angular de los programas de control de la infección eficaces. Es necesario proporcionar una formación completa sobre las medidas preventivas y de control de infecciones a todo el personal en todos los niveles. La educación específica sobre VIH/SIDA debe incluir aspectos como el modo de transmisión del VIH, el uso de las precauciones estándar para prevenir infecciones por el VIH, los derechos humanos y la problemática del estigma y la discriminación. Además, un programa de formación completo debe hacer frente a las inquietudes y dudas expresadas por el personal sanitario con respecto a los riesgos de transmisión del VIH en el medio sanitario así como apoyarlos para que cumplan las medidas de control de infecciones. Los programas de capacitación y formación están idealmente coordinados por los comités de control de infecciones, con la colaboración del departamento de docencia de cada centro, que deben salvaguardar el cumplimiento de las mejores prácticas en cada entorno.¹¹² En Europa se cuenta con diversas herramientas facilitadoras en relación al desarrollo de programas formativos en control de la infección. Las herramientas disponibles son: las políticas sanitarias existentes orientadas al control de las enfermedades, documentos de referencia fácilmente disponibles como la definición de competencias básicas fundamentales de los profesionales que trabajan en el control de la infección, instituciones de apoyo como el ECDC y proyectos europeos destinados a la armonización progresiva de las acciones de prevención y control de la infección. Sin embargo existen oportunidades de mejora como la necesidad de inversión de recursos en la prevención y control de la infección; la armonización de los programas de formación a través la participación de profesionales y organizaciones de formación médica profesionales; el reconocimiento mutuo de las competencias adquiridas a través cursos que cumplan con los estándares del proceso de Bolonia y los criterios propuestos en el marco TRICE-IS; el uso de herramientas innovadoras tales como el formato de colaboración Wiki para proporcionar acceso online a conocimiento y compartir la experiencia y el interés de los profesionales.

Se necesita más inversión en la formación de los profesionales sanitarios, en especial a aquellos dedicados al control de la infección, que garantice el conocimiento técnico, y la competencia para prevenir y controlar las infecciones. Es necesario realizar evaluaciones de los cursos de formación y de la aplicación de las competencias profesionales básicas en Europa para garantizar la seguridad de los pacientes y el personal sanitario. La investigación y la innovación proporcionan herramientas y conocimientos que pueden reorientar la respuesta internacional ante el VIH. Mediante nuevas maneras de abordar los mismos problemas se puede mejorar la eficiencia y la calidad, lograr equidad y maximizar el impacto de los recursos disponibles. Es más difícil cumplir las metas establecidas por la Estrategia Mundial del Sector de la Salud contra el VIH/SIDA para 2016-2021 si no conseguimos mejorar los conocimientos, las tecnologías, los formatos docentes y

los modelos de prestación de servicios ya existentes. Se necesita de la innovación para desarrollar nuevas tecnologías y para adaptar las herramientas actuales de manera más eficiente a las diferentes poblaciones, contextos u objetivos. Los países pueden requerir un proceso de “reingeniería” antes de establecer intervenciones que son eficaces en otros sitios pero tienen que adaptarse a realidades distintas.³⁷ El desarrollo de nuevas tecnologías y plataformas digitales profesionales o para pacientes forma parte del proceso de innovación y pueden ayudar a cubrir las necesidades formativas de manera más atractiva para el usuario.

4.8. Limitaciones

Esta tesis doctoral ofrece una visión limitada al estudio del VIH desde la perspectiva de Salud Global adquirida en el Servicio de Medicina preventiva del Hospital Clínic de Barcelona, aunque la colaboración con instituciones internacionales en el marco de este trabajo seguramente haya permitido minimizar este efecto. La tesis pretende favorecer la comprensión del comportamiento de este virus a nivel local y global, pero queda circunscrita al ámbito de las evidencias científicas que se han podido analizar en un periodo limitado de tiempo. Este proyecto implica un análisis complejo de la continuidad de cuidados de esta patología, desde la prevención pasando por el diagnóstico y el tratamiento antirretroviral, suponiendo un reto metodológico. El objetivo ambicioso de aportar evidencias en el marco de la Estrategia Mundial del Sector de la Salud para el VIH/SIDA 2016-2021 se ha cumplido parcialmente. La totalidad de los estudios presentados como resultados de la tesis están incluidos en al menos uno de los tres marcos organizativos de la estrategia. La producción de evidencias científicas que apoyen estas líneas de trabajo fortalece la estrategia y suman esfuerzos para la consecución de los objetivos marcados para 2021. Los resultados de los estudios de manera conjunta ofrecen una visión integral que puede ser de utilidad para el diseño de estrategias en salud pública desde una perspectiva global. A su vez, la tesis engloba el recorrido formativo en Salud Global de la especialidad MIR en medicina preventiva y Salud Pública, reflejando el valor añadido y el liderazgo en Salud Global de nuestra institución. Exceptuando las limitaciones generales ya comentadas, las limitaciones de este trabajo son las propias de cada una de las publicaciones incluidas y están recogidas en cada uno de los estudios que comprende. Debido a la heterogeneidad de las metodologías utilizadas, las estrategias utilizadas para proporcionar validez a los estudios han sido definidas de manera individualizada. La metodología de los estudios ha sido siempre ajustada al cumplimiento de los objetivos específicos y en base a la evidencia disponible.

Entre las limitaciones del estudio 1 se ha de tener en cuenta que la utilización de TARGA y el tipo de pacientes atendidos varía según las áreas de referencia de los hospitales. La población de referencia, correspondiente al Hospital Modelo presenta características diferenciales debido al área básica de salud atendida, así como la transferencia de pacientes con perfiles terapéuticos de difícil control al Servicio de Enfermedades Infecciosas por su alta especialización. En la población de referencia puede haber una mayor representación de hombres que tienen sexo con hombres pudiendo no ser perfectamente extrapolable a otras poblaciones de pacientes VIH/SIDA. El índice

obtenido necesita variables concretas para su cálculo, que pueden o no estar disponibles en las bases de datos de otros hospitales, este hecho puede limitar su aplicación en otras unidades hospitalarias. Las limitaciones de los modelos predictivos para predecir respuestas individuales ha sido ampliamente estudiada en otros modelos de riesgo.¹¹⁴ Sin embargo, la consistencia de nuestro estudio no estuvo comprometida puesto que se basó en la predicción del coste a nivel poblacional. Se podría haber obtenido una aproximación más precisa con los coeficientes β directos de la regresión logística, sin embargo el cálculo del índice sería mucho más complejo y difícil de reproducir.⁸¹ Consideramos que el índice de coste obtenido es válido debido a la coherencia de los resultados y la representatividad de la muestra a estudio. Pese esto consideramos que se podrían haber utilizado otras variables no presentes en el modelo que pudiesen relacionarse con el coste elevado. Cabe destacar que el score será más exacto cuando se introduzcan datos de más centros en el modelo, considerando además que debería actualizarse de manera periódica para no perder su validez, ya que puede cambiar el arsenal terapéutico disponible, las recomendaciones o los precios de los fármacos, lo que haría variar el índice. Una ventaja del estudio fue disponer de los datos de toda la población atendida en la consulta de VIH/SIDA, lo que supuso un tamaño muestral elevado. Las principales fortalezas fueron la calidad de los datos y el sistema de validación externa del modelo. Las bases de datos utilizadas para el estudio fueron elaboradas por los Servicios de Enfermedades Infecciosas de los respectivos centros sanitarios, siendo sometidas a revisiones periódicas, mejorando sus contenidos y formato lo que facilita una información precisa y contrastada.

