



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

CHEMSEX: Caracterización de usuarios de drogas en contexto sexual y su asociación con VIH, VHC y otras enfermedades de transmisión sexual

Lorena de la Mora Cañizo

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



CHEMSEX: Caracterización de usuarios de drogas en contexto sexual y su asociación con VIH, VHC y otras enfermedades de transmisión sexual

Memoria de tesis doctoral presentada por:

Lorena de la Mora Cañizo, MD.

para optar al grado de Doctora en Medicina por la Universitat de Barcelona

Dirigida por:

María Martínez-Rebollar, PhD. Profesora asociada médica. Universitat de Barcelona

Josep Mallolas, PhD. Profesor Agregado de Medicina. Universitat de Barcelona

Programa de Doctorado de Medicina e Investigación Traslacional.
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud.
Universitat de Barcelona

Octubre de 2022

AGRADECIMIENTOS

Llegado el momento de agradecer, no se como hacerlo. Sobre todo porque me voy a olvidar de alguien, pero ya me ocuparé de que ese alguien no vea mi Tesis. Hay muchas personas que me han acompañado en este camino que remonta varios kilómetros atrás, cuando yo solita decidí que hacer con mi vida profesional. Esta gente valiosa me ha acompañado, sin que yo lo pidiera. Y les he complicado las cosas, pero siguen ahí. Como si la vida no fuera injusta y complicada, decidí estudiar medicina, saltar el charco, hacer de especialidad Medicina Interna ¿Por qué no?, y luego guardias, pero ¿Dónde?, en la AVI, claro... Luego pues escoger “una especialidad que aun no lo es”: Infecciones; y dedicarme al VIH que si lo curan a ver luego que me dará de comer. Así yo, complicándolo todo y todos ustedes a mi lado. Gracias de verdad.

A Pep y María, mis mentores y maestros. María gracias por ser una increíble profesional, pero sobre todo por trabajar desde la comprensión y el cariño que lo ha hecho todo más fácil. La medicina sería más humana, si hubiesen más Marías ejerciéndola. Pep gracias por apoyarme, por apostar en mi desde el minuto cero y por darme las herramientas que me permiten estar leyendo esta Tesis Doctoral.

Gracias a todo el servicio de Enfermedades Infecciosas por todas las enseñanzas. A la Unidad de VIH, por incluirme, aceptarme e integrarme. Les tengo gran aprecio y admiración.

Al servicio de Medicina Interna, especial mención al Dr. López-Soto que, lejos de ser un jefe ejemplar, se ha preocupado por mi cuando lo he necesitado a título personal. A todos los residentes de MDI, no daré nombres porque son muchos, pero mis favos ya saben quienes son. A mis coeres que, aunque no se pueden escoger, me tocaron los más increíbles. A mis R-mayores, Sara y Dei, que fueron los mejores. Les deseo una vida llena de R-1s que les paguen cubatas. Al grupo de “Comidas,” por hacer los jueves más calóricos, más chinos, más llevaderos y más felices. A Aino, que descubrí como la mejor compañera de trabajo y se quedó como amiga. A Alexy por ser tan buena persona.

A la AVI, donde uno la pasa muy mal pero luego mucho mejor. Donde se entra y no se sabe si se sale. Donde se duerme con calentador en verano y con un extractor que suena como la turbina de un avión. Donde se aprende de medicina y se mira y cuida al paciente como en ningún otro sitio. Agradezco a cada una de las personas que trabajan ahí porque son como una familia. A Pedro, que ha sido un pilar para mi en este hospital, tanto personal como profesionalmente. Al Dr. Nicolás, por las oportunidades.

A “Problemas en la CORE”, mi familia transatlántica, buzones de quejas y sugerencias abiertos las 24 horas, compañeros de críticas destructivas y risas desprovistas de buenas intenciones. A Paula, por su visión del mundo y su amistad implacable. A “Nosaltres” por cada cerveza en el Ascot y por ser mis compañeros de penas y alegrías.

A “Bigote tierno”, a Chum, a Teis y a Rafa, por su amistad eterna y por no reconocer el horario ni la distancia para estar ahí. A Isa, gracias por evitar durante nuestra infancia que no me comiera nada tóxico y lograrlo en contra de todo pronóstico, y por ser una de las personas que más quiero en el mundo.

A “Aquí está el pan” por la risa, el camino recorrido y porque convertirnos en médicos juntas es la experiencia más increíble que uno puede querer.

A la familia de Pablo por hacerme sentir como en casa.

A mi tío Luis y a Sergio. Nunca podré agradecerles lo suficiente por el apoyo que han dado a mi familia.

A Pablo, María del Mar y a mis papás, que este trabajo es tan suyo como mío y a quienes les debo lo que soy el día de hoy.

A Pablo por ser la persona más increíble que he conocido en los últimos años. Gracias por entenderme, apoyarme y preocuparte por mí. Y sobretodo por acompañarme en disfrutar e ilusionarme con todo.

A María del Mar, mi persona favorita del mundo. Gracias por decirme las cosas, por cuidarme, por conocerme, por no tener un gramo de hipocresía y ser sincera contigo y con los demás, por quererme siempre y por ser mi mayor fuente de felicidad. Por cierto, gracias también por juntar a Prian a la familia (y gracias a Prian por aguantarnos).

A mis papás que nos han inculcado que la educación es la mejor inversión, que viajar siempre es una buena opción, a preocuparnos por comer y vivir bien, a disfrutar y gozar, a tratar bien a los demás, y al mismo tiempo poner límites, a dejar el mundo mejor que lo conocimos, a ser fieles a nuestras ideas, y así seguiría... A mi mamá por ser la persona más fuerte, paciente, buena y entregada. Todos los días intento trabajar en tener tus virtudes. Finalmente, a mi papá, a quién le dedico esta Tesis. Por ser el mejor papá que pude tener, por ser un referente y modelo y porque el tiempo que nos tocó estar juntos, dio para varias vidas. Gracias.

ÍNDICE

Table of Contents

ABREVIATURAS	10
I. ARTÍCULOS SELECCIONADOS	12
II. RESUMEN	17
III. INTRODUCCIÓN	25
1. Epidemiología de la infección del VIH	25
1.1 Prevalencia, incidencia y distribución mundial de la infección por VIH-1.....	25
1.2 Prevalencia, incidencia y distribución del VIH en Europa	26
1.3 Prevalencia y distribución del VIH en España.....	28
1.4 Conductas de riesgo para la transmisión del VIH-1	29
2. El fenómeno del chemsex	32
2.1 Definición de chemsex.....	32
2.2 Situación global del chemsex	33
2.3 Situación del chemsex en España.....	35
2.4 Sustancias consumidas en contexto de chemsex.....	40
2.5 Uso de drogas por vía endovenosa en contexto de chemsex	53
3. El impacto del chemsex en la transmisión del VIH, virus hepatotropos y enfermedades de transmisión sexual.....	55
3.1 Chemsex y VIH.....	56
3.2 Chemsex e infección por VHC	57
3.3 Chemsex y enfermedades de transmisión sexual.....	59
3.4 Chemsex y otras infecciones	61
4. Abordaje a los usuarios de chemsex, prevención de VIH y ETS y estrategias de reducción de riesgos.....	65
4.1 Abordaje integral y multidisciplinar en usuarios de chemsex	65
4.2 Prevención y control de infecciones en personas que practican chemsex (VIH, virus hepatotropos y otras ETS)	66
4.3 Profilaxis pre-exposición y chemsex.....	67
IV. HIPÓTESIS.....	76
V. OBJETIVOS.....	78

VI. ASIGNACIÓN DE LOS ARTÍCULOS A LOS OBJETIVOS PLANTEADOS	80
VII. RESULTADOS.....	84
Artículo 1.....	86
Artículo 2.....	99
Artículo 3.....	107
Artículo 4.....	135
Artículo 5.....	150
Artículo 6.....	165
VIII. DISCUSIÓN.....	174
IX. CONCLUSIONES.....	196
X. REFERENCIAS.....	199

ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxinucleico

AAD: Antivirales de acción directa

ARN: Ácido desoxiribonucleico

CDC: Centers for Disease Control

COVID-19: Coronavirus Disease 2019

ECDC: European Center for Disease Control

EMA: Agencia Europea del Medicamento

EMIS: European MSM Internet Survey

ETS: Enfermedades de transmisión sexual

gbHSH: gays, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres

GHB/GBL: γ -hidroxibutirato/ γ -butyrolactona

IC: Intervalo de confianza

INI: Inhibidores de la integrasa

IP: Inhibidores de la proteasa

ITIN: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos

ITINN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleótidos

MDMA: 3,4-metilendioximetanfetamina

NSP: Nuevas sustancias psicoactivas

OMS: Organización Mundial de la Salud

pDDIs: potential drug-drug interactions

PrEP: Profilaxis pre-exposición

PVIH: Personas que viven con el VIH

PVL: Leucocidina de Panton-Valentine

RIC: Rango intercuartílico.

RVS: Respuesta viral sostenida

SARM-AC: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina asociado a la comunidad

SNC: Sistema nervioso central

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SINIVIH: Sistema de información sobre nuevos diagnósticos del VIH

TAF: tenofovir alafenamida

TAR: Tratamiento antirretroviral

TDF: tenofovir disoproxil fumarato

UDI: Usuario de drogas inyectables

UE: Unión Europea

VHB: Virus de la hepatitis B

VHC: Virus de la hepatitis C

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

VPH: Virus del papiloma humano

I. ARTÍCULOS SELECCIONADOS

Tesis en formato de compendio de artículos.

La tesis consta de 4 objetivos y 6 artículos. Los artículos 1, 2 y 3 corresponden al primer objetivo; el artículo 4 corresponde al segundo objetivo; el artículo 5 corresponde al tercer objetivo y el artículo 6 corresponde al cuarto objetivo. A continuación, citamos los artículos:

Referencia	Factor de impacto	Rango en la categoría*
ARTÍCULO 1: De La Mora L, Laguno M, De Lazzari E, Ugarte A, Leal L, Torres B, González-Cordón A, Inciarte A, Ambrosioni J, Escalante Z, Rodríguez A, Martínez E, Blanco JL, Blanch J, Miquel L, Bosch J, Short D, Mallolas J, and Martínez-Rebollar M. Vulnerability Conditions in a Cohort of Men Who Have Sex with Men Who Engage in Chemsex in Barcelona City: a Cross-Sectional Study. <i>Sex Res Soc Policy</i>. 2022. doi: 10.1007/s13178-022-00702-1	3.618	Q1
ARTÍCULO 2: Matulionytė R, Jakobsen M. L., Grecu V. I., Grigaitiene J, Raudonis T., Stoniene L., Olteanu M, de la Mora L, Raben D. and Sullivan A. K. Increased integrated testing for HIV, hepatitis C and sexually transmitted infections in health care	3.01	Q2

facilities: results from the INTEGRATE Joint Action pilots in Lithuania, Romania and Spain <i>BMC Infectious Diseases</i>. 2021. doi: 10.1186/s12879-021-06537-2 PMID: 34517830		
ARTÍCULO 3: De La Mora L, Pitart C, Morata L, Ugarte A, Martínez-Rebollar M, De Lazzari E, Vergara A, Bosch J, Roca I, Piquet M, Rodriguez A, Laguno M, Ambrosioni J, Torres B, González-Cordón A, Inciarte A, Foncillas A, Riera J, Fuertes I, Chivite I, Martínez E, Blanco JL, Soriano A, Mallolas J. Characterization and clonality of new CA-MRSA infections detected in PLWH who engage in chemsex in Barcelona: An ambispective study <i>Int J Infect Dis</i>. 2022. <i>Manuscript submitted for publication</i>	12.7	Q1
ARTÍCULO 4: Martínez-Rebollar M, De La Mora L, Campistol M, Cabrera B, Bagué A, De Lazzari E, Torres B, González-Cordón A, Inciarte A, Ambrosioni J, Martínez E, Blanco JL, Fornis X, Blanch J, Mallolas J, and Laguno M. Impact of Sexualized Substance Use and Other Risk Practices on HCV Microelimination in gbMSM Living with HIV: Urgent Need for Targeted Strategies. Results of a Retrospective Cohort Study <i>Infect Dis Ther</i>. 2021.	5.32	Q1

doi: 10.1007/s40121-021-00448-0 PMID: 33914265		
ARTÍCULO 5: de la Mora L , Nebot MJ, Martínez-Rebollar M, de Lazzari E, Tuset M, Laguno M, Ambrosioni J, Miquel L, Ugarte A, Torres B, González-Cordón A, Inciarte A, Chivite I, Short D, Salgado E, Martínez E, Blanco JL, and Mallolas J Do ART and chemsex drugs get along? Potential drug-drug interactions in a cohort of people living with HIV who engaged in chemsex: a retrospective observational study <i>Infect Dis Ther.</i> 2022. doi: 10.1007/s40121-022-00694-w	5.32	Q1
ARTÍCULO 6: de la Mora L , Ugarte A, Martínez-Rebollar M, De Lazzari E, García D, Font G, de Loredó N, Solbes E, Miquel L, Blanch J, Torres B, Riera J, Chivite I, Ambrosioni J, Inciarte A, González-Cordón A, Martínez E, Blanco JL, Mallolas J, and Laguno M. Chemsex practices in PrEP: Beyond addiction and risk toward a healthy sex life – Baseline experiences from a hospital-based PrEP program in Barcelona, Spain. <i>AIDS and Behavior.</i> 2022. doi: 10.1007/s10461-022-03730-5 PMID: 35732910	3.895	Q1

*del año corriente.

II. RESUMEN

Desde el descubrimiento del VIH/SIDA y el inicio de la epidemia en la década de los años ochenta, esta enfermedad ha afectado a grupos que viven en condiciones de vulnerabilidad. Los primeros casos fueron descritos en el colectivo gay, sumando el estigma del VIH al prejuicio marcado por sus preferencias sexuales. Con los años, se han añadido otros colectivos que también se han visto desproporcionadamente afectados por la infección por el VIH y el SIDA, en comparación con la población general: los trabajadores/as sexuales, las personas transgénero, los usuarios de drogas inyectadas y los inmigrantes en situaciones de irregularidad burocrática. Sin olvidar que el VIH es un problema de salud pública que afecta a la población más desfavorecida del continente africano. Pese a los grandes avances científicos y sociales; hoy en día siguen existiendo barreras para reunir información sobre los comportamientos y las necesidades de los grupos minoritarios estigmatizados. Es nuestra labor progresar en conocimiento y desarrollar estrategias que nos permitan ser parte de la lucha contra el SIDA.

Este estudio lo dedicamos en completo a un nuevo fenómeno que tiene un impacto en la salud global del colectivo de gays, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres (gbHSH) y se ve fuertemente vinculado al VIH: el chemsex.

El chemsex se refiere al uso intencional de drogas recreativas, antes o durante los encuentros sexuales, en el colectivo de hombres gbHSH; con el objetivo de facilitar, mejorar y prolongar las relaciones sexuales. Se diferencia de otras formas de consumo de drogas por diferentes factores: entre ellos el factor tiempo, ya que a mayor exposición a las drogas y al sexo, mayor probabilidad de presentar complicaciones asociadas; la intencionalidad para potenciar las relaciones sexuales; la incorporación de las nuevas tecnologías que potencian el fenómeno; y el uso de drogas específicas asociadas a la práctica del chemsex. El fenómeno del chemsex se ha estudiado en diferentes escenarios a nivel mundial. Sin embargo, existen escasos datos publicados en España. Los datos de un estudio europeo reciente, con la participación de 50 países y más de 100,000 hombres gbHSH, revelaron que el 13.7% de los participantes de

Barcelona refirieron consumo de drogas en contexto sexual. No obstante, en el momento que se plantearon los estudios que componen esta tesis doctoral, la información era escasa sobre este subgrupo de gbHSH en esta ciudad. En el Hospital Clínic de Barcelona, atendemos activamente a casi 6000 adultos con VIH y seguimos una cohorte de personas que viven con VIH que practican chemsex; dentro de un enfoque integral que cuida no sólo de la vinculación a la atención y la adherencia a la terapia antirretroviral, sino también de la detección y el cuidado de otras complicaciones de salud física y mental distintas del VIH. Por ello, uno de los objetivos de la presente tesis doctoral (**artículo 1**) fue identificar y analizar las características basales de una serie de usuarios de chemsex del colectivo gbHSH que viven en la ciudad de Barcelona seguidos en nuestra Unidad de VIH, e identificar factores de riesgo para el VIH, el VHC y las enfermedades de transmisión sexual (ETS); así como establecer perfiles de pacientes en situación de vulnerabilidad. Para ello realizamos un estudio transversal para analizar las características basales de la primera cohorte unicéntrica en España compuesta exclusivamente por usuarios de chemsex, iniciada y seguida en nuestro centro. Para valorar el uso de drogas y prácticas sexuales de riesgo, se les solicitó que completaran una encuesta. Por otra parte, se recogieron variables sociodemográficas y se realizó un cribado de VIH, VHC, sífilis y otras ETS. De los 161 usuarios de chemsex que participaron, el 48% eran de origen latinoamericano y el 13% de los participantes eran trabajadores sexuales. Más del 90% de los participantes tenían el VIH y 13% de estos tenían una carga viral de ARN-VIH detectable. Un tercio presentó una serología positiva para VHC, de los cuales al 25% se les diagnosticó una infección por VHC activa. En el cribado de ETS, el 23% presentó una PCR positiva para *Neisseria gonorrhoeae* y el 10% para *Chlamydia trachomatis*. Más de dos tercios consumían metanfetamina y GHB y el 50% refirió policonsumo (uso de 3 o más drogas). El 20% de los usuarios admitieron utilizar drogas por vía endovenosa.

Realizamos un sub-análisis basado en variables prevalentes de este estudio, que podrían significar condiciones de vulnerabilidad: migración de Latinoamérica (al ser la más prevalente), coinfección por VHC, uso de drogas por vía endovenosa e infección por VIH con carga viral ARN-VIH detectable. Los migrantes procedentes de Latinoamérica eran más jóvenes, tenían un menor porcentaje de estudios universitarios y presentaban una

mayor carga viral detectable de ARN-VIH y sífilis. Los usuarios de chemsex con infección por VHC presentaron mayor prevalencia de coinfección con sífilis y reportaron un mayor consumo de drogas inyectables y prácticas sexuales como el *fisting*. Los usuarios de drogas endovenosas refirieron mayor uso de metanfetamina y mefedrona y declaraban tener menos sexo sobrio. Nuestros resultados sugieren que los hombres gbHSH que practican chemsex en Barcelona presentan una alta prevalencia de ETS asintomáticas, coinfección por VHC y policonsumo (sobretudo asociando uso de metanfetamina y GHB). Con este estudio hemos descrito el perfil de los usuarios de chemsex atendidos en nuestro centro y hemos identificado perfiles de vulnerabilidad para poder abordarlos y seguirlos de forma personalizada y con estrategias de reducción de daños más dirigidas.

El segundo y el tercer artículo se desarrollaron siguiendo la directriz del primer objetivo: identificar y analizar las características basales de una serie de usuarios de chemsex del colectivo gbHSH residentes en la ciudad de Barcelona.

El estudio correspondiente al **artículo 2** se realizó en el contexto de un programa conformado por más de 20 países europeos, denominado “*INTEGRATE: Joint Action on integrating prevention, testing and linkage to care strategies across HIV, viral hepatitis, TB and STIs in Europe*”. El objetivo de este programa, como lo dice su nombre, era establecer pruebas integradas para el diagnóstico precoz y la prevención del VIH, las hepatitis virales, la tuberculosis y las ETS, utilizando como guía condiciones indicadoras de VIH. Este estudio se realizó en 4 países y cada uno diseñó las pruebas integradas en función de sus necesidades o prioridades. En este contexto, lo que aportamos con nuestra colaboración desde Barcelona, fue incluir la práctica del chemsex como un indicador a tener en cuenta para aumentar la realización de pruebas diagnósticas de VIH, VHC y otras ETS. La mayoría de los usuarios de chemsex incluidos en este programa eran seropositivos y se les ofreció realizar pruebas integradas de VHC y otras ETS. En los resultados objetivamos que el 52% de ellos presentaban ≥ 1 ETS cuando se realizaban los tests. Los cuatro estudios piloto, de los diferentes países, aumentaron con éxito las

pruebas integradas en los diferentes centros de atención sanitaria, introduciendo pruebas de detección de VHC y de ETS junto con las pruebas del VIH para los indicadores establecidos y ampliando la estrategia para incluir nuevos indicadores como la práctica del chemsex, dado el aumento de diagnósticos de ETS en estas personas.

El **artículo 3** se diseñó a raíz de diagnosticar durante el seguimiento de nuestra cohorte específica de personas que practican chemsex, varias infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina asociado a la comunidad (SARM-AC). Hasta el día de hoy, no existen datos publicados sobre las infecciones por SARM-AC en relación al fenómeno del chemsex. Este estudio tuvo como objetivo caracterizar las infecciones por SARM-AC en una cohorte de PVIH que practican chemsex, en Barcelona. Evaluamos de forma ambispectiva los casos encontrados desde 2018 hasta 2022 en nuestro centro, considerando variables epidemiológicas, conductuales y clínicas. Además, realizamos un estudio microbiológico completo, incluyendo un estudio de la clonalidad de las cepas. Identificamos un 8% de infecciones por SARM-AC en la cohorte de usuarios de chemsex, con una incidencia acumulada del 5,5%. El 82,6% de los aislamientos pertenecían a la misma clona y se detectó la leucocidina Pantón-Valentine en todos los aislamientos. Estos resultados sugieren que las PVIH que practican chemsex pueden presentar infecciones por SARM-AC posiblemente en relación a los factores de riesgo asociados a estas. Por lo tanto, la sospecha clínica y el diagnóstico microbiológico son necesarios para proporcionar un tratamiento adecuado. Este trabajo ha supuesto la descripción de la primera serie de casos de SARM-AC en PVH que practican chemsex descrita en la literatura.

Otra de las razones para la realización de la presente tesis doctoral fue contribuir con nuestra experiencia en la coinfección del VIH y el VHC y el papel del chemsex en este escenario (**artículo 4**). Cada vez hay más datos sobre la transmisión sexual del VHC en el colectivo de gbHSH que viven con el VIH. Además, existe un aumento de la incidencia de la infección por el VHC en este grupo. El propósito de este artículo fue describir la experiencia de nuestro centro a lo largo de 15 años en la infección por VHC

recientemente adquirida en personas que viven con el VIH, destacando la preocupante incidencia de reinfección, especialmente en gbHSH, y la influencia que puede tener el uso sexualizado de drogas entre otros factores de vulnerabilidad. Diversos estudios han demostrado que los usuarios de chemsex son más propensos a participar en prácticas sexuales de riesgo como mantener sexo con múltiples parejas, hacer *fisting*, compartir juguetes sexuales o realizar *slamming*. Esto es un motivo de preocupación, ya que las conductas sexuales asociadas al chemsex pueden facilitar la propagación del VHC en esta población. Realizamos un estudio observacional que incluyó a todas las personas infectadas por el VIH gbHSH que presentaron al menos un episodio de infección por VHC recientemente adquirida entre junio de 2005 y diciembre de 2019. Se determinó la incidencia de infecciones por VHC recientemente adquiridas por persona año natural (py) en aquellos con ARN-VHC indetectable. Se recolectaron datos sobre las prácticas sexuales de riesgo para la transmisión del VHC, centrándose en los gbHSH. La tasa de incidencia general (IR) de infección por VHC recientemente adquirida en gbMSM fue de 0,10 pacientes/año (IC del 95 %: 0,09 a 0,11), con una disminución del 40 % observada desde 2017 (IR 0,06, IC del 95 %: 0,03 a 0,09 en 2019). Se detectaron sesenta reinfecciones en 50 gbMSM (n=244, 20%). La IR general de reinfección fue de 0,17 por año (IC del 95 %: 0,12-0,23) y la proporción de reinfección entre el total de infección por VHC recientemente adquirida aumentó al 47 % de los casos en 2019, principalmente en personas que practicaban chemsex (76%), que tenían relaciones anales sin protección (94%), que tenían sexo en grupo (80%), practicaban *fisting* (43%), *slamming* (14%) y que habían presentado ETS previas. Este estudio puso de manifiesto la necesidad de diseñar estrategias de salud pública dirigidas a reducir la transmisión del VHC en este colectivo y conseguir el objetivo de la OMS conseguir la de la microeliminación del VHC en grupos vulnerables.

Uno de los retos que se presentan en nuestra práctica clínica como especialistas en VIH, son las interacciones medicamentosas entre el tratamiento antirretroviral (TAR) y otras sustancias. Hoy en día, las personas que viven con el VIH requieren de un tratamiento de por vida y por lo tanto nos enfrentamos a la posibilidad de coadministración de otros medicamentos, con potenciales interacciones medicamentosas que pueden llevar a la

toxicidad o a la disminución de la eficacia terapéutica del TAR o de las otras sustancias co-administradas. Existe una gran cantidad de información para evitar el potencial problema de interacciones entre el TAR y algunos grupos de medicamentos. Sin embargo, se conoce poco sobre las interacciones del TAR con las drogas asociadas al chemsex y las potenciales consecuencias clínicas que estas interacciones puedan tener. Por este motivo, dentro de nuestra cohorte prospectiva de personas que practican chemsex, realizamos un estudio retrospectivo, observacional con el objetivo de valorar las posibles interacciones entre el TAR y las drogas asociadas al chemsex en un grupo de gbHSH usuarios de chemsex que tomaban TAR y se atendieron en nuestro centro (**artículo 5**). Además, con el objetivo secundario de estudiar las asociaciones entre las posibles interacciones encontradas entre las drogas y el TAR; valoramos las visitas médicas no programadas que presentaron estos pacientes. En los resultados de este trabajo encontramos aproximadamente un 25% de potenciales interacciones significativas entre el TAR y las drogas asociadas al chemsex que consumían los participantes. Sin embargo, no encontramos una asociación estadísticamente significativa en cuanto a la incidencia de las visitas médicas no programadas, en relación a estas interacciones. Se observó una tasa elevada de consultas no programadas por parte las personas con VIH que practican chemsex, en su mayoría relacionadas con eventos psiquiátricos e intoxicaciones. Por tanto, pensamos que además de ofrecer un TAR que esté basado en fármacos no potenciados para evitar potenciales interacciones, hay otros factores a tener en cuenta como es el patrón de consumo, la vía de administración, la frecuencia de uso, entre otros; para poder ofrecer un mejor abordaje.

Por último, describimos las características del fenómeno del chemsex en las personas vinculadas a nuestro programa de profilaxis pre-exposición (PrEP). La PrEP se basa en el uso de fármacos antirretrovirales para prevenir la infección por el VIH y ha mostrado eficacia y seguridad en diferentes poblaciones de riesgo. Además, la PrEP promueve un vínculo de los usuarios de chemsex seronegativos al sistema sanitario, lo cual facilita un despistaje rutinario de ETS y acceso a programas de salud mental o adicciones. Sin embargo, la información global sobre la práctica de chemsex en los usuarios de PrEP es limitada, incluyendo en España. Es por ello que realizamos un estudio retrospectivo,

observacional con el objetivo de describir las prácticas de chemsex en usuarios de PrEP que se atienden en nuestro centro, en el momento de su inclusión en el programa de PrEP (**artículo 6**). En los resultados destacaba una elevada proporción de usuarios de chemsex dentro de la muestra poblacional de usuarios de PrEP al ser comparada con otros estudios. Dentro de los usuarios de chemsex se reportó una mayor tasa de policonsumo, uso de drogas endovenosas y prácticas sexuales de riesgo en comparación con otras cohortes. El uso de metanfetamina, mefedrona, GHB/GBL y haber tenido relaciones abiertas, sexo en grupo, doble penetración y *fisting* fueron significativamente más frecuentes en las personas que practicaban chemsex, que en las personas que utilizaban drogas en general. Así mismo, el 40% de los usuarios refería haber tenido experiencias negativas en relación a la práctica de chemsex, tales como pérdida de consciencia, paranoias, robos, sexo no consentido, etc. La mitad de los usuarios refería estar preocupado por la práctica y de ellos el 20% necesitar ayuda para realizar cambios. Estos resultados demuestran la necesidad de un enfoque multidisciplinar e integral que incluya información sobre sustancias y prácticas sexuales y un programa de reducción de riesgos en los profesionales sanitarios que participan en los programas de PrEP.

III. INTRODUCCIÓN

1. Epidemiología de la infección del VIH

1.1 Prevalencia, incidencia y distribución mundial de la infección por VIH-1

ONUSIDA estimó que en 2020 aproximadamente 37.7 millones de personas vivían con VIH/SIDA en todo el mundo, de estos 36 millones eran adultos, 1.7 millones eran niños y un 53% de todas las personas viviendo con VIH eran mujeres o niñas. También se estimó que, en 2020, 1.5 millones de personas se infectaron por el VIH y 680,000 personas murieron por causas relacionadas al VIH/SIDA. La **tabla 1.1** resume los últimos datos del VIH/SIDA a nivel mundial.

Datos mundiales sobre el VIH	2020
Personas que viven con el VIH	37,7 millones [30,2 millones– 45,1 millones]
Nuevas infecciones por el VIH (total)	1,5 millones [1,0 millones– 2,0 millones]
Nuevas infecciones por el VIH (a partir de 15 años de edad)	1,3 millones [910.000– 1,8 millones]
Nuevas infecciones por el VIH (hasta 14 años de edad)	150.000 [100.000– 240.000]
Muertes relacionadas con el sida	680.000 [480.000– 1.0 millón]
Personas con acceso a terapia antirretroviral	27,5 millones [26,5 millones– 27,7 millones] / 28,2 millones

TABLA 1.1 DATOS MUNDIALES SOBRE EL VIH DE 2020. MONITOREO GLOBAL DEL SIDA 2021. DATOS EXTRAÍDOS DE ONUSIDA 2021.

Así mismo, desde el inicio de la pandemia del VIH, se estima que más de 79.3 millones de personas han contraído el virus y 36.3 millones han fallecido a causa de complicaciones asociadas a la infección.

La incidencia global de VIH ha disminuido lentamente pese a los grandes avances en las estrategias de prevención en la transmisión del VIH. Las nuevas infecciones se han reducido en un 52% desde el pico máximo en 1997; y desde 2010 las nuevas infecciones han disminuido en un 31%, de 2.1 millones a 1.5 millones.

En 2020, de todas las personas que vivían con el VIH (PVIH), el 84% conocían su estado serológico; de estas, el 73% tenían acceso a tratamiento antirretroviral y el 66% estaban virológicamente suprimidos.

En 2020 se estimó que las poblaciones vulnerables y sus parejas, reunían el 65% de todos los casos de VIH a nivel global. Las poblaciones vulnerables son los colectivos de trabajadores/as sexuales, los hombres gays, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres (gbHSH), los usuarios de drogas inyectables (UDI) y las personas transgénero. Se estimó que el riesgo de contraer el VIH es 35 veces mayor en los UDI, 34 veces mayor en las mujeres transgénero, 26 veces más en trabajadores/as sexuales y 25 veces más en gbHSH (1)

1.2 Prevalencia, incidencia y distribución del VIH en Europa

En 2020 la pandemia del COVID-19 afectó los sistemas de vigilancia epidemiológica para el VIH, incluyendo el de Europa. Pese a esto, se notificaron 104,765 nuevas infecciones por VIH en 46 de los 53 países europeos, incluyendo 14,971 diagnósticos en los países que conforman la Unión Europea (UE). Estas cifras corresponden a una tasa de 11.8 nuevos diagnósticos por 100,000 habitantes. La **figura 1.1** ilustra los nuevos diagnósticos de VIH en Europa en las últimas décadas.

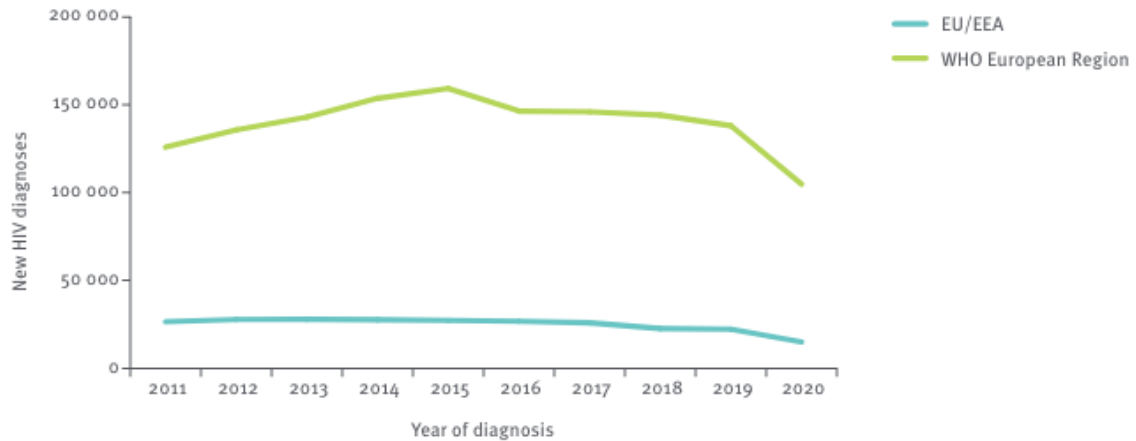


FIGURA 1.1 NUEVOS DIAGNÓSTICOS DE VIH REPORTADOS EN EUROPA, 2011-2020. EXTRAÍDO DE ECDC 2021.

Las tasas de contagio más altas se encuentran en Europa del Este (32.6 por 100,000 habitantes), en segundo lugar, en Europa Occidental y países de la UE (3.7 y 3.3 por 100,000 habitantes respectivamente) y son menores en Europa Central (2.3 por 100,000 habitantes). La vía de transmisión más frecuente en Europa Occidental y países de la Unión Europea, es sexual entre gbHSH. Mientras tanto, en Europa del Este las vías de transmisión más frecuentes son por vía parenteral y vía sexual-heterosexual. En la UE el 53% de los contagios en los que se conoce la vía de transmisión, corresponden a gbHSH. En ocho países europeos, incluyendo España, los contagios en este colectivo suponen más del 60%. La **figura 1.2** ilustra los nuevos diagnósticos de VIH por vía de transmisión y país en Europa.

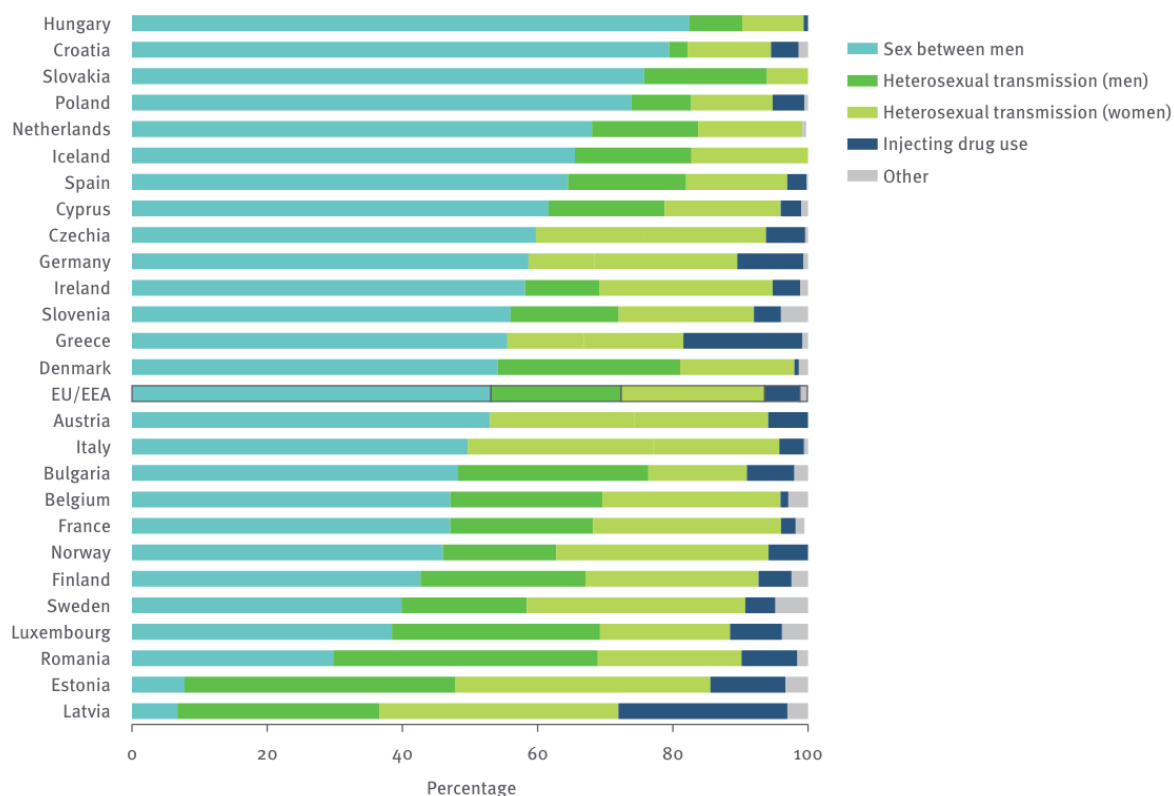


FIGURA 1.2. PORCENTAJE DE NUEVOS DIAGNÓSTICOS DE VIH CON VÍA DE TRANSMISIÓN CONOCIDA, POR VÍA DE TRANSMISIÓN Y PAÍS EN EUROPA, 2011-2020. EXTRAÍDO DE ECDC 2021.

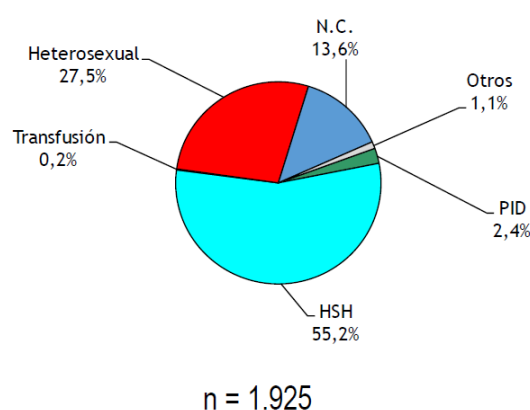
El diagnóstico de enfermedad avanzada ($CD4 < 350/mm^3$) continúa siendo un problema en la mayoría de regiones de Europa. Este reto presenta una variación por edad y vía de transmisión; siendo más frecuente en personas mayores de 50 años (64%) y personas contagiadas por vía heterosexual (56%). Un total de 7721 personas se diagnosticaron de SIDA en 2020 en 43 países de Europa (1.2 por 100,000 habitantes) (2).

1.3 Prevalencia y distribución del VIH en España

Según el sistema de información sobre nuevos diagnósticos del VIH (SINIVIH) de España, en 2020 se reportó un descenso del 41% en nuevos diagnósticos de VIH en comparación con 2019. Esto se atribuye a la afectación de la pandemia del COVID-19. Conocemos que en 2020 se notificaron 1,950 nuevos diagnósticos de infección por VIH. El 84% eran

hombres y la mediana de edad fue de 36 años. La transmisión más frecuente fue entre gbHSH (55.2%), en segundo lugar, entre personas heterosexuales (27.5%) y en tercer lugar en UDI (2.4%). Esto traduce un 82.7% de nuevos diagnósticos por transmisión sexual, siendo superior en el colectivo HSH. La **figura 1.3** ilustra los nuevos diagnósticos por VIH por vía de transmisión.

También cabe destacar que el 45.9% de los nuevos diagnósticos fueron tardíos (CD4 inferiores a 350 células/ μ l). El 33.9% de los nuevos diagnósticos se realizaron en personas inmigrantes, el origen más frecuente fue de Latinoamérica (3)



PID: Personas que se inyectan drogas; HSH: Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres; N.C.: No consta información

FIGURA 1.3. NUEVOS DIAGNÓSTICOS DE VIH. MODO DE TRANSMISIÓN, AÑO 2020. DATOS NO CORREGIDOS POR RETRASO DE NOTIFICACIÓN. EXTRAÍDO DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE VIH/SIDA EN ESPAÑA 2020.

1.4 Conductas de riesgo para la transmisión del VIH-1

Se conoce que la transmisión efectiva del VIH es a través de la sangre y de productos plasmáticos contaminados por el virus; específicamente semen, secreciones vaginales/cervicales y leche materna. El riesgo de transmisión es mayor por transfusión de sangre/derivados, seguido de exposición vertical, sexual y otros mecanismos de transmisión parenteral (4). La **tabla 1.2** describe el riesgo de transmisión del VIH por exposición.

Tipo de exposición	Riesgo por 10,000 exposiciones a una fuente infectada
PARENTERAL	
Transfusión de sangre y derivados	9250
Compartir jeringas para uso de drogas endovenosas	63
Percutáneo	23
SEXUAL	
Sexo anal-receptivo	138
Sexo anal insertivo	11
Sexo vaginal receptivo	8
Sexo vaginal insertivo	4
Sexo oral receptivo	Bajo
Sexo oral insertivo	Bajo

TABLA 1.2 ESTIMACIÓN POR-ACTO DE LA PROBABILIDAD DE ADQUISICIÓN DEL VIH ANTE UN CONTACTO CON UNA FUENTE INFECTADA POR EL VIH. ADAPTADO DE CDC.

La vía sexual es uno de los principales mecanismos de transmisión del VIH a nivel mundial, siendo el más frecuente en España (3). En riesgo depende del tipo de exposición sexual siendo muy bajo en el sexo oral y teniendo una estimación de 138 infecciones por 10,000 exposiciones en caso de sexo anal receptivo. Existen factores que pueden aumentar el riesgo de transmisión del VIH como carga viral elevada en la persona fuente (sobre todo en primoinfección y enfermedad avanzada), enfermedades de transmisión sexual tanto en las personas fuente como la persona expuesta (especialmente si existen úlceras) y alteración de la integridad de la mucosa (4).

Uno de los colectivos más afectados desde el descubrimiento del virus, es el colectivo de gbHSH, siendo el principal grupo de riesgo estudiado hasta la fecha (5). En algunas

regiones, a pesar de la mejoría en el acceso y cobertura antirretroviral y las nuevas estrategias de prevención, se ha reportado un aumento en la incidencia de nuevos casos de VIH en gbHSH (6). La alta probabilidad de transmisión del VIH por sexo anal receptivo, la versatilidad de conductas sexuales y otros determinantes sociales y estructurales juegan un papel trascendental en la transmisión del VIH en esta población (7). En las últimas décadas, nuevas tendencias que pueden relacionarse a la transmisión del VIH en el colectivo gbHSH han aparecido en escena, una de ellas: el chemsex.

2. El fenómeno del chemsex

2.1 Definición de chemsex

La palabra chemsex, de origen anglosajón, proviene de la conjugación del término “*chemical sex*” que indica la toma voluntaria de drogas psicoactivas y no psicoactivas en contexto sexual (1). Esta palabra fue instaurada en la década de los años 90 por el colectivo gbHSH en Londres; donde nace el concepto del fenómeno del chemsex. El uso de este término se popularizó posteriormente dentro de la comunidad gay y hasta 2013-2014 fue conocido por el sector salud (2).

Hoy en día, el chemsex se define como el uso intencional de drogas recreativas antes o durante los encuentros sexuales entre gbHSH con el objetivo de facilitar, iniciar, mejorar y prolongar las relaciones sexuales. El chemsex tiene la distinción de la intencionalidad del consumo de drogas, el factor tiempo y la participación de las nuevas tecnologías que potencian el fenómeno y el uso de drogas específicas como mefedrona, metanfetamina y γ -hidroxibutirato/ γ -butyrolactona (GHB/GBL), aunque otras sustancias se ven involucradas como la ketamina y cocaína (2). Debemos recalcar que el concepto de chemsex es dinámico y está sujeto a variaciones entre países y entre subculturas dentro de los países, así como está sujeto a los cambios a lo largo del tiempo (3). El chemsex se puede practicar en espacios tales como fiestas privadas de sexo (ya sean sesiones con una o varias personas), sitios de *cruising* (en lugares públicos) y/o locales comerciales donde se practica sexo (saunas, sex-clubs, entre otros).

La práctica de chemsex ha sido objeto de estudio desde un punto de vista sociodemográfico, toxicológico, clínico y psicológico. Diferentes temas relacionados con la salud de las personas gbHSH que practican chemsex, han motivado el conocimiento de este fenómeno (4). Algunos estudios se han centrado en la asociación del chemsex con el comportamiento sexual de alto riesgo. Por ejemplo el estudio ASTRA, realizado en el Reino Unido, describe la asociación del policonsumo de drogas por gbHSH que viven con VIH, con sexo sin preservativo, sexo en grupo y múltiples parejas sexuales (5). Hay estudios que asocian el consumo de drogas y el sexo anal sin preservativo con

múltiples parejas en gbHSH, tanto en personas infectadas como no infectadas por el VIH (6). Una publicación enfocada en gbMSM no infectados por el VIH que practican chemsex, ha descrito un aumento en comportamientos relacionados con el riesgo de adquisición del VIH, como el uso de profilaxis postexposición (PEP) y el contagio de enfermedades de transmisión sexual (ETS) (7).

Además, el chemsex se ha asociado a problemas de salud mental, sobredosis, suicidios y adicciones. Esta práctica también puede tener un impacto negativo en el rendimiento profesional o académico, en la vida social y emocional de las personas afectadas, así como problemas legales y económicos (8).