La mayor limitación del estudio 2 es que se trata de un estudio de un solo caso detectado en el transcurso de un estudio observacional. Dada la baja frecuencia de casos de VIH rápidamente progresivos y a la dificultad diagnóstica de estos casos es difícil recoger información de series de casos que aporte evidencias con mayor validez externa. Estudios como este son necesarios para ampliar el conocimiento del comportamiento del virus del VIH pero la detección de estos casos en fases tempranas y el registro de marcadores analíticos y microbiológicos suele darse de manera casual como en este caso. En condiciones asistenciales habituales hubiese sido muy poco probable detectar fases tempranas del VIH o diagnosticar casos de VIH seronegativo con progresión rápida de la enfermedad.

Entre las limitaciones del estudio 3 se encuentra el hecho de que el mercado de la droga recreativa está en constante evolución, mientras que los resultados que se presentan para la población general se concentraron en las drogas recreacionales clásicas (cannabis, cocaína, anfetaminas y éxtasis). Aunque los artículos referentes a la población con VIH recogidos en el estudio estaban abiertos a cualquier tipo de droga recreacional, la dinámicas de consumo cambiantes también podrían afectar la interpretación de los resultados en un futuro. Además, esta situación de continuo cambio puede conducir al desconocimiento de la comunidad científica de fármacos nuevos o geográficamente específicos que no son explorados en los estudios. Por otra parte, los cuestionarios realizados a la población pueden no reflejar el consumo real de drogas, debido al estigma y las reticencias a revelar el uso de drogas en el plano social. Es esperable que la tasa de respuesta entre los usuarios de drogas sea menor que entre los no usuarios. Por lo tanto, la infranotificación puede darse en algunos estudios, especialmente en la

evaluación de drogas menos aceptadas socialmente, como las de aparición más reciente o las drogas más fuertes. Además, no fue posible comparar los estudios analizados debido a la gran variabilidad de criterios de inclusión, tiempo de referencia con respecto al consumo de drogas, selección de drogas recreativas a estudiar, rango de edad, y el contexto social, histórico o geográfico. A modo de ejemplo, las encuestas realizadas en lugares de ambiente no pueden representar a la población heterosexual u HSH que no frecuentan estos lugares. Por último, existe la posibilidad de que algunas recomendaciones sobre las drogas recreativas estén presentes en las guías específicas para el tratamiento del VIH en usuarios de drogas inyectables. Sin embargo, dado que la gran mayoría de las personas que toman drogas recreativas no son usuarios de drogas inyectadas clásicas, este enfoque no es suficiente para no reflejar la realidad social en la práctica clínica.

Una limitación del estudio 4 fue el diseño de una estrategia de búsqueda específica con sólo dos cadenas de búsqueda. La revisión de la literatura realizada restringió el marco temporal y el idioma de los artículos revisados (francés e inglés). A su vez solo se utilizó una única base de datos (PubMed). Esta decisión posiblemente redujo el número de artículos identificados pero facilitó la revisión. Este enfoque podría haber dado lugar a la exclusión de artículos científicos no indexados pero se consideró que esto no obstaculiza el objetivo de la revisión dado que no se pretende evaluar a fondo la literatura en relación con una intervención en concreto. El objetivo es sin embargo verificar que los dominios de recogida de datos propuestos eran capaces de recoger los principales factores de riesgo reportados para las enfermedades infecciosas en las poblaciones migrantes incluyendo el VIH. Otra posible limitación a tener en cuenta es que el análisis de las fuentes de datos existentes se realizó con bases públicas. Es posible que los conjuntos de datos adicionales en bases de datos no publicadas incluyan más información sobre el denominador total de migrantes.

Las limitaciones de la metodología de estudio del continuo de cuidados del VIH son variadas y complejas, afectando a la validez externa de los resultados presentados en el informe 1. Se pueden utilizar diferentes fuentes de datos para realizar el análisis del continuo de cuidados de una misma región. Una vez decidido un método de análisis global para una población, puede haber problemas relacionados con las fuentes de datos utilizadas. Uno de los mayores desafíos al tratar de analizar el conjunto del continuo de cuidados del VIH es la falta de datos o la mala calidad de estos, lo que puede comprometer los resultados obtenidos al representar los diferentes dominios del “continuum of care”. Esta limitación ha sido identificada en estudios previos como un gran desafío, habiendo experiencias previas en las que ha sido complejo obtener datos de todos y cada uno de los cuadrantes del continuo de cuidados.¹¹⁵ Este problema es mayor cuando se utilizan bases de datos poblacionales en lugar de estudios de cohortes para obtener la información necesaria. Ya que en las bases de datos poblacionales se han de utilizar diferentes bases de datos para extraer la información necesaria para los distintos elementos del continuo. La utilización de estimaciones y datos de diferentes fuentes y de varios años para paliar estas carencias ha sido criticada en varios estudios científicos.¹¹⁶ Es particularmente difícil estimar el primer elemento del continuo en un país, es decir, el número de personas que viven con el VIH. La disponibilidad de datos nacionales es a menudo limitada y la fiabilidad de los datos cuando están

disponibles es escasa. Al mismo tiempo los distintos países entienden la definición de los elementos del continuo de cuidados de manera diferente en algunos casos. El ECDC está apoyando los esfuerzos de los países Europeos para desarrollar estimaciones más creíbles y fidedignas. Pero incluso obteniendo unos datos de calidad y comparables entre países los abordajes sencillos o las representaciones gráficas del continuo de cuidados pueden no reflejar la complejidad que subyace en los distintos países monitorizados. Aunque la metodología de estudio mediante los distintos elementos del “continuum of care” hace posible identificar los puntos de interrupción de la continuidad en la atención al VIH, una representación gráfica sencilla no es suficientemente informativa en cuanto a las barreras de implementación específicas, que podrían ser muy diferentes dependiendo del contexto. Hay muchos obstáculos además del reto de garantizar la continuidad de la atención del VIH que no se incluyen en el análisis de la continuidad de cuidados entre los que se incluyen el estigma, las desigualdades sociales y el acceso universal a los recursos sociosanitarios por las poblaciones más vulnerables.

Las limitaciones comunes a los 6 informes del ECDC están relacionadas con la recogida de datos de varias fuentes para completar la elaboración de los análisis. Los países consultados presentaron datos para los indicadores de seguimiento a través de la herramienta online facilitada por ONUSIDA. Al mismo tiempo el EMCDDA recogió datos para el informe de personas usuarias de drogas intravenosas a través de su red de puntos focales nacionales que posteriormente los compartió con el equipo del ECDC. El cuestionario interactivo realizado directamente por el ECDC se envió a los representantes de los gobiernos nacionales y a representantes clave de la sociedad civil. Dicho cuestionario obtuvo un porcentaje de respuesta del 89% con un total de 49 respuestas de 55 países de la región. Esta tasa de respuesta fue menor que en los informes de seguimiento de la Declaración de Dublín realizada en 2012, en los que la tasa de respuesta fue del 93% con 51 de 55 países. Para aumentar la validez externa de los datos analizados, cada informe contó con un grupo consultivo compuesto por representantes del gobierno y de la sociedad civil y expertos de diversos organismos internacionales, incluido ONUSIDA y la OMS. Este grupo de expertos contribuyó a definir las prioridades y los pasos necesarios para mejorar la vigilancia del VIH en la región. Al mismo tiempo se revisaron los resultados obtenidos y la manera de presentarlos en los informes para maximizar el impacto del mensaje en los profesionales de salud pública de EU/EEE. Todos los países que reportaron datos tuvieron la oportunidad de revisar y validar los datos que se presentan presentados para su país en los informes.

El estudio 5 analiza las necesidades formativas del personal sanitario en cuanto a la transmisión del VIH y otras infecciones sanitarias en el medio sanitario. Sin embargo no se analizan las necesidades de formación de la población general y de las personas que viven con VIH en el entorno asistencial. Es necesario a su vez estudiar las necesidades de formación en el ámbito no asistencial dirigidas a población general. La formación en instituciones educativas infantiles y juveniles, universidades y organizaciones de naturaleza diversa es fundamental para alcanzar los objetivos docentes y divulgativos necesarios. La concienciación sobre aspectos generales y la formación en conocimientos, actitudes y habilidades deben suceder de manera simultánea para generar sinergias y provocar un cambio a nivel poblacional que asegure el objetivo de controlar la

epidemia de VIH a largo plazo. Por otro lado, el establecimiento de herramientas web específicas para profesionales sanitarios en idioma inglés limita la participación de los profesionales que no manejan la lengua inglesa como nativos. Las limitaciones de acceso a la plataforma Wiki y las dificultades de uso relacionadas con la experiencia de usuario disminuyen el impacto potencial de esta herramienta.

4.9. Implicaciones y recomendaciones

Los resultados de esta tesis aportan evidencias en el marco de la Estrategia planteada por la OMS para la lucha contra el VIH. La Estrategia Mundial del Sector de la Salud para el VIH/SIDA 2016-2021 define tres marcos organizativos prioritarios para alcanzar sus objetivos: cobertura sanitaria, continuidad de los servicios de salud y salud pública. El índice predictivo del coste antirretroviral elevado responde a la prioridad del primer marco organizativo, dedicado a mantener la cobertura sanitaria universal. Son necesarias nuevas herramientas que promuevan la sostenibilidad de los sistemas sanitarios y ayuden a los países a gestionar el impacto económico de la epidemia de VIH. Al mismo tiempo, la descripción de la utilidad de los kits diagnósticos rápidos y el estudio de la continuidad de cuidados del VIH en EU/EE aportan datos de la situación actual de la continuidad de los servicios de salud propuesto por la OMS como segundo marco prioritario. Por último, los dominios propuestos para realizar vigilancia epidemiológica de factores de riesgo de enfermedades infecciosas en migrantes en la UE y el análisis de necesidades formativas en prevención y control de la infección incluyen el enfoque de salud pública que figura como tercer eje principal de la Estrategia para 2016-2012.

El documento de Estrategia plantea a su vez cinco direcciones estratégicas que guían las medidas prioritarias que deberán adoptar los países y la OMS para lograr los objetivos planteados. El documento tiene como prioridad la disminución de las nuevas infecciones por VIH y las muertes relacionadas con el VIH así como mejorar la salud y el bienestar de todas las personas que viven con VIH. Los estudios incluidos en esta tesis están alineados con la primera dirección estratégica que invita a generar la información necesaria para llevar a cabo acciones específicas. Del mismo modo, se plantean intervenciones que pueden tener impacto para la vida de las personas que viven con VIH, como apunta la segunda dirección estratégica. La tercera línea refuerza la necesidad de dar cobertura sanitaria a los grupos de población que requieren servicios. En este sentido, contamos con los estudios realizados para conocer el nivel de acceso de las poblaciones vulnerables en Europa a servicios diagnósticos preventivos y de tratamiento equitativos. El estudio de los costes antirretrovirales asociados a la complejidad clínica de las poblaciones contribuye a generar evidencias en lo relativo a la financiación para la sostenibilidad, cubriendo así los requerimientos de la quinta línea estratégica. En último lugar, el planteamiento de estrategias formativas en prevención y control de la infección aporta ideas para agilizar la respuesta a la transmisión del VIH en el ámbito hospitalario de cara al futuro. Este estudio impulsa la sexta y última línea de la OMS para la lucha frente al VIH. La producción de evidencias científicas que apoyan estas líneas de trabajo fortalece la implementación de la estrategia y

suman esfuerzos para la consecución de los objetivos marcados para 2021. Esperamos que nuestros resultados, junto con los de otros trabajos generados en la comunidad científica, contribuyan a dar una respuesta contundente a la acción realizada por la OMS, con el objetivo final de controlar la epidemia de VIH.

Las posibles futuras líneas de estudio derivadas del trabajo realizado son variadas y responden a la necesidad de dar una respuesta global al VIH. Es imprescindible generar nuevas herramientas innovadoras que den respuesta a los problemas de financiación que vayan apareciendo para asegurar la sostenibilidad del sistema sanitario. La identificación de las necesidades debe preceder a la aparición de deficiencias de servicios asistenciales. Nos debemos asegurar de que el conocimiento técnico en salud pública de la epidemia de VIH se utiliza para generar soluciones que den respuesta a las necesidades de la población. Del mismo modo, es necesario continuar el seguimiento del cumplimiento de los acuerdos internacionales entre países para la lucha frente al VIH. La monitorización de la Declaración de Dublín debe realizarse de manera periódica como hasta ahora, asegurando un análisis orientado a las circunstancias actuales. Por último, a la comunidad científica le corresponde la responsabilidad de generar soluciones innovadoras que demuestren impacto en el curso epidémico del VIH a nivel global.