2.2 Situación global del chemsex

El uso de drogas recreativas en gbHSH, es un problema de salud pública conocido en distintos países europeos y Estados Unidos de América (EUA). Algunos estudios han demostrado mayor prevalencia de consumo de drogas en gbHSH que en el colectivo heterosexual (9,10). Hace dos décadas se alertó y describió un cambio en las tendencias y patrones del uso de drogas en el colectivo gbHSH y se vinculó a prácticas sexuales de riesgo y mayor frecuencia de uso de drogas inyectadas (11,12). Posteriormente se publicaron resultados de estudios realizados *online* y en locales para gbHSH en Europa, Australia y EUA, que asociaron el consumo de algunas drogas estimulantes (como la metanfetamina y la mefedrona) con conductas sexuales de riesgo (13,14)

La prevalencia del chemsex varía mucho dependiendo del país en el que se haya valorado y de la población que se haya seleccionado para dicha valoración. La información que existe hasta el día de hoy tiene muchas limitaciones, ya que la mayoría de las poblaciones valoradas en los estudios se han obtenido en ciudades o en clínicas de salud sexual (15–18).

El European MSM Internet Survey (EMIS) reclutó en 2010 a 55,446 gbHSH de 44 ciudades europeas diferentes, para contestar una encuesta *online* anónima y valorar el uso de drogas recreativas en el colectivo gay. En ese entonces, este estudio no recogía datos de

En 2017 se realizó el EMIS (EMIS 2017) con el objetivo de repetir la encuesta *online* realizada en 2010, para actualizar la información y planificar las intervenciones en promoción de la salud. Esta vez el estudio se centró en gbHSH que vivían en 50 países (incluyendo países europeos, Canadá y Filipinas), con un total de 127,798 participantes. Globalmente, un 10% de los participantes admitieron haber practicado chemsex en los últimos 12 meses. La **figura 2.1** muestra la distribución de esta práctica por toda Europa. Los países con una mayor frecuencia en la práctica de chemsex fueron Holanda y Bélgica (9-15% de los participantes), seguidos de Irlanda, Reino Unido, Francia y España (6-8%). Es importante aclarar que el fenómeno se concentra en las grandes ciudades por lo que la prevalencia por países puede subestimarse en estos datos.



Dos tercios de los participantes en el EMIS-2017 que admitieron practicar chemsex, refirieron haber tenido sexo con múltiples parejas en algún momento. La **figura 2.2** muestra la frecuencia de la práctica de chemsex de los usuarios entrevistados en el EMIS-2017 y la frecuencia de la práctica de chemsex practicado con varias parejas. A las personas que afirmaron practicar chemsex con varias parejas, se les preguntó sobre el tiempo que llevaban practicando chemsex; aproximadamente la mitad refirió menos de 4 años y un 15% admitió practicar chemsex durante más de 10 años (19).

El EMIS-2017 también informó sobre el uso de drogas endovenosas (*slamming*), destacando una frecuencia total de consumo del 1.2% de los participantes durante el último año. Llamaba la atención el predominio de drogas relacionadas al chemsex en esta práctica: el 52% de los usuarios refirieron utilizar metanfetamina, el 31% mefedrona y el 25% drogas sintéticas similares a la mefedrona.

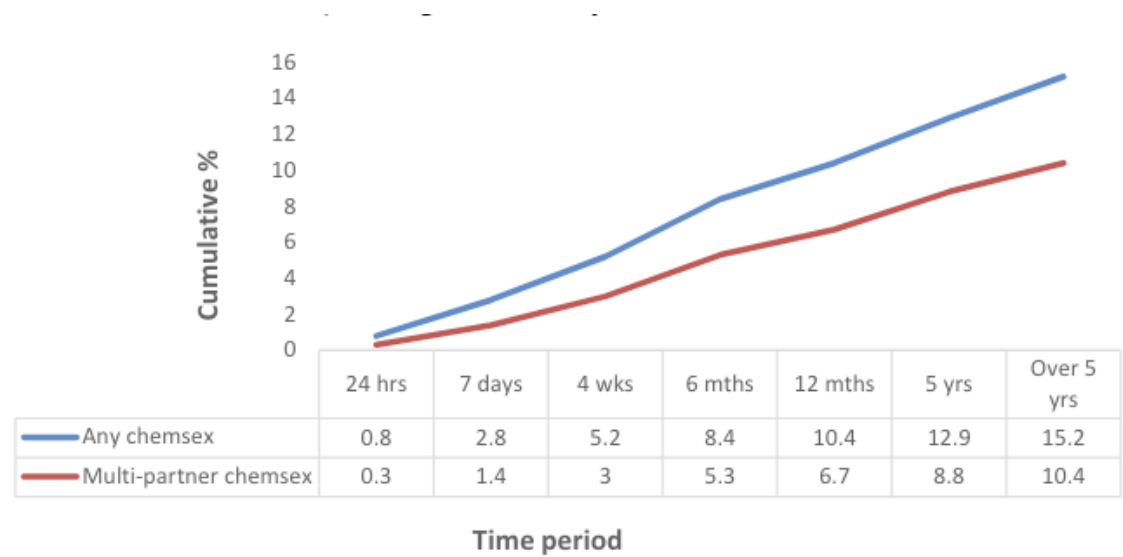


FIGURA 2.2. FRECUENCIA DE CHEMSEX Y LA FRECUENCIA DE CHEMSEX EN CONTEXTO DE VARIAS PAREJAS (CHEMSEX N=126,258, CHEMSEX Y MÚLTIPLES PAREJAS N=126,246). EXTRAÍDO DE EMIS 2017.

2.3 Situación del chemsex en España

La primera información sobre el chemsex en España es del estudio EMIS-2010, publicado hasta 2016. En este estudio se reportaron datos de los participantes de España y se encontró una asociación entre ciertas prácticas sexuales de riesgo y el consumo de metanfetamina, mefedrona, GHB y ketamina (14). En base a esta encuesta, autores españoles describieron el patrón de uso de drogas de los participantes residentes en España. Los modelos de regresión logística de este trabajo mostraron un riesgo de 1,5 de sexo anal sin protección en los consumidores de drogas en relación con los no consumidores (20).

A partir de entonces, hay que destacar la labor realizada por distintas organizaciones no gubernamentales (ONG) en la investigación y difusión de este fenómeno. En 2016 se publicó información específica de España a través de un estudio liderado por ONG (Apoyo Positivo e Imagina MÁS), “Aproximación al chemsex en España”. Se trata de una encuesta *online* contestada por 486 gbHSH que habían practicado chemsex en el último año. El 47% de los participantes eran residentes de Madrid y el 42% de Barcelona (**figura 2.3**). En su mayoría reportaron una edad entre 25-35 años (21).

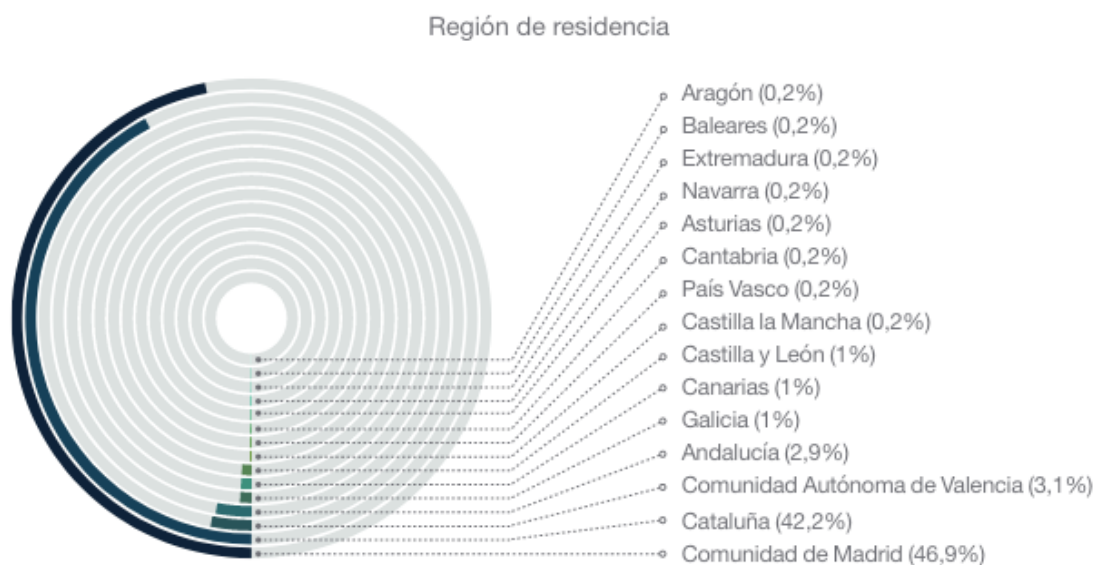


FIGURA 2.3. REGIÓN DE RESIDENCIA DE GBMSM QUE PRACTICAN CHEMSEX, 2016 (N=486).
EXTRAÍDO DE APROXIMACIÓN AL CHEMSEX EN ESPAÑA 2016.

En este mismo estudio se reportaron las drogas más consumidas por los usuarios de chemsex, ilustradas en la **figura 2.4**. Además, se reportó mayor consumo de mefedrona en Madrid (73%) y de metanfetamina en Barcelona (51%). Esto demuestra la variabilidad geográfica de este fenómeno dentro de un mismo país.

Figura 1. Frecuencia de uso de diferentes tipos de drogas

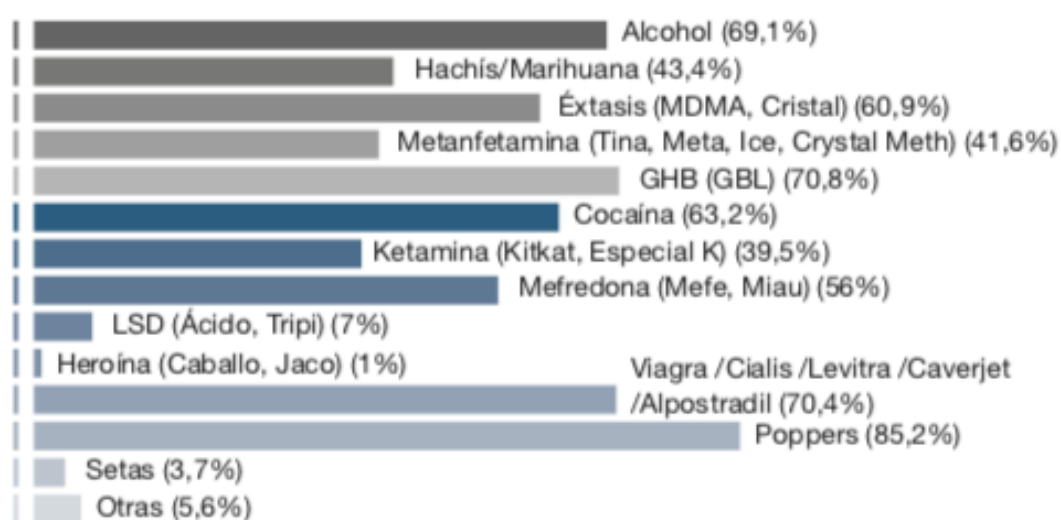


FIGURA 2.4. FRECUENCIA DE USO DE DIFERENTES TIPOS DE DROGAS DE GBMSM QUE PRACTICAN CHEMSEX, 2016 (N=486). EXTRAÍDO DE APROXIMACIÓN AL CHEMSEX EN ESPAÑA 2016.

En 2017 se publicó un estudio cualitativo en colaboración de la ONG Stop Sida y el Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les ITS i Sida de Catalunya (CEEISCAT) sobre el fenómeno en Barcelona, contextualizando el fenómeno en nuestro entorno por primera vez (22).

Los datos del estudio EMIS-2017, mencionado en el apartado anterior, mostraron a España como uno de los países con mayor prevalencia de chemsex. En esta encuesta participaron 10,652 residentes en España, siendo las comunidades autónomas con mayor representación: Madrid (27,4%) y Cataluña (23,5%). Los participantes del estudio fueron en su mayoría adultos jóvenes (mediana de edad 35,2 años), nacidos en España (78,5%), con alto nivel educativo y mayoritariamente con empleo (65%). Al analizar el consumo de drogas, el 14.1% de los participantes españoles refirió haber practicado

chemsex en los últimos 12 meses y el 7.6% en el último mes. De los hombres que declararon haber consumido drogas con fines sexuales, el 50.7% las consumió con más de un hombre (trío o sexo en grupo) en el último año. Por otra parte, los lugares mas frecuentemente reportados para estos encuentros sexuales fueron casas privadas en un 68.4% y lugares comerciales de sexo (saunas, cuarto oscuro de locales de ocio, clubs de sexo) en un 24.5%. La **figura 2.5** ilustra la distribución de los participantes según los años que llevan consumiendo drogas estimulantes y teniendo sexo con múltiples parejas sexuales. De los participantes que admitieron practicar chemsex y sexo en grupo, el 54,1% indicó que realizaba esta práctica desde hace tres años y el 24% desde hace menos de un año. Dentro de los participantes que admitieron practicar chemsex el último mes, la práctica fue más prevalente en algunos subgrupos de hombres gbHSH como: trabajadores sexuales, hombres que viven con VIH, nacidos fuera de España y habitantes de ciudades de más de 500000 habitantes (19).

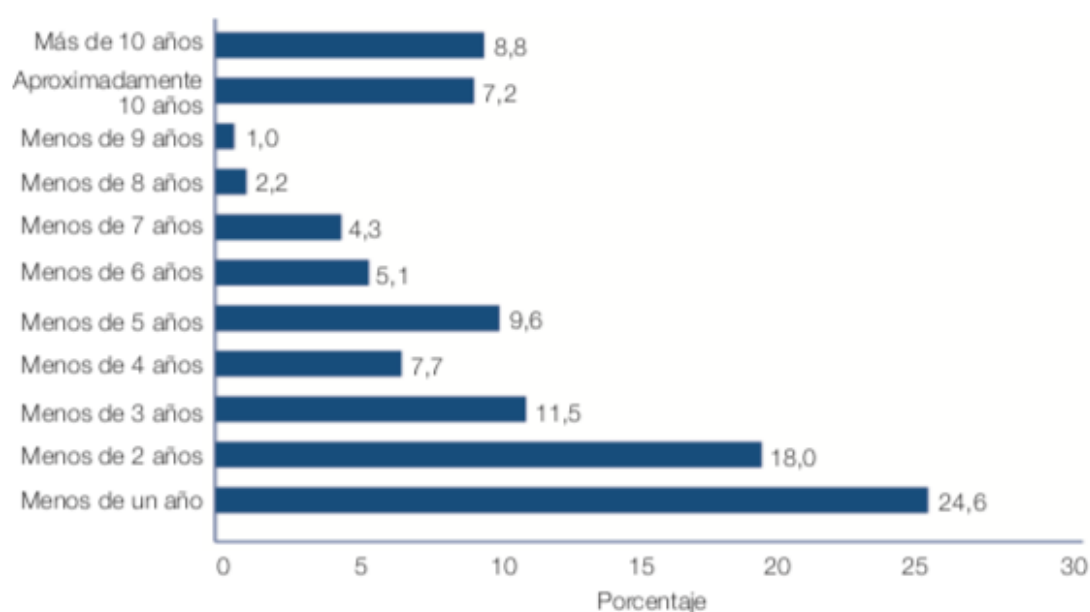


FIGURA 2.5. DISTRIBUCIÓN DE PARTICIPANTES SEGÚN EL NÚMERO DE AÑOS QUE LLEVAN CONSUMIENDO DROGAS ESTIMULANTES Y TENIENDO PAREJAS CON MÚLTIPLES PAREJAS SEXUALES. EXTRAÍDO DE ESTUDIO EMIS 2017.

En 2021, se publicó el estudio Homosalud, realizado por la ONG Stop Sida y financiado por el Plan Nacional de Drogas. Este estudio presentó los resultados de una encuesta *online* implementada en enero y febrero de 2021 en España y promocionada a través de portales de contacto gay y distintas *apps*. Participaron 2843 gbHSH de los cuales, el 9,4% declaró practicar chemsex (**figura 2.6**). El 69% de las personas que practicaron chemsex en los últimos 12 meses lo hicieron con una frecuencia mensual. El 52% declararon haber practicado chemsex por un periodo entre 3 y 10 años. Las principales motivaciones para realizar esta práctica, fueron el aumento de la libido (88%) y la desinhibición sexual (86%) (23).

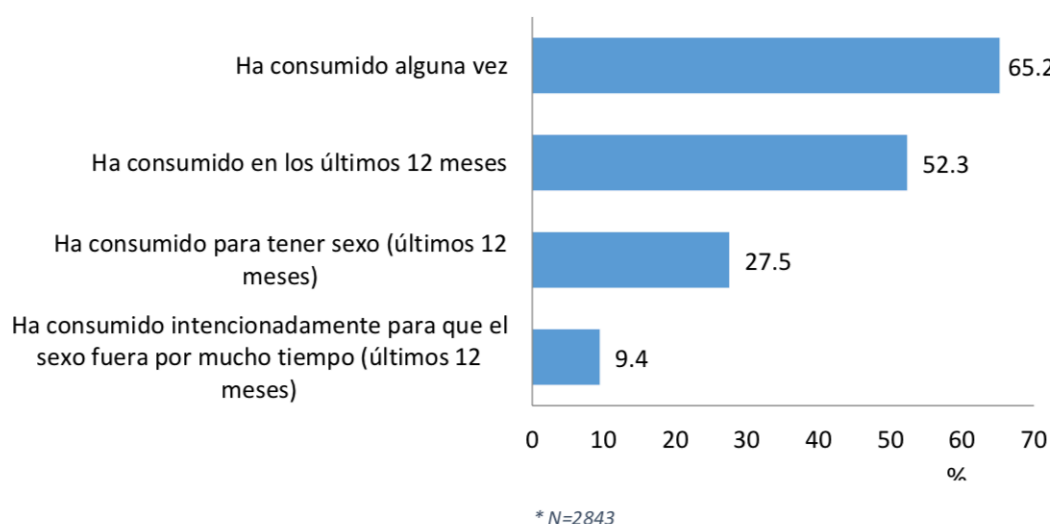
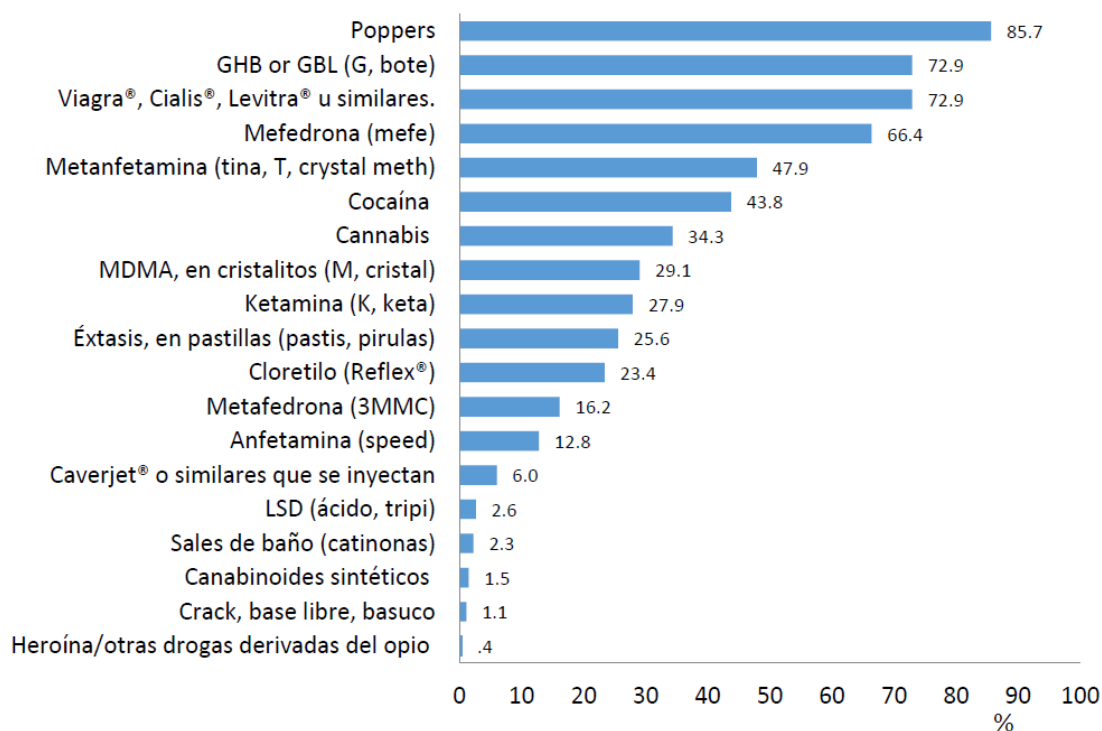


FIGURA 2.6. PREVALENCIA DEL CONSUMO DE DROGAS RECREATIVAS NO LEGALES. EXTRAÍDO DEL ESTUDIO HOMOSALUD.

El consumo de drogas reportado por los participantes del estudio Homosalud es representado en la **figura 2.7**. Las drogas consumidas con más frecuencia fueron los *poppers* (85,7%), el GHB (72,9%), los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (72,9%), la mefedrona (66,4%), la metanfetamina (47,9%) y la cocaína (43,8%). La mayoría de los participantes reportaron encuentros con múltiples parejas (72,1%) y en lugares privados. En cuanto al tiempo de las sesiones de chemsex, el 64,3% de los participantes reportaron un promedio entre 6-24 horas.



**entre los participantes que declaran Chemsex en los últimos 12 meses (n=267); múltiple respuesta*

FIGURA 2.7. TIPO DE DROGAS CONSUMIDAS PARA CHEMSEX EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES. EXTRAÍDO DEL ESTUDIO HOMOSALUD.

Otros estudios con datos de interés se han publicado en relación al fenómeno del chemsex en España, predominantemente en Madrid. El estudio U-SEX, multicéntrico, realizado en 22 hospitales que atienden a PVIH, incluyó a 742 participantes de los cuales 216 referían practicar chemsex. El grupo usuario de chemsex reportó mayor frecuencia de sexo anal sin preservativo, mayor frecuencia de ETS y menor adherencia al TAR (24).

2.4 Sustancias consumidas en contexto de chemsex

En diferentes entornos, se ha identificado que el colectivo de hombres gbHSH tienen más dependencia al alcohol y más probabilidad de consumir sustancias ilícitas que los hombres heterosexuales (3,7). Estos datos no se pueden extrapolar a toda la población, pero nos permiten reconocer patrones de consumo en algunos colectivos. Por ejemplo, el uso sexualizado de drogas es un patrón de consumo que se observa con elevada prevalencia en algunos subgrupos de gbHSH (5). La práctica de chemsex sería un patrón de consumo sexualizado de drogas, distinguiéndose por la intencionalidad del uso de sustancias para tener relaciones sexuales (25) .

Diversas sustancias se han asociado al chemsex, siendo las más frecuentemente relacionadas: la metanfetamina, el GHB/GBL y la mefedrona (26). Aunque en algunos entornos, la cocaína, el éxtasis y la ketamina también son muy prevalentes (27,28). Otras sustancias se pueden ver asociadas, con mayor o menor frecuencia) como: los nitritos de alquilo (*poppers*), los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa y catinonas distintas a la mefedrona (1). El aumento del uso de drogas psicoactivas como la metanfetamina y la mefedrona o las catinonas sintética ha jugado un papel cardinal y ha tenido una repercusión importante en el colectivo de gbHSH durante la última década; y su uso sexualizado de estas es una de las señas de identidad del chemsex. Estas drogas tienen efectos estimulantes y euforizantes y su uso está previsto para exacerbar la libido y potenciar las sensaciones sexuales, por lo que son, junto con el GHB, las drogas elegidas por algunos hombres para el chemsex. A continuación, describimos las sustancias más comúnmente vinculadas al chemsex, que también se resumen en la **tabla 2.1**.

Nombre de la droga y otros nombres	Presentación	Ruta de administración	Efectos deseados	Riesgos	Vida media	Metabolismo
Metanfetamina Tina, "T", cristal meth	Cristales y polvo (más frecuente) o pastillas	Fumada, inyectada, rectal, esnifada, oral.	Desinhibición, euforia, mejoría del estado de ánimo, aumento de libido	Síntomas psicóticos. Adicción. Síndrome de abstinencia.	Hasta 12 hrs.	CYP2D6 principalmente
GHB/GLB "G", chorris, gina, éxtasis líquido	Líquido transparente	Oral (suelen tomarse pequeñas dosis de forma directa o disuelto en agua)	Sedación, euforia, desinhibición, estimulación sexual.	Depresor del SNC. Dependencia y abstinencia, si consumo persistente.	Entre 20 y 60 mins.	Deshidrogenasas
Mefedrona Mefe, miau-miau	Polvo o cristales (blancos o amarillentos), menos frecuente en comprimidos	Esnifada, inyectada, rectal, oral.	Estimulación, euforia, aumento del estado de alerta, empatía y sociabilidad.	Ansiedad, agitación irritabilidad. Síntomas psicóticos.	Entre 30 y 90 mins (depende de la vía de administración)	CYP2D6 principalmente y NADPH minoritariamente
Ketamina Keta, special K	Polvo, cristales o líquido	Esnifada, oral, intramuscular	Relajación, mejoría de la percepción. Disminución de la sensación del dolor.	Disminución y alteración del nivel de consciencia, disociación. Tolerancia y dependencia. Cistopatía.	2-3 hrs.	CYP3A4 principalmente
Cocaína Coca, farlopa	Polvo blanco	Esnifada (más frecuente) También fumada (base) e inyectada	Euforia, activación, ausencia de fatiga y sueño, desinhibición, excitación sexual.	Hipertensión, taquicardia (al momento de consumir). Irritabilidad, ansiedad, tristeza (después de consumir). Eventos cardiovasculares.	0.5-2 hrs.	Colinesterasas
Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa Sildenafil, tadalafilo, verdenafilo	Comprimidos	Oral	Erección prolongada.	Dolor de cabeza, diarreas, alteraciones visuales, pérdida de audición.	4-5 hrs. (sildenafil y vardenafilo) 20 hrs. (tadalafilo)	CYP3A4
Nitritos de alquilo Poppers	Líquido volátil	Inhalados	Euforia, sensación placentera. Relajación muscular (sexo anal)	Cefalea y mareo por vasodilatación. Maculopatía. Metahemoglobinemia.	1-2 minutos	Metabolismo hepático
MDMA Eme, pastis, md, cristal	Pastillas o cristal (en polvo)	Oral	Cercanía y empatía, sensación de bienestar y felicidad, desinhibición, euforia, calma o amigabilidad	Ansiedad, tensión mandibular, hipertermia, síndrome serotoninérgico, rabdomiolisis, fallo hepático agudo	4-6 hrs.	CYP2D6

TABLA 2.1. DESCRIPCIÓN DROGAS MÁS FRECUENTEMENTE ASOCIADAS AL CHEMSEX.

Metanfetamina

Descripción:

La metanfetamina es una sustancia psicoestimulante que pertenece al grupo de anfetaminas, familia de las fenetilaminas (29). Es una molécula catiónica lipofílica que estimula la liberación y bloquea parcialmente la receptación de catecolaminas, las cuales actúan sobre las principales vías dopaminérgicas, noradrenérgicas y serotoninérgicas del cerebro (30).

Metabolismo:

Se metaboliza en el hígado principalmente por el CYP2D6. Su excreción es renal y hasta el 70% se excreta en la orina en un periodo de 24 horas (29). Tiene una vida media de 12 horas aproximadamente (31).

Vías de administración:

Las vías de administración son diversas, se puede fumar, esnifar, tomar vía oral, inyectar y administrarse por vía rectal. El tiempo de inicio de los efectos, depende de la forma de administración (29).

Efectos deseados:

Se consume en un contexto sexual ya que induce un estado de desinhibición y euforia, mejora del estado de ánimo, aumenta la confianza y la libido.

Riesgos:

Las dosis altas de metanfetaminas pueden inducir estados psicóticos. Además, el consumo frecuente de metanfetamina agota las reservas de catecolaminas pre-sinápticas, disminuye la regulación de los receptores y puede provocar neurotoxicidad. Esto lleva a síntomas de abstinencia tras la interrupción de un consumo regular con síntomas como irritabilidad, ansiedad, alteraciones del sueño e intensos deseos de consumo (29). El consumo persistente genera cambios psicológicos como déficit de atención, memoria, ejecución y función (32).

Gamma-hidroxibutirato y gamma-butyrolactona (GHB/GBL)

Descripción:

El GHB y sus precursores, GBL y el 1,4-butanediol (1,4-BD) son depresores del SNC (33). Se presenta como un líquido sin olor, incoloro y sin sabor.

Metabolismo:

Se absorbe rápidamente por vía oral y tiene una vida media corta de 20 a 60 minutos. Su concentración plasmática máxima es aproximadamente 40 minutos después de la ingesta y se elimina casi por completo a las 4-8 horas (34). El metabolismo del GHB y sus precursores está mediado principalmente por deshidrogenasas (31).

Vías de administración:

La vía de administración es oral.

Efectos deseados:

Algunos de los efectos deseados al consumir la droga son: euforia, relajación/sedación, desinhibición y excitación.

Riesgos:

El GHB tiene un índice terapéutico estrecho y los síntomas de intoxicación, son sobretodo dosis-dependientes y similares a los del alcohol (33). Las dosis superiores a los 3 ml pueden causar la muerte en contexto de depresión del SNC (31). El uso persistente de GHB puede generar dependencia y su retirada síndrome de abstinencia que puede ser grave.

Mefedrona

Descripción:

La 4-metilmetcatinona, mejor conocida como mefedrona es una sustancia semi-sintética que pertenece a los derivados de la catinona (un derivado de la planta africana

“Khat”, *Catha edulis*). La mefedrona es una droga psicoactiva que comparte características con las anfetaminas, la cocaína y el MDMA (35).

Metabolismo:

La duración del efecto suele ser corta, por lo que los usuarios suelen tomar múltiples dosis, pudiendo generar mecanismos de tolerancia. Se metaboliza por diferentes vías, principalmente por el CYP2D6 y minoritariamente por enzimas dependientes de NADPH (31).

Vías de administración:

La forma más frecuente de consumo es esnifada. También puede utilizarse por vía oral (en cápsulas o comprimidos), rectal (disuelta en un enema o en cápsulas) y endovenosa.

Efectos deseados:

Es una droga estimulante y euforizante que aumenta el estado de alerta, la empatía, sociabilidad. Además, produce una intensificación de las experiencias sensoriales y una excitación sexual moderada. Con dosis más altas puede generar distorsiones en la percepción (35).

Riesgos:

Principalmente tiene efectos a nivel del sistema gastrointestinal, cardiovascular y SNC (a nivel neurológico y psiquiátrico). Es frecuente encontrar ansiedad, agitación, confusión, disforia, irritabilidad, e incluso crisis comiciales y distonías. Se han reportado casos de síndrome serotoninérgico. Los efectos psicopatológicos son más frecuentes cuando se toman dosis altas en tiempos prolongados (35).

Ketamina

Descripción:

La ketamina es un derivado del clorhidrato de fenciclidina, empleada en el ámbito médico y veterinario como anestésico disociativo en la década de los sesenta. Actúa como antagonista de los receptores glutamatérgicos. Desde los 90s, comenzó a

popularizarse y a utilizarse con fines recreativos. La tendencia de su uso parece haber aumentado en todo el mundo en los últimos años (31,36).

Metabolismo:

La principal enzima responsable de la N-desmetilación de la ketamina es el CYP3A4. Por su parte, el CYP2B6 y el CYP2C9 participan con un papel menor en su metabolismo. El gen que codifica el CYP2B6 es muy polimórfico y aunque desempeña un papel menor en el metabolismo de la ketamina, los metabolizadores lentos pueden experimentar aumento en los niveles de esta sustancia (31).

Vías de administración:

Se suele esnifar, ingerir de forma líquida o inyectar.

Efectos deseados:

Sensación de relajación, desinhibición, mejora de la percepción corporal, empatía y disminución de la sensación del dolor.

Riesgos:

Produce efectos analgésicos a dosis bajas y efectos amnésicos a dosis altas. Puede generar desorientación y confusión, así como alteración del equilibrio y reflejos motores. Tiene un elevado potencial de interacciones con ritonavir y cobicistat y con sustancias que deprimen el SNC (como el alcohol, los opiáceos y el GHB) (36). Un estudio reciente demostró mediante imágenes de resonancia magnética que la inhalación de ketamina puede dar lugar a anomalías del sistema biliar. Estas anomalías del sistema biliar podrían ser reversibles tras la abstinencia de la ketamina (37).

Cocaína

Descripción:

Se trata de un alcaloide natural que se extrae de las hojas de la planta de coca, *Erythroxylon coca*. Su principal efecto es la estimulación del sistema nervioso central. Actúa sobre los transportadores presinápticos de la receptación de monoaminas (38).

Metabolismo:

Se metaboliza principalmente por colinesterasas plasmáticas y hepáticas. Solo aproximadamente el 10% se metaboliza por el CYP3A4, con la formación de un metabolito llamado norcocaína; el cual se ha asociado a toxicidad hepática tanto en animales como en humanos (31).

Vías de administración:

Existe en dos presentaciones: forma ácida y en forma básica. La forma ácida o clorhidrato de cocaína, es un polvo blanquecino soluble en agua que se esnifa o solubiliza en agua para inyectarse. La forma básica (crack) se suele consumir de forma inhalada (38).

Efectos deseados:

Induce euforia, aumento del nivel de energía y de confianza en sí mismo, excitación sexual, ausencia de fatiga, de sueño y de hambre (38).

Riesgos:

A veces puede producir ansiedad, ideas paranoides, alucinaciones y comportamientos maniformes. Genera hiperactivación adrenérgica. Su consumo provoca riesgo de vasoespasmos e isquemia (ictus e infarto agudo del miocardio).

Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa

Descripción:

Esta familia de fármacos utilizados para la disfunción eréctil, entre otras funciones, inhiben la fosfodiesterasa específica del GMP cíclico tipo 5. Esta enzima metaboliza el GMP cíclico en el cuerpo cavernoso; al inhibirla se mantienen los niveles de GMP cíclico y la acción relajante del óxido nítrico, lo cual mantiene la erección (39). Los tres principales fármacos son: sildenafil, tadalafil y vardenafil.

Metabolismo:

Los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa se metabolizan principalmente por el CYP3A4 y parcialmente por el CYP2C9. La coadministración de estos fármacos con inhibidores del CYP3A4 (como ritonavir y cobicistat) se asocia con aumento de los niveles de los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa y potencial cardiotoxicidad (31).

Vías de administración:

Oral.

Efectos deseados:

Se suelen utilizar en contexto de chemsex para mantener una actividad sexual prolongada y revertir los efectos de otras sustancias que provocan impotencia.

Riesgos:

Cefalea, diarrea, dispepsia. Alteraciones transitorias de la visión. Isquemia coronaria (8).

Poppers (Nitritos de alquilo, isobutilo o butilo)

Descripción:

Los *poppers* son distintos compuestos nitrogenados que se presentan como sustancias volátiles. Se contienen dentro de pequeñas botellas de vidrio en forma líquida y se utilizan con fines recreativos (40).

Metabolismo:

Los nitritos de alquilo, se metabolizan parcialmente en el hígado en monóxido de nitrógeno, que es un potente vasodilatador cerebral y periférico.

Vías de administración:

Inhalada.

Efectos deseados:

Aumento de la libido, sensación de “subidón”, facilitar prácticas sexuales. Su uso está estrechamente vinculado a las prácticas sexuales con penetración anal debido a la relajación de la musculatura que producen.

Riesgos:

Por su efecto vasodilatador, puede generar cefalea, *flushing* y efectos a nivel cardiovascular. Además, se han reportado casos de maculopatía secundaria a su uso y metahemoglobinemia (40).

3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA)

Descripción:

El MDMA o éxtasis pertenece a la familia de las fenetilaminas y es parecido a la metanfetamina y a la mescalina. Actúa como agonista indirecto de la serotonina, con propiedades alucinógenas conjuntas (41).

Metabolismo:

El MDMA se metaboliza por N-desmetilación y oxidación por el CYP2D6 en 3,4-dihidrometanfetamina. El CYP1A2, 2B6 y 3A4 contribuyen de forma menor en su metabolismo (31).

Vías de administración:

Vía oral, suele presentarse como pastillas o cristal.

Efectos deseados:

Genera aumento e intensificación de las sensaciones, percepciones sensoriales y emociones, sentimiento de cercanía y empatía, sensación de bienestar y felicidad, desinhibición, euforia, calma o amigabilidad.

Riesgos:

Puede provocar ansiedad, tensión mandibular, hipertermia (golpe de calor), síndrome serotoninérgico, rabdomiolisis y fallo hepático agudo (41).

Nuevas sustancias psicoactivas (NSP) y otras drogas

Las nuevas sustancias psicoactivas son sustancias que aparecen en el mercado de las drogas en un tiempo determinado y son nuevas en existencia, uso o síntesis. Puede tratarse de sustancias ya conocidas, modificadas o de nueva aparición, que no están incluidas en las listas de psicotrópicos o estupefacientes y que, por tanto, no se consideran ilegales. Las más frecuentes son derivados de fenetilaminas, triptaminas, piperazinas, catinonas, cannabinoides sintéticos y un grupo heterogéneo que incluye otras drogas denominadas "otras sustancias"(42).

Existe escasa evidencia científica sobre el uso de las nuevas sustancias psicoactivas debido a su contexto. La falta de información puede ser debida a que son sustancias que suelen ser nuevas y no están fiscalizadas al momento de aparecer (43). Sin embargo, un trabajo publicado recientemente sobre chemsex ya ha reportado un uso no despreciable de "otras drogas" (44). Esta información nos puede traducir de forma indirecta el uso de las nuevas sustancias psicoactivas en la práctica de chemsex. Este estudio describió la prevalencia del chemsex en gbHSH que acceden a los servicios de VIH en cuatro países y reportaron un 5.1% de uso de "otras sustancias" en su cohorte. Dentro de los países valorados, España reportó un 13.1% de uso de otras sustancias, estando por encima de Reino Unido (0.4%), Grecia (3.1%) e Italia que no reportó consumo de otras sustancias (44).

Algunas de estas NPS son las siguientes:

Hex-En

El N-etil-hexedrona (o Hex-En) es una sustancia que pertenece a la familia de las catinonas y actúa como inhibidor de la recepción de la noradrenalina. Su presentación es en polvo y tiene como efectos deseados: aumento en la concentración y sociabilidad, desinhibición y sensación de bienestar. Existen escasos datos sobre los riesgos al ingerirla, sobretudo se ha reportado deshidratación y tensión mandibular (45)

3-MMC

La 3-metilmecatinina también pertenece a la familia de catinonas, pero comparte efectos con los derivados anfetamínicos. Su presentación es en polvo y apareció tras la fiscalización de la mefedrona. Como efectos deseados, los usuarios presentan euforia, aumento de energía, estado de alerta, aumento en las percepciones y estimulación del deseo sexual. Los efectos adversos más frecuentes son parecidos a los de los derivados de fenetilaminas y catinonas: insomnio, hipertermia, aumento de la presión arterial y frecuencia cardíaca, ansiedad, trismo, bruxismo y nistagmo (46)

Tusibí

Es una droga en forma de polvo que habitualmente es de color rosa. Se trata de una mezcla de sustancias, comúnmente contiene ketamina que se acompaña de cafeína y MDMA. Dada la variabilidad de su composición, los efectos deseados y adversos suelen ir de acuerdo a la mezcla de la cual se conforme el polvo (47).

Policonsumo y chemsex

El término policonsumo se refiere al uso de tres o más drogas en un mismo espacio de tiempo (48). Diferentes estudios han reportado que el policonsumo es habitual durante las sesiones de chemsex (5,19,49). El estudio británico ASTRA valoró a 2248 hombres gbHSH; el 47% refirieron utilizar 3 o más drogas y un 21% utilizaron 5 o más (5). Además, el policonsumo se ha asociado a conductas de riesgo como relaciones sexuales sin preservativo, al sexo en grupo y a tener múltiples parejas sexuales (5,14,48). En hombres gbHSH no infectados por el VIH, el policonsumo se ha asociado a un mayor uso de la profilaxis postexposición (PEP) y un mayor riesgo de diagnóstico de ETS, VIH y VHC (7). En las personas que viven con el VIH, el policonsumo puede provocar dificultades en la adherencia al TAR (1,50)

Vías de administración de las drogas asociadas al chemsex

Las vías de administración de las drogas asociadas al chemsex son diversas y dependen del tipo de droga utilizada. Es importante considerar la vía de administración de las

drogas debido a los cambios que pueden suponer en la farmacocinética. Por ejemplo, las vías de administración como la rectal o la endovenosa, pueden implicar una biodisponibilidad mayor de la sustancia utilizada y a su vez mayor intensidad y rapidez de los efectos deseados y probabilidad de intoxicación (31,51). El tipo de administración de cada droga se detalla en la **tabla 2.1**. El uso de drogas endovenosas se comentará a continuación.

2.5 Uso de drogas por vía endovenosa en contexto de chemsex

El uso de drogas psicoactivas por vía endovenosa dentro de la práctica de chemsex es conocido como *slamming*. Implica el uso de drogas como la metanfetamina y la mefedrona que son las más frecuentes, u otras sustancias como la ketamina y diversas drogas de diseño (52). La palabra "*slamming*" de origen anglosajón significa "cerrar de golpe" y hace metáfora "a un fuerte portazo" que se compara con el efecto inmediato e intenso de la inyección de una droga.

Algunos estudios sugieren que la práctica de inyectarse drogas recreativas en contexto sexual ha ido en aumento en hombres gbHSH (53).

En una revisión reciente, se evaluó la prevalencia de uso de drogas inyectables con fines sexuales en hombres gbHSH y la prevalencia oscilaba entre el 1-50% entre los 9 estudios valorados (3). Cinco estudios que examinaron el uso de drogas inyectadas en grandes muestras poblacionales de gbHSH informaron un rango más preciso de prevalencia del 1% al 9%; en tres de estos estudios, la metanfetamina fue la droga más frecuentemente utilizada (15,16,54–56).

El uso de drogas inyectadas conlleva múltiples riesgos para la salud. El hecho de compartir jeringas y material contaminado, puede implicar transmisión de infecciones como el VIH y hepatitis víricas como el VHC y VHB. Las consecuencias de la infección por el VIH, VHC y VHB, se encuentran entre las diez primeras causas de muerte en todo el mundo (57). Existen escasos estudios en relación al uso de drogas inyectadas en contexto sexual y en función a ellos se ha estimado que entre el 5-12% de los usuarios

admiten compartir jeringas (17,54,56,58). No podemos olvidar otros problemas de salud relacionado al uso de drogas inyectadas en general; como lesiones vasculares, lesiones de piel y tejidos blandos, infecciones bacterianas y fúngicas locales o endovasculares (59).

El *slamming* se ha asociado con otras conductas de riesgo como el sexo en grupo, sexo sin protección, sexo con parejas ocasionales y el *fisting*; lo cual aumenta la frecuencia de las ETS y la transmisión del VIH y VHC (60).

También existe evidencia de repercusiones del *slamming* a nivel de adicciones. Tanto la mefedrona como la metanfetamina son estimulantes muy potentes del SNC. Al administrarse por vía endovenosa, ambas drogas provocan sensaciones intensas casi inmediatas. La mefedrona tiene una duración de 30-40 minutos lo que puede conducir a un patrón de uso compulsivo y necesidad de dosis frecuentes o mayores; lo cual puede llevar a una sobredosis. La metanfetamina inyectada tiene una duración mayor, de 8 horas aproximadamente, y uno de sus principales problemas es el síndrome de abstinencia que genera un potencial adictivo elevado (61). Por último, la práctica de *slamming* se ha asociado a problemas psiquiátricos como trastornos psicóticos (61).

3. El impacto del chemsex en la transmisión del VIH, virus hepatotropos y enfermedades de transmisión sexual

El consumo de drogas recreativas se ha asociado a comportamientos sexuales de riesgo y, en consecuencia, a un mayor riesgo de transmisión de enfermedades de transmisión sexual (ETS), VIH y virus hepatotropos como el virus de hepatitis C (VHC). Muchas de las drogas utilizadas durante el chemsex son estimulantes y provocan sensaciones de euforia, desinhibición y excitación sexual. Esta situación puede reducir la percepción del riesgo y propiciar la práctica de sesiones de sexo sin protección, con una o varias parejas, que duran varias horas o días. Algunas prácticas sexuales como el *fisting* anal, el *slamming* y la doble penetración pueden favorecer la aparición de lesiones en piel y mucosas que pueden comportarse como puerta de entrada para diversas infecciones. Otros factores que pueden provocar traumatismos, son la mayor duración de las prácticas sexuales y el aumento del umbral del dolor por el efecto de algunas drogas como la ketamina o el GHB.

Algunos estudios han reportado que las prácticas sexuales vinculadas al chemsex se asocian de forma significativa a menor uso de preservativo (5,62). Otros trabajos han descrito el impacto del consumo de drogas en las prácticas sexuales y su asociación con la transmisión del VIH, VHC y ETS.

Un estudio retrospectivo realizado en Londres describió la asociación entre el chemsex y los nuevos diagnósticos de VIH y ETS en una población de gbHSH. El 16,5% de los participantes declaró haber practicado chemsex y el 18,1% haber consumido drogas inyectables. Los participantes que admitieron practicar chemsex, tenían mayor probabilidad de tener un nuevo diagnóstico de infección por VIH, ETS bacteriana aguda, ETS rectal y hepatitis por VHC. Los usuarios de chemsex que no tenían el VIH, también eran más propensos a haber accedido a la profilaxis post-exposición del VIH y a mantener relaciones sexuales con una pareja discordante infectada por el VIH o el virus de la hepatitis C (18).

3.1 Chemsex y VIH

Existe una importante asociación entre el fenómeno del chemsex y la transmisión del VIH. Múltiples estudios han identificado que los hombres del colectivo de gbHSH infectados por el VIH son más propensos a practicar chemsex en comparación a los no infectados por el VIH (17,18,63,64). En Madrid, González-Baeza et. al. reportaron en su cohorte que alrededor de 3 de cada 10 pacientes gbHSH atendidos en las consultas de VIH, habían practicado chemsex (24). Por otro lado, Pakianathan et. al. comunicaron que los hombres gbHSH que practican chemsex tienen el doble de riesgo de contraer el VIH que los hombres gbHSH que no practican chemsex (18). Un número significativo de personas gbHSH seronegativas pueden practicar el chemsex y estar en riesgo de contraer el VIH (14,64).

Hay que destacar la influencia que puede tener el uso de sustancias asociadas al chemsex en la práctica del sexo anal sin preservativo y en consecuencia la transmisión del VIH y otras infecciones. Un estudio inglés basado en encuestas en línea, recopiló datos de gbHSH e informó de que el uso de drogas por parte de los encuestados se asociaba con una mayor probabilidad de practicar sexo anal sin protección. Además, el consumo de metanfetamina se asoció significativamente con un aumento de la práctica de sexo anal sin protección y a una disminución de las probabilidades de controlar la actividad sexual (65). Brown et. al. revisaron el consumo de sustancias y las conductas sexuales de riesgo entre un grupo de gbHSH en San Francisco; el 75% de la población del estudio declaró haber consumido drogas relacionadas con el chemsex antes de practicar sexo anal (66).

Hay otras conductas de riesgo, además del sexo anal sin preservativo, que se han descrito predominantemente en las PVIH que practican chemsex. Ireland et al. evaluaron una población de gbHSH en Manchester, y describieron que las PVIH (en relación con los gbHSH seronegativos) presentaban tasas más elevadas de uso compartido de parafernalia de drogas por inhalación, de uso de drogas inyectadas y de uso de otras drogas recreativas (67).

En cuanto a las implicaciones del chemsex para las personas con infección por el VIH, se han realizado diversas exploraciones. La gran parte de PVIH que practican chemsex no presentan implicaciones en el control de su enfermedad; sin embargo, algunas pueden tener consecuencias médicas, psicológicas y con respecto a adherencia del TAR e interacciones. Algunos autores, han descrito que el policonsumo de drogas puede llevar a problemas de adherencia del TAR (1,50). Otro aspecto a tomar en cuenta son las interacciones entre las drogas y el tratamiento antirretroviral. La existencia de posibles interacciones entre el TAR y drogas de uso recreativo se ha hipotetizado a partir de los resultados de ensayos *in vitro* y estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos (31,68,69). Los inhibidores del citocromo P450-CYP3A4 y CYP2D6, como el ritonavir o el cobicistat, y los inductores del CYP450, como los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNRT), confieren un mayor riesgo de interacciones con otros medicamentos metabolizados por el citocromo (52).

3.2 Chemsex e infección por VHC

La coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las comorbilidades más frecuentes en las PVIH. Sin embargo, en los últimos años la epidemiología de la enfermedad hepática en PVIH ha cambiado marcadamente. La coinfección por VHC en PVIH ha presentado un importante descenso, situándose actualmente en aproximadamente un 10% de las personas infectadas por el VIH. Esto se debe a la introducción de la terapia con antivirales de acción directa (AAD) en 2017 para todos los pacientes infectados por el VHC, independientemente de la fibrosis hepática establecida; lo cual ha llevado a la curación de un gran número de pacientes coinfectados. Gracias a esta intervención, la historia de la enfermedad en personas coinfectadas por VIH y VHC llevará a un descenso en la morbilidad hepática, incluyendo la cirrosis y el hepatocarcinoma. Así mismo, la implementación de los AAD tendrá un efecto de “*Treatment as prevention*” en ciertas poblaciones al interrumpir la cadena de transmisión y evitar nuevas infecciones (70,71).

Históricamente, los usuarios de drogas inyectables (UDI) han sido la población con la mayor tasa de coinfección por VIH-VHC y hoy en día la vía parenteral continúa siendo la forma principal de transmisión de las PVIH (72). Sin embargo, desde el año 2000 en áreas metropolitanas del norte de Europa, Estados Unidos y Australia, han aumentado considerablemente el número de nuevas infecciones por VHC en el colectivo de gbHSH infectados por el VIH. Esto se ha descrito especialmente en personas que tienen prácticas sexuales de alto riesgo (73,74). El chemsex ha sido estudiado bajo este precedente (3).

Es difícil establecer la prevalencia de la infección por el VHC en los usuarios de chemsex debido a la heterogeneidad de las muestras de población y a los diferentes diseños de los estudios publicados hasta el momento. Cuatro estudios examinaron la proporción de usuarios de chemsex infectados por el VHC, encontrando una prevalencia que oscilaba entre el 6% y el 30%; dos de estos estudios informaron de una prevalencia de coinfección VIH-VHC que iba del 9 al 21% (54,58,75,76).

Se ha llegado a conclusiones interesantes en este campo. Un estudio multicéntrico de una cohorte de PVIH, reportó que el haber practicado chemsex en el último año se asociaba a un mayor riesgo de diagnóstico de hepatitis aguda por VHC (49). Bui et al. identificaron que los usuarios que se habían inyectado drogas recientemente tenían más probabilidades de contraer la infección por el VHC en comparación con los que no se habían inyectado recientemente (54). De la misma manera, Ireland et. al. reportaron que el consumo de metanfetamina en el último año, se relacionaba con diagnóstico de infección por VHC recientemente adquirida (67). El estudio ASTRA, llevado a cabo en el Reino Unido, valoró una extensa muestra poblacional de PVIH e informó una incidencia del 1,3% de nuevos casos de VHC en gbHSH que consumían metanfetamina frente al 0,5% en gbHSH que no consumían metanfetamina. Concluyeron que el consumo de drogas en los últimos 3 meses se asociaba a la adquisición del VHC (5). Un estudio japonés identificó el consumo de drogas recreativas como un factor de riesgo independiente para la adquisición del VHC en un grupo de gbHSH seropositivos de Tokio (77).

En un estudio retrospectivo realizado en dos clínicas de salud sexual de Londres, se describió que la tasa de nuevos diagnósticos de hepatitis C recientemente adquirida era significativamente mayor en los usuarios de chemsex en comparación con los no usuarios (2,8% frente al 0,2%, respectivamente). En este mismo estudio, se compararon las conductas sexuales de riesgo entre los usuarios de chemsex y los gbMSM que no practicaban chemsex. Se encontraron tasas significativamente más altas de conductas sexuales asociadas a la transmisión del VIH y el VHC, como el uso de drogas inyectables, el uso compartido de juguetes sexuales, el *fisting*, el sexo en grupo y el tener una pareja serodiscordante con el VIH o la hepatitis C (18).

3.3 Chemsex y enfermedades de transmisión sexual

Las enfermedades de transmisión sexual (ETS) se encuentran entre las enfermedades agudas más comunes en el mundo. La OMS calcula que casi un millón de personas contraen cada día alguna de las siguientes infecciones de transmisión sexual: clamidia, gonorrea, sífilis y tricomoniasis. Aunque la mayoría de las ETS no suelen ser mortales, provocan una importante carga de enfermedad a nivel global y tienen consecuencias importantes en la salud (78).

Las ETS tienen como común denominador la vía de adquisición y transmisión: las relaciones sexuales entre personas; sin olvidar que la transmisión también puede ser vertical (de la madre al hijo durante el embarazo o parto). Las prácticas sexuales de riesgo, sin preservativo, el tener múltiples parejas sexuales y el sexo en grupo conforman los principales factores de riesgo para la transmisión de las ETS. Pese a la existencia de diferentes esquemas antibióticos para las ETS bacterianas, en las últimas dos décadas la incidencia de ETS ha ido en aumento en algunas poblaciones como hombres heterosexuales, hombres gbHSH y mujeres trabajadoras sexuales (79).

El VIH tiene una estrecha relación con otras ETS. Es conocido que las ETS aumentan tanto la probabilidad de transmisión como la susceptibilidad para ser infectado por el VIH. Las ETS aumentan la infectividad a través de los efectos sobre la excreción del VIH, la

replicación del VIH y la transmisión conjunta del VIH con las ETS. Asimismo, las ETS aumentan la susceptibilidad a través de la alteración de la mucosa, los cambios inmunológicos en el tracto genital y los efectos en el microambiente del tracto genital (80). Además, el VIH puede originar un estado de inmunodepresión, logrando modificar la incidencia, clínica y evolución de algunas ETS.

La práctica del chemsex se ha asociado históricamente con una elevada prevalencia de ETS (64). Como ya se ha reportado, el chemsex conlleva a un aumento de los comportamientos de riesgo, como el sexo sin preservativo, el sexo en grupo e incluso el intercambio de sexo por dinero o drogas. Por lo tanto, esto puede contribuir a un aumento de las ETS (62).

Existe una considerable variación en los resultados presentados sobre la asociación de las ETS y la práctica del chemsex. Esto puede deberse a la heterogeneidad de los estudios con respecto a las muestras de población que evalúan, el diseño o el marco temporal en el que se realizan. También puede haber diferencias que se expliquen por el tipo de recogida de datos y la interpretación sobre el consumo de drogas sexualizado que varía espacial y temporalmente.

Ottoway et. al. describieron que los hombres gbHSH diagnosticados con ETS tenían más probabilidades de practicar chemsex, de ser diagnosticados de VIH y de tener mayor tasa de sexo anal sin preservativo (60). Otros estudios identificaron que la práctica de chemsex se asociaba significativamente al diagnóstico y tratamiento de diversas ETS (16,17). Según los resultados del U-Sex Study, entre los GBHSH que habían participado en sesiones con práctica de chemsex, el 82% refirió haber sido diagnosticado de alguna ETS, siendo las más frecuentes sífilis, gonorrea, clamidia (24).

Una revisión sistemática publicada en 2012, identificó que hombres gbHSH que viven con VIH que habían consumido metanfetamina en los últimos 3 meses tenían una probabilidad significativamente mayor de ser diagnosticados con una ETS (gonorrea, clamidia o sífilis) en comparación con hombres gbHSH que viven con VIH que no habían consumido metanfetamina (81). Un estudio realizado en Madrid y otro en Estados Unidos, asociaron el diagnóstico de gonorrea con uso de metanfetamina previo (82,83). Un estudio realizado en el Reino Unido y Gales asoció el chemsex con una mayor

probabilidad de ser diagnosticado de gonorrea en un grupo de personas gbHSH atendidas en clínicas de salud sexual (49). De la misma manera, dos estudios asociaron mayor incidencia en el diagnóstico de sífilis primaria o secundaria con el uso de drogas utilizadas en la práctica de chemsex (84,85).

3.4 Chemsex y otras infecciones

Monkeypox

El virus de la viruela del mono pertenece al género *Orthopoxvirus* de la familia *Poxviridae*. Se trata de un virus zoonótico conformado por DNA de doble cadena. El virus de la viruela del mono fue descrito por primera vez en el ser humano en 1970 en la República Democrática del Congo. Desde entonces se han notificado brotes esporádicos de infección por viruela del mono en África Occidental y África Central, habitualmente en la proximidad de las selvas tropicales, aunque también han aumentado los casos en zonas urbanas. Los reservorios incluyen roedores y algunos primates. En las últimas décadas se han reportado algunos brotes y casos asociados a viajes fuera de África y han tenido una propagación secundaria limitada. Sin embargo, desde mayo de 2022 se ha reportado un aumento en el número de casos en varios países no endémicos. En junio de 2022, la OMS reportó el brote de viruela del mono un estado de emergencia de salud pública. Al tratarse de una enfermedad desatendida, existe escasa información sobre la viruela del mono y se están realizando estudios para comprender mejor la epidemiología y los patrones de transmisión de este virus (86).

La transmisión persona-persona del virus de la viruela del mono se produce a través de secreciones respiratorias (gotas), el contacto directo con las lesiones de la piel o mucosas de las personas infectadas y posiblemente a través de fómites contaminados. La transmisión también puede ser por vía placentaria (que puede dar lugar a la viruela del mono congénita) o durante el parto. Hasta ahora, aunque el contacto físico estrecho es un factor de riesgo de transmisión conocido, no está claro si la viruela del mono puede transmitirse específicamente por vía sexual. Se necesitan estudios para conocer más a fondo este riesgo (86,87).

En cuanto a la clínica, el periodo de incubación de la viruela del mono suele ser de 6 a 13 días. La enfermedad suele manifestarse con fiebre, cefalea, mialgias, linfadenopatías y astenia. A continuación (aproximadamente a las 24-72 horas de la aparición de la fiebre), las personas afectadas desarrollan manifestaciones cutáneas diversas; con aparición de rash macular que evoluciona a lesiones papulares, vesiculares, pustulosas y ulcerativas que pueden afectar a diferentes partes del cuerpo. Suelen acompañarse de una linfadenopatía prominente. El número de lesiones varía entre personas. La viruela del mono se suele autolimitar y los síntomas duran de 2 a 4 semanas. Las complicaciones incluyen neumonitis, encefalitis, queratitis e infecciones bacterianas secundarias. Los casos graves son más frecuentes en los niños y personas inmunodeprimidas, incluyendo a personas que viven con VIH aunque existe escasa información hasta el momento (87).

Un grupo internacional de médicos presentó, en colaboración, una serie de casos internacionales de infecciones confirmadas por el virus de la viruela del mono en contexto de la epidemia iniciada en mayo de 2022. De las 528 infecciones confirmadas, el 98% eran en gbHSH; el 41% eran PVIH y la mayoría de ellos tenían control de la enfermedad; 57% personas no infectadas por el VIH habían utilizado PrEP el mes previo a la infección por viruela del mono. El 73% de las personas infectadas presentaron lesiones ano-genitales. El 20% de los participantes reportaron haber practicado chemsex en el último mes; el 32% reportaron haber visitado locales de sexo en el último mes y la mediana de parejas sexuales en los últimos tres meses era de 5. Por la historia clínica, se sospecha que la transmisión se produjo por vía sexual en el 95% de las personas infectadas, aunque no fue posible confirmarlo. Se analizó el semen de 32 personas de cinco centros clínicos y la PCR fue positiva en 29 personas. Se concluyó en este estudio que la actividad sexual, principalmente entre gbHSH, fue con diferencia la vía de transmisión más frecuentemente sospechada. La alta probabilidad de transmisión sexual fue apoyada por los hallazgos de lesiones primarias en la mucosa genital, anal y oral, que pueden representar el sitio de inoculación. Los reportes de brotes asociados a fiestas sexuales y saunas, apoyan el papel potencial del contacto sexual como transmisión de este virus (87).

Otro trabajo realizado en Madrid, publicó los primeros 508 casos confirmados de monkeypox en Madrid. El 93% de las personas eran hombres gbHSH. El 84,1% declaró

haber mantenido sexo sin preservativo o con múltiples parejas en los 21 días previos a la aparición de los síntomas. La localización de la erupción cutánea, principalmente en la zona ano-genital y perineal, y la presencia de una linfadenopatía inguinal sugerían que contacto sexual podía tener un rol en la transmisión. Así mismo varios casos se vinculaban a eventos gay masivos, a fiestas privadas y a la asistencia a saunas (88).

Hasta ahora, no existe información específica sobre la asociación de la práctica de chemsex y la infección por la viruela del mono. Sin embargo, con la información publicada hasta el momento, podemos encontrar conductas asociadas a la transmisión de la viruela del mono que pueden presentarse en la práctica de chemsex. Es necesario continuar investigando.

Shigella

Shigella flexneri y *Shigella sonnei* son bacterias gran-negativas del género *Shigella* y causantes de cuadros de disentería bacilar grave en el ser humano. Habitualmente *Shigella flexneri* causa disentería endémica en países en vías de desarrollo o diarrea del viajero y *Shigella sonnei* provoca disentería en países desarrollados. La transmisión sexual de la shigelosis se describió en 1971 y desde entonces se han notificado brotes de *S. flexneri* y *S. sonnei* asociados a transmisión sexual entre gbHSH en el Reino Unido, Alemania, Australia, Canadá y EUA (89–93).

Gilbart et. al. publicaron una serie de casos de *Shigella* en hombres adultos entre 2012 y 2013, en el Reino Unido. De los 42 pacientes incluidos en el estudio; 34 eran gbHSH. El 63% eran PVIH y mantenían relaciones sexuales sin preservativo. La mediana de parejas sexuales en el último año era de 22 y la mayoría de los participantes declararon encuentros sexuales a través de *apps* o redes sociales al igual que haber participado en “*sex parties*”. Además, el 62% admitieron practicar chemsex. El 38% reportaron en uso de drogas inyectadas. Todos reportaron sexo oro-anal y el *fisting* también se reportó como una práctica frecuente (94).

Estos datos nos hacen pensar que en caso de disentería o de un diagnóstico confirmado de *Shigella* y de no haber viajado recientemente a una zona endémica, se recomienda

indagar cuidadosamente sobre la historia sexual de los hombres, incluyendo la práctica del chemsex. Así mismo, las infecciones debidas a *Shigella spp.* se deben considerar en el diagnóstico diferencial de un síndrome diarreico en un hombre gbHSH.

4. Abordaje a los usuarios de chemsex, prevención de VIH y ETS y estrategias de reducción de riesgos

4.1 Abordaje integral y multidisciplinar en usuarios de chemsex

Existen escasas recomendaciones en cuanto al abordaje y seguimiento específicos en la atención del usuario de chemsex, sin embargo, hay algunas propuestas basadas en recomendaciones científicas y opiniones de expertos (8). Estas recomendaciones proponen que la atención a los usuarios de chemsex ha de basarse en un enfoque individualizado y una atención multidisciplinar. Además, los programas de seguimiento de los usuarios de chemsex deben ser integrales e incluir un abordaje que contemple:

- *La salud sexual del usuario de chemsex:* despistaje de ETS, virus hepatotropos y VIH (en usuarios no infectados por el VIH) (95,96); valorar la necesidad de PrEP en usuarios de chemsex no infectados por el VIH (97); valorar la sexualidad del usuario (identidad y orientación sexual, perspectiva de género, etc.); valorar una potencial adicción al sexo.
- *La atención personalizada en usuarios de chemsex infectados por el VIH:* valorar la vivencia del VIH; valorar las interacciones con el TAR y contemplar cambios de tratamiento en caso de ser necesario (31); vigilancia estrecha de adherencia y cumplimiento a las visitas médicas.
- *La salud mental:* Valorar trastornos derivados del consumo de drogas; valorar trastornos psiquiátricos (depresión, ansiedad, psicosis, etc.); valorar patología dual. En cuanto al manejo del uso de drogas, incluir un plan terapéutico personalizado que pueda enfocarse tanto en la abstinencia como en la reducción de riesgos y gestión del consumo. (98).

4.2 Prevención y control de infecciones en personas que practican chemsex (VIH, virus hepatotropos y otras ETS)

Las ETS son un problema de salud pública, con una alta morbilidad y la posibilidad de causar secuelas a medio y largo plazo. Los profesionales sanitarios que atienden a las poblaciones de riesgo de ETS, en este caso usuarios de chemsex, deben tener las competencias necesarias para su manejo. Las medidas generales de prevención y el control de las ETS en los usuarios de chemsex, se basan en diferentes trabajos y guías clínicas (95,99).

La valoración del riesgo de contraer una ETS exige la realización de una historia clínica, que incluye preguntas acerca del comportamiento sexual y otros factores de riesgo. Los usuarios de chemsex suelen cumplir con los criterios de población de riesgo para transmisión de ETS. En las poblaciones de riesgo, está recomendado un cribado de ETS (95,99).

Los profesionales sanitarios que atienden a hombres gbHSH que tienen prácticas sexuales de riesgo, deben preguntar de forma rutinaria sobre los comportamientos sexuales y los síntomas asociados a las ETS más comunes, incluyendo secreción uretral, disuria, úlceras, erupciones cutáneas, linfadenopatías y síntomas anorrectales que podrían ser consistentes con proctitis (secreción o sangrado rectal, dolor al defecar o durante el sexo anal, tenesmo rectal, etc.). Sin embargo, algunas ETS son asintomáticas, especialmente en la zona rectal y faríngea, y se recomienda realizar pruebas rutinarias o de cribado. Además, los profesionales de la salud deben proporcionar educación y asesoramiento sobre sexo seguro basados en la evidencia científica (95).

El cribado de las ETS permite un diagnóstico precoz de las mismas y, por tanto, un tratamiento adecuado inmediato. También posibilita un estudio de los contactos con un beneficio individual y de salud pública, al cortar la cadena de transmisión y prevenir así nuevas infecciones. Por último, es posible diagnosticar las ETS en pacientes asintomáticos, con lo que se evitan las complicaciones. El cribado de las ETS más frecuentes según las poblaciones de riesgo se muestra en la **tabla 4.1**. En todas las poblaciones con prácticas sexuales de riesgo para las ETS, debe descartarse la infección

por VIH. No se recomienda el cribado rutinario de *Mycoplasma genitalium* ni del virus del herpes simple (96).

Agente etiológico	Periodicidad del cribado
VIH	Realizar cada 3 meses en personas con prácticas sexuales de riesgo
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Cada 3-6 meses
<i>Treponema pallidum</i>	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
VHC	Anualmente, cada 3-6 meses si mayor riesgo
VHA	Anualmente, individualizar si mayor riesgo
VHB	Anualmente, individualizar si mayor riesgo

TABLA 4.1 CRIBADO DE LAS ETS MÁS FRECUENTES, SEGÚN POBLACIÓN DE RIESGO (HOMBRES QUE TIENEN SEXO CON HOMBRES). ADAPTADO DEL DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL EN ADULTOS, NIÑOS Y ADOLESCENTES, GESIDA 2017.

4.3 Profilaxis pre-exposición y chemsex

Profilaxis pre-exposición

Pese a los grandes avances en el control de la epidemia del VIH, la incidencia de nuevos casos sigue siendo destacable. El diagnóstico precoz y el tratamiento antirretroviral como estrategia para evitar la transmisión del VIH son los cimientos para el control de la epidemia. Sin embargo, esto resulta insuficiente ya que existe un porcentaje destacable de personas infectadas y no diagnosticadas que pueden transmitir el virus sin ser conocedoras de ello. El uso de los métodos de barrera como el preservativo y la formación en salud sexual han demostrado gran eficacia, pero no han sido suficientes para controlar la transmisión del VIH. Esto hace necesario el desarrollo e implementación de herramientas adicionales de prevención.

La profilaxis pre-exposición (PrEP) es una intervención biomédica que utiliza fármacos antirretrovirales con el objetivo de prevenir la infección por el VIH en personas seronegativas con riesgo de contraer la infección (100). Esta estrategia se basó en estudios inicialmente realizados en modelos animales (101). En los últimos años se han desarrollado múltiples ensayos clínicos que han demostrado la eficacia y seguridad de la PrEP como estrategia de prevención en gbHSH y mujeres transgénero (102–104), parejas heterosexuales serodiscordantes (105,106), mujeres (107) y personas que se inyectan drogas (108). Estos estudios se han realizado con la combinación de tenofovir disoproxil fumarato 300 mg y emtricitabina 200 mg (TDF/FTC), administrados de forma continua o en pautas a demanda de acuerdo a la actividad sexual del usuario. Los ensayos clínicos han demostrado que la PrEP con TDF/FTC favorecen la prevención de la transmisión del VIH, con reducciones que alcanzan hasta el 86%, aunque el nivel de protección de la PrEP esta directamente relacionado con una correcta adherencia a la quimioprofilaxis (102,104,105).

Existen estudios sobre PrEP con otras pautas antirretrovirales o posologías. La administración tópica vaginal de TDF se ha valorado en diversos escenarios, con distintos resultados entre los estudios (109,110). Un ensayo clínico reciente ha demostrado que el uso de tenofovir alafenamida 25 mg con emtricitabina 200 mg fue no-inferior a la pauta habitual de TDF/FTC, pero solamente se ha valorado con posología diaria, en gbHSH y mujeres transgénero (111). Recientemente se han presentado dos ensayos clínicos que valoran la PrEP con cabotegravir, siendo este un antirretroviral inyectable

de larga duración. Se trata del estudio HPTN 083 que valora la PrEP con cabotegravir en gbHSH y mujeres transgénero y el HPTN 084 que valora la misma herramienta en mujeres seronegativas (112,113). El desarrollo e implementación de nuevas formas de administrar la PrEP, permitirá que los usuarios adapten esta medida de prevención a sus diferentes conveniencias y estilos de vida.

Estados Unidos fue el primer país en aprobar la PrEP en abril de 2012 (114). Posteriormente, en 2014 ONUSIDA recomendó el uso de la PrEP como una herramienta más para ayudar a acabar con la epidemia del VIH y cumplir con los objetivos 90-90-90 para el año 2020 (115). En 2016, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) autorizaron la indicación de TDF/FTC como estrategia preventiva del VIH (116). Sin embargo, fue hasta 2019 que el Sistema Nacional de Salud de España aprobó la prescripción de la PrEP y se pudo implementar. En septiembre de 2019 se incluyó este esquema terapéutico dentro de la cartera básica de servicios del Sistema Nacional de Salud, como pauta a dosis diaria y considerándose una estrategia preventiva adicional a otras medidas destinadas a prevenir el VIH y otras ETS (117) (descritas en la **tabla 4.1**)

Estrategias	
Estrategias de cambio de comportamiento	- Consejo asistido para reducción de riesgo - Evaluación del consumo de drogas - Educación afectivo-sexual - Promoción del uso de preservativo - Reducción de daños: intercambio de jeringuillas y tratamiento sustitutivo de opiáceos.
Estrategias biomédicas	- Diagnóstico precoz del VIH - Cribado de ETS - Vacunación de VHA, VHB y VPH
Estrategias de tratamiento	- Profilaxis post-exposición - TAR al diagnóstico - Tratamiento de las ETS
Estrategias de defensa de derechos	- Participación comunitaria - Acceso a los servicios

TABLA 4.1 ESTRATEGIAS PREVENTIVAS COMBINADAS CON LA PrEP. DATOS EXTRAÍDOS DEL PLAN NACIONAL SOBRE EL SIDA, MINISTERIO DE SANIDAD 2020.

Criterios para la prescripción de la PrEP

Como se ha mencionado previamente, el objetivo de la PrEP es la prevención de la infección por el VIH de una forma coste-eficaz y segura. Por este motivo, es indispensable elegir correctamente a la población diana de acuerdo al riesgo de transmisión del VIH. Teniendo esto en cuenta, los colectivos candidatos para utilizar la PrEP sean personas que pertenezcan a los colectivos en los que la incidencia de la infección por el VIH, sea mayor a 2 casos por 100 personas-año según la *International AIDS Society* (118).

Hasta ahora, en España la prescripción de la PrEP está financiada por el Sistema Nacional de Salud en adultos (mayores de 18 años) que cumplan los siguientes criterios (100):

1. Hombres que tienen sexo con hombres y personas transgénero VIH-negativas que cumplan con uno de los siguientes criterios:
 - Más de 10 parejas sexuales en el último año
 - Practica de sexo anal sin preservativo en el último año

- Uso de drogas relacionado con el mantenimiento de relaciones sexuales en el último año
 - Administración de profilaxis post-exposición en varias ocasiones en el último año
 - Al menos una ETS bacteriana en el último año
2. Mujeres trabajadoras sexuales VIH-negativas que no refieran uso habitual de preservativo.

Además, según las indicaciones del Plan Nacional sobre el Sida, existen otras poblaciones vulnerables, sin infección por el VIH que se deben considerar en el futuro:

1. Personas que se inyectan drogas y comparten material de inyección incluidos en programas de intercambio de jeringuillas y/o terapia sustitutiva de opiáceos que mantienen relaciones sexuales sin preservativo.
2. Personas altamente vulnerables:
 - Relaciones sexuales sin preservativo en el último año con múltiples parejas sexuales y con desconocimiento de su estado serológico
 - Relaciones sexuales sin preservativo en el último año con parejas procedentes de grupos de población con alta prevalencia de VIH (prevalencia >1%) o con personas que se inyectan drogas.
 - Personas con antecedente de ETS ulcerativas en el último año
 - Adolescentes gbHSH y mujeres que mantienen relaciones sexuales sin preservativo.

Dispensación de PrEP

De acuerdo a la clasificación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, los medicamentos antirretrovirales son de uso hospitalario, por esto solo pueden dispensarse por farmacias hospitalarias o centros autorizados y vinculados a una farmacia hospitalaria. Además, la PrEP debe ser dispensada y supervisada por un médico especialista y con experiencia en VIH y ETS (100).

Inicio de PrEP:

En la evaluación inicial, se debe realizar una valoración individual del riesgo de la infección del VIH. Antes de iniciar la PrEP se debe descartar razonablemente la infección por el VIH. Se recomienda realizar una serología de VIH con un test de ELISA de cuarta generación y en caso de existir síntomas o sospecha de primoinfección, se deben pedir pruebas confirmatorias y una carga viral en plasma.

Se debe realizar un cribado de ETS para descartar sífilis, gonococia, linfogranuloma venéreo y *Chlamydia trachomatis*.

También está indicado solicitar serologías para virus hepatotropos: VHA, VHB y VHC:

- VHA: Se recomienda cribado para determinar el estatus inmunológico y vacunar a las personas seronegativas.
- VHB: Se debe descartar una infección activa por VHB. En una persona candidata a PrEP con una infección crónica por VHB se deberá realizar una valoración conjunta con el hepatólogo e indicar una pauta con fármacos con actividad para el VIH y el VHB como el FTC/TDF (119). La suspensión del tenofovir en personas con infección crónica por VHB puede dar lugar a un aumento en la replicación del VHB y a su vez manifestaciones clínicas con importante implicación en la salud, por lo tanto, se debe vigilar estrechamente una posible reactivación del VHB. Si la PrEP se suspende, se debe vigilar estrechamente una posible reactivación del VHB (120).
- VHC: Descartar una infección por VHC y en caso de diagnosticarla, remitir a especialista antes de iniciar la PrEP. La infección crónica por VHC no contraindica la administración de PrEP pero es aconsejable el tratamiento del VHC antes de iniciar la PrEP para evitar el posible contagio por vía sexual a otras personas.

En la visita de inicio se recomienda realizar una analítica con bioquímica sanguínea que incluya creatinina, filtrado glomerular (FG), fósforo sérico, y un análisis de orina con glucosuria, sedimento y cociente proteínas/creatinina en orina. El TDF está

contraindicado en pacientes con FGe <60 mL/min o presencia de proteinuria significativa.

Se debe cursar un test de embarazo en mujeres de edad fértil.

Por último, se debe informar sobre medidas preventivas para disminuir el riesgo de transmisión y se debe explicar la importancia de la adherencia.

Seguimiento de PrEP:

Para el seguimiento de los usuarios de PrEP se debe realizar un seguimiento periódico (cada 3 meses) que incluya la valoración y refuerzo de la adherencia, la detección de infección por VIH y otras posibles ETS y la identificación de potenciales toxicidades que se asocien a la medicación. En la **tabla 4.2** se describe la evaluación inicial y seguimiento de los usuarios de PrEP.

Tipo de evaluación	Evaluación inicial	Mensual	Trimestral	Anual
Test de VIH	X	X	X	
Serología VHA	X			
Serología VHB (no vacunados)	X			X
Serología VHC (individualizar seguimiento según el riesgo)	X			X
Cribado ETS (sífilis, gonorrea, clamidia)	X		X	
Analítica sanguínea (creatinina, fósforo sérico, filtrado glomerular)	X	X	X	
Análisis de orina (sedimento y cociente proteínas/creatinina en orina, glucosuria)	X	X	X	
Test de embarazo	X		X	
Control de adherencia y efectos adversos		X	X	
Síntomas de infección aguda por el VIH	X	X	X	
Continuidad en el programa PrEP		X	X	

TABLA 4.2. EVALUACIÓN INICIAL Y SEGUIMIENTO DE USUARIOS DE PrEP; PRUEBAS ANALÍTICAS Y ACTIVIDADES RECOMENDADAS. DATOS EXTRAÍDOS DEL PLAN NACIONAL SOBRE EL SIDA, MINISTERIO DE SANIDAD 2020.

La pauta aprobada de PrEP consta de tenofovir disoproxil-fumarato 300 mg-emtricitabina a 200 mg tomados vía oral una vez al día de forma continua. La PrEP a demanda no está aprobada por la EMA actualmente. Esta última consta de un modo de administración intermitente de la misma combinación de antirretrovirales. Según las guías de la OMS consta de dos comprimidos entre 2 y 24 horas antes de la exposición, 1 comprimido a las 24 horas de la primera toma y otro, 24 horas después).

PrEP y Chemsex

Como se ha mencionado en la sección de “Epidemiología de la infección por VIH”, la transmisión sexual del VIH continúa siendo la más frecuente en España (82.7%). Además, el colectivo de hombres que tienen sexo con hombres (55.2%) persiste como el más afectado en cuanto a nuevos diagnósticos.

La PrEP es una estrategia preventiva que ha demostrado menor proporción de nuevos diagnósticos por VIH en las poblaciones diana. Así mismo permite el diagnóstico precoz de VIH y otras ETS en poblaciones de riesgo (100). Como se ha explicado previamente, la PrEP es una herramienta adicional que debe integrarse de forma combinada junto con otras estrategias conductuales.

Los individuos del colectivo gbHSH que practican chemsex, suelen reunir una o varios criterios de las guías españolas para la prescripción de PrEP (117): más de 10 parejas sexuales en el último año, practica de sexo anal sin preservativo en el último año, uso de drogas relacionado a relaciones sexuales en el último año. Esto hace que esta estrategia sea considerada en el abordaje de los usuarios de chemsex.

Hasta el momento, no existen guías específicas sobre el manejo de la PrEP en usuarios de chemsex. Sin embargo, cada vez encontramos más estudios dirigidos a esta población (121–123).

IV. HIPÓTESIS

Las hipótesis de trabajo de esta tesis doctoral fueron:

1. Las personas que practican chemsex y viven en Barcelona presentan condiciones de vulnerabilidad y factores de riesgo para la transmisión del VIH, VHC y ETS y la prevalencia de dichas infecciones es elevada en este colectivo.
2. Los episodios de reinfección por VHC en la población que se visita en nuestro centro se asocian a la práctica de chemsex y otras conductas sexuales de riesgo.
3. Las personas que viven con VIH y practican chemsex están sujetas a posibles interacciones medicamentosas entre las drogas que consumen y el tratamiento antirretroviral y potenciales efectos clínicos.
4. El chemsex es una práctica prevalente en la población que toma profilaxis pre-exposición (PrEP) atendida en nuestro centro.

V. OBJETIVOS

Objetivo general:

Identificar a los usuarios de chemsex que acuden al Hospital Clínic de Barcelona e identificar sus posibles condiciones de vulnerabilidad, factores de riesgo y asociación con el VIH, el VHC y otras ETS.

Objetivos principales:

Objetivo primero: Identificar y analizar las características basales de una serie de usuarios de chemsex del colectivo de gays, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres (gbHSH) que viven en la ciudad de Barcelona e identificar sus posibles condiciones de vulnerabilidad y factores de riesgo para el VIH, el VHC y las ETS, así como la prevalencia del diagnóstico de estas patologías en este colectivo.

Objetivo segundo: Analizar la incidencia de reinfección por el VHC y la asociación del chemsex con otras conductas de riesgo para la transmisión del VHC.

Objetivo tercero: Detectar personas que viven con VIH y son usuarios de chemsex y analizar las interacciones de su tratamiento antirretroviral y las drogas recreativas que consumen; así como el posible efecto clínico de estas interacciones.

Objetivo cuarto: Analizar el impacto del chemsex en personas VIH negativas, concretamente en usuarios de profilaxis pre-exposición (PrEP).

VI. ASIGNACIÓN DE LOS ARTÍCULOS A LOS OBJETIVOS PLANTEADOS

El propósito de este apartado no es describir los resultados de estos artículos, ya que éstos se describen con detalle en cada uno de los trabajos publicados, sino resumir de forma breve el diseño elegido para la realización de los estudios de cada uno de los objetivos planteados en esta tesis doctoral.

Para el **primer objetivo**: *“Identificar y analizar las características basales de una serie de usuarios de chemsex del colectivo de gays, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres (gbHSH) que viven en la ciudad de Barcelona e identificar sus posibles condiciones de vulnerabilidad y factores de riesgo para el VIH, el VHC y las ETS, así como la prevalencia del diagnóstico de estas patologías en este colectivo”* se asignaron tres artículos, los cuales tienen como común denominador el objetivo de describir una cohorte de usuarios de chemsex que viven en la ciudad de Barcelona:

El **artículo 1** describe de forma retrospectiva las características basales de los 161 usuarios de chemsex atendidos en el Hospital Clínic de Barcelona entre marzo 2018 y mayo 2019, con el objetivo era identificar condiciones de vulnerabilidad y describir los diferentes perfiles de los usuarios de chemsex. Se evaluaron las características clínicas y epidemiológicas relacionadas con el VIH, el VHC, las ETS, las prácticas sexuales y el consumo de drogas. Se completó un sub-análisis considerando las condiciones de vulnerabilidad.

Artículo 1: De La Mora, L., Laguno, M., De Lazzari, E. *et al.* Vulnerability Conditions in a Cohort of Men Who Have Sex with Men Who Engage in Chemsex in Barcelona City: a Cross-Sectional Study. *Sex Res Soc Policy*. 2022. <https://doi.org/10.1007/s13178-022-00702-1>

El **artículo 2** fue realizado en contexto de un programa europeo que tenía como objetivo general aumentar la cobertura de las pruebas integradas y el diagnóstico precoz del VIH, el VHC, el VHB y las ETS en cuatro centros sanitarios diferentes, utilizando como estrategia las condiciones indicadoras del VIH. Las intervenciones piloto incluyeron la realización de pruebas integradas de VIH/VHC en una clínica de dermatovenerología y una clínica de trastornos adictivos en Lituania; la introducción de un folleto informativo sobre pruebas de VIH en una clínica de tuberculosis en Rumanía; y la oferta de pruebas de VIH/VHC/ETS a los usuarios de chemsex atendidos en el Hospital Clínic de Barcelona. Los datos de las pruebas se recogieron de forma retrospectiva y prospectiva.

Artículo 2: Matulionytė, R., Jakobsen ML, Grecu VI, Grigaitiene J, Raudonis T, Stoniene L, Olteanu M, de la Mora, L., Raben D, Sullivan AK. Increased integrated testing for HIV, hepatitis C and sexually transmitted infections in health care facilities: results from the INTEGRATE Joint Action pilots in Lithuania, Romania and Spain. BMC Infect Dis. 2021. doi: 10.1186/s12879-021-06537-2. PMID: 34517830; PMCID: PMC8438813.

El **artículo 3** evalúa de forma ambispectiva los casos de infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina asociado a la comunidad, presentados usuarios de chemsex que se atendieron en el Hospital Clínic de Barcelona entre 2018 y 2022. Se describieron las variables epidemiológicas, conductuales y clínicas y se realizó un estudio microbiológico completo.

Artículo 3: De La Mora L, Pitart C, Morata L, Ugarte A, Martínez-Rebollar M, De Lazzari E, Vergara A, Bosch J, Roca I, Piquet M, Rodríguez A, Laguno M, Ambrosioni J, Torres B, González-Cordón A, Inciarte A, Foncillas A, Riera J, Fuertes I, Chivite I, Martínez E, Blanco JL, Soriano A, Mallolas J. **Characterization and clonality of new CA-MRSA infections detected in PLWH who engage in chemsex in Barcelona: An ambispective study.** (Manuscript submitted for publication). Int J Infect Dis. 2022.

Al **segundo objetivo** “Analizar la incidencia de reinfección por el VHC y la asociación del chemsex con otras conductas de riesgo para la transmisión del VHC” se asignó el artículo 4, un estudio observacional que valoró a las personas infectadas por VIH que

diagnosticadas de infección por VHC recientemente adquirida y reinfección por VHC, entre junio de 2005 y diciembre de 2019, en el Hospital Clínico de Barcelona, España. Se recopilaron datos sobre las prácticas sexuales de riesgo asociadas a la transmisión del VHC.

Artículo 4: Martínez-Rebollar M, De La Mora L, Campistol M, Cabrera B, Bagué A, De Lazzari E, Torres B, González-Cordón A, Inciarte A, Ambrosioni J, Martínez E, Blanco JL, Forns X, Blanch J, Mallolas J, Laguno M. Impact of Sexualized Substance Use and Other Risk Practices on HCV Microelimination in gbMSM Living with HIV: Urgent Need for Targeted Strategies. Results of a Retrospective Cohort Study. Infect Dis Ther. 2021. doi: 10.1007/s40121-021-00448-0. PMID: 33914265; PMCID: PMC8322221.

Para el **tercer objetivo** “*Detectar personas que viven con VIH y son usuarios de chemsex y analizar las interacciones de su tratamiento antirretroviral y las drogas recreativas que consumen; así como el posible efecto clínico de estas interacciones*” se realizó un estudio observacional, retrospectivo, el objetivo de valorar las posibles interacciones entre el TAR y las drogas asociadas al chemsex en un grupo de gbHSH usuarios de chemsex que tomaban TAR y se atendieron en nuestro centro; así como las visitas médicas no programadas que pudiesen asociarse con las interacciones encontradas.

Artículo 5: de la Mora L, Nebot MJ, Martínez-Rebollar M, de Lazzari E, Tuset M, Laguno M, Ambrosioni J, Miquel L, Ugarte A, Torres B, González-Cordón A, Inciarte A, Chivite I, Short D, Salgado E, Martínez E, Blanco JL, and Mallolas J. Do ART and Chemsex Drugs Get Along? Potential Drug–Drug Interactions in a Cohort of People Living with HIV Who Engaged in Chemsex: A Retrospective Observational Study. Infect Dis Ther. 2022. doi: 10.1007/s40121-022-00694-w

Para el **cuarto objetivo** “*Analizar el impacto del chemsex en personas VIH negativas, concretamente en usuarios de profilaxis pre-exposición (PrEP)*” realizamos un estudio retrospectivo, observacional con el objetivo de describir las prácticas de chemsex en

usuarios de PrEP que se atienden en nuestro centro, en el momento de su inclusión en el programa de PrEP.

Artículo 6: De La Mora L, Ugarte A, Martínez-Rebollar M, De Lazzari E, García-Hernández D, Font G, De Loredó N, Solbes E, Miquel L, Blanch J, Torres B, Riera J, Chivite I, Ambrosioni J, Inciarte A, González-Cordón A, Martínez E, Blanco JL, Mallolas J, Laguno M. Chemsex Practices in PrEP: Beyond Addiction and Risk Toward a Healthy Sex Life-Baseline Experiences from a Hospital-Based PrEP Program in Barcelona, Spain. *AIDS Behav.* 2022. doi: 10.1007/s10461-022-03730-5. Epub ahead of print. PMID: 35732910.

VII. RESULTADOS

Artículo 1



Vulnerability Conditions in a Cohort of Men Who Have Sex with Men Who Engage in Chemsex in Barcelona City: a Cross-Sectional Study

Lorena De La Mora¹ · Montserrat Laguno¹ · Elisa De Lazzari¹ · Ainoa Ugarte¹ · Lorna Leal¹ · Berta Torres¹ · Ana González-Cordón¹ · Alexy Inciarte¹ · Juan Ambrosioni¹ · Zoraida Escalante¹ · Ana Rodriguez¹ · Esteban Martinez¹ · José L. Blanco¹ · Jordi Blanch² · Laia Miquel² · Jordi Bosch³ · Duncan Short⁴ · Josep Mallolas¹ · Maria Martinez-Rebollar¹

Accepted: 18 February 2022
© The Author(s) 2022

Abstract

Introduction Chemsex is a dynamic phenomenon with cultural variation. There is limited information about its prevalence and specific characteristics in our geographical area.

Methods In this cross-sectional study of a series of gay, bisexual, and other men who have sex with men (gbMSM) who engaged in chemsex and were attending the Hospital Clinic of Barcelona, Spain, between March 2018 and May 2019, we aimed to identify potential vulnerabilities and describe the profiles of individuals who engaged in chemsex in our site. Baseline clinical and epidemiological characteristics related to HIV, HCV, STIs, sexual practices, and drug consumption were evaluated. A sub-analysis considering vulnerability conditions was completed.

Results We included 161 participants: 67% were migrants and 48% were Latin American. A total of 150 participants were people living with HIV (PLWH), and 13% had a detectable HIV viral load (VL). The prevalence of HCV infection was 37%. Slamming practice was reported by 20% of the participants. Migrants from Latin America were younger, had a lower percentage of university education, and more frequently had detectable HIV-VLs and syphilis. HCV-positive participants reported more injecting drug use, versatile fisting practices, and syphilis. Slam users consumed more methamphetamine and mephedrone, had significantly higher HIV-VLs when detectable, and reported less sober sex.

Conclusion and Policy Implications We identified certain baseline characteristics of our chemsex cohort that may confer a profile of greater vulnerability, which must be addressed in a personalized way when attempting damage reduction and a global approach to the practice of chemsex at our site. Access to specialized and interdisciplinary services with cultural competence in the complexity of the phenomenon should be guaranteed to these individuals for better management.