Capítulo 5

Conclusiones / Conclusions

Conclusiones

Las principales conclusiones de esta tesis son:

1. Las diferencias relativas al coste del tratamiento antirretroviral por paciente entre centros hospitalarios pueden estar condicionadas, al menos parcialmente, por la variabilidad de la población atendida, dado que el coste final está asociado a la complejidad clínica de ésta. La utilización de índices predictivos en este campo puede facilitar la toma de decisiones en cuanto a la financiación de fármacos antirretrovirales por parte de las administraciones sanitarias.
2. Se han identificado pacientes infectados por VIH con una seroconversión lenta con mayor riesgo de presentar peores resultados clínicos. Las pruebas diagnósticas de VIH de cuarta generación, que pueden detectar VIH en una etapa anterior, podrían ayudar en la identificación de infecciones agudas rápidamente progresivas del VIH con serologías negativas en entornos con pocos recursos.
3. Los datos disponibles sugieren un mayor uso de drogas recreativas por las personas que viven con VIH en comparación con la población general en Europa. Es necesario incluir o tratar a fondo en las guías de tratamiento del VIH de referencia los problemas asociados al uso de drogas recreativas como la adherencia o las interacciones con el tratamiento antirretroviral.
4. El marco conceptual desarrollado puede suponer una mejora para la vigilancia epidemiológica de factores de riesgo de enfermedades infecciosas en los migrantes mediante la definición de dominios de vigilancia comunes que permitan comparar los datos de salud en los estudios de la UE/EEE y en última instancia mejorar las estrategias de salud pública orientadas a prevenir y controlar el VIH entre otras enfermedades infecciosas.
5. La evolución mostrada en el análisis de la continuidad de cuidados a las personas que viven con VIH y la mejora de la atención a las poblaciones vulnerables reflejan la gran repercusión en Salud Pública de las directrices de la Declaración de Dublín en Europa y Asia Central. Es necesario continuar el seguimiento de manera periódica de acuerdo al marco estratégico de lucha frente al VIH.
6. Las organizaciones sanitarias europeas deben priorizar la formación en prevención y control de la infección utilizando las herramientas presentadas como la definición de competencias profesionales, el impulso de plataformas innovadoras de formación on-line y el análisis de las necesidades formativas.

Conclusions

The main conclusions of this dissertation are:

1. Hospitals show different HIV treatment costs per patient. This variability may be partially conditioned by population characteristics. This would explain the association of high cost and clinical complexity. The use of predictive scores may facilitate decision making of health administration regarding antiretroviral drugs funding.
2. The identified HIV-infected patients with a slow seroconversion have an increased risk of poor clinical outcomes. Fourth generation tests can detect HIV at an earlier stage and might support low-resource settings diagnosis of rapid progressive HIV patients with a negative serology.
3. Available data suggest an increased use of recreational drugs in people living with HIV compared to the general population in Europe. Problems associated with recreational drug consumption, such as low adherence to antiretroviral treatment or interactions, should be included or addressed more thoroughly in reference guidelines on HIV treatment.
4. The proposed epidemiological framework to identify risk factors of infectious diseases in migrants may improve surveillance in EU/EEA. The data collection domains facilitate the design of standardized studies to compare monitoring data and ultimately improve public health strategies to prevent and control HIV and other infectious diseases.
5. The gaps and improvements in the HIV continuum of care and in the assistance to vulnerable population reported in this thesis reflect the public health impact of Dublin Declaration in Europe and Central Asia. There is a need to continue the monitoring process on a regular basis according to the global strategy framework on HIV/AIDS.
6. Health organizations should prioritize training in infection prevention and control in Europe by incorporating the presented resources, such as the definition of professional competencies, the innovative online training platforms and the evaluation of training needs assessment surveys.

Bibliografía / References

Bibliografía / References

1. Nuria Casamitjana. Punto de vista - ISGLOBAL. <http://www.isglobal.org/es/viewpoint-train>. Accessed May 3, 2016.
2. Beaglehole R, Bonita R. What is global health? *Glob Health Action*. 2010;3. doi:10.3402/gha.v3i0.5142.
3. Lee ACK, Hall JA, Mandeville KL. Global public health training in the UK: preparing for the future. *J Public Health (Oxf)*. 2011;33(2):310-316. doi:10.1093/pubmed/fdr018.
4. WHO. HIV/AIDS Fact sheet. WHO. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/>. Published 2016. Accessed September 15, 2016.
5. WHO. *GLOBAL UPDATE ON HIV TREATMENT 2013: RESULTS, IMPACT AND OPPORTUNITIES*.; 2013. doi:978 92 4 150573 4.
6. Parker R. The global HIV/AIDS pandemic, structural inequalities, and the politics of international health. *Am J Public Health*. 2002;92(3):343-346. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11867304>. Accessed August 4, 2016.
7. Walker RJ, Campbell JA, Egede LE. Effective strategies for global health research, training and clinical care: a narrative review. *Glob J Health Sci*. 2015;7(2):119-139. doi:10.5539/gjhs.v7n2p119.
8. Alcamí J, Coiras M. Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(3):216-226. doi:10.1016/j.eimc.2011.01.006.
9. MSSSI. *Plan Estratégico de Prevención Y Control de La Infección Por El VIH Y Otras Infecciones de Transmisión Sexual*. madrid; 2013. http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/PlanEstrategico2013_2016.pdf. Accessed October 3, 2016.
10. MSSSI, MEC, ISCIII. *Vigilancia Epidemiológica Del VIH Y SIDA En España. Actualización 30 de Junio de 2015*.; 2015. http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH_SIDA_2015.pdf. Accessed October 10, 2016.
11. Douek DC, Roederer M, Koup RA. Emerging concepts in the immunopathogenesis of AIDS. *Annu Rev Med*. 2009;60:471-484. doi:10.1146/annurev.med.60.041807.123549.
12. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(6):493-505. doi:10.1056/NEJMoa1105243.
13. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA*. 2016;316(2):171-181. doi:10.1001/jama.2016.5148.
14. WHO. *Guideline on When to Start Antiretroviral Therapy and Pre-Exposure Prophylaxis for HIV*.; 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf. Accessed October 5, 2016.
15. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. HIV Vaccine Development. <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/hiv-vaccine-development>. Published 2016.

16. Verma R, Khanna P, Chawla S, Dhankar M. HIV vaccine: Can it be developed in the 21st century? *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(1):222-224. doi:10.1080/21645515.2015.1064571.
17. Unaid. *Fact Sheet 2016. Global Statistics HIV 2015.*; 2016. <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>. Accessed August 4, 2016.
18. ECDC. European Network for HIV/AIDS Surveillance. <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/aids/hiv-network/Pages/index.aspx>.
19. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. *HIV/AIDS Surveillance in Europe 2014*. Stockholm; 2015. doi:10.2900/29461.
20. Likatavicius G, van de Laar MJ. HIV infection and AIDS in the European Union and European Economic Area, 2010. *Euro Surveill*. 2011;16(48):1-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22172299>.
21. Secretaría general de sanidad dirección general de salud pública calidad e innovación. *Informe Nacional Sobre Los Progresos Realizados En La Aplicación Del GARPR, España. Enero 2015 - Diciembre 2015. Ministerio de Sanidad, Servicio Sociales E Igualdad, España.*; 2016.
22. MSSSI. *Informe de Evaluación Plan Multisectorial Del VIH-SIDA 2008-2012*. madrid; 2013. <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/informeEvaluacion30Agosto2013.pdf>. Accessed August 8, 2016.
23. Dirección general de salud pública calidad e innovación. *Vigilancia Epidemiológica Del VIH Y SIDA En España, Actualización 30 de Junio de 2015. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales E Igualdad.*; 2015.
24. van de Laar MJ, Likatavicius G. HIV and AIDS in the European Union, 2008. *Euro Surveill*. 2009;14(47):1-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19941809>.
25. CEEISCat. *Vigilància Epidemiològica de La Infecció Pel VIH I La SIDA a Catalunya.*; 2015. http://www.ceeiscat.cat/documents/Informe_semestral_VIH.pdf. Accessed August 4, 2016.
26. WHO, UNAIDS, Brocher Foundation, LSTM. *News and Events Topics Publications Data and Statistics About Us Report on the First International Symposium on Self-Testing for HIV: The Legal, Ethical, Gender, Human Rights and Public Health Implications of Self-Testing Scale-Up*. Geneva; 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85267/1/9789241505628_eng.pdf?ua=1. Accessed September 15, 2016.
27. U.S. Department of Health and Human Services. HIV in the United States : The Stages of Care. *Centers Dis Control Prev*. 2012;(July):1-3. www.cdc.gov/hiv/pdf/research_mmp_stagesofcare.pdf. Accessed October 24, 2016.
28. Cohen SM, Van Handel MM, Branson BM, et al. Vital Signs: HIV Prevention Through Care and Treatment — United States. *MMWR*. 2011;6060.
29. Gardner EM, McLees MP, Steiner JF, Del Rio C, Burman WJ. The spectrum of engagement in HIV care and its relevance to test-and-treat strategies for prevention of HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52(6):793-800. doi:10.1093/cid/ciq243.
30. Hall HI, Frazier EL, Rhodes P, et al. Differences in human immunodeficiency virus care and

- treatment among subpopulations in the United States. *JAMA Intern Med.* 2013;173(14):1337-1344. doi:10.1001/jamainternmed.2013.6841.
31. Thaker HK, Snow MH. HIV viral suppression in the era of antiretroviral therapy. *Postgrad Med J.* 2003;79(927):36-42. doi:10.1136/pmj.79.927.36.
 32. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med.* 2011;365(6):493-505. doi:10.1056/NEJMoa1105243.
 33. Salminen M, Pharris A, Van De Laar M, Smith C. *Evaluating HIV Treatment as Prevention in the European Context.*; 2012. doi:10.2900/59229.
 34. Loutfy MR, Wu W, Letchumanan M, et al. Systematic review of HIV transmission between heterosexual serodiscordant couples where the HIV-positive partner is fully suppressed on antiretroviral therapy. *PLoS One.* 2013;8(2):e55747. doi:10.1371/journal.pone.0055747.
 35. Carter M. High probability that HIV viral load remains suppressed between tests: implications for infectiousness debate. aidsmap. <http://www.aidsmap.com/High-probability-that-HIV-viral-load-remains-suppressed-between-tests-implications-for-infectiousness-debate/page/1435712/>. Published 2009.
 36. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2011;365(6):493-505. doi:10.1056/NEJMoa1105243.
 37. WHO. *Global Health Sector Strategy on HIV 2016–2021 Towards Ending AIDS.* Geneva; 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246178/1/WHO-HIV-2016.05-eng.pdf?ua=1>. Accessed September 7, 2016.
 38. Van Beckhoven D, Lacor P, Moutschen M, et al. Factors associated with the continuum of care of HIV-infected patients in Belgium. *J Int AIDS Soc.* 2014;17(4 Suppl 3):19534. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25394043>. Accessed August 29, 2016.
 39. Helleberg M, Häggbloom A, Sönnernborg A, et al. HIV Care in the Swedish-Danish HIV Cohort 1995-2010, Closing the Gaps. Vermund SH, ed. *PLoS One.* 2013;8(8):e72257. doi:10.1371/journal.pone.0072257.
 40. Supervie V. Spectrum of Engagement in HIV Care and its impact on HIV transmission: Examples from France & UK. In: *Spectrum of Engagement in HIV Care and Its Impact on HIV Transmission: Examples from France & UK.* Paris. [http://www.avac.org/sites/default/files/event_files/Treatment as Prevention Webinar Supervie - Slides.pdf](http://www.avac.org/sites/default/files/event_files/Treatment%20as%20Prevention%20Webinar%20Supervie%20Slides.pdf). Accessed August 29, 2016.
 41. Tuite, H., Horgan, M., Mallon, S., McConkey, S., Mooka, B., Mulcahy, F., Walsh, C., O'Hora, A., O'Flanagan, D., Bergin, C. and Fleming C. Antiretroviral Treatment and Viral Load Responses in HIV-infected Patients Accessing Specialist Care in Ireland. In: *22nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID).* London; 2012. http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=145623&XNSPRACHE_ID=2&X.
 42. Van Sighem A, Gras L, Smit C, et al. *Monitoring Report 2014 Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection in the Netherlands.*; 2014. http://www.hiv-monitoring.nl/files/8914/1527/1076/SHM_Monitoring_report_2014.pdf. Accessed August 29, 2016.
 43. Pokrovskaya A, Popova A, Ladnaya N, Yurin O. The cascade of HIV care in Russia, 2011–2013. In: *Journal of the International AIDS Society.* Vol 17. ; 2014.