Keywords Chemsex · Vulnerability conditions · MSM · HIV · HCV · STDs

Introduction

Chemsex is defined as the intentional use of recreational drugs before or during sexual encounters among gay, bisexual, and other men who have sex with men (gbMSM) to facilitate, enhance, and prolong sexual intercourse (Bourne et al., 2015a, b). It was established as a subset of sexualized substance use in the gay community and health sector less than a decade ago, with the distinction of the intentionality of drug use, the time factor, the engagement of new technologies, and the use of specific drugs such as mephedrone, crystal methamphetamine, and γ -hydroxybutyrate/ γ -butyrolactone (GHB/GBL) (Bourne et al., 2014, 2015a, b). Other drugs have been associated with chemsex, and their

✉ Maria Martinez-Rebollar
rebollar@clinic.cat

¹ Infectious Diseases Service, HIV Unit, Hospital Clinic and IDIBAPS, University of Barcelona, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain

² Addiction Unit (GRAC). Psychiatry and Psychology Department, Hospital Clinic of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, University of Barcelona, Barcelona, Spain

³ Department of Microbiology, Hospital Clínic, University of Barcelona, ISGlobal, Barcelona, Spain

⁴ ViiV Healthcare, Brentford, Middlesex, UK

use can differ between and within cities, demonstrating the dynamics of the phenomenon and its cultural variation (Drückler et al., 2018; Latini et al., 2019; Schmidt et al., 2016).

The chemsex phenomenon has been a subject of study, motivated by the associations that have been described between drug use and other health issues in gbMSM (Maxwell et al., 2019; Mercer et al., 2016). Polydrug use has been associated with having condomless sex, group sex, and multiple sexual partners, in both HIV-positive and HIV-negative individuals (Daskalopoulou et al., 2014; for the EMIS Network et al., 2015); increased use of postexposure prophylaxis (PEP); and an increased risk of sexually transmitted diseases (STD), HIV, and HCV diagnoses (Sewell et al., 2018). In HIV-positive individuals, polydrug use may lead to difficulties with antiretroviral therapy (ART) adherence (Giorgetti et al., 2017; Hinkin et al., 2007). Although to a lesser extent, there is also evidence of potential mental health issues, substance disorders, and psychological and social impacts of problematic chemsex (Bourne & Weatherburn, 2017; Bourne et al., 2015a, b; Hegazi et al., 2017). All this evidence suggests the need for special efforts to prevent these events (Mora, s. f.).

In the latest European MSM Internet Survey (EMIS-2017) results, the HIV-positive gbMSM that represented Barcelona reported the highest prevalence of sexualized drug use (13.7%) compared to other cities in Spain (Encuesta europea on-line para hombres que tienen sexo con hombres (EMIS-2017): Resultados en España, Ministerio de Sanidad, 2020 s. f.). Despite the fact that Barcelona is mentioned in different scenarios, there is scarce information on the specific profile of the population that engages in chemsex in our geographical area (Fernández-Dávila, 2017, s.f.; Mora, s. f.; Schmidt et al., 2016). The objective of this study was to characterize the individuals who engaged in chemsex and attended our hospital and analyse the potential vulnerability conditions of this population, with the purpose of defining a better strategy for the care continuum and a global approach.

Methods

Study Design and Setting

A descriptive cross-sectional study of a series of gbMSM (HIV-positive and HIV-negative) who practiced chemsex was carried out at the Barcelona Hospital Clinic (HCB), located in an area with a large gay population in Barcelona (see the [Supplementary data](#)). This study was part of an ongoing prospective study named the Care_ChemS_CliniC Study, (CSC Study) and was funded by an international grant from ViiV Healthcare through its Positive Pathways

program. The study was approved by the HCB Ethics Committee.

Study Population and Data Collection

Between March 2018 and May 2019, individuals who attended the HCB and met the eligibility criteria were asked to participate (gbMSM, over 18 years of age, positive or negative HIV serostatus, and a history of drug use to intentionally enhance and prolong sexual experiences during the last year; for more information, see the [Supplementary data](#)). A medical history was obtained, including drug use and sexual behaviour information. A referral for the assessment of drug use and sexual advice was given to the participants (referred to the Chemsex Support service from the NGO Stop Sida (Mora, s. f.) and/or the Addiction Unit of Psychiatry of the HCB). The data of the referred individuals were reported. Participants were asked to complete a survey about the use of recreational drugs and sexual behaviour. The questionnaire was based on surveys and qualitative research, has previously been used with gbMSM, and was modified and agreed upon by experts in psychiatry from the HCB and psychologists from the NGO Stop Sida. Blood analysis, including HIV, HCV, and syphilis serologies; HCV-ARN for people with a previous HCV infection; and urine, pharyngeal, and rectal smear samples for STD screening were performed.

We conducted sub-analyses based on the variables that we found to be frequent in the baseline analysis and that could be considered vulnerability conditions, as they can cause greater sexual and mental health impacts for the patient. We have adapted the vulnerability definition that has already been described, in the context of previous studies, as conditions that influence a person's suffering from sexual and mental health problems, such as HIV, STDs and addictions (Ayres et al., 2006; Nichiata et al., 2008).

The variables we analysed were as follows: migration from Latin America (this ethnicity represents the majority of PLWH migrants in Spain) (Hernando Rovirola et al., 2014; Hernando et al., 2015; Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social—Ciudadanos—Vigilancia epidemiológica, s. f.); HCV infection; use of injected drugs with sexual purposes (slamming); and HIV infection with a detectable HIV-RNA viral load (VL) (> 50 copies/ml).

Statistical Methods

Qualitative variables are described as frequencies and percentages, and in the sub-analyses, they were compared between groups using the chi-square test or Fisher's exact test. Quantitative variables were summarized as the means and standard deviations (SDs) or as medians and interquartile ranges (IQRs); in the sub-analyses, they were compared

between groups using the *t* test or the Wilcoxon rank sum test in cases of skewed distributions. Network coincidence analysis based on the multidimensional scaling (MDS) algorithm was performed to study the combined use of the different drugs. The results were represented graphically using the MDS network diagram, where drugs are represented by circles with sizes that are directly proportional to their frequency, and are connected by three different patterns of lines according to the three levels of significance of the standardized residuals (derived from the frequency table): dotted lines, probable coincidence (0.5); dashed lines, statistically probable (<0.05); and solid lines, statistically probable (<0.01). The most preferred combinations of drugs are those represented with solid lines, followed by those with dashed lines and finally those with dotted lines. The drugs with the highest number of matches are located in the centre of the diagram; those that are less correlated tend to be located on the fringes of the space. Correlated drugs tend to be close in space. The statistical program used was Stata (StataCorp, 2019) Stata: Release 16. Statistical Software. College Station, TX: StataCorp LLC.).

Results

Of the 161 gbMSM who engaged in chemsex who were included (see Fig. 1), 67% were migrants and 48% were Latin American; 150 participants were PLWH and 13% ($N=20$) had a detectable HIV-VL. The prevalence of HCV infection was 37% ($N=56$), and 25% of these participants ($N=14$) had an active HCV infection. A total of 13% (13/103) of the sample disclosed having worked as sex workers. Sociodemographic, clinical STD microbiology, and HIV characterization of the individuals are described in Table 1 and in the [Supplementary data](#). Sexual behaviours and sexual practices are illustrated in Table 2 and in the [Supplementary data](#).

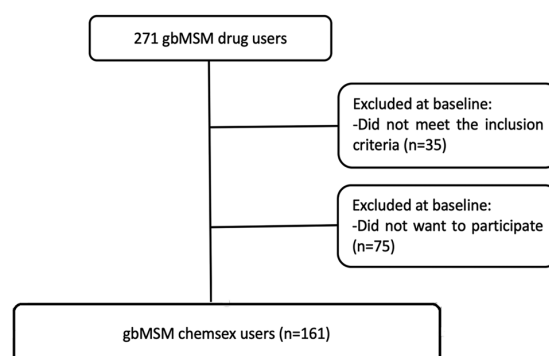


Fig. 1 Study population

The substances used and their frequency of use are described in Fig. 2. The most consumed substances were phosphodiesterase type 5 inhibitors (erectile dysfunction drugs). The most frequently used drugs were methamphetamine (77%) and GHB (76%). Polydrug use was reported by 79 (50%) participants. Figure 3 illustrates the most frequently used drug combinations and the most common drugs used by participants who reported polydrug consumption; erectile dysfunction drugs were the type of substance that was most commonly used in combination with other drugs (as they are located in the central part of the graph). GHB/GBL and methamphetamine were the most preferred drugs by mephedrone users. Ketamine was preferentially combined with ecstasy. The drug use characterization in this series of patients is shown in Table 3 and the [Supplementary material](#). A total of 32 (20%) individuals reported *slamming*; two (6%) of them shared injection materials. Table 4 illustrates the main concerns for requesting help. Referrals for psychological/psychiatric support were offered to 77 individuals, of whom 57 accepted.

Sub-analysis Comparing Groups by Origin (Latin Americans vs. Europeans)

Latin American participants who engaged in chemsex were younger ($p < 0.01$), with a mean age of 36 years (SD 8); the percentage of Latin American participants with a university education was lower than that of European participants (33% vs. 51%, respectively; $p = 0.02$). Regarding HBV, the frequency of positive anti-HBs results was lower in Latin Americans (49/72, 68% vs. 61/74, 82%, respectively; $p = 0.04$) than in Europeans, but their frequency of positive anti-HBc results was higher (25/72, 35% vs. 15/74, 20%, respectively; $p = 0.05$). The prevalence of positive syphilis nontreponemal serology was higher in the Latin American group than in the European group (50/72, 69% vs. 36/74, 49%, respectively; $p = 0.01$). There was no difference between the groups in the prevalence of HCV. The prevalence of PLWH with a detectable VL was higher in migrants than in Latin Americans (15/72, 21% vs. 5/73, respectively; 7%) ($p = 0.014$). Regarding drug use, 34% of Latin Americans (23/67) did not remember the last time having sober sex compared to 18% of Europeans (13/58) ($p = 0.03$). A higher proportion of Europeans (35/40, 88%) admitted needing help in relation to drug use compared to Latin Americans (27/41, 66%) ($p = 0.02$). However, a higher proportion of Latin Americans stated needing help in relation to possible STDs compared to Europeans (33/39, 85% vs. 22/36, 61%, respectively; $p = 0.02$).

Table 1 Demographic and clinical characteristics of the study cohort

Variable		Summary statistics
Demographic characteristics		
		Mean (SD)
Age, years		39 (9)
		n (%)
Region of origin (N = 159)	Spain	53 (33%)
	Europe (w/o Spain)	27 (17%)
	Latin America	76 (48%)
	Australia/Oceania	1 (1%)
	Asia	1 (1%)
	Africa	1 (1%)
Period of arrival in Spain (N = 104)	<2010	50 (48%)
	2010–2014	15 (14%)
	≥ 2015	39 (38%)
Educational level (N = 144)	No schooling completed	2 (1%)
	Primary	5 (3%)
	Secondary	75 (52%)
	University	62 (43%)
Clinical characteristics		
		n (%)
HIV (N = 160)	Positive	150 (94%)
HBsAg (N = 150)	Positive	3 (2%)
Anti-HBs (N = 150)	Positive	114 (76%)
Anti-HBc (N = 150)	Positive	41 (27%)
IgG anti-HAV (N = 126)	Positive	106 (84%)
Nontreponemal tests, VDRL* (N = 150)	Positive	89 (59%)
IgG anti-HCV (N = 150)	Positive	56 (37%)
HCV-ARN (N = 56)	Positive	14 (25%)
STDs data		
		n (%)
STD detected by PCR (N = 161)	Test result	
	Negative	141 (88%)
	Positive	16 (10%)
	Not performed	4 (2%)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Negative	119 (74%)
	Positive	37 (23%)
	Not performed	5 (3%)
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Negative	74 (46%)
	Positive	23 (14%)
	Not performed	64 (40%)
HIV data		
		n (%)
Lymphocyte subpopulations		Median (IQR)
CD4 + T lymphocytes count (cells/mm ³) (N = 149)		671 (522; 862)
CD8 + T lymphocytes count (cells/mm ³) (N = 148)		811 (627.5; 1005.5)
CD4/CD8 ratio (N = 148)		0.8 (0.6; 1.1)
Viral load (VL)		VL
VL HIV-1 PCR (N = 149)	Detectable	20 (13%)
	Undetectable*	129 (87%)
Detectable HIV VL (copies/mL) (N = 20)		Median (IQR)

Table 1 (continued)**HIV data**

ART (<i>N</i> = 150)	4950 (108.5; 40,550)	
	Treatment	<i>n</i> (%)
	Raltegravir and dolutegravir	23 (15%)
	Boosted PI and Elvitegravir/c	50 (33%)
	NNRTI	36 (24%)
	Other	39 (26%)
	Without treatment	2 (1%)

Anti-HBs hepatitis B surface antibody, *anti-HBc* hepatitis B core antibody, *ART* antiretroviral treatment, *HBsAg* hepatitis B surface antigen, *IgG anti-HAV* hepatitis A virus IgG antibody, *IgG anti-HCV* hepatitis C virus IgG antibody, *IQR* interquartile range, *NNRTI* non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, *PI* protease inhibitors, *STD* sexually transmitted disease, *VL* viral load

*Positive nontreponemal tests refer to individual's past clinical history

Table 2 Sexual behaviour of the study cohort

Sexual partners		
	Median (IQR)	
Sexual partners, last 3 months (N= 141)	20 (10; 30)	
Reachable sexual partners, last 3 months (N= 118)	8 (3; 15)	
Sexual partners, last 12 months (N= 107)	40 (10; 100)	
Sexual practices (during last 3 months)		
Variable	Summary statistics	n (%)
Anal sex (N= 145)	Unprotected	82 (57%)
	Protected	8 (6%)
	Sometimes	55 (38%)
Oral sex (N= 146)	Unprotected	104 (71%)
	Protected	8 (5%)
	Sometimes	34 (23%)
Double penetration (N= 161)	No	88 (55%)
	N/A	1 (1%)
	Yes	72 (45%)
	Unprotected	55 (76%)
	Protected	3 (4%)
Fisting (N= 161)	Sometimes protected	14 (19%)
	No	99 (61%)
	N/A	1 (1%)
	Yes	61 (38%)
	Unprotected	28 (46%)
Sexual toys use (N= 161)	Protected	11 (18%)
	Sometimes protected	22 (36%)
	No	92 (57%)
	N/A	1 (1%)
	Yes	68 (42%)
	Unprotected	44 (65%)
	Protected	4 (6%)
	Sometimes protected	20 (29%)

Fig. 2 Individual drug use frequency in the study cohort

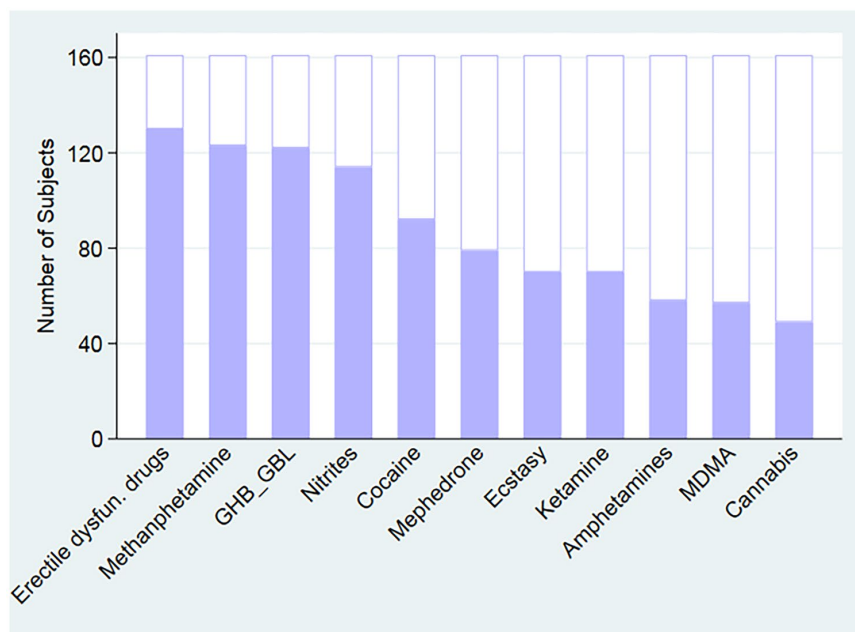


Fig. 3 Network graph of the drug combinations during chemsex. The multidimensional scaling network graph represents the drug combinations. Drugs are represented by circles with size directly proportional to their frequency, and they are connected by three different patterns of lines according to the three levels of significance of the standardized residuals (derived from the frequency table): dotted line, probable coincidence (0.5); dashed line, statistically probable (<0.05); solid line, statistically probable (<0.01). The most preferred combinations of drugs are those represented with solid lines, followed by those with dashed lines and finally dotted ones. In the centre of the diagram, there are the drugs with the highest number of matches, and the less correlated tend to be located on the fringes of the space. Besides, correlated drugs tend to be close in space

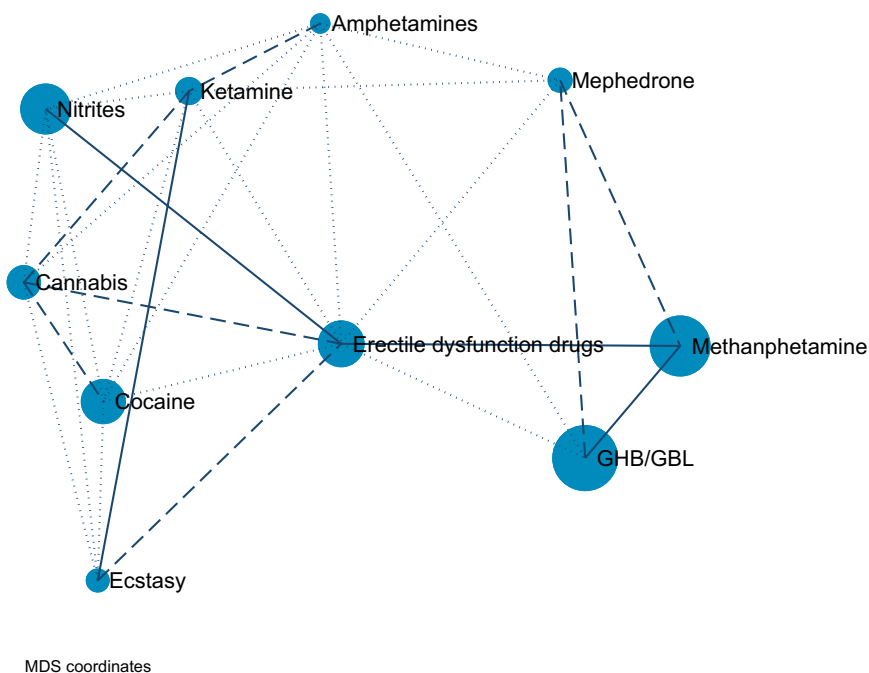


Table 3 Drug use characterization (during last year)

	<i>n</i> (%)
Route of drug administration	
Oral (<i>N</i> = 158)	124 (79%)
Inhaled (<i>N</i> = 159)	134 (88%)
Sniffed (<i>N</i> = 159)	111 (70%)
Sublingual (<i>N</i> = 158)	16 (10%)
Rectal (<i>N</i> = 160)	47 (30%)
Injecting or <i>slamming</i> (<i>N</i> = 159)	32 (20%)
Sharing venepuncture material if <i>slamming</i> (<i>N</i> = 30)	2 (6%)
Use of sterile material if <i>slamming</i> (<i>N</i> = 26)	25 (96%)
Frequency of drug use	
Every day (<i>N</i> = 155)	11 (7%)
Every week (<i>N</i> = 157)	75 (48%)
Every month (<i>N</i> = 156)	59 (38%)
Number of drugs used	
1 drug (<i>N</i> = 157)	17 (11%)
2 drugs (<i>N</i> = 157)	61 (39%)
Poly drug use* (<i>N</i> = 157)	79 (50%)
Other factors related to drug use	
Individuals who do not remember the last time of sexual intercourse without drugs (<i>N</i> = 142)	36 (25%)
Individuals who bring and consume their own drugs in chemsex sessions (<i>N</i> = 146)	133 (91%)
Individuals who consume drugs that are offered by other people (<i>N</i> = 148)	125 (85%)

*consumption of ≥ 3 drugs

Sub-analysis Comparing Groups by HCV Status (Positive vs. Negative)

We defined the individuals with either detectable HCV-RNA or IgG-positive serology as HCV-positive. A higher prevalence of positive syphilis serology was detected in HCV-positive participants (40/65, 71%) than in HCV-negative participants (49/94, 52%) ($p=0.01$). Concerning drug use, 32%

(18/56) of the HCV-positive participants reported slamming compared to 13% (12/93) of the HCV-negative individuals ($p=0.007$), and only one of them reported sharing injection materials. The HCV-positive group reported a higher prevalence of practising versatile fisting than the HCV-negative group (12/22, 55% vs. 10/36, 28%, respectively; $p=0.04$); there were no differences between the groups regarding other risky sexual practices.

Table 4 Concerns and reasons for requesting help

	Variable	<i>n</i> (%)
Concern		
Concern about use of drugs in sexual context (<i>N</i> = 154)	Yes	118 (77%)
Concern about drug use (<i>N</i> = 113)	Yes	77 (68%)
Concern about sexuality (<i>N</i> = 108)	Yes	65 (60%)
Concern about STDs (<i>N</i> = 107)	Yes	86 (80%)
Need for help		
Do you think you need HELP? (<i>N</i> = 153)	Yes	92 (60%)
In relation to drugs use (<i>N</i> = 83)	Yes	63 (76%)
In relation to sexuality (<i>N</i> = 75)	Yes	40 (53%)
In relation to possible STD (<i>N</i> = 77)	Yes	56 (73%)

Sub-analysis Comparing Groups by Injected Drug Use (Slamming vs. Non-slamming)

The *slamming* group had a higher prevalence of HCV-positive serology (18/30, 60% vs. 38/119, 32%, respectively; $p=0.04$) and active HCV infections (positive HCV-RNA (8/18, 44% vs. 6/38, 16%, respectively; $p=0.04$) than the non-slamming group. Although the percentage of detectable HIV-VLs between the slamming and non-slamming groups was not statistically significant (6/30, 20% vs. 14/118, 12%, respectively; $p=0.24$), we observed that among those with a detectable VL, HIV RNA was significantly higher in the slamming group (20,285 copies/mL (8,700; 142,000)) vs. (450.5 copies/mL (87; 20,500), respectively; $p=0.048$). The individuals who were referred for practising *slamming*

reported more frequent consumption of methamphetamine (31/32, 97% vs. 91/127, 72%, respectively; $p=0.002$) and mephedrone (22/32, 69% vs. 56/127, 44%, respectively; $p=0.01$) than those who did not practice slamming. Moreover, 43% of the individuals who used intravenous drugs did not remember the last time having sexual intercourse without drug use, compared with 21% of the individuals who did not use intravenous drugs ($p=0.018$). Although there was no statistically significant difference, 70% of the individuals in the *slamming* group reported unprotected anal sex, compared to 53% of those in the *non-slamming* group. Double penetration was more frequent in the slamming group than in the non-slamming group (21/32, 66% vs. 51/127, 40%, respectively).

Sub-analysis Comparing Groups by VL (PLWH with an Undetectable VL vs. PLWH with a Detectable VL)

In the group of PLWH with an undetectable VL, 78% reported that their sexual partners were reachable, compared to 50% in the group of PLWH with a detectable VL ($p=0.01$). The mean CD4 + T lymphocyte count and CD4/CD8 ratio were significantly higher in PLWH with an undetectable VL (692 cells/mL and 0.9; vs. 434 cells/mm³ and 0.5, respectively; $p<0.001$). Nonprotected fisting practices were reported in 37% of the PLWH with an undetectable VL and by all the PLWH with a detectable VL ($p=0.003$).

Discussion

Our study illustrates the characteristics of a series of individuals who engage in chemsex in Barcelona, and the results suggest risk and vulnerability factors that might be considered in a multidisciplinary approach to chemsex. This study is unique because we described the first single-centre cohort in Spain that was exclusively comprised of individuals who engaged in chemsex. Furthermore, this study is relevant since we carried out a multidisciplinary approach within a specific in-hospital program to better understand the profile of individuals who engage in chemsex in our environment and establish targeted health strategies.

In our cohort, there was a high prevalence of migrants (67%), especially from Latin America (48%), in contrast to previously published chemsex studies in Madrid, Spain, in which 74% of individuals who engaged in chemsex were Spanish-born. Nevertheless, our results agree with the latest published results from the EMIS-2017, where migrants in Spain represented a subgroup with a high prevalence of sexualized drug use (Encuesta europea on-line para hombres que tienen sexo con hombres (EMIS-2017): Resultados en España, Ministerio de Sanidad, 2020 s. f.). Furthermore,

38% of the Latin American migrants in our cohort arrived in Barcelona from 2015 on, which coincides with the rise of the chemsex phenomenon in our city (Fernández-Dávila, 2017 s. f.); this synchronicity should be explored. Although it is assumed that the majority of HIV diagnoses are acquired by migrants in their home countries, especially if they come from areas with a high HIV prevalence, there is growing evidence of individuals contracting HIV after migration, and the risk in gbMSM is of particular concern (Fakoya et al., 2015). They reported significantly less sober sex and fewer worries about drug consumption. The bureaucratic and cultural limitations that migrants encounter when accessing the health system and medication may limit the understanding of HIV and the importance of adherence to ART. The irregular legal-administrative situation, lower level of education, need for socialization, stigma of HIV and homophobia experienced in their countries, and poorer social network and family support of many migrants might lead to problematic chemsex practices, conferring greater vulnerability to this subgroup (Fernández-Dávila, 2017 s. f.; Weatherburn et al., 2017).

We found that 13% of the individuals identified themselves as sex workers at baseline. This profile can involve more elements of vulnerability because drug consumption, rest hours, and the pressure to consume are higher and more irregular depending on the customers (Abordaje del fenómeno del chemsex. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. Ministerio de Sanidad, 2020 s. f.); this finding in our cohort must also be addressed in a personalized way to facilitate access to health care, since some of these individuals have high geographical mobility, to minimize the impact of highly frequent drug use and sexual practices.

The high prevalence of hepatitis C (37%) in this series of individuals who engaged in chemsex is outstanding, exceeding the range of 2.8–30% reported in other studies (Bui et al., 2018; Hegazi et al., 2017; Hopwood et al., 2015; Pakianathan et al., 2018). This subgroup reported significantly more injecting drug use, more versatile fisting practices and more syphilis coinfections. Only one HCV-infected participant reported sharing syringes. Based on this, variables other than sharing injection materials, such as high-risk sexual practices, may be related risk factors for HCV infection. This hypothesis is supported by other publications (Berenguer et al., 2019; Martínez-Rebollar et al., 2015), and individuals who engage in chemsex are a target population to tailor strategies to achieve HCV microelimination (Martínez-Rebollar et al., 2021).

The majority of individuals who engaged in chemsex in this series were PLWH, and 20 of them (13%) had a detectable HIV-RNA-VL, while the prevalence of a detectable VL in our HCB PLWH cohort was 6%. It should be noted that two of these individuals were treatment naive and recently diagnosed. Therefore, this is another vulnerability condition

to consider within risk management. These individuals reported significantly more unprotected anal sex and fisting and less control in reaching their sexual partners. We believe it is important to identify this subgroup, assess their needs, and address the factors that can influence treatment adherence. Harm reduction strategies that encourage self-care within the practice of chemsex, such as taking ART, among other described measures (Stardust et al., 2018), are essential to reduce the potential impact on these individuals' health and on HIV transmission.

Regarding the prescribed ART for these individuals who engaged in chemsex, one-third were treated with boosted-integrase inhibitors or protease inhibitors at the time of inclusion. It is important to discuss the interactions of ART and drugs with these individuals. To date, basic pharmacological information about drug-drug interactions (DDIs) between ART and recreational drugs has been published (Bracchi et al., 2015; Giorgetti et al., 2017; Kumar et al., 2015), but there is little information on the clinical implications of DDIs in real life (Harrington et al., 1999; Mayer et al., 2006; Muirhead et al., 2000).

A significant number of individuals with asymptomatic STDs were detected at baseline, with syphilis and *Neisseria gonorrhoea* predominating. It is also remarkable that a minority of our patients reported using protection during sex, similar to previous publications (Bourne et al., 2014; Daskalopoulou et al., 2014; Sewell et al., 2018; Yu et al., 2015).

Concerning drug-related behaviours, 50% of our patients reported polydrug use, similar to the 47% reported in the ASTRA study (Daskalopoulou et al., 2014). Polydrug use has been associated with sexual risk behaviours in previous studies (Glynn et al., 2018; Sewell et al., 2017). The use of methamphetamine, GHB, and cocaine represented a high prevalence in our study, especially the combination of the first two drugs, and differed from patterns in other geographical areas (Frankis et al., 2018; González-Baeza et al., 2018). Additionally, the prevalence of slamming differed between series: 20% of the patients in our cohort reported slamming, compared to 16% in the U-SEX study (González-Baeza et al., 2018), and approximately 13.5 to 18.1% in a series of gbMSM who attended sexual health clinics in the UK (Hegazi et al., 2017; Pakianathan et al., 2018). More than 70% of the individuals who engaged in chemsex expressed concerns and needs for help regarding drug use, their sexuality and STDs; a percentage clearly higher than the 20.6% was reported in the EMIS-17 study (Encuesta europea on-line para hombres que tienen sexo con hombres (EMIS-2017): Resultados en España, Ministerio de Sanidad, 2020 s. f.) and 31% of patients in a study performed in Dublin disclosed needing help for chemsex (Glynn et al., 2018). These data lead us to consider the need to reinforce the multidisciplinary management of chemsex.

Slamming is a sexual risk practice that may lead to another vulnerability condition that we found, since participants who engaged in this practice reported significantly higher positive HCV serology, active HCV infections, and higher HIV-VLs when detectable. People who inject drugs having both HCV and HIV detectable VLs implies a public health problem, which has been described in other settings, and are primary contributors to morbidity and mortality as a consequence of injected drug use (Degenhardt et al., 2017). This group reported the most frequent unprotected anal intercourse, similar to the Australian FLUX study results (Bui et al., 2018), and more sexual risk practices, such as double penetration. Methamphetamine and mephedrone were the most commonly injected drugs in our sample, comparable with data from the EMIS-17 (Encuesta europea on-line para hombres que tienen sexo con hombres (EMIS-2017): Resultados en España, Ministerio de Sanidad, 2020 s. f.). These drugs, particularly methamphetamine, are stimulating, are disinhibitory, and increase libido. Significantly, slamming practices were related to less sober sex. Previous studies have established significantly higher sexual risk behaviours in gbMSM who use methamphetamine (Hirshfield et al., 2004; Hoenigl et al., 2016), and slamming is closely associated with current psychiatric disorders and severe drug-related and psychiatric symptoms (Dolengevich-Segal et al., 2019).

Study Limitations

One of the limitations of this study is that there may be a potential bias between the total cohort of patients living with HIV followed in our hospital and the total number of individuals who engaged in chemsex who were identified and approached for the study. The systematic questioning about substance use at each visit was not standardized, and potential individuals who engaged in chemsex may have been missed.

However, we must emphasize that carrying out this study has allowed us to standardize and update the questions on substance use for all the patients we follow. A second limitation could be the use of self-completed questionnaires, which limited data analysis. Finally, this was a cross-sectional study, but we are collecting follow-up data to be able to study the impact on the incidence of new HIV, HCV, and other STI infections in this group, which will be the main objective of subsequent analyses with this cohort.

Conclusions

Our results suggest that gbMSM who practice chemsex in our geographical area show a high prevalence of asymptomatic STIs, HCV infections, polydrug use with

methamphetamine, and GHB, which are the most frequently used drugs, and high-risk sexual practices.

The majority of the participants had concerns and needs about drug management consumption, their sexual life, and STDs.

We have identified a specific profile with certain vulnerabilities that must be addressed in a personalized way when attempting damage reduction and needs tailored follow-up.

We believe that a multidisciplinary and syndemic approach to chemsex practice must be personalized. It is pertinent to generate more scientific knowledge to adapt interventions to the different individual profile needs since they are geographically and temporally different, and it is essential to pay close attention to the most vulnerable subgroups.

Social and Public Policy Implications

Access to specialized and interdisciplinary services with cultural competence in the complexity of the phenomenon should be guaranteed to these individuals for better management.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s13178-022-00702-1>.

Acknowledgements We would especially like to thank the NGO Stop-sida and its *Chemsex Support Service* for all the collaboration in this particular study and in our daily clinical practice. The possibility of working jointly and in a multidisciplinary team with the community benefits everyone: health professionals by improving our cultural competence, the community by facilitating access and communication with health institutions and people who engage in chemsex by offering a global and syndemic approach when needed.

We would also like to thank the participants in the study for their availability and for the trust they placed in us, allowing us to address intimate and sensitive issues that we have always tried to approach without stigma and without judgement. Thank you for helping us to improve our work.

Author Contribution L.D.M. and M.L. contributed equally to the study. J.M. and M.M.R. contributed equally to the study. J.M. and M.M.R. designed the study. D.S. was a ViiV representative who collaborated in the study design. L.D.M., M.L., A.U., L.L., B. T., A.G.C., A.I., J.A., Z.E., A.R., E.M., J.L.B., J.B., L.M., J.M., and M.M.R. recruited patients for the study. J. Bosch analysed all microbiological samples from all the participants. L.D.M., E.D.L., J.M., and M.M.R. analysed and interpreted the data. L.D.M., M.L., J.M., and M.M.R. were involved in drafting the manuscript. All authors were involved in reviewing the manuscript and approved the final version.

Funding This work was supported by a grant from ViiV Healthcare through its Positive Pathways program.

Declarations

Conflict of Interest L.D.M. has received fees to give lectures from Gilead, MSD, ViiV, AbbVie, and Janssen-Cilag. M.L. received fees to give lectures from Gilead, MSD, ViiV, AbbVie, and Janssen-Cilag.

A.U. has received fees to give lectures from Gilead, ViiV, and Janssen-Cilag. L.L. and B.T. have received fees to give lectures from Gilead, MSD, ViiV, AbbVie, and Janssen-Cilag. A.G.C. has received fees to give lectures and advisory board from Gilead, MSD, ViiV, AbbVie, and Janssen-Cilag. A.I. has received educational grants from MSD and Gilead. JA has participated in advisory boards and received consulting honoraria, research grants, or both, from Gilead Sciences, Janssen Pharmaceuticals, and ViiV Healthcare, all outside of this work. E.M. has received honoraria for lectures or advisory boards from Gilead and Janssen and his institution has received research grants from MSD and ViiV. J.L.B. has received honoraria for lectures or advisory boards from Gilead, Janssen, MSD. L.M. has received honoraria for lectures from Lundbeck, Gilead, and Neuraxpharm. J.B. has received honoraria for lectures or advisory boards from Ferrer Internacional, Gilead, Janssen, MSD, and ViiV. DS is an employee of ViiV Healthcare and shareholder of GlaxoSmithKline. J.M. has received honoraria, speakers' fees, consultant fees, or funds for research from MSD, Roche, Boehringer-Ingelheim, ViiV, Gilead, Janssen, BMS, AbbVie. M.M.R. has received fees to give lectures from Gilead, MSD, ViiV, AbbVie, and Janssen-Cilag. The authors have no other relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript apart from those disclosed. E.D.L., Z.E., A. R., and J. Bosch have nothing to disclose.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Abordaje del fenómeno del chemsex, Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida, Ministerio de Sanidad. (2020). (s. f.). https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/chemSex/docs/CHEMSEX._ABORDAJE.pdf. Accessed March 2021
- Berenguer, J., Gil-Martin, Á., Jarrin, I., Montes, M. L., Domínguez, L., Aldámiz-Echevarría, T., Téllez, M. J., Santos, I., Troya, J., Losa, J. E., Serrano, R., De Guzmán, M. T., Calvo, M. J., & González-García, J. J. (2019). Reinfection by hepatitis C virus following effective all-oral direct-acting antiviral drug therapy in HIV/hepatitis C virus coinfecting individuals. *AIDS*, 33(4), 685–689. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002103>
- Bourne, A., Reid, D., Hickson, F., Torres Rueda, S., & Weatherburn, P. (2014). The Chemsex study: Drug use in sexual settings among gay & bisexual men in Lambeth, Southwark & Lewisham. London: Sigma Research, London School of Hygiene & Tropical Medicine. (s. f.). <http://researchonline.lshtm.ac.uk/2197245/>. Accessed March 2021
- Bourne, A., Reid, D., Hickson, F., Torres-Rueda, S., Steinberg, P., & Weatherburn, P. (2015a). "Chemsex" and harm reduction need among gay men in South London. *International Journal of Drug Policy*, 26(12), 1171–1176. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2015.07.013>

- Bourne, A., Reid, D., Hickson, F., Torres-Rueda, S., & Weatherburn, P. (2015b). Illicit drug use in sexual settings ('chemsex') and HIV/STI transmission risk behaviour among gay men in South London: Findings from a qualitative study: Table 1. *Sexually Transmitted Infections*, 91(8), 564–568. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2015-052052>
- Bourne, A., & Weatherburn, P. (2017). Substance use among men who have sex with men: Patterns, motivations, impacts and intervention development need. *Sexually Transmitted Infections*, 93(5), 342–346. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2016-052674>
- Bracchi, M., Stuart, D., Castles, R., Khoo, S., Back, D., & Boffito, M. (2015). Increasing use of "party drugs" in people living with HIV on antiretrovirals: a concern for patient safety. *AIDS*, 29, 1585–1592. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000786>
- Bui, H., Zablotzka-Manos, I., Hammoud, M., Jin, F., Lea, T., Bourne, A., Iversen, J., Bath, N., Grierson, J., Degenhardt, L., Prestage, G., & Maher, L. (2018). Prevalence and correlates of recent injecting drug use among gay and bisexual men in Australia: Results from the FLUX study. *International Journal of Drug Policy*, 55, 222–230. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2018.01.018>
- de Ayres, J. R., & C. M., Paiva, V., França, I., Gravato, N., Lacerda, R., Della Negra, M., Marques, H. H. de S., Galano, E., Lecussan, P., Segurado, A. C., & Silva, M. H. (2006). Vulnerability, human rights, and comprehensive health care needs of young people living with HIV/AIDS. *American Journal of Public Health*, 96(6), 1001–1006. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2004.060905>
- Daskalopoulou, M., Rodger, A., Phillips, A. N., Sherr, L., Speakman, A., Collins, S., Elford, J., Johnson, M. A., Gilson, R., Fisher, M., Wilkins, E., Anderson, J., McDonnell, J., Edwards, S., Perry, N., O'Connell, R., Lascar, M., Jones, M., Johnson, A. M., & Lampe, F. C. (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. *The Lancet HIV*, 1(1), e22–e31. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(14\)70001-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(14)70001-3)
- Degenhardt, L., Peacock, A., Colledge, S., Leung, J., Grebely, J., Vickerman, P., Stone, J., Cunningham, E. B., Trickey, A., Dumchev, K., Lynskey, M., Griffiths, P., Mattick, R. P., Hickman, M., & Larney, S. (2017). Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: A multistage systematic review. *The Lancet Global Health*, 5(12), e1192–e1207. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30375-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30375-3)
- Dolengevich-Segal, H., Gonzalez-Baeza, A., Valencia, J., Valencia-Ortega, E., Cabello, A., Tellez-Molina, M. J., Perez-Elias, M. J., Serrano, R., Perez-Latorre, L., Martin-Carbonero, L., Arponen, S., Sanz-Moreno, J., De la Fuente, S., Bisbal, O., Santos, I., Casado, J. L., Troya, J., Cervero-Jimenez, M., Nistal, S., on Behalf of the U-SEX GESIDA 9416 Study. (2019). Drug-related and psychopathological symptoms in HIV-positive men who have sex with men who inject drugs during sex (slamsex): Data from the U-SEX GESIDA 9416 Study. *PLoS One*, 14(12), e0220272. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220272>
- Drückler, S., van Rooijen, M. S., & de Vries, H. J. C. (2018). Chemsex among men who have sex with men: a sexualized drug use survey among clients of the sexually transmitted infection outpatient-clinic and users of a gay dating app in Amsterdam, the Netherlands. *Sexually Transmitted Diseases*, 45(5), 325–331. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000753>
- Encuesta europea on-line para hombres que tienen sexo con hombres (EMIS-2017): Resultados en España, Ministerio de Sanidad. (2020). (s. f.). https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/EMIS_Report_07052020.pdf. Accessed March 2021
- Fakoya, I., Álvarez-del Arco, D., Woode-Owusu, M., Monge, S., Rivero-Montesdeoca, Y., Delpech, V., Rice, B., Noori, T., Pharris, A., Amato-Gauci, A. J., del Amo, J., & Burns, F. M. (2015). A systematic review of post-migration acquisition of HIV among migrants from countries with generalised HIV epidemics living in Europe: Implications for effectively managing HIV prevention programmes and policy. *BMC Public Health*, 15(1), 561. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-1852-9>
- Fernández-Dávila, P. (2017). Consumo de drogas y su relación con el sexo: Escuchando las voces de un grupo de hombres gays y bisexuales de la ciudad de Barcelona que practican ChemSex. Barcelona: Stop Sida, CEEISCAT y Subdirecció General de Drogodependències-Agència de Salut Pública de Catalunya. (s.f.). <https://stopsida.org/wp-content/uploads/2018/11/Informe-estudio-cualitativo-ChemSex.pdf>. Accessed March 2021
- Frankis, J., Flowers, P., McDaid, L., & Bourne, A. (2018). Low levels of chemsex amongst men who have sex with men, but high levels of risk amongst men who engage in chemsex: Analysis of a cross-sectional online survey across four countries. *Sexual Health*, 15(2), 144–150. <https://doi.org/10.1071/SH17159>
- Giorgetti, R., Tagliabracci, A., Schifano, F., Zaami, S., Marinelli, E., & Busardò, F. P. (2017). When "Chems" meet sex: a rising phenomenon called "ChemSex". *Current Neuropsychology*, 15(5). <https://doi.org/10.2174/1570159X1566616117151148>
- Glynn, R. W., Byrne, N., O'Dea, S., Shanley, A., Codd, M., Keenan, E., Ward, M., Igoe, D., & Clarke, S. (2018). Chemsex, risk behaviours and sexually transmitted infections among men who have sex with men in Dublin, Ireland. *International Journal of Drug Policy*, 52, 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2017.10.008>
- González-Baeza, A., Dolengevich-Segal, H., Pérez-Valero, I., Cabello, A., Téllez, M. J., Sanz, J., Pérez-Latorre, L., Bernardino, J. I., Troya, J., De La Fuente, S., Bisbal, O., Santos, I., Arponen, S., Hontañón, V., Casado, J. L., Ryan, P., & the U-SEX GESIDA 9416 Study. (2018). Sexualized Drug Use (Chemsex) Is Associated with High-Risk Sexual Behaviors and Sexually Transmitted Infections in HIV-Positive Men Who Have Sex with Men: Data from the U-SEX GESIDA 9416 Study. *AIDS Patient Care and STDs*, 32(3), 112–118. <https://doi.org/10.1089/apc.2017.0263>
- Harrington, R. D., Woodward, J. A., Hooton, T. M., & Horn, J. R. (1999). Life-Threatening Interactions Between HIV-1 Protease Inhibitors and the Illicit Drugs MDMA and γ -Hydroxybutyrate. *Archives of Internal Medicine*, 159(18), 2221–2224. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.18.2221>
- Hegazi, A., Lee, M., Whittaker, W., Green, S., Simms, R., Cutts, R., Nagington, M., Nathan, B., & Pakianathan, M. (2017). Chemsex and the city: Sexualised substance use in gay bisexual and other men who have sex with men attending sexual health clinics. *International Journal of STD & AIDS*, 28(4), 362–366. <https://doi.org/10.1177/0956462416651229>
- Hernando Rovirola, C., Ortiz-Barreda, G., Galán Montemayor, J. C., Sabidó Espin, M., & Casabona Barabà, J. (2014). Infección VIH/ Sida y otras infecciones de transmisión sexual en la población inmigrante en España: Revisión bibliográfica. *Revista Española De Salud Pública*, 88(6), 763–781. <https://doi.org/10.4321/S1135-57272014000600009>
- Hernando, V., Arco, D. A., Alejos, B., Monge, S., Amato-Gauci, A. J., Noori, T., & Pharris, A. (2015). HIV infection in migrant populations in the European Union and European Economic Area in 2007–2012: an epidemic on the move. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 70(2), 8.
- Hinkin, C. H., Barclay, T. R., Castellon, S. A., Levine, A. J., Durvasula, R. S., Marion, S. D., et al. (2007). Drug use and medication adherence among HIV-1 infected individuals. *AIDS and Behavior*, 11(2), 185–194. <https://doi.org/10.1007/s10461-006-9152-0>
- Hirshfield, S., Remien, R. H., Walavalkar, I., & Chiasson, M. A. (2004). Crystal methamphetamine use predicts incident STD infection among men who have sex with men recruited online: a nested case-control study. *Journal of Medical Internet Research*, 6(4). <https://doi.org/10.2196/jmir.6.4.e41>

- Hoeningl, M., Chaillon, A., Moore, D. J., Morris, S. R., Smith, D. M., & Little, S. J. (2016). Clear links between starting methamphetamine and increasing sexual risk behavior: a cohort study among men who have sex with men. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 71(5), 551–557. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000888>
- Hopwood, M., Lea, T., & Aggleton, P. (2015). Drug, sex and sociality: Factors associated with the recent sharing of injecting equipment among gay and bisexual men in Australia. *International Journal of Drug Policy*, 26(2), 210–213. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2014.10.013>
- Kramer, S. C., Schmidt, A. J., Berg, R. C., Furegato, M., Hospers, H., Folch, C., & Marcus, U. (2015). Factors associated with unprotected anal sex with multiple non-steady partners in the past 12 months: Results from the European Men-Who-Have-Sex-With-Men Internet Survey (EMIS 2010). *BMC Public Health*, 16(1), 47. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-2691-z>
- Kumar, S., Rao, P., Earla, R., & Kumar, A. (2015). Drug–drug interactions between anti-retroviral therapies and drugs of abuse in HIV systems. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 11(3), 343–355. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.996546>
- Latini, A., & Dona', M. G., Alei, L., Colafigli, M., Frasca, M., Orsini, D., Giuliani, M., Morrone, A., Cristaudo, A., & Zaccarelli, M. (2019). Recreational drugs and STI diagnoses among patients attending an STI/HIV reference clinic in Rome, Italy. *Sexually Transmitted Infections*, 95(8), 588–593. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2019-054043>
- Martínez-Rebollar, M., De La Mora, L., Campistol, M., Cabrera, B., Bagué, A., De Lazzari, E., Torres, B., González-Cordón, A., Inciarte, A., Ambrosioni, J., Martínez, E., Blanco, J. L., Forns, X., Blanch, J., Mallolas, J., & Laguno, M. (2021). Impact of Sexualized Substance Use and Other Risk Practices on HCV Microelimination in gbMSM Living with HIV: Urgent Need for Targeted Strategies. Results of a Retrospective Cohort Study. *Infectious Diseases and Therapy*. <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00448-0>
- Martínez-Rebollar M, Mallolas J, Pérez I, González-Cordón A, Loncà M, Torres B, Rojas JF, Monteiro P, Blanco JL, Martínez E, Gatell JM, Laguno M. (2015). Brote epidémico de hepatitis aguda C en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [Acute outbreak of hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected patients]. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 33(1):3–8. Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2014.05.013>. (Epub 2014 Aug 12. PMID: 25124489)
- Maxwell, S., Shahmanesh, M., & Gafos, M. (2019). Chemsex behaviours among men who have sex with men: A systematic review of the literature. *International Journal of Drug Policy*, 63, 74–89. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2018.11.014>
- Mayer, K. H., Colfax, G., & Guzman, R. (2006). Club drugs and HIV infection: a review. *Clinical Infectious Diseases*, 42(10), 1463–1469. <https://doi.org/10.1086/503259>
- Mercer, C. H., Prah, P., Field, N., Tanton, C., Macdowall, W., Clifton, S., Hughes, G., Nardone, A., Wellings, K., Johnson, A. M., & Sonnenberg, P. (2016). The health and well-being of men who have sex with men (MSM) in Britain: Evidence from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). *BMC Public Health*, 16(1), 525. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3149-z>
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social—Ciudadanos—Vigilancia epidemiológica. (s. f.). <https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/home.htm>. Accessed March 2021
- Mora, R. (s. f.). Servicio ChemSex Support: Una respuesta desde y para la comunidad LGTB+ Revista Multidisciplinar del Sida. <https://www.revistamultidisciplinardelsida.com/download/servicio-chemsex-support-una-respuesta-desde-y-para-la-comunidad-lgtb/>. Accessed March 2021
- Muirhead, G. J., Wulff, M. B., Fielding, A., Kleinermaans, D., & Buss, N. (2000). Pharmacokinetic interactions between sildenafil and saquinavir/ritonavir. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 50(2), 99–107. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2000.00245.x>. PMID:10930961;PMCID:PMC2014393
- Nichiata, L. Y. I., Bertolozzi, M. R., Takahashi, R. F., & Fraccolli, L. A. (2008). The use of the «vulnerability» concept in the nursing area. *Revista Latino-Americana De Enfermagem*, 16(5), 923–928. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692008000500020>
- Pakianathan, M., Whittaker, W., Lee, M., Avery, J., Green, S., Nathan, B., & Hegazi, A. (2018). Chemsex and new HIV diagnosis in gay, bisexual and other men who have sex with men attending sexual health clinics. *HIV Medicine*, 19(7), 485–490. <https://doi.org/10.1111/hiv.12629>
- Schmidt, A. J., Bourne, A., Weatherburn, P., Reid, D., Marcus, U., & Hickson, F. (2016). Illicit drug use among gay and bisexual men in 44 cities: Findings from the European MSM Internet Survey (EMIS). *International Journal of Drug Policy*, 38, 4–12. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2016.09.007>
- Sewell, J., Cambiano, V., Miltz, A., Speakman, A., Lampe, F. C., Phillips, A., Stuart, D., Gilson, R., Asboe, D., Nwokolo, N., Clarke, A., Hart, G., & Rodger, A. (2018). Changes in recreational drug use, drug use associated with chemsex, and HIV-related behaviours, among HIV-negative men who have sex with men in London and Brighton, 2013–2016. *Sexually Transmitted Infections*, 94(7), 494–501. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2017-053439>
- Sewell, J., Miltz, A., Lampe, F. C., Cambiano, V., Speakman, A., Phillips, A. N., Stuart, D., Gilson, R., Asboe, D., Nwokolo, N., Clarke, A., Collins, S., Hart, G., Elford, J., & Rodger, A. J. (2017). Poly drug use, chemsex drug use, and associations with sexual risk behaviour in HIV-negative men who have sex with men attending sexual health clinics. *International Journal of Drug Policy*, 43, 33–43. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2017.01.001>
- StataCorp. (2019). Stata: Release 16. Statistical Software. College Station, TX: StataCorp LLC., <https://www.stata.com>
- Stardust, Z., Kolstee, J., Joksic, S., Gray, J., & Hannan, S. (2018). A community-led, harm-reduction approach to chemsex: Case study from Australia's largest gay city. *Sexual Health*, 15(2), 179. <https://doi.org/10.1071/SH17145>
- Weatherburn, P., Hickson, F., Reid, D., Torres-Rueda, S., & Bourne, A. (2017). Motivations and values associated with combining sex and illicit drugs ('chemsex') among gay men in South London: Findings from a qualitative study. *Sexually Transmitted Infections*, 93(3), 203–206. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2016-052695>
- Yu, G., Wall, M. M., Chiasson, M. A., & Hirshfield, S. (2015). Complex Drug Use Patterns and Associated HIV Transmission Risk Behaviors in an Internet Sample of U.S. Men Who Have Sex with Men. *Archives of Sexual Behavior*, 44(2), 421–428. <https://doi.org/10.1007/s10508-014-0337-8>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Artículo 2

RESEARCH

Open Access



Increased integrated testing for HIV, hepatitis C and sexually transmitted infections in health care facilities: results from the INTEGRATE Joint Action pilots in Lithuania, Romania and Spain

R. Matulionytė¹, M. L. Jakobsen^{2*} , V. I. Grecu³, J. Grigaitienė¹, T. Raudonis¹, L. Stonienė⁴, M. Olteanu³, L. de la Mora⁵, D. Raben² and A. K. Sullivan⁶

Abstract

Background: Indicator condition guided HIV testing is a proven effective strategy for increasing HIV diagnosis in health care facilities. As part of the INTEGRATE Joint Action, we conducted four pilot studies, aiming to increase integrated testing for HIV/HCV/HBV and sexually transmitted infections, by introducing and expanding existing indicator condition guided HIV testing methods.