- doi:10.7448/IAS.17.4.19506.
44. Díaz A, Sobrino P, Del Amo J, Moreno S, Diez M. La Cascada del Tratamiento en España: Primeras Estimaciones. In: *VI Congreso Nacional de GESIDA.* ; 2014:P - 081. <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/congresos/anteriores/2014/gesida2014-VIcongresocomunicaciones.pdf>.
 45. Delpech V. Metrics of Success: Avoiding the “Cascadista”/Micro Indicator Approach. In: *Plenary Presentation at TasP PrEP Evidence Summit.* London; 2013. http://www.iapac.org/tasp_prep/presentations/TPSlon13_Plenary11_Delpech.pdf.
 46. Raymond A, Hill A, Pozniak A. Large disparities in HIV treatment cascades between eight European and high-income countries – analysis of break points. In: *Journal of the International AIDS Society.* Vol 17. ; 2014. doi:10.7448/IAS.17.4.19507.
 47. UNAIDS. *90-90-90 An Ambitious Treatment Target to Help End the AIDS Epidemic.* Geneva; 2014. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en_0.pdf. Accessed August 29, 2016.
 48. Vives N, Carnicer-Pont D, García de Olalla P, Camps N, Esteve A, Casabona J. Factors associated with late presentation of HIV infection in Catalonia, Spain. *Int J STD AIDS.* 2012;23(7):475-480. doi:10.1258/ijsa.2011.011280.
 49. Kelly SL, Wilson DP. HIV Cascade Monitoring and Simple Modeling Reveal Potential for Reductions in HIV Incidence. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;69(3):257-263. doi:10.1097/QAI.0000000000000655.
 50. Nakagawa F, Lodwick RK, Smith CJ, et al. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. *AIDS.* 2012;26(3):335-343. doi:10.1097/QAD.0b013e32834dcec9.
 51. Krishnaratne S, Hensen B, Cordes J, Enstone J, Hargreaves JR. Interventions to strengthen the HIV prevention cascade: a systematic review of reviews. *Lancet HIV.* 2016;3:e307-e317. doi:10.1016/S2352-3018(16)30038-8.
 52. Hull MW, Wu Z, Montaner JSG. Optimizing the engagement of care cascade: a critical step to maximize the impact of HIV treatment as prevention. *Curr Opin HIV AIDS.* 2012;7(6):579-586. doi:10.1097/COH.0b013e3283590617.
 53. The Nuremberg Code (1947). *BMJ.* 1996;313(7070).
 54. WHO. *Consolidated Guidelines on HIV Prevention, Diagnosis, Treatment and Care for Key Populations. 2016 Update.*; 2016.
 55. Pan American Health Organization. *Improving Access of Key Populations to Comprehensive HIV Health Services.* Washington; 2011. file:///C:/Users/cvelasco/Downloads/Access of Key Populations to HIV Health Care_Consensus document.pdf. Accessed September 28, 2016.
 56. Yajaira D, Fernández B, Cardona ÁS. Vulnerabilidad al VIH: Revisión sistemática. *Investig Andin.* (28):16-130.
 57. European Commission. *Action Plan on HIV/AIDS in the EU and Neighbouring Countries.*; 2014. http://ec.europa.eu/health/sti_prevention/docs/ec_hiv_actionplan_2014_en.pdf. Accessed September 2, 2016.
 58. Stangl AL, Lloyd JK, Brady LM, Holland CE, Baral S. A systematic review of interventions to reduce HIV-related stigma and discrimination from 2002 to 2013: how far have we come? *J*

- Int AIDS Soc.* 2013;16(3 Suppl 2):18734. doi:10.7448/ias.16.3.18734.
59. WHO. *Consolidated Guidelines on HIV Prevention, Diagnosis, Treatment and Care for Key Populations*. World Health Organization; 2015.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/128048/1/9789241507431_eng.pdf?ua=1&ua=1. Accessed September 15, 2016.
 60. Palella Jr FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998;338(13):853-860. doi:10.1056/NEJM199803263381301.
 61. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet.* 1998;352(9142):1725-1730.
 62. Carrieri MP, Leport C, Protopopescu C, et al. Factors associated with nonadherence to highly active antiretroviral therapy: a 5-year follow-up analysis with correction for the bias induced by missing data in the treatment maintenance phase. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;41(4):477-485. doi:10.1097/01.qai.0000186364.27587.0e.
 63. Mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral . Recomendaciones de la SPNS / SEFH / GESIDA. 2008;32(6):18-20.
 64. Vella S, Palmisano L. The global status of resistance to antiretroviral drugs. *Clin Infect Dis.* 2005;41 Suppl 4(Supplement 4):S239-S246. doi:10.1086/430784.
 65. Johnston KM, Levy AR, Lima VD, et al. Expanding access to HAART: a cost-effective approach for treating and preventing HIV. *AIDS.* 2010;24(12):1929-1935. doi:10.1097/QAD.0b013e32833af85d.
 66. Oni T, McGrath N, BeLue R, et al. Chronic diseases and multi-morbidity--a conceptual modification to the WHO ICC model for countries in health transition. *BMC Public Health.* 2014;14:575. doi:10.1186/1471-2458-14-575.
 67. Viswanathan S, Detels R, Mehta SH, Macatangay BJC, Kirk GD, Jacobson LP. Level of adherence and HIV RNA suppression in the current era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *AIDS Behav.* 2015;19(4):601-611. doi:10.1007/s10461-014-0927-4.
 68. Ortego C, Huedo-Medina TB, Llorca J, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): a meta-analysis. *AIDS Behav.* 2011;15(7):1381-1396. doi:10.1007/s10461-011-9942-x.
 69. Torres RA, Lewis W. Aging and HIV/AIDS: pathogenetic role of therapeutic side effects. *Lab Invest.* 2014;94(2):120-128. doi:10.1038/labinvest.2013.142.
 70. Newville H, Roley J, Sorensen JL. Prescription medication misuse among HIV-infected individuals taking antiretroviral therapy. *J Subst Abuse Treat.* 2015;48(1):56-61. doi:10.1016/j.jsat.2014.07.013.
 71. Reust CE. Common adverse effects of antiretroviral therapy for HIV disease. *Am Fam Physician.* 2011;83(12):1443-1451. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21671545>. Accessed September 15, 2016.
 72. Colfax G, Guzman R, Guzman R. Club drugs and HIV infection: a review. *Clin Infect Dis.* 2006;42(10):1463-1469. doi:10.1086/503259.
 73. CDC. *Exposure to Blood What Healthcare Personnel Need to Know*. (Department of Health & Human Services, ed.); 2003. https://www.cdc.gov/HAI/pdfs/bbp/Exp_to_Blood.pdf.

Accessed October 20, 2016.

74. Council recommendations on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections. *Off J Eur Union C*. 2009;1511(4). ec.europa.eu/health/patient_safety/docs/council_2009_en.pdf. Accessed October 20, 2016.
75. Wu Z, UNAIDS, Operario D, et al. HIV and STI risk reduction through physician training. *Lancet Glob Heal*. 2016;4(1):e2-e3. doi:10.1016/S2214-109X(15)00281-8.
76. Franco-Giraldo A. [Academic review of global health approaches: an analytical framework]. *Cad saúde pública*. 2015;31(9):1811-1823. doi:10.1590/0102-311X00027115.
77. WHO Europe. *Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia*. Dublin; 2004. http://www.unicef.org/ceecis/The_Dublin_Declaration.pdf. Accessed September 2, 2016.
78. ECDC. *Implementing the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2010 Progress Report*.; 2010. doi:10.2900/31283.
79. ECDC. *Background and Methods Monitoring Implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2012 Progress Background and Methods*.; 2013. doi:10.2900/820.
80. Schouten M, van Velde AJ, Snijdewind IJM, Verbon A, Rijnders BJA, van der Ende ME. [Late diagnosis of HIV positive patients in Rotterdam, the Netherlands: risk factors and missed opportunities]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2013;157(15):A5731. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23575291>. Accessed April 29, 2013.
81. Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, Winblad B, Soininen H, Tuomilehto J. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol*. 2006;5(9):735-741. doi:10.1016/S1474-4422(06)70537-3.
82. Rønning P a, Pedersen T, Skaga NO, Helseth E, Langmoen I a, Stavem K. External validation of a prognostic model for early mortality after traumatic brain injury. *J Trauma*. 2011;70(4):E56-E61. doi:10.1097/TA.0b013e3181e80f0a.
83. Adlam D, Silcocks P, Sparrow N. Using BNP to develop a risk score for heart failure in primary care. *Eur Heart J*. 2005;26(11):1086-1093. doi:10.1093/eurheartj/ehi178.
84. Billings J, Blunt I, Steventon A, Georghiou T, Lewis G, Bardsley M. Development of a predictive model to identify inpatients at risk of re-admission within 30 days of discharge (PARR-30). *BMJ Open*. 2012;2(4):1-9. doi:10.1136/bmjopen-2012-001667.
85. van Walraven C, Dhalla I a, Bell C, et al. Derivation and validation of an index to predict early death or unplanned readmission after discharge from hospital to the community. *CMAJ*. 2010;182(6):551-557. doi:10.1503/cmaj.091117.
86. Pantaleo G, Fauci AS. Immunopathogenesis of HIV infection. *Annu Rev Microbiol*. 1996;50:825-854. doi:10.1146/annurev.micro.50.1.825.
87. Spivak AM, Sydnor ERM, Blankson JN, Gallant JE. Seronegative HIV-1 infection: a review of the literature. *AIDS*. 2010;24(10):1407-1414. doi:10.1097/QAD.0b013e32833ac65c.
88. Dirección General de Salud Pública C e I. *Guía de Recomendaciones Para El Diagnóstico Precoz Del VIH En El Ámbito Sanitario*. MSSSI; 2014.

- http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/GUIA_DXfinal_22Jul14.pdf. Accessed October 10, 2016.
89. Estem KS, Catania J, Klausner JD. HIV Self-Testing: a Review of Current Implementation and Fidelity. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2016;13(2):107-115. doi:10.1007/s11904-016-0307-y.
 90. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, et al. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR-14):1-17; quiz CE1-CE4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16988643>. Accessed October 10, 2016.
 91. Yager P, Edwards T, Fu E, et al. Microfluidic diagnostic technologies for global public health. *Nature*. 2006;442(7101):412-418. doi:10.1038/nature05064.
 92. MSPS. *Conclusiones de La Conferencia; Vulnerabilidad Y VIH En Europa*. Madrid: Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA; 2010. <http://www.msps.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/vulnerabilidad/ConclusionesConferenciaVulnerabiliadVIHEuropa.pdf>. Accessed October 25, 2016.
 93. GDS. Global Drug Survey. 2014 Findings: Last 12 Months Prevalence of Top 20 Drugs. <http://www.globaldrugsurvey.com/wp-content/uploads/2014/04/last-12-months-drug-prevalence.pdf>. Published 2014.
 94. Melendez-Torres GJ, Bourne A. Illicit drug use and its association with sexual risk behaviour among MSM: more questions than answers? *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29(1):58-63. doi:10.1097/QCO.0000000000000234.
 95. Daskalopoulou M, Rodger A, Phillips AN, et al. Recreational drug use, polydrug use, and sexual behaviour in HIV-diagnosed men who have sex with men in the UK: results from the cross-sectional ASTRA study. *Lancet HIV*. 2014;1(1):e22-e31. doi:10.1016/S2352-3018(14)70001-3.
 96. Dirks H, Esser S, Borgmann R, et al. Substance use and sexual risk behaviour among HIV-positive men who have sex with men in specialized out-patient clinics. *HIV Med*. 2012;13:533-540. doi:10.1111/j.1468-1293.2012.01005.x.
 97. Winstock AR, Mitcheson L. New recreational drugs and the primary care approach to patients who use them. *BMJ*. 2012;344:e288. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22337751>. Accessed October 17, 2016.
 98. Schmidt AJ, Rockstroh JK, Vogel M, et al. Trouble with bleeding: risk factors for acute hepatitis C among HIV-positive gay men from Germany--a case-control study. *PLoS One*. 2011;6(3):e17781. doi:10.1371/journal.pone.0017781.
 99. Li J, McDaid LM. Alcohol and drug use during unprotected anal intercourse among gay and bisexual men in Scotland: what are the implications for HIV prevention? *Sex Transm Infect*. 2014;90(2):125-132. doi:10.1136/sextrans-2013-051195.
 100. Jackson G, Montorsi P, Cheitlin MD. Cardiovascular safety of sildenafil citrate (Viagra): an updated perspective. *Urology*. 2006;68(3 Suppl):47-60. doi:10.1016/j.urology.2006.05.047.
 101. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. *Informe Europeo Sobre Drogas*; 2015. doi:10.2810/871615.
 102. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European Drug Report. Trends and Developments.

103. Drumright LN, Little SJ, Strathdee SA, et al. Unprotected anal intercourse and substance use among men who have sex with men with recent HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(3):344-350. doi:10.1097/01.qai.0000230530.02212.86.
104. Morin SF, Steward WT, Charlebois ED, et al. Predicting HIV transmission risk among HIV-infected men who have sex with men: findings from the healthy living project. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40(2):226-235.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16186742>. Accessed October 19, 2016.
105. Peretti-Watel P, Spire B, Lert F, Obadia Y, VESPA Group. Drug use patterns and adherence to treatment among HIV-positive patients: evidence from a large sample of French outpatients (ANRS-EN12-VESPA 2003). *Drug Alcohol Depend*. 2006;82 Suppl 1:S71-S79.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16769450>. Accessed October 19, 2016.
106. Ma Q, Fehintola F, Zingman B. Tobacco and Marijuana May Significantly Lower Atazanavir (Reyataz) Blood Levels. In: 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC 2009), ed. *Abstract H-231*. San Francisco; 2009:12-15.
http://www.hivandhepatitis.com/2009icr/icaac/docs/091509_c.html.
107. ECDC. *Assessing the Burden of Key Infectious Diseases Affecting Migrant Populations in the EU/EEA*. Stockholm; 2014. doi:10.2900/28792.
108. Eurocoord. Enhancing Clinical and Epidemiological HIV Research in Europe through Cohort Collaboration. <http://www.eurocoord.net/default.aspx>. Published 2015.
109. OptTest. Optimising testing and linkage to care for HIV across Europe.
<http://www.opttest.eu/>. Published 2016.
110. NIH. Starting Antiretroviral Treatment Early Improves Outcomes for HIV-Infected Individuals. National Institutes of Health. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/starting-antiretroviral-treatment-early-improves-outcomes-hiv-infected-individuals>. Published 2015.
111. European Centre for Disease Prevention and Control. *ECDC Evidence Brief: HIV Treatment in Europe*. Stockholm; 2015. doi:10.2900/20810.
112. Committee S, Kong H, Council A, Protection H, January H. Recommendations on Infection Control Practice for HIV Transmission in Health Care Settings. 2005;(January 2005).
<http://www.info.gov.hk/aids/pdf/g139.pdf>. Accessed October 20, 2016.
113. ECDC. *Core Competencies for Infection Control and Hospital Hygiene Professionals in the European Union*. 2013th ed. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2013. doi:10.2900/7778.
114. Rosen HR, Madden JP, Martin P. A model to predict survival following liver retransplantation. *Hepatology*. 1999;29(2):365-370. doi:10.1002/hep.510290221.
115. Thompson M. Challenges of the US Cascade of Care. Revitalizing the National HIV/AIDS Strategy. In: Treatment Action Group, ed. ; 2012.
<http://www.treatmentactiongroup.org/sites/tagone.drupalgardens.com/files/201304/Thompson.pptx>.
116. Del Rio C. Cascade of Care and its relevance to Seek, Test, Treat and Retain Strategy. In: CFAR. Emory Center for AIDS Research. <http://www.apa.org/about/gr/issues/substance-abuse/del-rio-nida.pdf>. Accessed August 29, 2016.