Methods: Pilot interventions included combined HIV/HCV testing in a dermatovenerology clinic and a clinic for addictive disorders in Lithuania; Increasing HIV testing rates in a tuberculosis clinic in Romania by introducing a patient information leaflet and offering testing for HIV/HCV/sexually transmitted infections to chemsex-users in Barcelona. Methods for implementing indicator condition guided HIV testing were adapted to include integrated testing. Testing data were collected retrospectively and prospectively. Staff were trained in all settings, Plan-do-study-act cycles frequently performed and barriers to implementation reported.

Results: In established indicator conditions, HIV absolute testing rates increased from 10.6 to 71% in the dermatovenerology clinic over an 18 months period. HIV testing rates improved from 67.4% at baseline to 94% in the tuberculosis clinic. HCV testing was added to all individuals in the dermatovenerology clinic, eight patients of 1701 tested positive (0.47%). HBV testing was added to individuals with sexually transmitted infections with a 0.44% positivity rate (2/452 tested positive). The Indicator condition guided HIV testing strategy was expanded to offer HIV/HCV testing to people with alcohol dependency and chemsex-users. 52% of chemsex-users tested positive for ≥ 1 sexually transmitted infection and among people with alcohol dependency 0.3 and 3.7% tested positive for HIV and HCV respectively.

Conclusions: The four pilot studies successfully increased integrated testing in health care settings, by introducing testing for HBV/HCV and sexually transmitted infections along with HIV testing for established indicator conditions and expanding the strategy to include new indicators; alcohol dependency and chemsex. HCV testing of individuals with alcohol abuse showed high positivity rates and calls for further implementation studies. Methods used for implementing indicator condition guided HIV Testing have proven transferable to implementation of integrated testing.

Keywords: HIV, Viral hepatitis, Integrated testing, Sexually transmitted infections

*Correspondence: marie.louise.jakobsen@regionh.dk

² Department of Infectious Diseases, CHIP, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2021. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Background

HIV, hepatitis B (HBV) and hepatitis C (HCV) and sexually transmitted infections (STI) share the same modes of transmission and co-infections are common, meaning people at risk of acquiring one infection will often also be at risk of catching one of the other infections. Additionally, a large proportion of people infected, especially with HIV, HBV and HCV, are unaware of their infection [1, 2]—A public health challenge, that continues to fuel onward transmission and jeopardizing individual health.¹

Indicator condition guided HIV testing (ICT) (routine testing for HIV based on presentation with a condition or disease with a proven HIV prevalence of > 0.1%) [3–6] has proven a feasible, efficient and cost-effective strategy to increase diagnoses of HIV in health care settings, when people present with other health-related issues. ICT is recommended by European HIV testing guidelines and in many national testing guidelines [7, 8]. Additionally, several tools to facilitate the practical implementation of ICT have been developed, tested and proved to be very successful in supporting routine ICT [3, 4, 9]. However, ICT is still not systematically and fully implemented across all relevant sectors and health care settings in Europe, resulting in many missed opportunities for diagnosis. The level of undiagnosed viral hepatitis and STI is generally even higher than HIV [10]—although monitoring of these infections is still insufficient. However, this calls for increased testing for viral hepatitis and STIs, which is also acknowledged in recent European guidelines and policies [7]

This article reports the results of pilot interventions conducted in four different health care settings in Europe as part of the INTEGRATE Joint Action [11] with the aim of expanding existing ICT strategies and adapting tools from an HIV context to an integrated testing approach. This was done firstly by offering a combination of testing for HCV, HBV and STI along with offering HIV testing—integrated testing. Secondly by using the ICT strategy for routine testing to implement integrated testing in other high-risk indicators like alcohol dependency and chemsex. The overall study aim was to increase integrated testing coverage and earlier diagnosis for HIV, HCV, HBV and STIs in health care settings.

Methods

Four pilots were conducted: in a dermatovenerology clinic at the Vilnius University Hospital in Lithuania, where individuals presenting with HIV indicator

conditions (IC) were offered testing for both HIV and HCV, in addition, individuals presenting with an STI were also offered testing for HBV. Also in Lithuania, the five regional clinics for addictive disorders at the Republican Centre for Addictive Disorders (RPLC), Vilnius, Kaunas, Klaipėda, Šiauliai and Panevėžys, routine offer of combined HIV and HCV testing to people with a history of intravenous drug use (PWID) on opioid substitution therapy (OST) was extended to people with alcohol dependency. In Victor Babes Hospital for infectious diseases and lung infections including tuberculosis (TB) in Craiova, Romania, the aim was to increase HIV testing rates in individuals presenting with TB and reduce the time doctors take to obtain the legally required, informed, signed consent. Finally, an HIV clinic at Hospital Clinic de Barcelona, Spain, established a referral system in collaboration with various health and non-health care facilities (emergency departments; HIV, STIs and PEP units; Psychiatry/addictions services and a local NGO) where individuals reporting a history of chemsex, were referred to the HIV clinic and offered testing for HIV, HCV and STIs.

Baseline

Before the implementation of routine testing an audit was completed at two of four sites (Vilnius University Hospital and Victor Babes Hospital in Romania) to establish a baseline test rate. The audits included retrospective testing data from a period of 4–12 months prior to pilot initiation. For the pilots in Barcelona and the RPLC in Lithuania testing of chemsex-users and individuals with alcohol dependency was a new initiative and baseline test rates thus not available.

Pilot

During the pilot period from July 2018 to December 2019, consecutive individuals attending any of the four sites were offered the appropriate suite of tests. Data on HIV, HCV-, HBV- and STI-testing was collected prospectively and reported manually in a secure online browser-based platform or extracted into excel. Three sites used the platform to report the following data: number of individuals seen with an IC, number tested and number of individuals with positive tests results. The RPLC in Lithuania reported data in excel on the number of visits by individuals in treatment for alcohol dependency, number of HIV and HCV tests conducted, and number of positive tests results per month. All data was reported fully anonymised and in aggregated form.

Ethical approvals were not required as testing for HIV and/or HBV and HCV was already part of standard care and integrated into the operational policy of the departments at all pilot sites. All testing of HIV, HBV, HCV and

¹ Dermatovenerological indicator conditions tested were: STI, herpes simplex virus, herpes zoster, seborrheic dermatitis, severe psoriasis, oral candidiasis.

STI, was offered routinely as part of the medical investigation for the identified IC, consent to the testing was obtained verbally or in writing as legally required in each country.

Combinations of integrated testing

The pilot sites implemented different combinations of integrated testing. The Vilnius University Hospital in Lithuania, started out by offering HIV tests to all individuals presenting with one of the following ICs: seborrheic dermatitis, candidiasis, psoriasis, herpes zoster and herpes simplex and STIs, after 10 months of implementation, HCV testing was added to the offer to all individuals presenting with one of the ICs; HBV testing was also added the last 6 months of the pilot period to individuals presenting with an STI. At Victor Babes in Romania, individuals presenting with TB were offered an HIV test.

Finally, the risk behaviours alcohol dependency and chemsex were added to the ICT strategy as indicators for testing. People treated for alcohol dependency were included into the existing testing programme and offered integrated HIV/HCV testing. Chemsex-users presenting at one of the facilities in the referral network, were referred for integrated HIV, HCV and STI testing.

Tools and implementation

To facilitate pilot implementation of IC testing, training of staff and frequent staff meetings were conducted in the clinics before the pilots. In the Vilnius University Hospital, plan-do-study-act cycles (PDSA) were performed. PDSA provides a framework to implement and test changes on a small scale, in a structured way and build on the learnings and act immediately [12]. Test rates for all the ICs were calculated and shared at the staff meetings to motivate staff and keep the awareness level high. A list of ICs was displayed in all consultation rooms in the clinic as a visual reminder to the consultants. At Victor Babes a patient information leaflet (PIL) (please see Additional file 1) explaining the benefits of HIV testing in individuals with TB was introduced. The PIL was approved by the Ethics Committee at the hospital. It was introduced at staff meetings and was distributed to in-patients as well as out-patient by the nurses in the TB clinic. Health care workers at all the referral facilities in Barcelona received training in indications of chemsex and clinical suspicion of STIs before routine referral for HIV/HCV and STI testing was implemented. In the RPLC in Lithuania three staff training sessions on HIV and HCV testing and linkage to care were performed [13]. The pilot sites were encouraged to report any kinds of barriers encountered during implementation.

Results

Characteristics of participants

At the Vilnius University hospital, 3,664 consecutive individuals aged 18–65 years participated: 1,592 individuals with an STI, and 2,072 individuals with other dermatological ICs (Table 1). At Victor Babes Hospital, a total of 260 patients between the age of 18–65 years receiving treatment and care for TB, were offered an HIV test. All patients > 18 years of age undergoing treatment for alcohol dependency at the RPLC with unknown HIV and/or HCV status were offered testing for one or both infections. The majority of patients tested, were middle aged men of who had never previously tested for HIV nor HCV.

Finally, chemsex-users referred for integrated testing at the HIV clinic were predominantly Men who have Sex with Men (MSM) who had been involved in chemsex between January 2018 and December 2019. Most of the participants in this pilot were already known HIV positive.

Pilot phase testing rates

During the 18-month pilot, the overall HIV testing rate for all IC² at the Vilnius University Hospital increased from a baseline of 10.6% (range 0–37% for herpes simplex and STI respectively) to 71% (range 43–97% for herpes simplex and STI respectively) (Table 1). For HCV baseline testing rates for the dermatological ICs were unknown. The overall pilot HCV testing rate for all IC at the was 83% (range 57–98% for herpes simplex and STIs respectively) over a period of 11 months. For STI individuals with HCV testing increased from 0.8 to 98% and HBV testing increased from 0.6 to 92% over a period of 6 months (Table 1). At Victor Babes, 260 patients with TB were tested for HIV and the testing rates for TB increased from baseline 67 to 94% (Fig. 1) over a period of 8 months after the introduction of the PIL (see Additional file 1). At the RPLC the pilot period was 10 months and in that period the centre had a total of 4343 visits due to alcohol dependency (one individual has more than one visit). During the pilot period 946 HIV and 926 HCV tests were conducted in individuals seen with alcohol dependency (Table 1).

Over a period of 12 months 170 people were referred for testing at the HIV clinic in Barcelona, based on chemsex indications, for HIV/HCV and STI testing, of these 117 accepted testing for STIs and HCV (69%). Due to most of the referrals being known HIV positives, the HIV

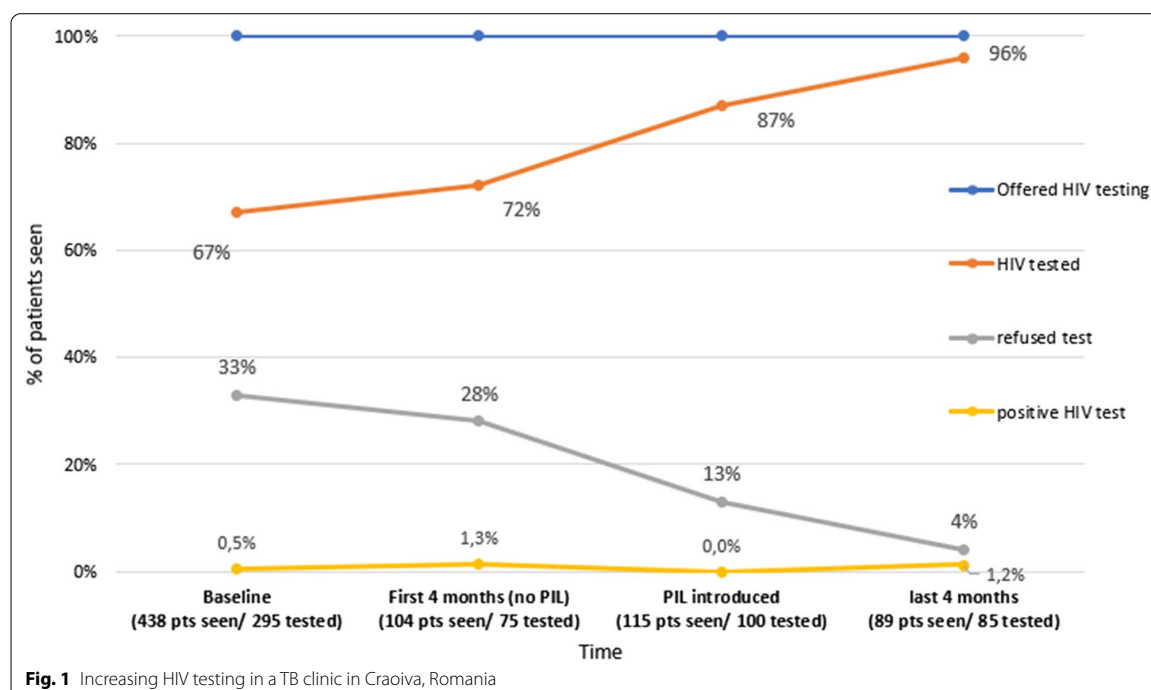
² STI, herpes simplex, herpes zoster, seborrheic dermatitis, severe psoriasis, oral candidiasis.

Table 1 Number of individuals tested, testing rates and positivity

Indicator condition	Baseline audit HIV test rate (Individuals tested/ seen)	Pilot Individuals seen	Pilot Individuals tested for HIV	Pilot testing positive	Pilot HIV test rate	Pilot HIV positivity	Baseline audit HCV test rate (Individuals tested/ seen)	Pilot Individuals tested for HCV	Pilot testing positive	Pilot HCV positivity	Pilot HCV test rate	Pilot HCV tested for HBV	Pilot testing positive	Pilot HBV positivity	Pilot Individuals tested for STIs	Pilot testing positive	Pilot STI positivity
Established IC HIV prevalence of > 0.1%																	
STI	37.4% (375/1002)	1643	1592	1	97%	0.06%	0.8% (9/1104)	1921	5	0.54%	98%	452	2	0.44%			
Herpes simplex (labialis)	0% (0/55)	105	45	0	43%	0%	NA	19	0		95%						
Herpes zoster	0% (0/48)	44	27	1	61%	3.70%	NA	14	0		93%						
Seborrheic dermatitis	2.2% (5/223)	357	206	1	58%	0.49%	NA	91	0		58%						
Severe psoriasis	0.5% (10/2090)	2534	1523	0	60%	0%	NA	567	3	0.53%	95%						
Candidiasis (oral)	3.3% (12/360)	478	271	0	57%	0%	NA	89	0		57%						
All dermatovenereological IC	10.6%	5161	3664	3	71%	0.08%	NA	1701	8	0.47%	NA						
Tuberculosis	67.4% (295/438)	308	260	2	84%	0.77%											
*Total established IC	NA	5469	3924	5	72%	0.13%											
New ICs included																	
Chemsex	NA	170	9	0	***5%	0	NA	117	4	3.4%	69%				117	61	52%
Alcohol dependency	NA	NA**	946	3	NA	0.3%	NA	926	34	3.67%	NA						
* - All dermatovenereological IC and Tuberculosis																	

**Individuals seen is not available, individuals attending treatment are reported as visits and one individual has several visits during treatment

***Most chemsex-users where known HIV positive



test rates were low and only nine people were tested for HIV.

Positivity rates

Table 1 shows the number of individuals testing positive and the positivity rates according to number of people tested. At the Vilnius University Hospital three new cases of HIV (0.08% positivity) were identified during the pilot; one with Herpes zoster (3.7% positivity), one with Seborrheic dermatitis (0.5% positivity) and one with an STI (0.06% positivity)—all cases were linked to care. A total of eight new diagnosis of active HCV (0.47% positivity) were identified: five with an STI (0.54% positivity) and three with severe psoriasis (0.53% positivity). Two new cases of HBV were identified in individuals with an STI (0.44% positivity). In the 946 HIV tests performed in people with alcohol dependency, three new cases of HIV were identified (0.3% positivity) and 34 cases of HCV among 926 tests (3.7% positivity) were identified during the 10 months pilot period. At Victor Babes Hospital two new cases of HIV were identified among the 260 conducted tests (0.8% positivity). In chemsex-users the positivity of asymptomatic and undiagnosed STI was high at 52%, four people tested positive for HCV (3%) and zero tested positive for HIV.

All HIV, HCV and HBV tests performed were antibody tests and all individuals with a positive test were referred

for further investigation and linked to treatment and care in an infectious disease hospital.

Discussion

ICT is a proven, effective and cost-effective strategy for increasing HIV testing in health care facilities and is recommended in European and many national testing guidelines. In this study, the tools previously developed to support implementation of ICT for HIV were adapted to include routine offer of HCV, HBV and STI testing and the risk behaviours chemsex and alcohol dependency were added as indicators for routine offering of integrated testing. Overall, the pilot activities in this study have shown positive outcomes in terms of increased testing rates.

It is a limitation to the study that direct comparison of overall results across the pilots was not possible, because the pilot sites implemented different combinations of integrated testing. Furthermore, data was not reported consistently for all pilots and the pilot periods varied. The encountered barriers were multiple ranging from provider to structural and financial ones. The pilot sites implementing IC guided HIV and HCV testing experienced resistance among the staff to increase routine testing in certain indicators—either due to the extra workload or because they did not see the need for it. This was expressed at staff meetings and in reluctance to perform testing. Especially for the dermatological conditions

where the number of individuals requiring blood samples is usually small and the nursing staff dedicated for this purpose limited; during the study monthly sampling rates increased up to ten-fold, which led to incapacity issues. Some physicians expressed reluctance to request testing for patients with dermatological conditions as they did not consider it to be relevant. This was overcome six to 10 months into the pilot, where the results led to a change of attitude among staff members, and the majority of dermatovenerology specialists at the Vilnius University Hospital have expressed that they now recognize i.e. seborrheic dermatitis, herpes zoster infections and psoriasis as relevant ICs for HIV and HCV testing. This was the result of staff trainings, persistence of pilot staff to remind their colleagues and the results obtained. Similarly, staff at the drug treatment centres did not consider individuals treated for alcohol dependency as a risk group and felt it was an extra and unwarranted task to offer testing to this patient group. However, the high positivity rates, especially for HCV, revealed a gap and a missed opportunity for integrated testing. It is most likely that some of these individuals are having a polysubstance abuse including use of intravenous drugs or an undisclosed history of intravenous drug use. In Romania written consent for an HIV test continues to be a legal requirement. Implementing the PIL was an attempt to overcome a structural barrier by preparing the patient and minimize the time spent by the clinician informing the patient and witnessing the consent in an already busy consultation. The intervention succeeded in increasing the HIV test coverage and proved to be a simple, efficient and low-cost tool to implement.

The sustainability of the increased testing rates is likely to depend on the staff supporting the interventions and the feasibility of the procedures. Hence continued training of staff, presentations and feedback of the results, as well as extra resources for tests and staff time will be required to avoid testing rates dropping to pre-pilot levels. The sustainability of the increased testing is of course also linked to financial costs. At Vilnius University Hospital, the financial cost for the increased testing was co-financed in collaboration with an NGO and a pharmaceutical company. At the RPLC, the relatively expensive rapid HCV tests were provided by an NGO but are not routinely available outside the pilot, hence it will be difficult to continue to offer the HCV testing for all clients—including those with alcohol dependency.

Finally, within the pilots testing data had to be collected and reported. At Vilnius University Hospital the preparation of monthly reports was time consuming as not all data was available electronically and most patient case records had to be checked manually. However, reporting testing data is also key to motivating staff and to demonstrate that the intervention is effective.

The method and tools used for implementing HIV ICT in Vilnius University Hospital: regular staff training and meetings, progress monitoring and PDSA cycles, have proved to be transferrable and effective methods for implementing integrated HIV/HCV testing for dermatology ICs and integrated HIV/HCV/HBV testing for STIs. Another positive outcome of this pilot has been a change of attitude among staff communicated from the site, bringing STI testing and screening in the Vilnius University Hospital in accordance with main European guidelines.

Introducing a PIL, a simple tool providing information to the patient on HIV testing and TB and saving time in the consultation, has proven an effective tool to increase HIV testing and acceptance rates in the TB dept in Victor Babes Hospital. Before the PIL was introduced, individuals with TB were likely to decline an HIV test or were simply not offered a test, due to lack of time. The PIL has been instrumental in overcoming a barrier, such as signed informed consent, to HIV testing. The successful implementation and acceptance of the PIL could be used as argumentation for removing the signed consent entirely.

HCV testing for people with alcohol dependency, showed high positivity rates, this could be due to unknown previous or current use of injectable drugs which identifies a gap in HIV and HCV testing and makes alcohol abuse a very relevant indicator condition for integrated HIV/HCV testing. Even if high positivity rates for STI among chemsex-users is not surprising, it underlines the importance of early testing for this group. The pilot showed chemsex-users present in other facilities than the established health care facilities, thus awareness of integrated testing of this group at the referral facilities is important for earlier diagnosis of especially STI, making chemsex an important indicator condition.

Conclusions

The four pilot studies demonstrated that the ICT strategy can successfully be applied and adapted to increase testing rates for HIV/HCV/HBV/STI in health care settings.

The tools previously developed to increase routine HIV test offer in health care settings have proven feasible and effective to support the inclusion of additional indicators and routine testing for other infectious diseases.

In this study the ICT strategy has successfully been expanded to include alcohol dependency and chemsex as indicators for integrated HIV/HCV and STI testing. HCV testing of people with alcohol dependency in particular showed high positivity rates and identified a missed opportunity for testing HCV and HIV. Similar testing approaches should be widely adopted in other European health care settings.

Abbreviations

HBV: Hepatitis B Virus; HCV: Hepatitis C Virus; HIV: Human Immunodeficiency Virus; IC: Indicator condition; ICT: Indicator condition guided HIV testing; MSM: Men who have Sex with Men; OST: Opioid substitution therapy; PDSA: Plan-do-study-act; PIL: Patient information leaflet; PWID: People with intravenous drug-use; RPLC: Republican Centre for Addictive Disorders; TB: Tuberculosis.

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06537-2>.

Additional file 1. Patient Information Leaflet.pdf on HIV testing for TB patients, distributed in the TB clinic in Romania.

Acknowledgements

To all participating staff members at the pilot sites for all their efforts and hard work and the INTEGRATE Steering Committee for valuable inputs.

About this supplement

This article has been published as part of BMC Infectious Diseases Volume 21, Supplement 2 2021: Results from INTEGRATE - the EU Joint Action on integrating prevention, testing and linkage to care strategies across HIV, viral hepatitis, TB and STIs in Europe. The full contents of the supplement are available at <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/supplements/volume-21-supplement-2>.

Authors' contributions

RM, VIG, LdM and LS, planned, implemented and reported on the pilot activities. RM analyzed and interpreted pilot data from Lithuania; LS analyzed and interpreted pilot data from Lithuania; VG analyzed and interpreted pilot data from Rumania; LDM analyzed and interpreted pilot data from Spain; DRA and MLJ drafted the manuscript. AS reviewed and gave inputs to the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

The INTEGRATE Joint Action was co-funded by the 3rd Health Programme of the European Union under grant agreement no 761319.

Availability of data and materials

All data was collected aggregated and will be available on request.

Declarations**Ethics approval and consent to participate**

All conditions and populations tested are considered indicator conditions and at-risk populations for HIV/HCV and STI and routine testing is considered part of the medical care in line with the European and National testing guidelines. The pilots focused on implementation of the guidelines and consent was given orally except from in Romania, where written consent is required by law. Each pilot site was responsible for obtaining ethical approval if required. The pilots did not collect any patient identifiable data, all data was submitted in aggregated form.

Consent for publication

All authors have given consent to publish.

Competing interests

Not applicable.

Author details

¹Department of Infectious Diseases and Dermatovenerology, Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Vilnius, Lithuania. ²Department of Infectious Diseases, CHIP, Rīgshospitāls,

Copenhagen, Denmark. ³Victor Babes' Clinical Hospital of Infectious Diseases and Pneumophthysiology, Craiova, Romania. ⁴Republican Centre for Addictive Disorders, Giedraičių g. 8, LT-03147 Lithuania, Kaunas, Lithuania. ⁵HIV Clinic, Hospital Clinic Barcelona, Barcelona, Spain. ⁶Chelsea & Westminster Hospital NHS Foundation Trust, London, UK.

Received: 2 August 2021 Accepted: 5 August 2021

Published: 14 September 2021

References

1. Falla AM, Hofstraat SHI, Duffell E, Hahné SJM, Tavoschi L, Veldhuijzen IK. Hepatitis B/C in the countries of the EU/EEA: a systematic review of the prevalence among at-risk groups. *BMC Infect Dis*. 2018;18:79. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-2988-x>.
2. WHO Bulletin. Europe's hepatitis challenge. *Bull World Health Organ*. 2018;2018(96):802–3. <https://doi.org/10.2471/BLT.18.021218>.
3. Sullivan AK, Raben D, Reekie J, Rayment J, Mocroft A, Esser S, et al. Feasibility and effectiveness of indicator condition-guided testing for HIV: results from HIDES I (HIV Indicator Diseases across Europe Study). *PLoS ONE*. 2013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052845>.
4. Raben D, Sullivan AK, Mocroft A, Kutsyna G, Hadžiosmanović V, Vassilenko A, et al. Improving the evidence for indicator condition guided HIV testing in Europe: results from the HIDES II Study—2012–2015. *PLoS ONE*. 2019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220108>.
5. HIV Indicator Conditions: Guidance to implementing HIV testing in Adults in Health Care Settings. Published 2012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220108>. Accessed Sep 2020.
6. Matulionytė R, Žagminas K, Balčiūnaitė E, Matulytė E, Paulauskiene R, Bajoriūnė A, et al. Routine HIV testing program in the University Infectious Diseases Centre in Lithuania: a four-year analysis. *BMC Infect Dis*. 2019. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3661-0>.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Public health guidance on HIV, hepatitis B and C testing in the EU/EEA—an integrated approach. Stockholm: ECDC; 2018. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/public-health-guidance-hiv-hepatitis-b-and-c-testing-eueea>. Accessed Sep 2020.
8. World Health Organization: Compendium of good practices in the health sector response to HIV in the WHO European Region. 2018. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen. https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/375997/HIV-Comp-Aug-29-2.pdf. Accessed Sep 2020.
9. Optimizing HIV Testing and Linkage to Care in Europe Project (OptTEST) 2014–2017. Co-funded by the EU Commission under the Second Health Programme. <https://www.opttest.eu/>. Accessed Sep 2020.
10. Progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections 2019. Accountability for the global health sector strategies, 2016–2021. Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO/CDS/HIV/19.7). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/324797/WHO-CDS-HIV-19-7-eng.pdf?ua=1>. Accessed Sep 2020.
11. Joint Action on integrating prevention, testing and linkage to care strategies across HIV, viral hepatitis, TB and STIs in Europe (INTEGRATE) co-funded by the EU Commission under the Third Health Programme. www.integrateja.eu. Accessed Sep 2020.
12. Plan, Do, Study, Act (PDSA) cycles and the model for improvement. NHS England and NHS Improvement. <https://improvement.nhs.uk/documents/2142/plan-do-study-act>. Accessed Apr 2020.
13. Simões D, Matulionytė R, Stoniene L, Wysocki P, Kowalska J, Gasbarrini N et al. National multi-stakeholder meetings: a tool to support development of integrated policies and practices for testing and prevention of HIV, viral hepatitis, TB and STIs. Article #10 in this supplement.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Artículo 3

International Journal of Infectious Diseases
Characterization and clonality of new CA-MRSA infections detected in PLWH who engage in chemsex in Barcelona: An ambispective study
--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Full Length Article
Keywords:	HIV; chemsex; men who have sex with men (MSM); community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus (CA-MRSA); methamphetamine
Corresponding Author:	Maria Martinez-Rebollar, M.D., Ph.D. Hospital Clínic, IDIBAPS Barcelona, SPAIN
First Author:	Lorena De La Mora, MD
Order of Authors:	Lorena De La Mora, MD
	Cristina Pitart, MD, PhD
	Laura Morata, MD, PhD
	Ainoa Ugarte, MD
	Maria Martinez-Rebollar, M.D., Ph.D.
	Elisa De Lazzari, BD
	Andrea Vergara, MD, PhD
	Jordi Bosch, MD, PhD
	Ignasi Roca, MD, PhD
	Maria Piquet, MD, PhD
	Ana Rodriguez, BD
	Montserrat Laguno, MD, PhD
	Juan Ambrosioni, MD, PhD
	Berta Torres, MD, PhD
	Ana González-Cordón, MD, PhD
	Alexy Inciarte, MD
	Alberto Foncillas, MD
	Josep Riera, MD
	Irene Fuertes, MD, PhD
	Ivan Chivite, MD
	Esteban Martinez, MD, PhD
	José L. Blanco, MD, PhD
	Alex Soriano, MD, PhD
	Josep Mallolas, MD, PhD
Abstract:	INTRODUCTION: There are no data on community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus (CA-MRSA) infections in the context of the chemsex phenomenon. This study reports the first cases detected in this context. METHODS: CA-MRSA infections diagnosed in a cohort of PLWH who engage in chemsex between

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

	February 2018 and January 2022 at the Hospital Clinic of Barcelona were analyzed. Pulse field electrophoresis was used to assess the clonality of the MRSA strains. The presence of Panton-Valentine leukocidin was also investigated. RESULTS: Among the cohort of 299 participants who engage in chemsex, 25 (8%) with CA-MRSA infections were identified, 9 at baseline and 16 with incident cases; Cumulative incidence was 5.5% (95% CI: 3.2%, 8.8%). Most common drugs were methamphetamine (96%) and GHB/GBL (92%). Poly-consumption and slamming were reported by 32% and 46%, respectively. 71% had used antibiotics in the previous year. All participants presented with skin and soft tissue infections, 28% required hospitalization, and 48% had recurrence. Of the 23 MRSA isolates further studied, 19 (82,6%) belonged to the same clone. Panton-Valentine leukocidin was detected in all isolates. CONCLUSION: Clinical suspicion of CA-MRSA infection is required in PLWH who engage in chemsex to provide adequate therapy and CA-MRSA prevention interventions should be designed.
Suggested Reviewers:	Ana Milinkovic, MD, PhD Senior HIV Clinical Trials, Chelsea and Westminster Hospital NHS Foundation Trust ana.milinkovic@nhs.net HIV, STI, international experience Mark Pakianathan, MD, PhD Consultant, St George's University of London mark.pakianathan@stgeorges.nhs.uk Chemsex international and HIV referent Vicenç Falcó Ferrer, Professor Head of Infectious Diseases Service, Vall d'Hebron University Hospital vicenc.falco@vallhebron.cat International expert in HIV

Declaration of interests

☐ The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

☐ The authors declare the following financial interests/personal relationships which may be considered as potential competing interests:

Conflicts of interest:

L.DLM. has received fees to give lectures from Gilead, MSD, ViiV, AbbVie and Janssen-Cilag.

L.M. has received honoraria for lectures from Pfizer, MSD, Menarin and Angelini.

A.U. has received fees to give lectures from Gilead, MSD, ViiV, AbbVie and Janssen-Cilag.

M.MR. has received fees to give lectures from Gilead, MSD, ViiV, AbbVie and Janssen-Cilag.

M.L. has received fees to give lectures from Gilead, MSD, ViiV, AbbVie and Janssen-Cilag.

J.A. has participated in advisory boards and received consulting honoraria, research grants, or both, from Gilead Sciences, Janssen Pharmaceuticals, and ViiV Healthcare, all outside of this work.

B.T. has received fees to give lectures from Gilead, MSD, ViiV, AbbVie and Janssen-Cilag.

A.GC. has received fees to give lectures from Gilead, MSD, ViiV, AbbVie and Janssen-Cilag.

A.I. has received fees to give lectures from Gilead, MSD, ViiV, AbbVie and Janssen-Cilag.

I.CH. has received fees to give lectures from Gilead, MSD, ViiV, AbbVie and Janssen-Cilag.

E.M. has received honoraria for lectures or advisory boards from Gilead and Janssen, and his institution has received research grants from MSD and ViiV.

JL.B. has received honoraria for lectures or advisory boards from Gilead, Janssen, and MSD.

A.S. has received honoraria for lectures and advisory boards from Pfizer, MSD, Menarini, Shionogi, Angelini and Gilead, and grants from Pfizer and Gilead.

J.M. has received honoraria, speaker fees, consultant fees or funds for research from MSD, Roche, Boehringer-Ingelheim, ViiV, Gilead, Janssen, BMS, and AbbVie.

C.P., E.DL., A.V., J.B., I.R., M.P., A.R., A.F., J.R., and I.F. have no conflicts of interest to declare.

Highlights

- We first describe CA-MRSA infections and an increasing incidence in a cohort of PLWH who engage in chemsex.
- All of them presented with soft tissue infections, and around 30% required hospitalization.
- Almost half practiced slam, and more than a third reported polydrug use, mostly using methamphetamine.
- Panton-Valentine leukocidin was detected in all isolates and clonality was demonstrated in almost all isolates.
- CA-MRSA infections should be suspected in this context, and adequate empirical therapy should be indicated.

Characterization and clonality of new CA-MRSA infections detected in PLWH who engage in chemsex in Barcelona: An ambispective study

Lorena DE LA MORA ^a, Cristina PITART ^b, Laura MORATA ^c, Ainoa UGARTE ^a, María MARTINEZ-REBOLLAR ^a, Elisa DE LAZZARI ^a, Andrea VERGARA ^b, Jordi BOSCH ^b, Ignasi Roca ^b, Maria Piquet ^b, Ana RODRIGUEZ ^a, Montserrat LAGUNO ^a, Juan AMBROSIONI ^a, Berta TORRES ^a, Ana GONZÁLEZ-CORDÓN ^a, Alexy INCIARTE ^a, Alberto FONCILLAS ^a, Josep RIERA ^d, Irene FUERTES ^d, Iván CHIVITE ^a, Esteban MARTINEZ ^a, José L. BLANCO ^a, Alex Soriano ^c and Josep MALLOLAS ^a

^a HIV Unit, Infectious Diseases Service, Hospital Clinic, IDIBAPS, AIDS and HIV research group, University of Barcelona, Spain.

^b Department of Clinical Microbiology, ISGlobal, Hospital Clínic—University of Barcelona, CIBERINF, Spain

^c Department of Infectious Diseases, Hospital Clinic, IDIBAPS, CIBERINF, University of Barcelona, Spain

^d Dermatology Service, Hospital Clinic, IDIBAPS, University of Barcelona Spain.

Correspondence to: Maria MARTINEZ-REBOLLAR. HIV Unit, Infectious Diseases Service, Hospital Clinic, IDIBAPS AIDS and HIV research group, Barcelona University, Spain. Villarroel 170, 08036, Barcelona, Spain. Phone number: +34 983 227 55 74. Fax number: +34 93 4515424. Email: rebollar@clinic.cat

Abstract:**INTRODUCTION:**

There are no data on community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) infections in the context of the chemsex phenomenon. This study reports the first cases detected in this context.

METHODS:

CA-MRSA infections diagnosed in a cohort of PLWH who engage in chemsex between February 2018 and January 2022 at the Hospital Clinic of Barcelona were analyzed. Pulse field electrophoresis was used to assess the clonality of the MRSA strains. The presence of Pantone-Valentine leukocidin was also investigated.

RESULTS:

Among the cohort of 299 participants who engage in chemsex, 25 (8%) with CA-MRSA infections were identified, 9 at baseline and 16 with incident cases; Cumulative incidence was 5.5% (95% CI: 3.2%, 8.8%). Most common drugs were methamphetamine (96%) and GHB/GBL (92%). Poly-consumption and slamming were reported by 32% and 46%, respectively. 71% had used antibiotics in the previous year. All participants presented with skin and soft tissue infections, 28% required hospitalization, and 48% had recurrence. Of the 23 MRSA isolates further studied, 19 (82,6%) belonged to the same clone. Pantone-Valentine leukocidin was detected in all isolates.

CONCLUSION:

Clinical suspicion of CA-MRSA infection is required in PLWH who engaged in chemsex to provide adequate therapy and CA-MRSA prevention interventions should be designed.

Keywords:

HIV; chemsex; men who have sex with men (MSM); community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA); methamphetamine

Introduction:

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was first recognized as a relevant nosocomial pathogen in the 1960s. Nevertheless, the epidemiology of MRSA has evolved over the last two decades, and new clones have spread in the community, causing infections in individuals without established risk factors for hospital-acquired MRSA (1). These community-associated infections have been reported most often in athletes, prison inmates, military recruits, and gay, bisexual and other men who have sex with men (gbMSM), (1–3) among others. These groups have significant types of physical contact in common, which favors the person-to-person transmission of community-associated MRSA (CA-MRSA). The virulence and transmission of CA-MRSA strains have been extensively studied (4,5). CA-MRSA is characterized by resistance genes encoding methicillin resistance, by bacterial virulence determinants, including Panton-Valentine leukocidin (PVL), alpha-hemolysin and phenol-soluble modulins, and by the capability to colonize multiple body sites and survive on surfaces (4). In an attempt to describe the behavior of MRSA in different populations, several studies have focused on people living with HIV (PLWH). Some authors have reported an increased incidence of nasal and extranasal colonization with MRSA in PLWH (6,7), although others have described the opposite (8). Additionally, PLWH have been reported to be more susceptible to CA-MRSA infections (2,9–13). Skin and soft tissue infections (SSTIs) are the most common manifestations, but CA-MRSA can also cause bone and joint infections, sepsis, endocarditis, meningitis, necrotizing pneumonia, necrotizing fasciitis, and other severe infections (1,2,14). Risk factors for MRSA colonization and infection in PLWH include pathogen, host and social factors, such as behavioral factors and community and geographical exposures (3,12,15). Lower CD4 cell counts have been associated with a higher risk for CA-MRSA colonization (7,16), but CA-MRSA has also been reported in PLWH with virologic suppression and normal CD4 cell counts (17). CA-MRSA infections have been linked to behavioral risk factors that are also prevalent in some subgroups of PLWH, such as drug use and sexual practices. *S. aureus* is the most important cause of SSTIs in people who use drugs (18). Intravenous drug use has been associated with CA-MRSA bacteremia and other infections due to skin breakdown (19), but noninjectable drugs such as smoked methamphetamine (20,21), inhaled nitrites and oral erectile dysfunction agents have also been related to CA-MRSA infections (2,22). High-risk sexual practices, such as having anal intercourse and anonymous sex, have been linked to CA-MRSA (2,22).

Chemsex is a recently described phenomenon in which CA-MRSA infections have not been reported to date. Chemsex is defined as the intentional use of recreational drugs, before or during sex, among gbMSM with the aim of prolonging, improving and facilitating sexual intercourse. It is characterized by the use of specific drugs, such as methamphetamine, mephedrone and γ -hydroxybutyrate/ γ -butyrolactone (GHB/GBL), and has been associated with the transmission of HIV, hepatitis B and C and other sexually transmitted diseases (STDs) through sexual risk behaviors, including having multiple sexual partners, group sex and unprotected anal sex, among others (23). To our knowledge, there are no reports on CA-MRSA infections in people who engage in chemsex.

We hereby report CA-MRSA-related infections in a cohort of gbMSM living with HIV who engage in chemsex. We aimed to describe the incidence and clinical characteristics of the infections, MRSA clonality, treatment and prognosis, and patterns of drug use and sexual behavior.