Anexos / Annexes

Anexo I. Publicaciones y comunicaciones a congresos no incluidas en esta tesis.

Publicaciones: (Disponibles en el anexo digital)

- Garin N, Velasco C, De Pourcq JT, et al. Corrigendum: Recreational drug use among individuals living with HIV in Europe: review of the prevalence, comparison with the general population and HIV guidelines recommendations. *Front Microbiol.* 2015;6:1229. doi:10.3389/fmicb.2015.01229.
- Gil-Borrelli , Velasco C, Iniesta C, et al. LGBT health in Spain: a comprehensive approach to health of lesbian, gay, bisexual and trans people. *Gaceta Sanitaria*, vol. in press, 2016.
- Garin N, Velasco C, De Pourcq JT, et al. Recreational drugs and HIV in Europe: current use of recreational drugs and principal HIV guidelines related recommendations. *J. Int. AIDS Soc.*, vol. 17, no. 4 Suppl 3, p. 19831, Jan. 2014.
- S. Vergnano, J. Buttery, B. Cailes, et al. Neonatal infections: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data,” *Vaccine*, vol. in press, 2016.
- Velasco C, Vinasco AM, Trilla A. Immigrant perceptions of the Spanish National Healthcare System and its services. *Aten Primaria.* 2015 Sep 17; 48(3):149-58. doi:10.1016/j.aprim.2015.01.015.

Comunicaciones a congresos:

- AIDS Society Conference 2014. N. Garin, C. Velasco Muñoz, J. T. De Pourcq, et al. Recreational drugs and HIV in Europe: current use of recreational drugs and principal HIV guidelines related recommendations.
- 15th European AIDS Conference from October 21-24, 2015. C. Velasco et al. Recreational Drug Consumption in People Living with HIV in Europe: A Systematic Review.
- Iberoamerican Epidemiology and Public Health Congress. Spanish epidemiology association, SESPAS, Portuguese epidemiology Association. Granada (Spain), 3 - 6 September 2013. Poster. Mena G, Garcia-Basteiro AL, Llupia M, Aldea M, Vilajeliu A, Velasco C, Diez C, Garcia F, Bayas JM. Hepatitis A vaccination response associated factors in HIV diagnosed patients.
- 7th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 30 June - 3 July 2013, Kuala Lumpur, Malaysia. Development of a predictive model to identify high cost users of antiretroviral drugs in the adult HIV/AIDS population: who are the most expensive and why? (Awarded with full scholarship).
- MIHealth Forum in Health Finance and Clinical innovation 2013. Velasco C, Perez I, Ayala P, Martinez M, Gatell JM. TAR High cost users clinic predictive modelling. (Awarded best oral communication).

Anexo II. Certificado de aprobación CEIC Hospital Clínic de Barcelona.

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

JOAN ALBERT ARNAIZ GARGALLO, Secretario del **Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic de Barcelona**

Certifica:

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor, para que se realice el estudio:

DOCUMENTOS CON VERSIONES:

Tipo	Subtipo	Versión
Protocolo	Versión 1. 10 Junio 2016	Versión 1. 10 Junio 2016

TÍTULO: El VIH desde una perspectiva de Salud Global

INVESTIGADOR PRINCIPAL: CESAR VELASCO MUÑOZ

y considera que, teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas (si las hubiera), y que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Que se han evaluado la compensaciones económicas previstas (cuando las haya) y su posible interferencia con el respeto a los postulados éticos y se consideran adecuadas.
- Que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este centro.
- Que dicho estudio cumple con las obligaciones establecidas por la normativa de investigación y confidencialidad que le son aplicables.
- Que dicho estudio se incluye en una de las líneas de investigación biomédica acreditadas en este centro, cumpliendo los requisitos necesarios, y que es viable en todos sus términos.

Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado, debiendo ser comunicado a dicho Comité Ético todo cambio en el protocolo o acontecimiento adverso grave.

y hace constar que:

1º En la reunión celebrada el día 14 de julio de 2016, acta 15/2016 se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.

2º El CEIC del Hospital Clínic i Provincial, tanto en su composición como en sus PNTs, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95)

3º Listado de miembros:

Presidente:

- FRANCISCO JAVIER CARNE CLADELLAS (Médico Farmacólogo Clínico, HCB)

Secretario:

- JOAN ALBERT ARNAIZ GARGALLO (Médico Farmacólogo Clínico, HCB)

Vocales:

- ITZIAR DE LECUONA (Jurista, Observatorio de Bioética y Derecho, UB)
- MONTSERRAT GONZALEZ CREUS (Trabajadora Social, Servicio de Atención al Usuario, HCB)
- MIRIAM MENDEZ GARCÍA (Abogada, HCB)
- MONTSERRAT NUÑEZ JUÁREZ (Enfermera, HCB)
- JOSE RIOS GUILLERMO (Estadístico. Plataforma de Estadística Médica. IDIBAPS)
- JOSE MIGUEL SOTOCA (Farmacéutico Atención Primaria, CAP Les Corts)
- ANTONI TRILLA GARCIA (Médico Epidemiólogo, HCB - Director UAPS)
- OCTAVI SANCHEZ LOPEZ (Representante de los pacientes)
- MARIA JESÚS BERTRAN LUENGO (Médico Epidemiólogo, HCB)
- MARTA AYMERICH GREGORIO (Médico Hematólogo, HCB)
- GISELA RIU VILADOMS (Farmacéutica Hospitalaria, HCB)

En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, este se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Barcelona, a 18 de julio de 2016

CLÍNICA
BARCELONA
Hospital Universitari
COMITÈ ÈTIC
INVESTIGACIÓ CLÍNICA

Reg. HCB/2016/0534

Mod_04 (V3 de 29/06/2016)

PR

Anexo digital.

El material digital anexo comprende:

- Informes 1, 2, 3, 4, 5 y 6 del apartado métodos y resultados completos.
- Artículos 1, 2, 3, 4, y 5 del apartado métodos y resultados completos en versión PDF.
- Publicaciones del Anexo I completas.
- Versión en formato PDF de la tesis.

Digital supplementary material includes:

- Full reports 1, 2, 3, 4, 5 and 6 corresponding to chapter 3: methods and results.
- PDF version of papers 1 to 5, corresponding to chapter 3: methods and results.
- Annex I supplementary publications not included in this thesis.
- PDF version of the thesis.