Methods:

The Hospital Clinic of Barcelona is a reference center for the treatment of HIV infection and is responsible for a cohort of approximately 6,000 PLWH in Barcelona, Spain. Additionally, the HCB follows a prospective cohort of 299 PLWH who engage in chemsex, which was started as a result of a pilot study (24). The main inclusion criterion was reporting a history of intentional drug use to prolong sexual experiences (at least once a month in the previous 6 months or more than 10 times during the previous year). Participants who engage in chemsex were visited every three months for HIV follow-up, HCV and STD screening, and a drug-related risk reduction multidisciplinary program. At every visit, participants completed a survey regarding drug use and sexual behavior.

The present study was developed within the prospective cohort of PLWH who engage in chemsex. This was an ambispective longitudinal study carried out between February 2018 and January 2022. The baseline prevalence and cumulative incidence of first presenting with an MRSA infection among individuals in the chemsex cohort were analyzed. The chemsex cohort study was approved by the Institutional Review Board of the hospital (HCB/2017/0909), and all participants signed an informed consent form.

For this study, we ambispectively assessed CA-MRSA infections in individuals enrolled in the chemsex cohort. For the purpose of the study, persons with a CA-MRSA infection met the

following inclusion criteria: (1) were included in the chemsex cohort and (2) had clinical and laboratory findings that were consistent with a potential MRSA infection plus (a) had MRSA isolates from clinical samples or (b) had MRSA isolates from screening samples (colonization) in the absence of MRSA isolates from clinical samples. All diagnoses of MRSA infections were detected in the outpatient HIV clinic, the emergency department, or if hospital admission was needed, during the first 72 hours of admission.

Specimens were processed and cultured at the hospital laboratory by standard techniques, including antimicrobial susceptibility following EUCAST rules. *S. aureus* was identified using matrix-assisted laser ionization time of flight mass spectrometry (Bruker Daltonics). Antimicrobial susceptibility was determined by disc diffusion in agar plates and broth microdilution methods using the Phoenix system (Becton Dickinson) following EUCAST guidelines (25). Clonality was studied by pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) using XbaI genomic digestions and a CHEFFDRIII system (Bio-Rad, Spain). Molecular patterns were analyzed with InfoQuestTMFP-v.5.4 (Bio-Rad) and the unweighted pair group method with arithmetic mean to create dendrograms based on Dice's similarity coefficient, using bandwidth tolerance and optimization values set at 1.5% and 1.2%, respectively. Isolates were considered within the same PFGE cluster (pulsotype) if their Dice similarity index was >85%. All isolates were tested by PCR for the presence of lukF/lukS genes encoding Pantón-Valentin leukocidin as previously described (26).

The following variables were collected from medical records and standardized surveys completed by participants in the chemsex cohort: demographic data, HIV infection-related data, syphilis, hepatitis C (HCV) B (HBV) and A (HAV) serologies, drug-use patterns and sexual behaviors in the last 3 months, and STDs in the last year (diagnosed and self-reported in persons included in the cohort).

Additional variables of interest collected for participants with CA-MRSA infections were health care-related risk factors for MRSA acquisition (in the previous 12 months), including the following: antibiotic use, dialysis, surgery, hospitalization or long-term care facility admission, permanent catheters or percutaneous devices, diabetes, liver disease, the previous use of cotrimoxazole prophylaxis for opportunistic infections; the time and place of MRSA infection diagnosis (within 72 hours of hospitalization, in an outpatient clinic, or in the emergency department), infection site, colonization site (nasal and/or perianal), clinical manifestations, hospitalization, recurrence (more than one episode during follow-up, after the first diagnosis),

nonactive empirical antibiotic use for MRSA (beta-lactams, macrolides or quinolones), and effective treatment.

Data were collected in a specific electronic case report form (eCRF) from the medical records system of the HCB (SAP®) and from an electronic survey administered to people who engage in chemsex. The eCRF and e-survey were implemented in the REDCap system hosted at the HCB.

Statistical methods:

Qualitative variables are described using absolute frequencies and percentages, and quantitative characteristics are described using the mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR). The prevalence at baseline and cumulative incidence over the CA-MRSA follow-up period are reported as percentages with 95% confidence intervals (95% CIs). Statistical analysis was performed using Stata (StataCorp. 2021. Stata: Release 17. Statistical Software. College Station, TX: StataCorp LLC).

Results

From the cohort of 299 people who engage in chemsex, 25 (8%) with CA-MRSA infections were identified during the study period (**Figure 1a**).

Nine patients with CA-MRSA infections were grouped at the beginning of the study (prevalence at baseline: 3.0% (9/299), 95% CI: 1.4-5.6). The other sixteen were diagnosed throughout the rest of the study period (cumulative incidence during the study period: 5.5% (16/290), 95% CI: 3.2%; 8.8%). **Figure 1b** illustrates the prevalence at baseline and the incidence during follow-up.

Sociodemographic and clinical characteristics

The sociodemographic and HIV infection-related characteristics of the individuals with CA-MRSA infections are described in **Table 1**. Seventy-two percent were Latin Americans. The median CD4 level was 642 cells/mm³. Twenty-eight percent (7/25) of the individuals presented a detectable VL. All participants were treated with antiretroviral therapy. During the entire study period, 23% of the individuals had an STD caused by *Chlamydia trachomatis*, 32% had an STD caused by *Neisseria gonorrhoeae*, and 29% had an STD caused by *Mycoplasma genitalium* in at least one location (pharynx, urethra or rectum).

Chemsex characterization

Sexual behavior and drug use characterization in this series of PLWH is shown in **Table 2**. Participants reported a median of 12 different sexual partners in the last three months. Of the patients who answered the survey, 17 had unprotected anal intercourse, 11 participated in double penetration, 5 participated in fisting practices, and 8 commonly shared sexual toys. The most frequently used drugs were methamphetamine (96%), followed by GHB/GBL (92%). Polydrug use was reported by 32% (8/25) of the individuals. Almost half of the participants disclosed injecting drugs or *slamming* at least once; one reported sharing injection materials, and three used nonsterile materials.

CA-MRSA characteristics

MRSA was recovered from the infection sites of 20 participants, and MRSA was recovered only from the colonizing sites of 5 participants. The CA-MRSA characteristics are shown in **Table 3**. Among the classic health-care associated risk factors for MRSA, 76% (19/25) of the participants had used antibiotics, 12% (3/25) had been admitted to a hospital or long-term care facility, and one participant had undergone surgery in the 12 months before the MRSA infection. No person was receiving cotrimoxazole prophylaxis.

Clinical presentation

All CA-MRSA infections involved SSTIs: 68% (17/25) were classified as abscess, 56% (14/25) as cellulitis and 28% (7/25) as furunculosis infections. All patients with cellulitis were associated with other SSTIs. The most common locations of SSTIs were the groin/buttocks/perineum in 44% (11/25) of the patients and lower extremities in 44% (11/25). Three participants experienced bacteremia, and one of them also developed pneumonia. Overall, nearly one out of three individuals (28%, 7/25) required hospitalization for MRSA infection. Among the 25 patients, 10 experienced recurrence during the study period.

MRSA was isolated from the infection site in 80% (20/25) of the participants. Of these 20 individuals, 50% (10/20) were sampled at the outpatient clinic, 35% (7/20) in the emergency department and 15% (3/20) during the first 72 hours of hospitalization.

Colonization

Twenty-four participants were screened for colonization. More than half of them (54%, 13/25) had colonization with CA-MRSA: 92% (12/13) had colonization in the nasal area and one individual had colonization in the perineal area.

Treatment

Sixty-four percent of the participants (16/25) initially received nonactive empirical treatment with beta-lactams, macrolides or quinolones, later switching to the correct antibiotic therapy according to susceptibility results, and the other patients received the correct treatment from the beginning. Linezolid was the most commonly prescribed active drug. Half of the individuals (13/25) also underwent incision, drainage or surgery.

Microbiology

The antibiotic susceptibility of the MRSA isolates from the infection sites and colonization is described in **Table 4**. All isolates were susceptible to vancomycin, linezolid and rifampicin but were resistant to mupirocin. Twenty-three CA-MRSA isolates were studied for clonal relatedness. PFGE showed that 19 strains belonged to the same clone, demonstrating high transmission in gbMSM who engage in chemsex (**Figure 2**). Gene detection was positive for PVL-leukocidin in all isolates.

Contact tracing

The characteristics of the population and the lack of health care infrastructure made it difficult, despite our efforts, to assess correct contact tracing for CA-MRSA infections.

Discussion

This is the first report of CA-MRSA infections in PLWH who engage in chemsex. Classic factors associated with CA-MRSA infection and colonization were prevalent. PVL genes were detected in all isolates, and almost all participants carried the same clone. The cumulative incidence of CA-MRSA infections was almost 6% during the study period. Overall, 8% of the participants experienced a CA-MRSA-related infection during this time. PLWH have a high prevalence of MRSA colonization (15/27) and infection (6/10) compared to the general population.

The risk of MRSA infections among PLWH could be related to immunological, behavioral, biological and environmental factors (12,15). The altered cell-mediated immune responses related to HIV infection and poor humoral immunity in advanced HIV infection can increase susceptibility to bacterial pathogens such as MRSA (28). Although some authors have linked CA-MRSA infections to low CD4 counts (11), this cohort of PLWH had a median CD4 count of 642 CD4 cells/mm³. Other authors have reported that asymptomatic PLWH without evidence of immune suppression are still more prone to MRSA colonization and infection than HIV-

negative individuals (17). An uncontrolled HIV viral load (VL) has been identified as a risk factor for CA-MRSA infections and recurrence (9,11). In our cohort, we found that 28% (7/25) of the individuals had a detectable VL, despite all participants having been prescribed antiretroviral therapy. We also found a high prevalence of Latin Americans in the sample of people with CA-MRSA infection who engage in chemsex. This may be related to the large immigrant population who visits our center and engages in chemsex (24) but may also be due to the higher risk of CA-MRSA infections that has been described in Latin American immigrants who live in our geographical area (29).

This cohort of PLWH with CA-MRSA infections who engage in chemsex reported multiple sexual partners, frequent condomless sex, and other sexual practices, such as fisting, double penetration or the use of sex toys. The spread of CA-MRSA could have been facilitated by these factors, as it is known that CA-MRSA spreads from person to person (30). We also found a high prevalence of STDs in our sample. Other studies have reported these variables as risk factors for CA-MRSA infections (3). Lee *et al.* reported that CA-MRSA infections were associated with risk behaviors such as anonymous sex and illicit drug use in gbMSM living with HIV (2). Szumowski *et al.* found that CA-MRSA SSTIs were more common in gbMSM living with HIV with multiple partners and a history of STDs and reported anal intercourse as a risk factor in this population (22). Ikekuchi *et al.* reported an outbreak of the USA300 MRSA strain in PLWH in Japan, which could have been caused by sexual contact (13). Sexual contact, sexual toys and drug-use material might be related to MRSA transmission between people who engage in chemsex.

Almost all (96%, 24/25) participants self-reported methamphetamine use. Methamphetamine is a very addictive illicit drug that acts as a central nervous system stimulant. Methamphetamine use has increased among gbMSM over the last decade, especially among people who engage in chemsex. This drug reduces inhibition, increases libido and alters judgment, so consecutively, it can lead to a risk of acquiring HIV, HCV and other STDs (23). Some studies have reported a high prevalence of SSTIs in people who use methamphetamine (2). Noninjected methamphetamine is an independent risk factor for MRSA SSTIs (20), as it can cause skin-scratching behavior and skin breakdown. Additionally, injected methamphetamine can be associated with infections caused by the inoculation of microorganisms through the skin. Forty-six percent (12/26) of the participants reported injecting drugs, although only one reported sharing venopuncture paraphernalia. In a murine model, Mihiu *et al.* demonstrated that methamphetamine delays wound healing, accelerates collagen degradation and alters

host phagocytic functions. Moreover, methamphetamine induces *S. aureus* biofilm formation (21). These findings strongly suggest that methamphetamine use may alter immunity and host response to *S. aureus* infections and may increase virulence of *S. aureus* by biofilm formation. The relationship between methamphetamine use, impaired cutaneous immunity and CA-MRSA pathogenicity needs to be further explored, as evidence is limited. This, along with the fact that more than half of the participants initially received an incorrect empirical treatment, may have contributed to the hospitalization rate of 28%.

We evaluated health care-associated risk factors for MRSA infections. The high prevalence of antibiotic use in the last 12 months was remarkable. The incidence of STDs in people who engage in chemsex may be associated with the high use of antibiotics. All the participants in our sample presented with SSTIs. SSTIs are the most common MRSA infections in the general population and in PLWH (2,9,11,22). Our findings showed a substantial number of SSTIs located in the groin, buttocks and perineum. Diep *et al.* reported an important involvement of CA-MRSA SSTIs in the peri-inguinal and peri-rectal areas in gbMSM (3). The high incidence of CA-MRSA in certain settings has important implications for the empirical treatment of infections and eradication strategies. In our study, more than half of the people were initially treated with an incorrect empirical antibiotic treatment. Although all isolates were susceptible to vancomycin, linezolid and rifampicin, we found more than 50% resistance to cotrimoxazole in MRSA isolates from the infection and colonization sites. Our results suggest that microbiological diagnosis is required for SSTIs in the community of people who engage in chemsex and that empiric antibiotic use should include CA-MRSA coverage and modification according to antimicrobial susceptibility.

Our study has limitations. First, we were unable to assess all CA-MRSA infections in all people who engage in chemsex because individuals who engage in chemsex but were not enrolled in the cohort were not included. Second, this was a single center study during a period of time in which the COVID pandemic occurred; studies from other centers and in different time periods will be useful to confirm our data and further illustrate the spectrum of CA-MRSA infections in PLWH who engage in chemsex. We were unable to assess contact tracing for CA-MRSA infections in this study due to the characteristics of the population, but we are currently planning to design prevention strategies.

In summary, we describe the first series of CA-MRSA infections in PLWH engaged in chemsex, demonstrating clonality in almost all isolates. Our observations suggest that already known risk factors converge in the group of PLWH who engage in chemsex. CA-MRSA should be a causative agent to consider when diagnosing a person who engages in chemsex with an SSTI. Clinical suspicion and microbiological diagnosis are needed, and the subsequent adjustment of empirical treatment should be individualized. Screening for CA-MRSA colonization and prevention strategies could be considered in PLWH who engage in chemsex if the rates of infection persist or increase.

Conflicts of interest:

L.DLM. has received fees to give lectures from Gilead, MSD, ViiV, AbbVie and Janssen-Cilag.

L.M. has received honoraria for lectures from Pfizer, MSD, Menarin and Angelini.

A.U. has received fees to give lectures from Gilead, MSD, ViiV, AbbVie and Janssen-Cilag.

M.MR. has received fees to give lectures from Gilead, MSD, ViiV, AbbVie and Janssen-Cilag.

M.L. has received fees to give lectures from Gilead, MSD, ViiV, AbbVie and Janssen-Cilag.

J.A. has participated in advisory boards and received consulting honoraria, research grants, or both, from Gilead Sciences, Janssen Pharmaceuticals, and ViiV Healthcare, all outside of this work.

B.T. has received fees to give lectures from Gilead, MSD, ViiV, AbbVie and Janssen-Cilag.

A.GC. has received fees to give lectures from Gilead, MSD, ViiV, AbbVie and Janssen-Cilag.

A.I. has received fees to give lectures from Gilead, MSD, ViiV, AbbVie and Janssen-Cilag.

I.CH. has received fees to give lectures from Gilead, MSD, ViiV, AbbVie and Janssen-Cilag.

E.M. has received honoraria for lectures or advisory boards from Gilead and Janssen, and his institution has received research grants from MSD and ViiV.

JL.B. has received honoraria for lectures or advisory boards from Gilead, Janssen, and MSD.

A.S. has received honoraria for lectures and advisory boards from Pfizer, MSD, Menarini, Shionogi, Angelini and Gilead, and grants from Pfizer and Gilead.

J.M. has received honoraria, speaker fees, consultant fees or funds for research from MSD, Roche, Boehringer-Ingelheim, ViiV, Gilead, Janssen, BMS, and AbbVie.

C.P., E.DL., A.V., J.B., I.R., M.P., A.R., A.F., J.R., and I.F. have no conflicts of interest to declare.

Author contributions: **L.DLM. M.MR, J.M. L.M.** designed the study. **L.DLM. L.M., M.MR., A.R., M.L., J.A., B.T., A.GC., A.I., A.F., J.R., I.F., I.CH., E.M., JL.B., A.S. and J.M.** recruited patients for the study. **C.P, A.V., J.B., I.R. and M.P.** were responsible for performing all microbiological

analyses. E.DL. analyzed the data. L.DLM., M.MR. A.U., E.DL, and M.L, wrote the first version of the manuscript. A.S, J.M., E.M., J.A., A.I., I.F., B.T. reviewed the first version and made changes. All authors reviewed and approved the last version of the manuscript.

L.DLM. and C.P. contributed equally to the study. A.S. and J.M. contributed equally to the study as a cosenior authors.

Acknowledgments:

We would like to thank to Ciber-INF and Fundación Bancaria la Caixa for providing unrestricted funding to develop general HIV research in our center.

We would like to express our gratitude to all of the study participants for their cooperation and their confidence in us.

References:

1. Grundmann H, Aires-de-Sousa M, Boyce J, Tiemersma E. Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *The Lancet*. 2006 Sep;368(9538):874–85.
2. Lee NE, Taylor MM, Bancroft E, Ruane PJ, Morgan M, McCoy L, et al. Risk Factors for Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Skin Infections among HIV-Positive Men Who Have Sex with Men. *Clin Infect Dis*. 2005 May 15;40(10):1529–34.
3. Diep BA, Chambers HF, Graber CJ, Szumowski JD, Miller LG, Han LL, et al. Emergence of Multidrug-Resistant, Community-Associated, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Clone USA300 in Men Who Have Sex with Men. :11.
4. Otto M. Basis of Virulence in Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Annu Rev Microbiol*. 2010 Oct 13;64(1):143–62.
5. Copin R, Sause WE, Fulmer Y, Balasubramanian D, Dyzenhaus S, Ahmed JM, et al. Sequential evolution of virulence and resistance during clonal spread of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Proc Natl Acad Sci*. 2019 Jan 29;116(5):1745–54.
6. Nguyen MH. Nasal Carriage of and Infection with *Staphylococcus aureus* in HIV-Infected Patients. *Ann Intern Med*. 1999 Feb 2;130(3):221.
7. Lowy FD, Miller M, Cespedes C, Vavagiakis P, Klein RS. *Staphylococcus aureus* Colonization in a Community Sample of HIV-Infected and HIV-Uninfected Drug Users. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003 Aug 1;22(8):463–9.
8. Fouéré S, Dion PL, Casin I, Zouakh-Agsous M, Bonhomme P, Del-Giudice P, et al. Absence of Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Carriage or Infection in a Cohort of 300 Men Who Have Sex with Men Attending an Inner-City Sexually Transmitted Disease Clinic in Paris, France. *Dermatology*. 2012;224(3):257–61.
9. Mathews WC, Caperna JC, Barber RE, Torriani FJ, Miller LG, May S, et al. Incidence of and Risk Factors for Clinically Significant Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection in a Cohort of HIV-Infected Adults. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Oct 1;40(2):155–60.
10. Skiest D, Brown K, Hester J, Moore T, Crosby C, Mussa H, et al. Community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an urban HIV clinic. *HIV Med*. 2006 Sep;7(6):361–8.
11. Crum-Cianflone NF, Burgi AA, Hale BR. Increasing rates of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among HIV-infected persons. *Int J STD AIDS*. 2007 Aug 1;18(8):521–6.
12. Popovich KJ, Weinstein RA, Aroutcheva A, Rice T, Hota B. Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and HIV: Intersecting Epidemics. *Clin Infect Dis*. 2010 Apr;50(7):979–87.

13. Ikeuchi K, Adachi E, Sasaki T, Suzuki M, Lim LA, Saito M, et al. An Outbreak of USA300 Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Among People With HIV in Japan. *J Infect Dis*. 2021 Feb 24;223(4):610–20.
14. Talan DA, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, Limbago B, Albrecht V, et al. Comparison of *Staphylococcus aureus* From Skin and Soft-Tissue Infections in US Emergency Department Patients, 2004 and 2008. *Clin Infect Dis*. 2011 Jul 15;53(2):144–9.
15. Cole J, Popovich K. Impact of Community-Associated Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* on HIV-Infected Patients. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2013 Sep;10(3):244–53.
16. Cenizal MJ, Hardy RD, Anderson M, Katz K, Skiest DJ. Prevalence of and Risk Factors for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Nasal Colonization in HIV-Infected Ambulatory Patients. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Aug 15;48(5):567–71.
17. Shet A, Mathema B, Mediavilla JR, Kishii K, Mehandru S, Jeane-Pierre P, et al. Colonization and Subsequent Skin and Soft Tissue Infection Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in a Cohort of Otherwise Healthy Adults Infected with HIV Type 1. *J Infect Dis*. 2009 Jul;200(1):88–93.
18. Gordon RJ. Bacterial Infections in Drug Users. *N Engl J Med*. 2005;10.
19. Parikh MP, Octaria R, Kainer MA. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections and Injection Drug Use, Tennessee, USA, 2015–2017. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2020 Mar [cited 2021 Dec 16];26(3). Available from: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/3/19-1408_article.htm
20. Cohen AL, Shuler C, McAllister S, Fosheim GE, Brown MG, Abercrombie D, et al. Methamphetamine Use and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Skin Infections. *Emerg Infect Dis*. 2007 Nov;13(11):1707–13.
21. Mihu MR, Roman-Sosa J, Varshney AK, Eugenin EA, Shah BP, Ham Lee H, et al. Methamphetamine Alters the Antimicrobial Efficacy of Phagocytic Cells during Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Skin Infection. McDaniel LS, editor. *mBio* [Internet]. 2015 Dec 31 [cited 2021 Dec 16];6(6). Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mBio.01622-15>
22. Szumowski JD, Wener KM, Gold HS, Wong M, Venkataraman L, Runde CA, et al. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization, Behavioral Risk Factors, and Skin and Soft-Tissue Infection at an Ambulatory Clinic Serving a Large Population of HIV-Infected Men Who Have Sex with Men. *Clin Infect Dis*. 2009 Jul;49(1):118–21.
23. Bourne A, Reid D, Hickson F, Torres-Rueda S, Weatherburn P. Illicit drug use in sexual settings ('chemsex') and HIV/STI transmission risk behaviour among gay men in South London: findings from a qualitative study: Table 1. *Sex Transm Infect*. 2015 Dec;91(8):564–8.
24. De La Mora L, Laguno M, De Lazzari E, Ugarte A, Leal L, Torres B, et al. Vulnerability Conditions in a Cohort of Men Who Have Sex with Men Who Engage in Chemsex in Barcelona City: a Cross-Sectional Study. *Sex Res Soc Policy* [Internet]. 2022 Mar 3 [cited 2022 Jun 20]; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s13178-022-00702-1>

25. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0, 2022. <http://www.eucast.org>. [Internet]. [cited 2022 Jun 20]. Available from: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_12.0_Breakpoint_Tables.pdf
26. Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, et al. Involvement of Pantone-Valentine Leukocidin--Producing *Staphylococcus aureus* in Primary Skin Infections and Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 1999 Nov 1;29(5):1128–32.
27. Farley JE, Hayat MJ, Sacamano PL, Ross T, Carroll K. Prevalence and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an HIV-positive cohort. *Am J Infect Control*. 2015 Apr;43(4):329–35.
28. Hidron A, Moanna, M.D. A, Russell Kempker, M.D., David Rimland, M.D. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in HIV-infected patients. *Infect Drug Resist*. 2010 Aug;73.
29. Imaz A, Cobos-Trigueros N, Falcó V, Dominguez MA, Manzardo C, Pujol M, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in HIV-infected patients in Spain. *J Infect*. 2013 Feb 1;66(2):199–201.
30. Miller LG, Diep BA. Clinical practice: colonization, fomites, and virulence: rethinking the pathogenesis of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008 Mar 1;46(5):752–60.

Figure 1a: Study population of CA-MRSA related infections

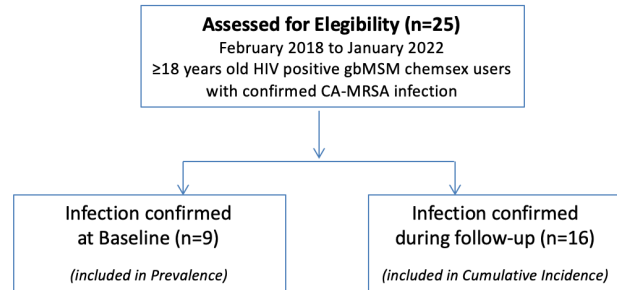


Figure 1b: Prevalence at baseline and cumulative incidence over follow-up of CA-MRSA related infections in the cohort of the chemsex users (n/N = cases of infections / total cohort at risk)

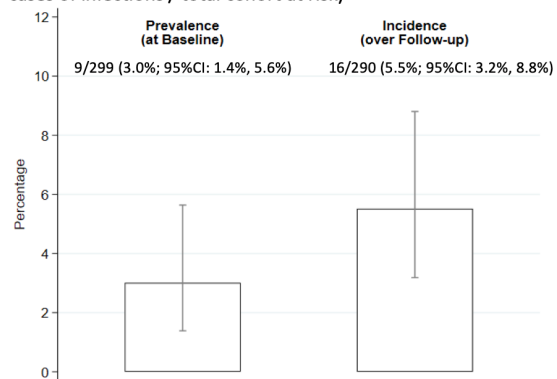


Figure 2. Clonality study of *Staphylococcus aureus* strains (n=23) by pulsed-field gel electrophoresis

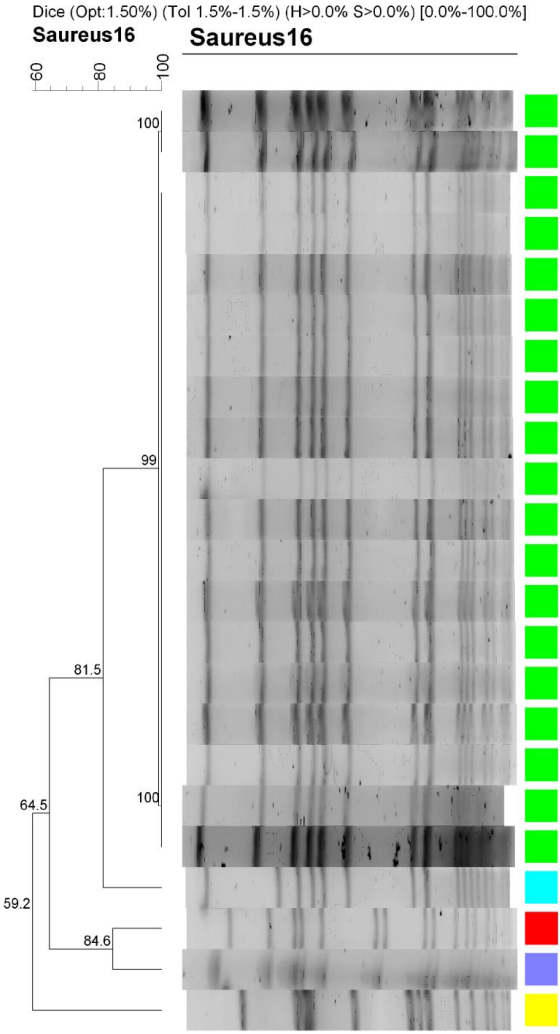


Table 1. Sociodemographic and HIV infection-related characteristics		
Variable		Summary statistics
Demographic characteristics		
		Mean (SD)
Age, years (N=25)		39 (7)
		n (%)
Region of origin (N=25)	Spain	6 (24%)
	Europe (w/o Spain)	1 (4%)
	Latin America	18 (72%)
Period of arrival in Spain (N=19)	<2010	10 (53%)
	2010-2014	2 (11%)
	≥2015	7 (37%)
Educational level (N=23)	Secondary	16 (70%)
	University	7 (30%)
Serological data		
Serology (positive test result)		n (%)
HBsAg (N=25)		1 (4%)
Anti-HBs (N=25)		22 (88%)
Anti-HBc (N=25)		8 (32%)
IgG anti-HAV (N=25)		21 (84%)
Nontreponemal tests, VDRL* (N=25)		22 (88%)
IgG anti-HCV (N=25)		5 (20%)
HCV RNA (N=5)		1 (20%)
STD data		
STD detected by PCR (positive test result)**		n (%)
<i>Chlamydia trachomatis</i> (N=25)		5 (23%)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (N=25)		7 (32%)
<i>Mycoplasma genitalium</i> (N=24)		6 (29%)
HIV data		
Route of transmission (N=24)	gbMSM- No intravenous drug use	23 (92%)
	gbMSM- Intravenous drug use	1 (4%)
Lymphocyte subpopulations		Median (IQR)
Nadir CD4+ lymphocyte count (cells/mm ³) (N=25)		326 (190; 462)
CD4+ T lymphocyte count (cells/mm ³) (N=25)		642 (565; 812)
CD8+ T lymphocyte count (cells/mm ³) (N=25)		750 (602; 961)
CD4/CD8 ratio (N=25)		0.9 (0.6; 1.3)
Viral load (VL)		n (%)
VL HIV-1 PCR (N=25)	Detectable	7 (28%)
	Undetectable*	18 (72%)
Detectable HIV VL (cp/mL) (N=7)		Median (IQR) [n]

	2170 (115; 95700)	
ART (N=25)	Treatment	n (%)
	NNRTI	5 (20%)
	PI	4 (16%)
	INSTI	16 (64%)
HBsAg: Hepatitis B surface antigen, Anti-HBs: Hepatitis B surface antibody, Anti-HBc: Hepatitis B core antibody, IgG anti-HAV: Hepatitis A virus IgG antibody, IgG anti-HCV: Hepatitis C virus IgG antibody. STDs: Sexually transmitted diseases. gbMSM: gay, bisexual and other men who have sex with men. VL: Viral load. <i>*Positive nontreponemal tests refers to an individual's past clinical history. **STDs detected by PCR (overall locations: urethra, pharynx and rectum) at baseline or during follow up of the chemsex cohort.</i> gbMSM: gay, bisexual and other men who have sex with men. NNRTIs: nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. PIs: protease inhibitors. INSTIs: integrase strand transfer inhibitors.		

Table 2. Chemsex characterization		
Sexual behaviors		
Sexual partners		
	Median (IQR) [n]	
Sexual partners, last 3 months (N=19)	12 (5; 21)	
Sexual partners, last 12 months (N=5)	40 (20; 60)	
Sexual practices		
		n (%)
Anal sex (N=23)	Unprotected	17 (74%)
	Protected	1 (4%)
	Sometimes	5 (22%)
Oral sex (N=25)	Unprotected	19 (76%)
	Protected	1 (4%)
	Sometimes	5 (20%)
Double penetration (N=11)	Unprotected	9 (82%)
	Sometimes protected	2 (18%)
Fisting (N=5)	Unprotected	4 (80%)
	Sometimes protected	1 (20%)
Sexual toys (N=8)	Unprotected	3 (38%)
	Protected	2 (25%)
	Sometimes protected	3 (38%)
	Shares sexual toys	6 (76%)
Drug use characterization		
Drug		
		n (%)
Cocaine (N=25)		3 (12%)
Ketamine (N=25)		3 (12%)
GHB/GBL (N=25)		23 (92%)
Methamphetamine (N=25)		24 (96%)
Mephedrone (N=25)		10 (40%)
Speed (N=25)		3 (12%)
MDMA (N=25)		4 (16%)
Alkyl nitrites (N=25)		12 (48%)
ED agents (N=25)		15 (60%)
Cannabis (N=25)		4 (16%)
Route of drug administration		
Oral (N=24)		19 (79%)
Inhaled (N=24)		21 (88%)
Snorted (N=24)		7 (29%)

Sublingual (N=24)	4 (17%)
Rectal (N=24)	3 (13%)
Endovenous or <i>slamming</i> (N=24)	12 (46%)
Sharing venipuncture material if slamming (N=12)	1 (8%)
Use of sterile materials if slamming (N=8)	8 (73%)
Frequency of drug use	
Every day (N=23)	6 (26%)
Every week (N=23)	11 (48%)
Every month (N=23)	5 (21%)
< 1 time per month (N=23)	3 (13%)
Number of drugs used	
1 drug (N=25)	2 (8%)
2 drugs (N=25)	15 (60%)
Polydrug use* (N=25)	8 (32%)
* consumption of ≥ 3 drugs	

Table 3. MRSA characterization	
Health care-associated risk factors	
	n (%)
Antibiotic use (past 12 months) (N=25)	19 (76%)
Dialysis (past 12 months) (N=25)	0
Surgery (past 12 months) (N=25)	1 (4%)
Hospitalization or long-term care facility admission, at least a 1 night stay (N=25)	3 (12%)
Permanent catheters or percutaneous devices (past 12 months) (N=25)	0
Prophylaxis for Opportunistic Infections with cotrimoxazole (past 12 months) (N=25)	0
Diabetes (N=25)	0
Liver disease (N=25)	1 (4%)
Clinical Characteristics	
SSTI (N=25)	25 (100%)
Bacteremia (N=25)	3 (12%)
Pneumonia (N=25)	1 (4%)
SSTI clinical presentation	
Abscess	17 (68%)
Cellulitis	14 (56%)
Folliculitis	2 (8%)

Furunculosis	7 (28%)
SSTI localization	
Head/neck	4 (16%)
Trunk	5 (20%)
Upper extremities	4 (16%)
Groin/buttocks/perineum	11 (44%)
Lower extremities	11 (44%)
Other clinical characteristics	
Hospitalization (N=25)	7 (28%)
Recurrence* (N=21)	10 (48%)
Colonization (N=24)	13 (54%)
Nasal colonization (N=13)	12 (92%)
Perineum colonization (N=13)	1 (8%)
Treatment	
Treatment: incision and drainage or surgery (N=25)	13 (52%)
No treatment (N=25)	1 (4%)
Antibiotics (N=25)	24 (96%)
Ceftaroline (N=24)	1 (4%)
Clindamycin (N=24)	2 (8%)
Cotrimoxazole (N=24)	2 (8%)
Dalbavancin (N=24)	1 (4%)
Daptomycin (N=24)	2 (8%)
Linezolid/tedizolid (N=24)	17 (71%)
Teicoplanin (N=24)	1 (4%)

SSTI: Skin and soft tissue infection. *More than one episode during the follow-up period, after the first diagnosis

Table 4. Antibiotic resistance of MRSA isolates			
From the site of infection		From colonization site	
	n (%)		n (%)
Ciprofloxacin (N=5)	5 (100%)	Ciprofloxacin	NDA
Clindamycin (N=20)	6 (30%)	Clindamycin (N=5)	1 (20%)
Cotrimoxazole (N=20)	9 (45%)	Cotrimoxazole (N=5)	2 (40%)
Erythromycin (N=20)	20 (100%)	Erythromycin (N=5)	5 (100%)
Gentamicin (N=20)	2 (10%)	Gentamicin (N=5)	0
Levofloxacin (N=19)	18 (95%)	Levofloxacin (N=5)	4 (80%)
Linezolid (N=19)	0	Linezolid (N=4)	0
Mupirocin (N=14)	14 (100%)	Mupirocin (N=3)	3 (100%)
Oxacillin (N=20)	20 (100%)	Oxacillin (N=12)	12 (100%)
Penicillin (N=20)	20 (100%)	Penicillin (N=5)	5 (100%)
Rifampicin (N=20)	0	Rifampicin (N=5)	1 (20%)
Teicoplanin (N=13)	1 (8%)	Teicoplanin (N=3)	0
Tobramycin (N=13)	3 (23%)	Tobramycin (N=4)	1 (25%)
Tetracycline	NDA	Tetracycline (N=1)	1 (100%)
Vancomycin (N=20)	0	Vancomycin (N=5)	0

NDA: No data available

Artículo 4



ORIGINAL RESEARCH

Impact of Sexualized Substance Use and Other Risk Practices on HCV Microelimination in gbMSM Living with HIV: Urgent Need for Targeted Strategies. Results of a Retrospective Cohort Study

María Martínez-Rebollar · Lorena De La Mora · Miriam Campistol · Bruno Cabrera · Albert Bagué · Elisa De Lazzari · Berta Torres · Ana González-Cordón · Alexy Inciarte · Juan Ambrosioni · Esteban Martínez · José L. Blanco · Xavier Forns · Jordi Blanch · Josep Mallolas · Montserrat Laguno

Received: February 24, 2021 / Accepted: April 10, 2021 / Published online: April 29, 2021
© The Author(s) 2021

ABSTRACT

Introduction: The objective of the present study is to describe the incidence of recently acquired hepatitis C (RAHCV) in a large cohort of people living with HIV (PLWHIV) and sexualized drug use and other related risk behaviours.

Methods: Observational study including all PLWHIV with a RAHCV episode between June 2005 and December 2019 at the Hospital Clinic of Barcelona, Spain. Incidence of RAHCV was determined per person calendar year (py) in those patients who were HCV RNA negative. Data were collected on high-risk sexual practices for HCV transmission focused on gay,

bisexual and other men having sex with men (gbMSM).

Results: A total of 340 RAHCV were diagnosed in 290 PLWHIV; 274 (94%) of them were gbMSM and developed 324 RAHCV, mainly since 2010 (90%). Overall incidence rate (IR) of RAHCV in gbMSM was 0.10 py (95% CI 0.09–0.11), with a 40% decreased observed since 2017 (IR 0.06, 95% CI 0.03–0.09 in 2019). Sixty reinfections were detected in 50 gbMSM ($n = 244$, 20%). The overall reinfection IR was 0.17 per py (95% CI 0.12–0.23) and the proportion of reinfection among total RAHCV increased to 47% cases in 2019, mainly in patients engaged in sexualized substance use (76%), unprotected anal intercourse (94%), sex partying (80%), fisting (43%), slamming (14%) and 60% of concomitant sexually transmitted infections (STIs).

Conclusions: Despite RAHCV incidence decline in our cohort since 2017, HCV reinfection increased. High sexualized substance use and other risk behaviours are described in this context, indicating the need for public health tailored strategies to reduce this transmission and achieve HCV microelimination in gbMSM living with HIV.

Keywords: Sexualized substance use; HCV; HIV; Incidence; GbMSM; Reinfection

M. Martínez-Rebollar · L. De La Mora ·
M. Campistol · B. Cabrera · A. Bagué · E. De Lazzari
· B. Torres · A. González-Cordón · A. Inciarte ·
J. Ambrosioni · E. Martínez · J. L. Blanco ·
J. Mallolas · M. Laguno (✉)
Department of Infectious Diseases, HIV Unit,
Hospital Clinic and IDIBAPS, Barcelona University,
Barcelona, Spain
e-mail: mlaguno@clinic.cat

X. Forns
Liver Unit, Hospital Clinic, IDIBAPS, University of
Barcelona and CIBEREHD, Barcelona, Spain

J. Blanch
Psychiatry and Psychology Department, Hospital
Clinic and CIBERSAM, Barcelona University,
Barcelona, Spain

Key Summary Points

The present article describes our institutional experience of more than 15 years in recently acquired hepatitis C (RAHCV) among PLWHIV.

A total of 340 RAHCV were diagnosed in 290 PLWHIV; 274 (94%) of them were gbMSM and developed 324 RAHCV, mainly since 2010 (90%). A decrease of 40% in RAHCV incidence was observed since 2017, but the proportion of reinfection among total RAHCV increased to 47% cases in 2019, mainly in patients engaged in sexualized substance use, unprotected anal intercourse, sex partying, fisting, slamming and 60% of concomitant STIs.

Our results show the urgent need for public health tailored strategies to reduce this transmission and achieve HCV microelimination in gbMSM living with HIV.

DIGITAL FEATURES

This article is published with digital features, including a summary slide, to facilitate understanding of the article. To view digital features for this article go to <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.14393888>.

INTRODUCTION

In recent years, increasing evidence of sexually transmitted hepatitis C virus (HCV) infection has emerged worldwide among gay, bisexual and other men who have sex with men (gbMSM) living with HIV. Evidence is growing that the incidence of HCV infection is increasing in this group [1] but also the potential for HCV reinfection. The observed high rates of new infections have negative health

consequences and compromise the efforts to limit the HCV epidemic and achieve the World Health Organization (WHO) elimination goals of reducing infections by 80% and mortality by 65% by 2030 [2].

Our centre was among the first to document the epidemic outbreak of acute hepatitis C infection among MSM living with HIV in Barcelona, Spain [3–6]. This trend has continued with the diagnosis of approximately 35 new episodes per year, of which an increasing number were reinfections. Of note, the NEAT consensus panel has recently proposed the use of the term “recently acquired hepatitis C infection” (RAHCV) to replace the term “acute hepatitis C infection” and the reasoning for the new terminology is discussed in detail in the corresponding publication [7]. In the era of expanded use of direct-acting antiviral agents (DAA) for chronic HCV infection, with the consequent decrease of HCV transmitters [8] and a global decline in HCV incidence, suggesting the effect of treatment-as-prevention strategy, is essential to expand current knowledge on HCV infection and reinfection in gbMSM living with HIV, mainly because a high incidence of HCV is still observed in this population compared to other populations [9–12].

Further, there is a need to characterize risk factors of HCV infection amongst gbMSM, and potential predictors for reinfection, with a special focus on the “chemsex” phenomenon, a subset of sexualized drug use to enhance sexual experience that emerged in modern gay culture around the world; and how the practice is impacting sex pleasure and sexual health in the community [13]. Studies have shown that people engaged in chemsex are more likely to engage in higher-risk sexual practices such as having sex with multiple partners, fisting and sharing sex toys, slamsex (injecting chemsex drugs), and to be diagnosed with concomitant sexually transmitted infections (STIs) [14–17]. This is worrisome, since all of these sexual behaviours associated with chemsex may facilitate the ongoing spread of HCV in this population [18].

The aim of the present article is to describe our institutional experience over 15 years in RAHCV among people living with HIV

(PLWHIV), while highlighting the alarming incidence of reinfection, mainly in gbMSM, and the influence that sexualized drug use may have, among other vulnerability factors. A better understanding of the sexual risk factors related to HCV infection and reinfection is needed to implement public health strategies to prevent sexually transmitted HCV. To the best of our knowledge, the Hospital Clinic of Barcelona has the largest Spanish cohort of PLWHIV with almost 6000 patients on follow-up. The subset of 63% describing themselves as gbMSM is one of the largest cohorts in Europe. This centre is in an area with a large gay community, which contributes to the higher detection rate of HCV episodes among gbMSM compared with other centres.

METHODS

We included all PLWHIV who were diagnosed with RAHCV between June 2005 and December 2019 at the Hospital Clinic in Barcelona, Spain. The study was approved by the Hospital Clinic Ethics Committee and all patients gave their written informed consent to use their data for health research purposes.

PLWHIV in our centre were routinely followed up every 6 months. Testing for antibodies to HCV was requested at diagnosis of HIV and then every 2 years, or more frequently (every 6 months or less) in case of high-risk HCV infection behaviours.

RAHCV was defined as positive anti-HCV IgG and a documented negative anti-HCV IgG in the previous 12 months OR positive HCV-RNA and a documented negative HCV-RNA or negative anti-HCV IgG in the previous 12 months.

In addition, patients with evidence of symptomatic infection or unexplained increase in alanine aminotransferase were examined to rule out RAHCV. If diagnosis was confirmed, patients were followed and treated as per current clinical guidelines. To estimate the date of primary infection and confirm RAHCV, all plasma samples available 12 months before diagnosis were tested for HCV antibodies and HCV-RNA. Incidence of recently acquired infection was determined each calendar year in

the subgroups of patients who were HCV RNA negative, considering that subjects with a negative HCV RNA in a specific year were at risk during the whole year. Until December 2016, all RAHCV episodes were treated with peginterferon plus ribavirin. As of January 2017, patients were started on DAA regimens.

We defined spontaneous HCV clearance as at least two HCV RNA detections 12 weeks apart, without having undergone any specific HCV treatment.

HCV reinfection was defined as detectable HCV-RNA after achieving a sustained virological response (SVR) 12 weeks after the end of treatment or following a spontaneous clearance, or HCV infection with a different genotype/subtype regardless of the period. Follow-up time at-risk for reinfection started at the end of HCV treatment for patients achieving SVR, and at the time of the second negative HCV-RNA for patients who spontaneously cleared their infection. And it ended when a reinfection was detected or on the last visit, whichever occurred first.

Data Collection

To screen HCV-infected patients, available plasma samples were tested for anti-HCV antibodies using the third-generation ADVIA Centaur HCV assay (Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Tarrytown, NY 10591-5097, USA). Detection of HCV-RNA was performed with the Siemens VERSANT or the Roche Cobas® 6800 since 2017, both with a lower limit of quantification of 15 IU/mL to an upper limit of 1.0×10^8 IU/mL (linear range). A real-time RT-PCR by restriction fragment length polymorphism (RFLP) was used to determine HCV genotypes.

Data on patient demographics, concomitant STIs, HCV infection, treatment history, symptoms, and virological and biochemical parameters were recorded. We also collected known risk behaviours for HCV transmission such as high-risk sexual practices (unprotected anal intercourse, fisting, sharing of sex toys, frequent casual sex with different partners) and

substance use in sexual context, including slam practices of injecting drug during sex.

Statistical Analysis

Socio-demographic, clinical and risk behaviour data were summarized using descriptive statistics. Quantitative variables were described with measures of central tendency and dispersion [mean (standard deviation), or median (interquartile range)], and qualitative variables with absolute (*n*) and relative (%) frequencies. Incidence of HCV infection and reinfection and 95% confidence intervals (CIs) were estimated using a Poisson regression model. Incidence rate ratio (IRR) was used to compare incidence rate (IR) between different periods. Data about sexual behaviour in gbMSM were available for the period 2018–2019, and associated risk factors were compared between individuals with acute HCV infection and those with reinfection using Fisher's exact test or chi-square test. All tests were two-tailed with a significance level of 0.05. Statistical analyses were conducted using Stata (StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LLC).

RESULTS

Between June 2005 and December 2019, a total of 340 episodes of RAHCV were diagnosed in 290 PLWHIV, most of them (305 [90%] episodes in 256 patients) from 2010 onwards. Overall, 274 (94%) patients were gbMSM (median age of 39 years) and 4 (1.4%) people who inject drugs (PWID) out of sexual context. Of the 324 episodes reported within the cohort of 274 gbMSM, 293 episodes (90%) in 244 patients were reported from 2010 onwards (Fig. 1a). The overall IR of RAHCV in gbMSM was 0.09 (95% CI 0.08–0.10) during the study period and 0.10 (95% CI 0.09–0.11) from 2010 to 2019. Interestingly, the RAHCV IR decreased by 40% from 2017 (0.10, 95% CI 0.07–0.14) to 2019 (0.06, 95% CI 0.03–0.09), with an IRR of 0.60 (95% CI 0.34–1.07), coinciding with the introduction and generalization of DAA treatment. The main characteristics of RAHCV episodes and prescribed HCV treatment are shown in Table 1.

Information on recreational drug use was available for 85 of the 293 episodes (29%) diagnosed in gbMSM from 2010, of which 62 (73%) were diagnosed in a period of drug use during sex, mainly cocaine (30, 48%), GHB/GBL (30, 48%), methamphetamine (30, 48%), poppers (33, 53%), erection-enhancing medication (17, 27%), mephedrone (14, 23%) and ecstasy/MDMA (13, 21%). Sixty-five of these 293 episodes (22%) occurred concomitantly with other STIs, mainly syphilis (46, 71%), but also condyloma/human papillomavirus (HPV) (18, 28%), chlamydia and chlamydia/lymphogranuloma venereum (LGV) (14, 22%).

Hepatitis C Virus Reinfection

Of the 244 gbMSM diagnosed with HCV from 2010, 60 episodes of HCV reinfection were detected in 50 patients (20%), with an overall reinfection rate of 0.17 per patient year of follow-up (py) (95% CI 0.12–0.23). Patients with reinfections were all male and none of them self-described as PWID. The median age of these patients was 44 years (range 38–49). The main characteristics of reinfections and prescribed therapy are given in Table 2.

In 41 of 54 episodes of reinfection with available information on the use of recreational drugs, patients reported having chemsex (76%), especially with cocaine (49%), gamma-hydroxybutyrate/gamma-butyrolactone (GHB/GBL) (44%), methamphetamine (39%) and poppers (61%) (Table 3). The median number of sexual partners reported in the last month in 18 episodes of reinfections was 6.5 (range 3–34). Regarding sexual practices, in 48 cases (94%) of reinfection, patients acknowledged engaging in unprotected anal intercourse, 13 (43%) fisting, 33 (80%) sex partying and 6 (14%) slamming (Table 3). Second, third and fourth reinfections were detected in five, two and two patients, respectively, and the incidence of second infection was 0.09 per py (95% CI 0.03–0.15) and the incidence of third infection 0.11 per py (95% CI 0.04–0.17). All cases of second and third reinfections occurred in gbMSM who reported unprotected anal intercourse.

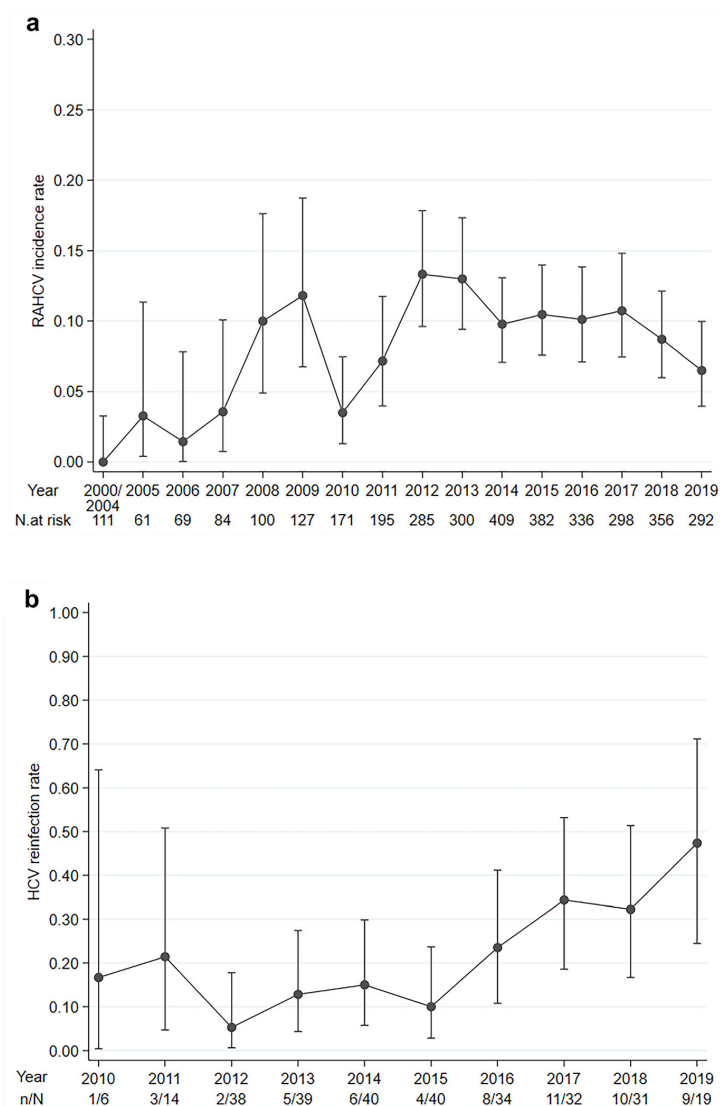


Fig. 1 **a** Incidence of newly acquired acute HCV infection in HIV-positive gbMSM. **b** HCV reinfection rates since 2010 in HIV-positive gbMSM. gbMSM gay, bisexual and

other men who have sex with men; HCV hepatitis C virus; HIV human immunodeficiency virus

Before 2018, the yearly proportion of reinfection among the RAHCV infections ranged from 5% to 32%, while in 2019 it increased to 47% despite a lower number of RAHCV cases

diagnosed in that year (Fig. 1b). Table 4 compares sexual behaviour risk factors between patients with new RAHCV and those with reinfection diagnosed in 2018 and 2019. A

Table 1 Characteristics of the 324 episodes recently acquired hepatitis C seen in 274 HIV-positive gbMSM

Characteristic	Value
Total no. of episodes per patient; $N = 274$	
1	233 (85)
2	35 (13)
3	4 (1)
4	1 (0.3)
5	1 (0.3)
HCV genotype; $N = 302$	
1	1 (0.3)
1a	113 (37)
1b	33 (11)
2	6 (2)
3	4 (1)
4	145 (48)
IL-28B haplotype; $N = 179$	
CC	78 (44)
CT	88 (49)
TT	13 (7)
CD4 count in cells/ μ L; $N = 310$	593 (452–764)
CD8 count in cells/ μ L; $N = 306$	824 (630–1126)
CD4/CD8 ratio; $N = 305$	0.72 (0.50–0.94)
HIV viral load in copies/mL; $N = 310$	
Detectable	63 (20)
Undetectable (< 50 to < 200)	247 (80)
AST/ALT (U/L); $N = 277$	77 (44–187)/170 (72–401)
Information on symptoms; $N = 125$	
Asymptomatic episodes	76 (61)
Reported symptoms in acute HCV infection*; $N = 49$	
Fatigue	39 (80)
Choluria	15 (31)
Nausea	14 (29)
Fever	6 (12)

Table 1 continued

Characteristic	Value
Jaundice	6 (12)
Abdominal pain	5 (10)
Anorexia	3 (6)
Vomiting	3 (6)
Therapy regimen in 275 treated episodes	
SOF/VEL	24 (9)
OBT/PTV/r $\pm$ DSV $\pm$ RBV	6 (2)
SOF/LDV	36 (13)
PEG/RBV	124 (45)
PEG/RBV/TEL	1 (0.4)
GLE/PIB	44 (16)
GZR/EBR	39 (14)
SOF/SMV	1 (0.4)
Months between diagnosis and starting therapy ($N = 244$) by year of RAHCV diagnosis	
2010–2015 ($N = 145$)	3.1 (1.9; 20.3)
2016–2017 ($N = 55$)	5.1 (2.5; 11.4)
2018–2019 ($N = 44$)	1.8 (1.3; 2.4)

Data are median (IQR), frequency (%). Data are presented without missing data
gbMSM gay, bisexual and other men who have sex with men; *HCV* hepatitis C virus; *HIV* human immunodeficiency virus; *DSV* dasabuvir, *EBR* elbasvir; *GLE* glecaprevir; *GZR* grazoprevir; *IQR* interquartile range; *LDV* ledipasvir; *OBT* ombitasvir; *PEG* pegylated interferon; *PIB* pibrentasvir; *PTV* paritaprevir; *RBV* ribavirin; *r* ritonavir; *SMV* simeprevir; *SOF* sofosbuvir; *TEL* telaprevir; *VEL* velpatasvir; *RAHCV* recently acquired hepatitis C
 *We present most commonly ($> 5\%$) reported symptoms of RAHCV episodes

higher proportion, although not significant, of gbMSM with reinfection reported high-risk sexual practices such as fisting (67%) and slammings (23%), compared to those with new

Table 2 Characteristics of the 60 reinfections diagnosed in 50 HIV-positive gbMSM

Characteristic	Value
Total no. of episodes per patient; <i>N</i> = 50	
1	45 (90)
2	3 (6)
4	1 (2)
5	1 (2)
HCV genotype; <i>N</i> = 60	
1a	26 (43)
1b	8 (13)
4	26 (43)
IL-28B haplotype; <i>N</i> = 38	
CC	17 (45)
CT	20 (53)
TT	1 (3)
CD4 count in cells/ μ L; <i>N</i> = 60	569 (452–702)
CD8 count in cells/ μ L; <i>N</i> = 60	874 (645–1061)
Ratio CD4/CD8; <i>N</i> = 305	0.66 (0.51–0.85)
HIV viral load in copies/mL; <i>N</i> = 60	
Detectable	4 (7)
Undetectable < 50	56 (93)
AST/ALT (U/L); <i>N</i> = 56	60 (35–104)/128 (49–242)
Information on symptoms; <i>N</i> = 58	
Asymptomatic episodes	45 (78)
Reported symptoms in reinfections*; <i>N</i> = 13	
Fatigue	11 (85)
Choluria	4 (31)
Nausea	3 (23)
Therapy regimen; <i>N</i> = 55	
SOF/VEL	8 (15)
SOF/LDV	9 (16)
PEG/RBV	15 (27)
GLE/PIB	12 (22)

Table 2 continued

Characteristic	Value
SOF/SMV	1 (2)
GZR/EBR	10 (18)
Months between diagnosis and starting therapy (<i>N</i> = 54) by year of reinfection diagnosis	2.5 (1.5; 6.7)
2010–2015 (<i>N</i> = 19)	3.6 (1.9; 20.9)
2016–2017 (<i>N</i> = 17)	3.2 (2.0; 11.7)
2018–2019 (<i>N</i> = 18)	1.5 (1.2; 2.1)

Data are median (IQR), frequency (%). Data are presented without missing data

EBR elbasvir; *gbMSM* gay, bisexual and other men who have sex with men; *GLE* glecaprevir; *GZR* grazoprevir; *HCV* hepatitis C virus; *HIV* human immunodeficiency virus; *IQR* interquartile range; *LDV* ledipasvir; *PEG* pegylated interferon; *PIB* pibrentasvir; *RBV* ribavirin; *SOF* sofosbuvir; *VEL* velpatasvir

*We present most commonly (> 10%) reported symptoms of HCV reinfection. Fever, vomiting, abdominal pain, acholia and anorexia were symptoms reported in 8% of episodes

infections (50% and 15%, respectively). Drugs used for chemsex did not vary significantly, but STIs were reported significantly more often by gbMSM with reinfection (10% vs 53%; *p* = 0.0019) (Table 4).

DISCUSSION

This study shows that the incidence of RAHCV infection among HIV-positive gbMSM in our cohort of PLWHIV in Barcelona was substantially high, especially from 2010 onwards, which is consistent with the increasing trends seen worldwide over the last decade [19–24].

However, the 40% decline in the cases of RAHCV infections in our cohort from 2017 to 2019 is remarkable and comparable to the 49%, 51% and 61% decrease in HCV incidence described in a real-life cohort in Switzerland

Table 3 Risk practices for HCV reinfections in 50 HIV-positive gbMSM

Category	All cases of HCV reinfections (<i>n</i> = 60)
No. of sex partners during last month; <i>N</i> = 18	
1	3 (17)
3–5	6 (33)
8–10	3 (17)
More than 10	6 (33)
Unprotected anal intercourse; <i>N</i> = 51	48 (94)
Sharing sex toys; <i>N</i> = 34	17 (50)
Fisting, <i>N</i> = 30	13 (43)
Drug use during sex; <i>N</i> = 54	41 (76)
Cocaine	20 (49)
GHB/GBL	18 (44)
Methamphetamine	16 (39)
Poppers	25 (61)
Ecstasy/MDMA	10 (24)
Erection-enhancing medication	12 (29)
Mephedrone	9 (22)
Speed	2 (5)
Sex partying; <i>N</i> = 41	33 (80)
Slamming drug intravenous; <i>N</i> = 42	6 (14)
STIs	36 (60)
Syphilis	31 (86)
Condyloma/HPV infection	4 (11)
Chlamydia and chlamydia/LGV infection	10 (28)
Gonococcal infection	4 (11)
Proctitis unspecified	6 (17)
Urethritis unspecified	1 (3)

Table 3 continued

Category	All cases of HCV reinfections (<i>n</i> = 60)
Other STIs (molluscum, scabies, pediculosis)	1 (3)

Data are frequency (%). Data are presented without missing data

HCV hepatitis C virus; *HIV* human immunodeficiency virus; *IQR* interquartile range; *LGV* lymphogranuloma venereum; *MSM* men who have sex with men, *STIs* sexually transmitted infections

[10] and two real-life cohorts in the Netherlands [9, 25], respectively; but lower than that reported by Garvey et al. in UK [26], with a 78% decline for first HCV episode and 68% decline in overall HCV incidence. Similarly, HCV viraemic prevalence declined from 82% in 2014 to 8% in 2018 in the Australian CEASE cohort study [27]. All these findings are coincident with the introduction and generalization of DAA use, which supports the efficacy of generalized hepatitis C treatment as a prevention strategy for new HCV infections by reducing virus circulation within the gbMSM population. In relation to the time we take to treat patients from diagnosis, as can be observed, in general it is a short time, being the shortest time after 2017, when treatment in Spain with DDA was generalized, regardless of the degree of fibrosis or the time of diagnosis. Therefore, we do not think that reinfections or not new episodes may be due to untreated patients who remain viraemic.

In contrast to the decline of RAHCV, an increased rate of reinfection was observed at the end of the study period (2019), which reflects the heterogeneous risk of HCV infection and reinfection in this population [20]. The number of reinfections reported in our single centre study is high compared to those of recent large multicentre cohort studies in other regions of Europe. In our centre, 60 reinfections were detected in 244 gbMSM (24.5%). In the region of Madrid (Madrid CoRE cohort), reinfections

Table 4 Sexual behaviours for recently acquired HCV infections and for reinfections among gbMSM (period 2018–2019)

Category	New acute HCV (<i>n</i> = 31)	Reinfections (<i>n</i> = 19)	<i>P</i> value*
Sexualized drug users	16/24 (67)	13/17 (76)	0.729
Cocaine	7 (44)	5 (38)	0.774
Ketamine	3 (19)	3 (23)	1.000
GHB/GLB	9 (56)	5 (38)	0.340
Methamphetamine	10 (63)	7 (54)	0.638
Mephedrone	4 (25)	2 (15)	0.662
Speed	1 (6)	1 (8)	1.000
Ecstasy	2 (13)	1 (8)	1.000
MDMA	1 (6)	2 (15)	0.573
Poppers	6 (38)	7 (59)	0.379
Erection-enhancing medication	4 (25)	4 (31)	1.000
No. of sex partners	<i>N</i> = 6	<i>N</i> = 4	
2–3	2 (33)	0 (0)	
4–5	0 (0)	2 (50)	
7–30	3 (50)	0 (0)	
50	0 (0)	2 (50)	
60	1 (17)	0 (0)	
Unprotected anal intercourse	25/26 (96)	14/15 (93)	1.000
Use of sex toys	5/9 (56)	3/8 (38)	0.637
Fisting	5/10 (50)	4/6 (67)	0.633
Sex partying	13/15 (87)	7/10 (70)	0.358
Slamming drug intravenous	2/13 (15)	3/13 (23)	1.000
STIs	3/31 (10)	10/19 (53)	0.001

Table 4 continued

Category	New acute HCV (<i>n</i> = 31)	Reinfections (<i>n</i> = 19)	<i>P</i> value*
Syphilis	2 (67)	9 (90)	0.423
Condyloma/HPV infection	1 (33)	1 (10)	0.423
Chlamydia and chlamydia/LGV infection	1 (33)	3 (30)	0.528
Gonococcal infection	1 (33)	2 (20)	1.000
Proctitis unspecified	0 (0)	1 (10)	1.000
Urethritis unspecified	3 (100)	10 (100)	
Other STIs (molluscum, scabies, pediculosis)	3 (100)	10 (100)	

Data are *n/N* assessed (%), frequency (%). Data are presented without missing data

gbMSM gay, bisexual and other men who have sex with men; *HCV* hepatitis C virus; *HIV* human immunodeficiency virus; *IQR* interquartile range; *GBL* γ -butyrolactone; *GHB* γ -hydroxybutyric acid; *LGV* lymphogranuloma venereum; *MDMA* 3,4-methylenedioxymethamphetamine; *STIs* sexually transmitted infections

*Fisher's exact test or χ^2 test

were detected in 6.8% of gbMSM during the period 2014–2017 [11], while in Germany (GECCO cohort), 14.7% of MSM had become reinfected between 2014 and 2018 [12]. The MOSAIC cohort in the Netherlands showed the highest incidence rate in gbMSM among these multicentre cohorts (38.5 per 1000 py between 2000 and 2019 [95% CI 33.9–43.7] and declining to 11.4 per 1000 py in 2019) [9]. Similar findings were reported in the UK study by

Garvey et al. [26]. In contrast, the Australian CEASE cohort study only describes five reinfections in the period studied (2014–2017) [27]. One of the potential reasons for this low incidence is that 81% of the patients included in the CEASE cohort were PWID, showing an epidemiological scenario different from ours. The overall reinfection incidence after SVR of 0.17 per py in our study, which is approximately twice that of the Madrid-CoRe estimate (0.06 per py) [11] in the same setting of higher risk-taking behaviours, highlights the need for more effective application of risk-reducing strategies in our population.

The lack of PWID becoming reinfected in our cohort demonstrates the ongoing risk of repeated HCV transmission in gbMSM who engage in high-risk sexual practices and sexualized substance use [9, 11, 12, 18, 28]. The published information about specific risk factors associated with reinfection among MSM is scarce [12, 28]. Recently, the MOSAIC cohort [18] in a smaller group of patients in the Netherlands found an association between some sexual practices, such as receptive condomless anal intercourse, sex toy sharing, group sex, or at least 10 casual sex partners in the last 6 months, and reinfection. In our study almost all reinfections occurred during unprotected anal intercourse, chemsex, and sex toy sharing, as reported elsewhere [11, 18]. When we compare the reinfections and the new episodes that occurred in the last 2 years of our study, patients with reinfection presented a significantly higher proportion of STIs, and a higher non-significant trend of high prevalence of sexualized substance use, included slamming. The percentage of gbMSM practicing slam in our study (14%) was lower than that observed in Madrid-Core (33%) [11], reflecting the different epidemiological profiles of chemsex between studied cohorts and the dynamic and changing nature of the phenomenon.

Chemsex culture is spreading among gbMSM [15, 16] and had an impact on both new infections and reinfection episodes in our study. Chemsex practice is likely an indicator of the type of setting where sexual behaviours associated with HCV take place, and we found a high prevalence in our cohort in new RAHCV and

reinfection episodes. Unlike other studies, we asked specifically about the use of individual chemsex drugs and found a very common use of poppers, cocaine, methamphetamine and GHB/GBL. These results differ slightly from those observed in other countries and other Spanish regions, where mephedrone was one of the main sexualized drugs among MSM [29, 30], and demonstrate the dynamic nature and cultural variation of chemsex phenomenon, a fact that has to be taken into account when designing specific prevention strategies [31]. The social and personal factors involved in chemsex are as diverse as the barriers to reduce HCV-related sexual risk behaviour in this population, including social pressure, and HCV-HIV and drug consumption stigma [32]. This points to the importance of thorough characterization of risk factors in patients attending our clinics to offer effective prevention interventions. Chemsex and high-risk sexual practices are likely the current barriers to HCV elimination in our setting. The decline in prevalence of chemsex over time among MSM observed in the AURAH2 study, which has been attributed to the participation of specialized centres for chemsex support [33], is a reflection on the effectiveness of tailored prevention strategies.

Our population does not appear to be at elevated risk of subsequent reinfection, with a second reinfection incidence that is twofold lower than the first.

Another interesting scenario that we will have to assess for HCV microelimination in our setting will be in MSM users of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP). The approval of the use of PrEP by the Spanish national health system is effective from November 2019. Currently in our hospital we have more than 250 users in follow-up. We will have to closely monitor what happens with this group, especially with PrEP users who present a risk profile for hepatitis C similar to the one described in our work.

The strengths of this study include a large real-life cohort in a single centre, thus minimizing variations in clinical practice, and the information provided on drug use and risk behaviours of a reinfection sample size that is larger than in other published studies. The information generated can be extrapolated and

used in other medical centres of European cities with an important gay community similar to that of our centre. The study has some limitations, including its descriptive and retrospective nature and the fact that the risk of determinants for HCV infection was not analysed. Therefore, conclusions on risk factors in patients with a single episode of RAHCV versus those who became reinfected over the studied period cannot be drawn; being aware of this will aid us in designing a prospective study addressing the weakness of this analysis. Nonetheless, this study defines factors associated with a higher risk of HCV infection and reinfection to anticipate new RAHCV episodes. The magnitude of recreational drug use during sex and sexual risk-taking behaviours in gbMSM, as well as the increased prevalence of STIs, must be kept in mind when designing public harm-reduction and prevention approaches in this population. Moreover, screening strategies for STIs and frequent testing for HCV-RNA in high-risk groups should be promoted to ensure diagnosis and early treatment.

In conclusion, despite the decline in the incidence of HCV episodes observed in our cohort, HCV reinfection has increased in recent years in gbMSM living with HIV, indicating the high risk for HCV transmission in this population. The high frequency of chemsex use and other sexual risk-taking behaviours demand tailored public health harm-reduction interventions.

ACKNOWLEDGMENTS

Funding. This work was supported by a grant from the Spanish Ministry of Economy, Industry and Competitiveness (grant contract PI18/00583). Source of funding for the journal's Rapid Service Fee is supported by this specific grant.

The medical writing assistance for this manuscript was funded by AbbVie in the context of a contract of service. AbbVie did not select authors for participation in the manuscript. No payments were made to the authors for the

development of this manuscript either. The authors maintained complete control over the manuscript content, and it reflects their opinions. AbbVie did not review the final manuscript draft for scientific accuracy, and was not involved in methodology, data collection and analysis, or drafting.

Medical Writing and Editorial Assistance. Writing and editorial assistance was provided partially by Isabel Caballero, of Dynamic Science S.L., Spain, and was funded by AbbVie.

Authorship. All named authors meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship for this article.

Authorship Contributions. M.M.R., L.D.M., B.C., M.C. M.L. and A.B. collected the data. M.M.R., E.D.L., J.M., X.F. and M.L. analyzed and interpreted the data. M.M.R., L.D.M. and M.L. were involved in drafting the manuscript. B.T., A.G.C., A.I., J.A., E.M. J.B. and J.L.B. recruited patients to the study. M.L. and J.M. contributed equally. All authors contributed to the reviewing of the article and have given final approval of the version to be published.

Disclosures. María Martínez-Rebollar, Lorena De La Mora and Berta Torres have received fees for lectures from Gilead, MSD, ViiV, AbbVie and Janssen-Cilag. Ana González-Cordón has received fees for lectures and advisory board from Gilead, MSD, ViiV, AbbVie and Janssen-Cilag. Alexy Inciarte has received educational grants from MSD and Gilead. Juan Ambrosioni has participated in advisory boards and received consultancy honoraria and research grants from Gilead Sciences, Janssen Pharmaceuticals, and ViiV Healthcare, all outside of this work. Esteban Martínez has received honoraria for lectures or advisory boards from Gilead and Janssen and his institution has received research grants from MSD and ViiV. José Luís Blanco has received honoraria for lectures or advisory boards from Gilead, Janssen, MSD. Xavier Fornas has served as an advisor for Gilead and AbbVie. Jordi Blanch has received honoraria for lectures or advisory

boards from Ferrer Internacional, Gilead, Janssen, MSD and ViiV. Josep Mallolas has received honoraria, speaker and consultancy fees or funding for research from MSD, Roche, Boehringer-Ingelheim, ViiV, Gilead, Janssen, BMS, AbbVie. Montserrat Laguno received fees to give lectures from Gilead, MSD, ViiV, AbbVie and Janssen-Cilag. The authors have no other relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript apart from those disclosed. Miriam Campistol, Bruno Cabrera, Albert Bagué and Elisa De Lazari have nothing to disclose.

Compliance with Ethics Guidelines. The study was approved by the Hospital Clinic Ethics Committee and all patients gave their written informed consent to use their data for health research purposes.

Data Availability. The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Open Access. This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

REFERENCES

1. Martin TCS, Rauch A, Salazar-Vizcaya L, Martin NK. Understanding and addressing hepatitis C virus reinfection among men who have sex with men. *Infect Dis Clin North Am.* 2018;32:395–405.
2. Global Hepatitis Programme. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. 2016. <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>. Accessed Jan 2021.
3. Laguno M, Martínez-Rebollar M, Perez I, et al. Low rate of sustained virological response in an outbreak of acute hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2012;28(10):1294–300.
4. Martínez-Rebollar M, Mallolas J, Pérez I, et al. Acute outbreak of hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(1):3–8.
5. Caro-Pérez N, Martínez-Rebollar M, Gregori J, et al. Phylogenetic analysis of an epidemic outbreak of acute hepatitis C in HIV-infected patients by ultra-deep pyrosequencing. *J Clin Virol.* 2017;92:42–7.
6. Laguno M, Martínez-Rebollar M, de la Mora L, Pérez-del-Pulgar S, Mallolas J. Barriers to hepatitis C virus elimination in MSM living with HIV: the high risk of reinfection. Case study: a patient with 6 episodes. *Gastroenterol Hepatol.* 2019;42(9):555–6.
7. European Treatment Network for HIV, Hepatitis and Global Infectious Diseases (NEAT-ID) Consensus Panel. Recently acquired and early chronic hepatitis C in MSM: Recommendations from the European treatment network for HIV, hepatitis and global infectious diseases consensus panel. *AIDS.* 2020;34(12):1699–1711.
8. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral direct-acting agent therapy for hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Int Med.* 2017;166:637–48.
9. Smit C, Boyd A, Rijnders BJA, et al. HCV micro-elimination in individuals with HIV in the Netherlands 4 years after universal access to direct-acting antivirals: a retrospective cohort study. *Lancet HIV.* 2021;8(2):e96–105.
10. Braun DL, Hampel B, Martin E, et al. High number of potential transmitters revealed in a population-based systematic hepatitis C Virus RNA screening among human immunodeficiency virus-infected men who have sex with men. *Clin Infect Dis.* 2019;68(4):561–8.
11. Berenguer J, Gil-Martin Á, Jarrin I, et al. Reinfection by hepatitis C virus following effective all-oral

- direct-acting antiviral drug therapy in HIV/hepatitis C virus coinfecting individuals. *AIDS*. 2019;33(4):685–9.
12. Ingiliz P, Wehmeyer MH, Boesecke C, et al. Reinfection with the hepatitis C virus in men who have sex with men after successful treatment with direct-acting antivirals in Germany: current incidence rates, compared with rates during the interferon era. *Clin Infect Dis*. 2020;71(5):1248–54.
 13. Forum EC. European chemsex forum: Fo. 2018; <https://ihp.hiv/chemsex-position-paper/>. Accessed Jan 2021.
 14. Daskalopoulou M, Rodger A, Phillips AN, et al. Recreational drug use, polydrug use, and sexual behaviour in HIV-diagnosed men who have sex with men in the UK: results from the cross-sectional ASTRA study. *Lancet HIV*. 2014;1(1):e22–31.
 15. Hegazi A, Lee MJ, Whittaker W, et al. Chemsex and the city: sexualised substance use in gay bisexual and other men who have sex with men attending sexual health clinics. *Int J STD AIDS*. 2017;28(4):362–6.
 16. Page EE, Nelson M. Hepatitis C and sex. *Clin Med (Lond)*. 2016;16(2):189–92.
 17. Pakianathan M, Whittaker W, Lee MJ, et al. Chemsex and new HIV diagnosis in gay, bisexual and other men who have sex with men attending sexual health clinics. *HIV Med*. 2018;19(7):485–90.
 18. Newsum AM, Matser A, Schinkel J, et al. Incidence of HCV reinfection among HIV-positive MSM and its association with sexual risk behavior: a longitudinal analysis. *Clin Infect Dis*. 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa645>.
 19. Pradat P, Huleux T, Raffi F, et al. Incidence of new hepatitis C virus infection is still increasing in French MSM living with HIV. *AIDS*. 2018;32(8):1077–82.
 20. Pradat P, Pugliese P, Poizot-Martin I, et al. Direct-acting antiviral treatment against hepatitis C virus infection in HIV-infected patients—“En route for eradication”? *J Infect*. 2017;75(3):234–41.
 21. van Santen DK, van der Helm JJ, Del Amo J, et al. Lack of decline in hepatitis C virus incidence among HIV-positive men who have sex with men during 1990–2014. *J Hepatol*. 2017;67(2):255–62.
 22. Ingiliz P, Martin TC, Rodger A, et al. HCV reinfection incidence and spontaneous clearance rates in HIV-positive men who have sex with men in Western Europe. *J Hepatol*. 2017;66(2):282–7.
 23. van de Laar T, Pybus O, Bruisten S, et al. Evidence of a large, international network of HCV transmission in HIV-positive men who have sex with men. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1609–17.
 24. Salazar-Vizcaya L, Kouyos RD, Zahnd C, et al. Hepatitis C virus transmission among human immunodeficiency virus-infected men who have sex with men: modeling the effect of behavioral and treatment interventions. *Hepatology*. 2016;64(6):1856–69.
 25. Boerekamps A, van den Berk GE, Lauw FN, et al. Declining Hepatitis C Virus (HCV) incidence in Dutch human immunodeficiency virus-positive men who have sex with men after unrestricted access to HCV therapy. *Clin Infect Dis*. 2018;66(9):1360–5.
 26. Garvey LJ, Cooke GS, Smith C, et al. Decline in hepatitis C virus (HCV) incidence in men who have sex with men living with human immunodeficiency virus: progress to HCV microelimination in the United Kingdom? *Clin Infect Dis*. 2021;72(2):233–8.
 27. Martinello M, Yee J, Bartlett SR, et al. Moving towards hepatitis C microelimination among people living with human immunodeficiency virus in Australia: the CEASE study. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1502–10.
 28. Young J, Rossi C, Gill J, et al. Risk factors for hepatitis C virus reinfection after sustained virologic response in patients coinfecting with HIV. *Clin Infect Dis*. 2017;64(9):1154–62.
 29. Blomquist PB, Mohammed H, Mikhail A, et al. Characteristics and sexual health service use of MSM engaging in chemsex: results from a large online survey in England. *Sex Transm Infect*. 2020;96(8):590–5.
 30. González-Baeza A, Dolengevich-Segal H, Pérez-Valero I, et al. Sexualized drug use (chemsex) is associated with high-risk sexual behaviors and sexually transmitted infections in HIV-positive men who have sex with men: data from the U-SEX GESIDA 9416 study. *AIDS Patient Care STDS*. 2018;32(3):112–8.
 31. Maxwell S, Shahmanesh M, Gafos M. Chemsex behaviours among men who have sex with men: a systematic review of the literature. *Int J Drug Policy*. 2019;63:74–89. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2018.11.014>.
 32. Lambers F, Van Der Veldt W, Prins M, Davidovich U. Changing the odds: motives for and barriers to reducing HCV-related sexual risk behaviour among HIV-infected MSM previously infected with HCV.

-
- BMC Infect Dis. 2018. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3571-1>.
33. Sewell J, Cambiano V, Speakman A, et al. Changes in chemsex and sexual behaviour over time, among a cohort of MSM in London and Brighton: findings from the AURAH2 study. *Int J Drug Policy*. 2019;68: 54–61. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2019.03.021>.

Artículo 5



ORIGINAL RESEARCH

Do ART and Chemsex Drugs Get Along? Potential Drug–Drug Interactions in a Cohort of People Living with HIV Who Engaged in Chemsex: A Retrospective Observational Study

Lorena De La Mora · María J. Nebot · Maria Martinez-Rebollar ·

Elisa De Lazzari · Montserrat Tuset · Montserrat Laguno ·

Juan Ambrosioni · Laia Miquel · Jordi Blanch · Ainoa Ugarte ·

Berta Torres · Ana González-Cordón · Alexy Inciarte · Iván Chivite ·

Duncan Short · Emilio Salgado · Esteban Martinez · José L. Blanco ·

Josep Mallolas

Received: July 20, 2022 / Accepted: September 5, 2022
© The Author(s) 2022

ABSTRACT

Introduction: People living with HIV (PLWH) who engaged in chemsex are at risk of potential drug–drug interactions (pDDIs) with recreational drugs. This study aimed to characterize pDDIs between antiretroviral treatment (ART)

and chemsex drugs and evaluate their association with unscheduled relevant hospital consultations.

Methods: We conducted a single-center, retrospective, observational study in a series of gay, bisexual, and other men who have sex with men (gbMSM) living with HIV who engaged in chemsex and who attended a tertiary hospital in Barcelona, Spain, from February 2018 through August 2019. Associations between all recorded pDDIs and relevant unscheduled consultations were estimated using the incidence rate (IR) per 100 person-years of those events compared between patients with no pDDI (green flag) or moderate severity pDDI (orange flag) with patients with high severity pDDI (red flag) using the incidence rate ratio (IRR).

Lorena De La Mora and Maria Martinez-Rebollar contributed equally to the study as first and co-corresponding authors.

Josep Mallolas and José L. Blanco contributed equally to the study as co-senior authors.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s40121-022-00694-w>.

L. De La Mora · M. J. Nebot · M. Martinez-Rebollar (✉) · E. De Lazzari · M. Laguno · J. Ambrosioni · A. Ugarte · B. Torres · A. González-Cordón · A. Inciarte · I. Chivite · E. Martinez · J. L. Blanco · J. Mallolas
HIV Unit, Infectious Diseases Service, Hospital Clinic, IDIBAPS AIDS and HIV Research Group, Barcelona University, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain
e-mail: rebollar@clinic.cat

M. Tuset
Department of Pharmacy, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

L. Miquel · J. Blanch
Addiction Unit (GRAC), Psychiatry and Psychology Department, Hospital Clinic of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona University, Barcelona, Spain

D. Short
ViiV Healthcare, Brentford, Middlesex, UK

E. Salgado
Medical Toxicology Unit, Emergency Department, Hospital Clinic Barcelona, Barcelona, Spain

Results: Among 172 PLWH engaged in chemsex, 249 ART regimens were prescribed: 44% based on integrase inhibitors, 30% on boosted ART, and 26% based on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. The substances and recreational drugs most frequently used were erectile dysfunction agents (83%), methamphetamine (79%), GHB (77%), and alkyl nitrites (71%). Polydrug use was reported in 52%. We observed 2048 pDDIs. Of these, 23% were orange flag pDDIs; 88% related to boosted ARTs. The IR of the 285 unscheduled relevant episodes in patients with orange flag pDDIs was 64.67 (95% CI 40.07–89.28). The IRR of green flag pDDIs was 1.05 (95% CI 0.60–1.8; $p = 0.876$).

Conclusion: One in four pDDIs were of moderate severity but no significant increase in the incidence of unscheduled relevant consultations was observed. A high number of unscheduled consultations, predominantly for psychiatric events and intoxication, were observed. Beyond using non-boosted ART to minimize pDDIs, other factors related to the practice of chemsex must be addressed, in order to offer a better approach.

Keywords: Chemsex; Drug–drug interactions; HIV; Antiretroviral therapy

Key Summary Points

People living with HIV (PLWH) prescribed with ART are at risk of potential drug–drug interactions (pDDIs) with recreational drugs.

This article describes the pDDIs between ART and chemsex drugs in a cohort of PLWH engaged in chemsex from a tertiary Hospital in Barcelona, Spain, and evaluate their association with unscheduled relevant hospital consultations.

Among 172 participants, we observed 2048 pDDIs. Of these, 23% were orange flag pDDIs and mainly related to boosted ARTs. The IR of the 285 unscheduled relevant episodes in patients with orange flag pDDIs was 64.67 (95% CI 40.07–89.28). The IRR of green flag pDDIs was 1.05 (95% CI 0.60–1.8; $p = 0.876$).

Despite one in four pDDIs being of moderate severity, no significant increase in the incidence of unscheduled relevant consultations was found. Beyond using non-boosted ART to minimize pDDIs, other factors related to the practice of chemsex must be addressed, to offer a better approach.

INTRODUCTION

HIV infection has evolved from a deadly disease to a chronic condition as a result of many improvements in antiretroviral treatment (ART) alongside the provision of specialized follow-up of people living with HIV (PLWH) [1]. Life-long treatment with ART for PLWH confers a risk of potential drug–drug interactions (pDDIs) due to co-administration of other drugs, potentially leading to toxicity or decreased efficacy of ART or non-ART treatment [2–5].

Previous studies of pDDIs between ART and other medications have been conducted in specific populations including elderly PLWH [2], people who require opioid therapy [6], and patients with a high burden of comorbidities [7]. Severe manifestations of pDDIs have been reported with evidence for the involvement of several metabolic pathways [8, 9]. Other studies have described polypharmacy in PLWH and its implications on adherence to ART, risk of pDDIs, and related adverse effects [10].

Interactions between ART and illicit recreational drugs represent a substantial clinical concern. Drugs use patterns and trends have changed in recent years; chemsex is an example of a new phenomenon related to drug use and sex. Chemsex is defined as the intentional use of recreational drugs, before or during sex, among gay, bisexual, and other men who have sex with men (gbMSM) to facilitate, enhance, and prolong sexual intercourse [11]. Chemsex has an impact on sexual health and increases the risk of transmission of HIV, hepatitis C virus (HCV), and other sexually transmitted diseases (STDs) [12]. Data from our hospital corroborate the aforementioned concerns and describe a heterogeneous cohort of chemsex users with health, social, and psychological implications [13].

The most commonly used drugs for chemsex are γ -hydroxybutyric acid (GHB) and analogues, mephedrone, and methamphetamine [14]. Other frequently used substances include cocaine, ecstasy, ketamine, erectile dysfunction agents, and alkyl nitrites (poppers) [15].

The complexity of drug use during chemsex increases the potential risk of pDDIs between drugs and prescribed medications—specifically ART [16]. To date, only one clinical trial of pDDIs between ART and chemsex drugs has been reported in non drug users [17]. The existence of pDDIs between ART and drugs has been hypothesized on the basis of the results of in vitro assays and pharmacokinetic and pharmacodynamic studies [18–20]. Further, clinical cases of pDDIs between ART and recreational drugs have been reported [21–25].

Cytochrome P450-CYP3A4 and CYP2D6 inhibitors, such as ritonavir or cobicistat, and CYP450 inducers, such as non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI), confer an increased risk of interactions with other cytochrome-metabolized drugs [11]. Specific chemsex drugs are also metabolized through CYP3A4 or CYP2D6 which can lead to increased or decreased plasma levels of the drugs involved. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI), unboosted integrase inhibitors (INSTI), and maraviroc appear to be associated with less potent pDDIs [19].

Despite reported pDDIs between chemsex drugs and ART, the increased risk of clinical events associated to pDDIs between ART and chemsex drugs has yet to be determined. Accordingly, the main objective of the present study was to evaluate pDDIs between ARTs and chemsex drugs in a series of gbMSM living with HIV who engaged in chemsex and who attended our hospital. We further aimed to evaluate the association between pDDIs and unscheduled clinical visits.

METHODS

Study Design

We conducted a retrospective, observational, single-center study on pDDIs between ART and recreational drugs in a series of PLWH gbMSM who engaged in chemsex and who attended the Hospital Clinic de Barcelona (HCB). Methods are summarized in Fig. 1.

Study Period, Setting, and Population

HCB is a referral hospital for the treatment of HIV infection located in an area with a large gay population in Barcelona. The subjects included retrospectively in this study belong to an ongoing prospective study, named the Car_e_ChemS_CliniC Study (CSC Study), funded by an international grant from ViiV Healthcare through its Positive Pathways program. The CSC study aims to provide facilities for the diagnosis, treatment, and follow-up of HIV, HCV, and other STDs to chemsex users. We performed a comprehensive analysis of relevant pDDIs between ARTs and chemsex drugs among participants included in the CSC Study between February 2018 and August 2019. Participants met the following eligibility criteria: age greater than 18 years; gbMSM on ART; history of intentional drug use in a sexualized context (at least once a month in the previous 6 months or more than 10 times during the previous year); and provision of signed informed consent.

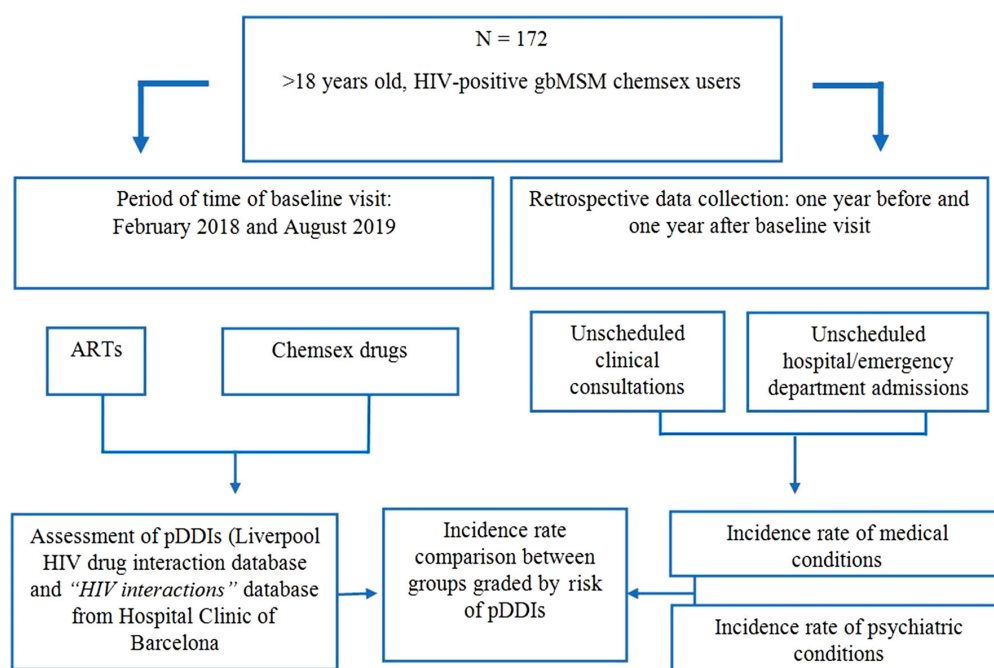


Fig. 1 Flow diagram

Study Variables and Data Collection

Data on the following variables were collected: age; place of birth; type of drug; polydrug use (defined as use of at least three drugs); route and frequency of drug use; ART regimen 1 year after and 1 year before baseline visit; viral load (VL); and CD4⁺ lymphocyte count at the time of inclusion. pDDIs were interpreted according to ART and chemsex drugs used by each patient.

To evaluate the potential association between pDDIs and clinical events, we recorded unscheduled medical visits of study participants, defined as non-appointed medical consultations and/or hospital/emergency department admissions due to medical or psychiatric conditions in an interval of 1 year before and 1 year after their baseline visit. Diagnoses made during unscheduled visits were codified according to the ICD-10-CM [26]. We defined relevant unscheduled visits as those that may have been associated with drug effects (adverse and side effects or intoxication).

Sources of Information

Data were collected in the electronic medical record system of the HIV Unit and in specific electronic case report form (eCRF) implemented in REDCap hosted at HCB.

Potential DDIs were checked using two freely available online software tools: the Liverpool HIV drug interaction database website [26] and "HIV Interactions" from HCB [27]. The Liverpool HIV drug interactions database categorized pDDI into four groups, illustrated by colored flags, as follows: green for "no expected interactions"; yellow for "potential weak interaction"; orange for "potential interaction"; and red for "interaction contraindicating its co-administration." The allocation of each flag is based on available evidence, whose level of quality ranged according to GRADE criteria [28]. The HCB database, "HIV interactions," analyses pDDIs between ART and other drugs (including recreational drugs and herbal medicine). The HCB database color-codes potential interactions into three categories: green when there is no

clinically significant interaction; orange when there is a pDDI that may justify a dose adjustment; and red when co-administration is contraindicated. To simplify results, we coded interactions using colors described in the Liverpool database and have provided descriptions of differences between the Liverpool and HCB databases.

Statistical Analysis

Descriptive statistics of qualitative variables were based on frequencies and percentages. Quantitative variables are described as the mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR). The incidence rate (IR) of unscheduled consultations was estimated as the number of new events per 100 person-years using the negative binomial regression model and was compared between groups using the incidence rate ratio (IRR). IR and IRR were reported along with their 95% confidence intervals (CI). Statistical analyses were performed using Stata (Release 17. StataCorp, College Station, TX).

Ethical Considerations

The present study adhered to the ethical principles as set forth in the Declaration of Helsinki and followed all principles of good clinical practice. Ethics approval was previously obtained from the local research ethics committee for the CSC Study (HCB/2017/0909).

RESULTS

Study Population

A total of 172 PLWH gbMSM who engaged in chemsex were included. Demographic, clinical, and HIV-related characteristics are summarized in Table 1. The median CD4⁺ T cell count was 677 (IQR 523–854) cells/mm³. Detectable VL (at least 50 copies/ml) was observed in 24 (14%) patients, two of whom were treatment-naïve. Among the 249 ART regimens registered during the study period, INSTI-based regimens were the

Table 1 Baseline demographics and HIV-related characteristics

Demographic characteristics	
	Mean (SD)
Age (years)	39 (9)
	<i>n</i> (%)
Region of origin (<i>n</i> = 172)	
Spain	56 (33%)
Europe (w/o Spain)	29 (17%)
Latin America	82 (48%)
Australia/Oceania	1 (1%)
Asia	1 (1%)
Africa	2 (1%)
USA	1 (1%)
Clinical characteristics	
	Median (IQR)
CD4 (cells/mm ³) (<i>n</i> = 171)	677 (523; 854)
CD8 (cells/mm ³) (<i>n</i> = 170)	811 (617; 1010)
CD4/CD8 ratio (<i>n</i> = 170)	0.8 (0.6; 1.1)
	<i>n</i> (%)
Plasma HIV RNA-VL (copies/ml)	
Detectable	24 (14%)
Undetectable ^a	147 (86%)
	Median (IQR)
Plasma HIV RNA-VL (copies/ml) (<i>n</i> = 24)	4950 (109; 88,750)
ART characteristics	
ART (<i>n</i> = 249) ^b	<i>n</i> (%)
InSTI/b or PI/b	75 (30%)
InSTI	109 (44%)

Table 1 continued

NNRTI	65 (26%)
<i>SD</i> standard deviation, <i>IQR</i> interquartile range, <i>VL</i> viral load, <i>InSTI/b</i> integrase strand transfer inhibitors boosted with cobicistat/ritonavir, <i>PI/b</i> protease inhibitors boosted with cobicistat/ritonavir, <i>InSTI</i> integrase strand transfer inhibitors, <i>NNRTI</i> non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors.	
^a Undetectable VL: < 50 copies/ml	
^b 249 treatment regimens (in 172 patients), 1 year before and 1 year after the baseline visit	

Table 2 Drug-use characterization

	<i>n</i> (%)
Chemsex drugs	
Cocaine (<i>n</i> = 172)	96 (56%)
Ketamine (<i>n</i> = 172)	74 (43%)
GHB/GBL (<i>n</i> = 172)	132 (77%)
Methamphetamine (<i>n</i> = 172)	136 (79%)
Mephedrone (<i>n</i> = 172)	85 (49%)
Speed (<i>n</i> = 172)	60 (35%)
Ecstasy (<i>n</i> = 172)	76 (44%)
MDMA (<i>n</i> = 172)	62 (36%)
Alkyl nitrites (poppers) (<i>n</i> = 172)	122 (71%)
Erectile dysfunction agents (<i>n</i> = 172)	143 (83%)
Cannabis (<i>n</i> = 172)	51 (30%)
Number of drugs used (before or during chemsex)	
1 drug (<i>n</i> = 167)	16 (9%)
2 drugs (<i>n</i> = 167)	65 (38%)
Polydrug use ^a (<i>n</i> = 167)	88 (52%)
Route of drug administration	
Oral (<i>n</i> = 170)	128 (75%)
Inhaled (<i>n</i> = 171)	135 (79%)
Sniffed (<i>n</i> = 172)	113 (66%)

Table 2 continued

	<i>n</i> (%)
Sublingual (<i>n</i> = 171)	18 (11%)
Rectal (<i>n</i> = 172)	29 (17%)
Intravenous (slamming) (<i>n</i> = 170)	26 (15%)
Frequency of use	
Every day (<i>n</i> = 167)	11 (7%)
Every week (<i>n</i> = 169)	76 (45%)
Every month (<i>n</i> = 168)	65 (39%)
< 1 time per month (<i>n</i> = 165)	29 (18%)

Ecstasy includes “designer drugs”, *MDMA* 3,4-methylenedioxymethamphetamine, *GHB* γ-hydroxybutyric acid, *GBL* γ-butyrolactone

Erectile dysfunction agents include sildenafil, tadalafil, vardenafil

^aActive use of three or more drugs before or during chemsex

most frequently prescribed (44%). Boosted ART (INSTI boosted with cobicistat or protease inhibitors boosted with cobicistat or ritonavir) was prescribed in 30% of participants, and NNRTI in 26%.

The most frequently used drugs were erectile dysfunction (ED) agents (143/172; 83%), methamphetamine (136/172; 79%), GHB (132/172; 77%), poppers (122/172; 71%), and cocaine (96/172; 56%). Polydrug use was reported in 88/169 individuals (52%) and alcohol consumption during chemsex in 33/143 (23%). Drug use characterization is displayed in Table 2.

pDDIs Among PLWH Chemsex Users

By identifying all combinations of chemsex drugs and ARTs taken by each patient we obtained 2048 pDDIs. According to the Liverpool interaction checker, the proportions of each pDDI category were 76% green flags (*n* = 1565); 1% yellow flags (*n* = 21); 23% orange flags (*n* = 462); and no red flag interactions, as illustrated in Fig. 2.

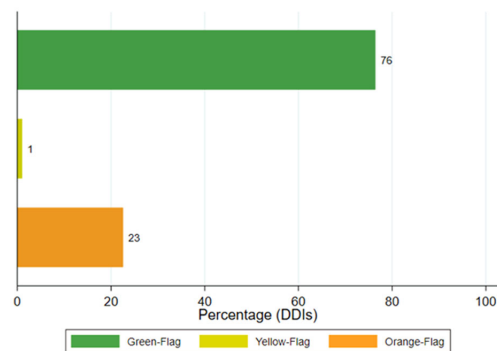


Fig. 2 Proportions of potential DDIs (ART-chemsex drug interactions) according to severity. Potential DDIs between ART and recreational drugs are represented as different colors according to the severity of potential DDIs: orange flag (potential interaction), yellow flag (potential weak interaction), and green flag (no expected interactions). No red flags were reported

According to the Liverpool interaction checker, 88% of orange flags involved boosted ARTs whereas the remaining 8% were due to NNRTI (Fig. 3).

The HCB “HIV Interactions” webpage had some differences compared to the Liverpool database: red flags were described for atazanavir-methamphetamine (less than 1%), elvitegravir/cobicistat-3,4-methylenedioxy-N-methamphetamine (MDMA) (1%), and darunavir/cobicistat-MDMA (1%) interactions; and orange flags (potential DDI) were found for efavirenz-MDMA (less than 1%), efavirenz-methamphetamine (less than 1%), and efavirenz-mephedrone (less than 1%) interactions.

We calculated the proportions of ART-chemsex drug interactions for each severity category. Figure 4 illustrates the proportions of green, yellow, and orange flags for each

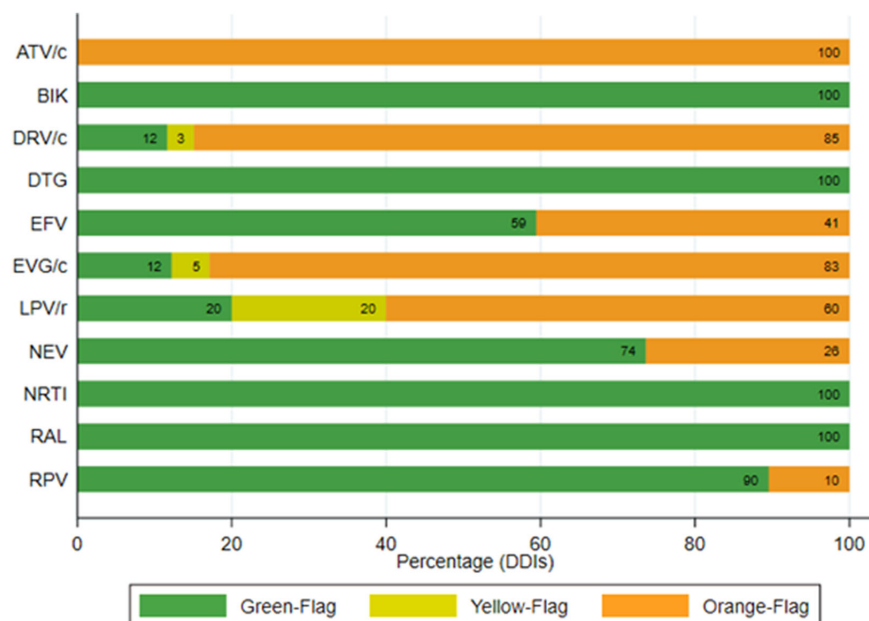


Fig. 3 pDDI severity according to ART. Potential DDIs between ART and chems are represented as different colors according to the severity of potential DDIs: orange flag (potential clinical relevance), yellow flag (weak clinical relevance), and green flag (absence of potential DDIs). *ATV/c* atazanavir/cobicistat, *BIK* tenofovir-alafenamide/

emtricitabine/bictegravir, *DRV/c* darunavir/cobicistat, *DTG* dolutegravir, *EFV* efavirenz, *EVG/c* elvitegravir/cobicistat, *LPV/r* lopinavir/ritonavir, *NEV* nevirapine, *NRTI* nucleosides reverse transcriptase inhibitors, *RAL* raltegravir, *RPV* rilpivirine

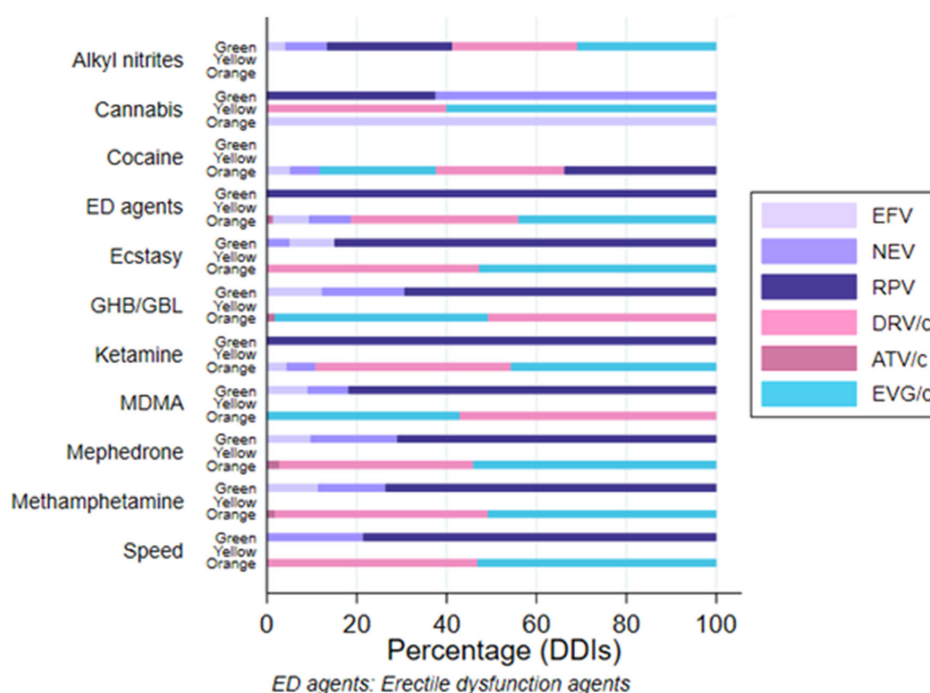


Fig. 4 Distribution of ARTs, chems, and DDIs. Chemsex drugs are displayed on the ordinate axis and are subdivided according to green, yellow, and orange flags. Bars are illustrated with colors representing the proportion of ART corresponding to each flag. On every bar appearing from left to right, the proportion of flags is presented from lowest to highest. Lilac represents NNRTI, rose represents

boosted PI, and turquoise represents boosted InSTI. *EFV* efavirenz, *NEV* nevirapine, *RPV* rilpivirine, *DRV/c* darunavir/cobicistat, *ATV/c* atazanavir/cobicistat, *EVG/c* elvitegravir/cobicistat

chemsex drug in our cohort according to the Liverpool interaction checker. Only the seven ARTs associated with yellow and/or orange flags are shown. Cocaine was associated with the most orange flags ($n = 77$), with 55% due to interactions with boosted ARTs. ED agents were associated with 75 orange flags, with 82% due to interactions with boosted ARTs and 18% due to interactions with NNRTI. Methamphetamine was associated with 59 orange flags, all due to interactions with boosted ART. GHB was associated with 59 orange flags, all due to interactions with boosted ART. Other drugs are described in Appendix 1 in the supplementary material.

Unscheduled Clinical Visits

A total of 85% (146/172) of patients attended for unscheduled clinical visits. We identified 603 clinical attendances, according to the ICD-10-CM, of 437 (72%) corresponded to medical reasons and 166 (28%) to psychiatric reasons. The IR (95%CI) of unscheduled visits was 175.29 (151.6–202.69) per 100 person-years.

Of these 603 unscheduled clinical visits, 218 were selected as relevant episodes (36%) and these involved 73 patients. The IR (95% CI) of relevant unscheduled visits was 63.37 (47.95–83.76) per 100 person-years. Of these episodes, 24% ($n = 52$) were due to medical reasons and 76% ($n = 166$) to psychiatric

Table 3 Unscheduled clinical visits and hospital admissions

Diagnosis	ICD-10 code	Prevalence of consultations and admissions by flag color		Prevalence of consultations and admissions
		Green	Orange	
Adjustment disorders	F43.2	1 (1%)	2 (2%)	3 (1%)
Anxiety disorder, unspecified	F41.9	32 (32%)	30 (25%)	62 (28%)
Chest pain, unspecified	R07.9	2 (2%)	4 (3%)	6 (3%)
Dehydration	E86.0	0 (0%)	1 (1%)	1 (0%)
Insomnia and other sleep disorders	G47.0	5 (5%)	3 (3%)	8 (4%)
Ischemic heart disease	I20.9	1 (1%)	0 (0%)	1 (0%)
Other stimulant abuse with stimulant-induced mood disorder	F15.14	7 (7%)	10 (8%)	17 (8%)
Other stimulant abuse with stimulant-induced psychotic disorder	F15.15	9 (9%)	20 (17%)	29 (13%)
Other stimulant dependence or abuse	F15.2	11 (11%)	15 (13%)	26 (12%)
Stimulant abuse with intoxication	F15.12	23 (23%)	26 (22%)	49 (22%)
Suicide attempt and suicidal ideations	T14.91	7 (7%)	5 (4%)	12 (6%)
Syncope and collapse	R55	1 (1%)	2 (2%)	3 (1%)
Toxic liver disease with acute hepatitis	K71.2	0 (0%)	1 (1%)	1 (0%)
Total		99 (100%)	119 (100%)	218 (100%)

ICD-10 10th revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

reasons. The IR (95% CI) for relevant unscheduled visits due to medical reasons was 15.12 (9–21.23) per 100 person-years and the IRR for unscheduled visits due to psychiatric reasons was 3.19 (1.89–5.4; $p < 0.0001$).

The most frequent relevant diagnoses were related to anxiety disorders 62/218 (28%), intoxication 49/218 (22%), and psychotic disorders 29/218 (13%) (Table 3).

To analyze clinical and psychiatric unscheduled visits, a single flag was assigned to each patient. In patients taking multiple drugs at risk of causing DDIs (i.e., polydrug users), the flag with the highest severity was assigned. Of these, 47% of patients ($n = 80$) were assigned a green flag and reported 99 unscheduled visits,

with an IR (95% CI) of 61.97 (36.5–87.25) per 100 person-years. Orange flags were assigned to 53% of participants ($n = 92$) accounting for 119 unscheduled visits with an IR (95% CI) of 64.67 (40.07–89.28) per 100 person-years. The IRR for green flag DDIs was 1.05 (95% CI 0.60–1.8; $p = 0.876$).

There were 75 unscheduled visits identified as being due to intoxication and stimulant abuse, corresponding to 38 patients. Of these, 18 patients (47%) were labelled with green flags and 20 (53%) with orange flags. The IR of patients with orange flag DDIs was 22.28 (95% CI 10.78–33.79), and the IRR for green flag DDIs was 1.05 (95% CI 0.49–2.24; $p = 0.902$).

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first study to assess pDDIs between chemsex drugs and ART in a sample comprised exclusively of PLWH who engaged in chemsex. A recent study described intoxication caused by potential chemsex-related drugs; however, the results were not evaluated on the basis of pDDIs as in the present study [27].

Unboosted INSTI-based regimens were the most widely prescribed in our series, yet 30% of individuals were receiving boosted ART, predominantly with cobicistat; this was a lower percentage than reported by previous studies that evaluated ART interactions in chemsex users [28].

We found that most combinations of ART and chemsex drugs did not result in significant drug interactions, as demonstrated by 76% of pDDIs being green-flagged in the present study. Only 1% of pDDIs were yellow-flagged and 23% orange-flagged. Although no red-flagged pDDIs were observed according to the Liverpool interaction checker, we observed red-flagged pDDIs described on the HCB “HIV Interactions” webpage [29]. The differences were minimal between the two databases and most theoretical pDDIs were based on low to very low levels of evidence due to a lack of reported data regarding pDDIs between chemsex drugs and ART [19]. We recommend confirming pDDIs using a range of databases when there is scarce evidence.

As expected, boosted ARTs were associated with the highest proportions of yellow- and orange-flagged pDDIs, followed by NNRTI (efavirenz and nevirapine). Boosted ARTs inhibit CYP3A4 and present a higher risk of pDDI when co-administered with other drugs as they may increase plasma levels of drugs that are metabolized by the same pathway [19]. As almost all NNRTIs are inducers of CYP3A4, co-administration of NNRTIs may decrease the efficacy of the other substances leading to increased drug dosages and intoxication [8].

Among the substances used in this series of chemsex users, cocaine was associated the highest number of orange-flagged DDIs, followed by ED agents, methamphetamine, and

GHB, respectively. Despite this, cocaine pDDIs were weaker compared to other drugs [19]. Only a small proportion of cocaine is metabolized by CYP3A4 which leads to the formation of nor-cocaine, a toxic metabolite associated with liver toxicity [19].

ED agents are predominantly metabolized via CYP3A. Co-administration with cobicistat or ritonavir may result in increased plasma concentrations of ED agents and lead to adverse reactions [24, 25].

GHB and GBL are central nervous system depressants (CNS) used recreationally to increase relaxation and euphoria. The metabolism of GHB and its precursors is mediated by dehydrogenases; the role of CYP450 to GHB metabolism remains unclear [19]. A recent study reported that neither pharmacokinetic nor pharmacodynamic pDDIs were found between GHB and cobicistat; however, this study had a small sample size of 10 participants [17]. Increases in deaths associated with GHB overdose have been reported in recent years, including in PLWH [23, 28, 30–32]; however, other pharmacokinetic or pharmacodynamic factors may contribute. For example, the narrow therapeutic index of GHB (doses greater than 3 ml can be lethal) and co-administration with ethanol or ketamine may increase the risk of CNS depression [19]. Methamphetamine, the second most frequent drug used in our cohort, is predominantly metabolized by CYP2D6 [19]. A case of severe toxicity has been reported as a result of co-administration of methamphetamine and ritonavir [33].

During the study period, 85% of participants attended for unscheduled clinical visits. These patients are likely to require extra care and higher health budgets. Other studies evaluating unscheduled care in PLWH have concluded that a large number of emergency room visits and hospital admissions could be prevented by early, low-cost interventions and primary care [34]. The implementation of such measures should be further evaluated in the chemsex population.

Seventy-three patients attended as a result of adverse drug effects, 23% for medical reasons, and the rest as a result of psychiatric reasons. A high prevalence of psychiatric comorbidity has

been reported among chemsex users [35]. In a study of methamphetamine users, 72% were found to have psychiatric comorbidity [36]. In our study, the IRR of relevant unscheduled medical consultations for psychiatric versus medical reasons was statistically significant.

However, a causal association between moderate pDDIs and a higher incidence of unscheduled clinical consultations could not be demonstrated. We also evaluated pDDIs in the subgroup of patients who attended for intoxication, with no differences observed in IRR between patients classified with green-flagged pDDIs and orange-flagged pDDIs.

Despite these results we consider it is necessary to individualize ART regimens in every patient who uses drugs and provide education regarding pDDIs, particularly when initiating or changing treatments. Clinicians should be aware of other factors that may increase the risk of intoxication and events related to drug consumption and abuse, such as polydrug use [37], frequency and routes of drug use that may increase bioavailability, such as rectal and intravenous routes [8, 38].

In our study population, 14% of participants had detectable VL, a rate comparable to a recent study on chemsex use and its impacts across European countries [39]. Detectable VL in PLWH who engaged in chemsex may be related to suboptimal ART adherence, for which clinical assessment is of particular importance. Methamphetamine, GHB, cocaine, and mephedrone were the most frequently used drugs in our study, corroborating previous reports [11, 40]. Half of participants self-reported polydrug use, which is known to be associated with harmful physical and psychiatric effects such as dependence, overdose, psychiatric disorders, and death [37].

Our study has limitations related to its observational and retrospective nature. We analyzed participants included in the CSC Study, which probably are not all the people who practice chemsex that we are following in our HIV Unit. We were unable to assess pDDIs between recreational or chemsex drugs and non-ART medications. Further, the number of unscheduled visits may have been underestimated as a result of a number of factors:

potentially incomplete information on admissions to other hospitals; pDDIs may have led to toxicity not serious enough to prompt participants to seek medical advice; and our classification of relevant diagnoses may not have included other drug-related events. Finally, we have not differentiated between patients with or without pre-existing medical and psychiatric comorbidities, and their potential impact on the unscheduled visits.

CONCLUSION

One in four pDDIs between drugs and ART were of moderate severity predominantly with boosted ARTs. A very high rate of unscheduled clinical consultations was observed in PLWH who practice chemsex, predominantly related to psychiatric events and intoxication.

We observed no evidence of an increased incidence of unscheduled relevant medical and psychiatric consultations related to orange-flagged pDDI. Other factors such as polydrug use, high-risk routes of administration, toxic doses, and duration of exposure to substance use should be considered. However, we think that the recommended ART for these users should be based on unboosted regimens, as one more strategy, but not the only one, in the holistic and multidisciplinary management of PLWH engaged in chemsex.

ACKNOWLEDGEMENTS

The Final Degree Project of the student Maria José Nebot, from the Faculty of Medicine of the University of Barcelona, has been part of this work. We would like to thank all the study participants for their involvement in the study.

Funding. This work was supported by an international grant from ViiV Healthcare within its Positive Pathways program, supporting the CSC Study, including the Rapid Service Fee of this specific publication.

Author Contributions. L.D.M. and M.M.R. contributed equally to the study. J.M. and J.L.B.

contributed equally to the study. L.D.M., M.J.N and M.M.R designed the study. D.S. collaborated in the study design as a ViiV representative. L.D.M., M.L., M.J.N, A.U, B. T., A.G.C., A.I., J.A, I.C., E.M., J.L.B., J.B., L.M., J.M. and M.M.R recruited patients for the study. M.T. and E.S. contributed to pharmacological and toxicological analyses. L.D.M., E.D.L., J.M. and M.M.R analyzed and interpreted data. L.D.M., M.J.N, M.T., M.L., J.L.B., J.M and M.M.R were involved in drafting the manuscript. All authors were involved in reviewing the manuscript and approved the final version.

Prior Presentation. This manuscript is based on work presented as e-poster, number EPB190, in the 24th International AIDS Conference, Montreal, Canada, 29 July–2 August, 2022.

Disclosures. L.D.M. has received fees to give lectures from Gilead, MSD, ViiV, AbbVie and Janssen-Cilag. M.J.N has nothing to disclose. M.M.R. has received fees to give lectures from Gilead, MSD, ViiV, AbbVie and Janssen-Cilag. E.D.L. has nothing to disclose. M.T. has received clinical research grants from Janssen, Gilead Sciences and ViiV Healthcare and has received financial compensation for speaking engagements from Gilead Sciences, Janssen, MerckSharp & Dohme, ViiV Healthcare and Theratechnologies. M.L. has received fees to give lectures from Gilead, MSD, ViiV, AbbVie and Janssen-Cilag. JA has participated in advisory boards and received consulting honoraria, research grants, or both, from Gilead Sciences, Janssen Pharmaceuticals, and ViiV Healthcare, all outside of this work. E.M. has received honoraria for lectures or advisory boards from Gilead and Janssen and his institution has received research grants from MSD and ViiV. L.M. has received honoraria for lectures from Lundbeck, Gilead and Neuraxpharm. J.B. has received honoraria for lectures or advisory boards from Ferrer Internacional, Gilead, Janssen, MSD and ViiV. A.U. has received fees to give lectures from Gilead, ViiV, and Janssen-Cilag. B.T. has received fees to give lectures from Gilead, MSD, ViiV, AbbVie and Janssen-Cilag. A.G.C. has received fees to give lectures and participate in advisory boards from Gilead,

MSD, ViiV, AbbVie and Janssen-Cilag. A.I. has received educational grants from MSD and Gilead. J.L.B. has received honoraria for lectures or advisory boards from Gilead, Janssen, MSD. I.C. has received fees to give lectures from Gilead, MSD, ViiV, AbbVie and Janssen-Cilag. D.S. is an employee of ViiV Healthcare and shareholder of GlaxoSmithKline. J.M. has received honoraria, speakers' fees, consultant fees or funds for research from MSD, Roche, Boehringer-Ingelheim, ViiV, Gilead, Janssen, BMS, AbbVie. The authors have no other relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript apart from those disclosed.

Compliance with Ethics Guidelines. The present study adhered to the ethical principles as set forth in the Declaration of Helsinki and followed all principles of good clinical practice. Ethics approval was previously obtained from the local research ethics committee for the CSC Study (HCB/2017/0909).

Data Availability. The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Open Access. This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence,

visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

REFERENCES

- Wandeler G, Johnson LF, Egger M. Trends in life expectancy of HIV-positive adults on antiretroviral therapy across the globe: comparisons with general population. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11:492–500.
- Courlet P, Livio F, Guidi M, et al. Polypharmacy, drug–drug interactions, and inappropriate drugs: new challenges in the aging population with HIV. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6:ofz531.
- Núñez-Núñez M. Interacciones potenciales en una cohorte de pacientes VIH positivos de edad avanzada. *Farm Hosp*. 2018;04:163–7.
- Livio F, Marzolini C. Prescribing issues in older adults living with HIV: thinking beyond drug–drug interactions with antiretroviral drugs. *Ther Adv Drug Saf*. 2019;10:2042098619880122.
- Marzolini C, Livio F. Prescribing issues in elderly individuals living with HIV. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12:643–59.
- Meemken L, Hanhoff N, Tseng A, Christensen S, Gillissen A. Drug–drug interactions with antiviral agents in people who inject drugs requiring substitution therapy. *Ann Pharmacother*. 2015;49:796–807.
- Fantoni M, Del Borgo C, Autore C. Evaluation and management of metabolic and coagulative disorders in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003;S162–S169.
- Manzardo C, Tuset M, Miró JM, Gatell JM. Interacciones graves o potencialmente letales entre antirretrovirales y otros medicamentos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33:e15–30.
- Marzolini C, Elzi L, Gibbons S, et al. Prevalence of comedication and effect of potential drug–drug interactions in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther*. 2010;15:413–23.
- López-Centeno B, Badenes-Olmedo C, Mataix-Sanjuan Á, et al. Polypharmacy and drug–drug interactions in people living with human immunodeficiency virus in the region of Madrid, Spain: a population-based study. *Clin Infect Dis*. 2020;71:353–62.
- Bourne A, Reid D, Hickson F, Torres-Rueda S, Steinberg P, Weatherburn P. ‘Chemsex’ and harm reduction need among gay men in South London. *Int J Drug Policy*. 2015;26:1171–6.
- Sewell J, Miltz A, Lampe FC, et al. Poly drug use, chemsex drug use, and associations with sexual risk behaviour in HIV-negative men who have sex with men attending sexual health clinics. *Int J Drug Policy*. 2017;43:33–43.
- De La Mora L, Laguno M, De Lazzari E, et al. Vulnerability conditions in a cohort of men who have sex with men who engage in chemsex in Barcelona city: a cross-sectional study. *Sex Res Soc Policy*. 2022. <https://doi.org/10.1007/s13178-022-00702-1>.
- Bourne A, Reid D, Hickson F, Torres Rueda S, Weatherburn P. The Chemsex Study: drug use in sexual settings among gay and bisexual men in Lambeth. Southwark: Sigma Research, London School of Hygiene & Tropical Medicine; 2014.
- Schmidt AJ, Bourne A, Weatherburn P, et al. Illicit drug use among gay and bisexual men in 44 cities: findings from the European MSM Internet Survey (EMIS). *Int J Drug Policy*. 2016;38:4–12.
- 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:e22–31.
- Moltó J, Bailón L, Pérez-Mañá C, et al. Absence of drug–drug interactions between γ -hydroxybutyric acid (GHB) and cobicistat. *J Antimicrob Chemother*. 2021;77:181–4.
- Antoniou T, Tseng AL-I. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother*. 2002;36:1598–613.
- Bracchi M, Stuart D, Castles R, Khoo S, Back D, Boffito M. Increasing use of “party drugs” in people living with HIV on antiretrovirals: a concern for patient safety. *AIDS*. 2015;29:1585–92.
- Colfax G, Guzman R. Club drugs and HIV infection: a review. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1463–9.
- Kumar S, Rao PS, Earla R, Kumar A. Drug–drug interactions between anti-retroviral therapies and drugs of abuse in HIV systems. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11:343–55.
- Henry JA, Hill IR. Fatal interaction between ritonavir and MDMA. *Lancet*. 1998;352:1751–2.
- Harrington RD, Woodward JA, Hooton TM, Horn JR. Life-threatening interactions between HIV-1 protease inhibitors and the illicit drugs MDMA and

- gamma-hydroxybutyrate. *Arch Intern Med*. 1999;159:2221–4.
24. Muirhead GJ, Wulff MB, Fielding A, Kleinermans D, Buss N. Pharmacokinetic interactions between sildenafil and saquinavir/ritonavir. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;50:99–107.
 25. Loulergue P, Gaillard R, Mir O. Interaction involving tadalafil and CYP3A4 inhibition by ritonavir. *Scand J Infect Dis*. 2011;43:239–40.
 26. ICD. ICD-10-CM—International Classification of Diseases. ICD-10-CM/PCS transition. https://www.cdc.gov/nchs/icd/icd10cm_pcs_background.htm. Accessed April 4, 2022.
 27. Vallecillo G, Losada A, Inciarte A, et al. Increasing emergency department admissions for chemsex-related intoxications in Barcelona, Spain, among people living with HIV: an observational study from 2018 to 2020. *BMC Public Health*. 2022;22:346.
 28. Adler Z, Fitzpatrick C, Broadwell N, Churchill D, Richardson D. Chemsex and antiretroviral prescribing in an HIV cohort in Brighton, UK. *HIV Med*. 2022. <https://doi.org/10.1111/hiv.13239>.
 29. Interacciones VIH. <http://www.interaccionesvih.com/>. Accessed June 25, 2021.
 30. Caldicott DGE, Chow FY, Burns BJ, Felgate PD, Byard RW. Fatalities associated with the use of gamma-hydroxybutyrate and its analogues in Australasia. *Med J Aust*. 2004;181:310–3.
 31. Hockenhull J, Murphy KG, Paterson S. An observed rise in γ -hydroxybutyrate-associated deaths in London: evidence to suggest a possible link with concomitant rise in chemsex. *Forensic Sci Int*. 2017;270:93–7.
 32. Corkery JM, Loi B, Claridge H, et al. Gamma hydroxybutyrate (GHB), gamma butyrolactone (GBL) and 1,4-butanediol (1,4-BD; BDO): a literature review with a focus on UK fatalities related to non-medical use. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;53:52–78.
 33. Hales G, Roth N, Smith D. Possible fatal interaction between protease inhibitors and methamphetamine. *Antivir Ther*. 2000;5:19.
 34. Grant C, Bergin C, O'Connell S, Cotter J, Ni CC. High-cost, high-need users of acute unscheduled HIV care: a cross-sectional study. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7:ofaa037.
 35. Bohn A, Sander D, Köhler T, et al. Chemsex and mental health of men who have sex with men in Germany. *Front Psychiatry*. 2020;11: 542301.
 36. Gavín P, Arbelo N, Monrás M, et al. Methamphetamine use in chemsex and its consequences on mental health: a descriptive study. *Rev Esp Salud Publica*. 2021;95: e202108108.
 37. Grov C, Kelly BC, Parsons JT. Polydrug use among club-going young adults recruited through time-space sampling. *Subst Use Misuse*. 2009;44:848–64.
 38. Dolengevich-Segal H, Gonzalez-Baeza A, Valencia J, et al. Drug-related and psychopathological symptoms in HIV-positive men who have sex with men who inject drugs during sex (Slamsex): data from the U-SEX GESIDA 9416 Study. *PLoS ONE*. 2019;14: e0220272.
 39. Whitlock GG, Protopapas K, Bernardino JI, et al. Chems4EU: chemsex use and its impacts across four European countries in HIV-positive men who have sex with men attending HIV services. *HIV Med*. 2021;22:944–57.
 40. González-Baeza A, Dolengevich-Segal H, Pérez-Valero I, et al. Sexualized drug use (chemsex) is associated with high-risk sexual behaviors and sexually transmitted infections in HIV-positive men who have sex with men: data from the U-SEX GESIDA 9416 study. *AIDS Patient Care STDs*. 2018;32:112–8.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Artículo 6



Chemsex Practices in PrEP: Beyond Addiction and Risk Toward a Healthy Sex Life—Baseline Experiences from a Hospital-Based PrEP Program in Barcelona, Spain

Lorena De La Mora¹ · Ainoa Ugarte¹ · Maria Martínez-Rebollar¹ · Elisa De Lazzari¹ · David García-Hernández¹ · Guillermo Font¹ · Nicolás De Loredó¹ · Estela Solbes¹ · Laia Miquel² · Jordi Blanch² · Berta Torres¹ · Josep Riera³ · Iván Chivite¹ · Juan Ambrosioni¹ · Alexy Inciarte¹ · Ana González-Cordón¹ · Esteban Martínez¹ · José Luis Blanco¹ · Josep Mallolas¹ · Montserrat Laguno¹

Accepted: 20 May 2022
© The Author(s) 2022

Abstract

Pre-exposure prophylaxis (PrEP) is a biomedical intervention that has demonstrated efficacy in HIV prevention in individuals at high-risk, among them chemsex users. Out of 190 PrEP users followed at Hospital Clinic of Barcelona until October 2020, 89% reported drug use, and 63% disclosed that they had engaged in chemsex practices, initiated in 64% of cases within the past year. Twenty-one percent used 3 or more drugs simultaneously, being GHB/GBL, nitrites, sildenafil, and methamphetamine the most prevalent combination. Eight percent reported slamming. Forty-one percent described having had negative experiences and 8% did not remember the last time they had sober sex. Methamphetamine, mephedrone, GHB/GBL, and having had open relationships, group sex, double penetration, and fisting were significantly more prevalent. Forty-nine percent admitted being worried about chemsex use, and 18% said they needed help. A comprehensive, interdisciplinary approach is mandatory to enable the attainment of a healthy approach to one's sex life.

Keywords Chemsex · PrEP · Sex life · GBMSM

Resumen

La PrEP es una intervención biomédica eficaz en la prevención del VIH en personas con alto riesgo, entre ellas las personas que practican chemsex. De los 190 usuarios de PrEP seguidos en el Hospital Clínic de Barcelona hasta octubre de 2020, el 89% refirió utilizar drogas y el 63% en contexto de chemsex, iniciando el consumo el 64% durante el último año. El 21% refería policonsumo, siendo GHB/GBL, nitritos, sildenafil y metanfetamina la combinación más prevalente. El 8% reportó slamming. El 41% describió haber tenido experiencias negativas y el 8% no recordaba la última vez que tuvo sexo sobrio.

Lorena De La Mora and Ainoa Ugarte have contributed equally as co-first authors.

Montserrat Laguno and Josep Mallolas contributed equally as co-seniors authors.

✉ Maria Martínez-Rebollar
rebollar@clinic.cat

¹ HIV Unit, Infectious Diseases Service, Hospital Clinic, IDIBAPS, University of Barcelona, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain

² Addiction Unit (GRAC). Psychiatry and Psychology Department, Hospital Clinic of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona University, Barcelona, Spain

³ Dermatology Service, Hospital Clinic, IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain

Metanfetamina, mefedrona, GHB/GBL y haber tenido relaciones abiertas, sexo en grupo, doble penetración y fisting fueron significativamente más frecuentes. El 49% refirió estar preocupado por la práctica de chemsex y el 18% necesitar ayuda. Un abordaje integral e interdisciplinar mejoraría el acompañamiento global de la sexualidad en estas personas.

Introduction

Pre-exposure prophylaxis (PrEP) is an intervention based on the use of antiretroviral drugs (ART) aimed at preventing human immunodeficiency virus (HIV) infection in seronegative individuals at high risk of infection. The ART drugs used in PrEP include Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg-emtricitabine at 200 mg (TDF-FTC) taken once daily, and is the most widely studied combination [1, 2]. Since 2010, multiple clinical trials have shown the efficacy of oral PrEP for the prevention of HIV infection, reducing HIV transmission by up to 86% (90% CI 64–96), with a number-needed-to-treat (NNT) of 13 users in a year if taken as prescribed [3, 4]. In 2014, UNAIDS recommended using PrEP as an additional tool to help end the HIV epidemic. In October 2019, Spain's National Health System approved the prescription of PrEP [5, 6].

Different groups at high-risk for HIV infection have been studied, with chemsex users being a group of special interest. Chemsex is the intentional use of particular non-prescription drugs to facilitate, enhance, and prolong sexual encounters between gay, bisexual, and other men who have sex with men (GBMSM). Chemsex is distinctive in its intention, time factor, and use of new technologies, and is a subset of sexualized substance use [7]. This phenomenon has emerged in recent years in modern gay culture around the world, and has had an impact on sexual pleasure and sexual health in the community [8]. People engaged in chemsex are more likely to disclose higher-risk sexual practices. Consequently, these users' HIV and STI probability increases [9–14].

Chemsex is a dynamic phenomenon that has cultural, geographic, and temporal variations; its prevalence differs according to the subgroup in which it is analyzed and due to the heterogeneity in definitions given by different scholars [15, 16]. In the latest European internet survey on MSM (EMIS 2017), results from Spain showed that 14.1% of the respondents had consumed drugs for the purpose of having sexual relations in the past 12 months, with 0.8% reporting injected drug use. This rate was higher among men living with HIV, men born outside of Spain, and cities with populations larger than 500,000 inhabitants [17].

Global information on chemsex practices in PrEP users is limited [18–20], including data from Spain [17, 21].

Our main objective is to describe chemsex practices in PrEP users of the Hospital Clínic of Barcelona (HCB) at the time of their inclusion in the program, and to identify the users' profiles and specific needs, to better understand the phenomenon in our area and design tailored strategies.

Methods

Design

In this descriptive, cross-sectional study we examined a series of individuals who attended a baseline visit for the PrEP program at HCB, Spain between November 2019 and October 2020. Candidates were referred from post-exposure prophylaxis (PEP) and STI consultations; from a local non-governmental organization (NGO), StopSIDA; or came of their own choice after attending briefings given at the hospital. The study was evaluated and accepted by the Ethics Committee of the HCB. (HCB/2020/1197).

Inclusion and Exclusion Criteria

We included users who met the following criteria in the PrEP program: people with an HIV-positive partner and multiples partners; people or couples with multiple partners; candidates who do not use condoms; those diagnosed with a recent bacterial STI; sex workers or those who inject drugs; and people who have received post-exposure prophylaxis (PEP) or who have already received PrEP. All patients who agreed to participate in the PrEP program signed an informed consent form so that the data could be used for research purposes. The exclusion criteria for taking PrEP were positive serology for HIV and/or hepatitis B virus (HBV), chronic kidney injury (glomerular filtration < 60 mL/min), having an allergy to any of the TDF/FTC components, and a positive pregnancy test.

We defined chemsex practices as the use of drugs in a sexual context, taken intentionally to prolong and enhance one's sexual experience.

Variables

We assessed epidemiological characteristics according to the information obtained from the clinical history and from two self-report questionnaires:

Demographic data included gender, age, place of birth, and education level. We obtained sexually transmitted infection (STI) data from rapid HIV tests, triple STI PCR samples (urine, pharynx, and rectum), and serologies (hepatitis A virus [HAV], HBV, hepatitis C virus [HCV], syphilis, and HIV).

In relation to sexual practices, we recorded the number of sexual partners in the last 3 months, locatable sexual partners, group sex practices, and kinds of sex practiced (oral, anal, vaginal, double penetration, fisting, sex toy use, and condom use).

Substance use data included types of drugs, number of drugs consumed at the same time, route of drug use (inhaled, snorted, slamming, sublingual, rectal), drug use time (last month, last 6 months, in the past year, or more than a year ago), whether they had practiced group sex, why they ended a session, whether they had had a negative experience, the last time they had had sex without drugs, individual perceptions of problematic consumption (or not), and the need for help.

Statistical Analysis

Qualitative variables are described as frequencies and percentages; we compared them between groups using the chi-squared test, reporting the test (Chi-2) and p values, and Fischer's exact test, reporting the p value. We summarized the quantitative variables using the mean and standard deviation (SD) or the median and interquartile range (IQR); we compared them between groups with the t-test or the Wilcoxon rank sum test. We performed network coincidence analysis based on the multidimensional scaling (MDS) algorithm to examine the combined use of different drugs. We represented the results graphically using the MDS network diagram, where drugs are denoted by circles with sizes that are directly proportional to their frequency; they are connected by three different patterns of lines according to the three levels of significance of the standardized residuals (derived from the frequency table): dotted line = probable coincidence (0.5); dashed line = statistically probable (<0.05); and solid line = statistically probable (<0.01). The most preferred combinations of drugs are represented with solid lines, followed by those with dashed lines and finally dotted lines. In the center of the diagram, there are the drugs with the highest number of matches, while less correlated drugs tend to be located on the fringes of the space. In addition, correlated drugs tend to be closer together in space. All tests were two-tailed with a significance level set at <0.05 . We collected data in an electronic case report form (eCRF) implemented in REDCap hosted at the hospital's clinic. We used the statistical software Stata for data management and statistical analysis (StataCorp. 2019. Stata: Release 16. Statistical Software. College Station, TX: StataCorp LLC.)

Results

Basics Results from the Global Cohort

In the global cohort, 190 PrEP users were included, specifically 177 men and 13 women, of which 11 were transgender. One patient was excluded after testing positive for HIV. There was a mean age of 35 (SD 8), and the most common country of origin was Spain at 50% ($n=89$), followed by Central-South America ($n=63$, 35%). Regarding education level, 70% ($n=109$) of the respondents had attended university. Referring to STIs, 31% ($n/N=56/181$) of the triple PCR sample tested positive at any testing location, and according to serology testing, 9% ($n/N=17/189$) tested positive for syphilis (VDRL) and 1% ($n/N=1/189$) for HCV with negative HCV RNA. General characteristics of the overall cohort have already been published [22].

Drug Consumption Results and Chemsex Practices

A total of 169 PrEP users (89% of the total cohort) disclosed having taken drugs, 106/169 (63%) said they had engaged in chemsex practices, and 21% disclosed chemsex practices in the past month ($n/N=20/96$). Thirty-six percent had practiced chemsex for more than a year ($n/N=35/96$). We can observe the usage prevalence of each substance in Fig. 1.

We noted polydrug consumption (the use of 3 or more drugs at the same time) in 21% of the 103 participants, while 68% of them combined drugs with alcohol.

Figure 2 represents all drug combinations that have been used by chemsex users, specifically drug use prevalence along with the probability of being combined. The drugs most commonly used in combinations were GHB/GBL, nitrites, methamphetamine, and erectile dysfunction drugs followed by cocaine, cannabis, ketamine, ecstasy and mephedrone. The location in the central part of the network of cocaine and ketamine in Fig. 2 showed that those who consumed these drugs often also consumed other ones, although the majority of those combinations were not the most significant, except for cocaine with sildenafil and ketamine, or ketamine with mephedrone and GHB/GBL. GHB/GBL was also used in combination with methamphetamine and erectile dysfunction drugs and separately with ecstasy. Sildenafil and cannabis were the most preferred nitrite users.

Table 1 reports drug use characteristics: 26% ($n/N=27/105$) revealed weekly practices, 8% ($n/N=6/68$) said they engaged in slamming, 64% ($n/N=67/105$) sometimes had group sex, 10% ($n/N=10/104$) did not remember having had sober sex in the past 6 months, and 41%

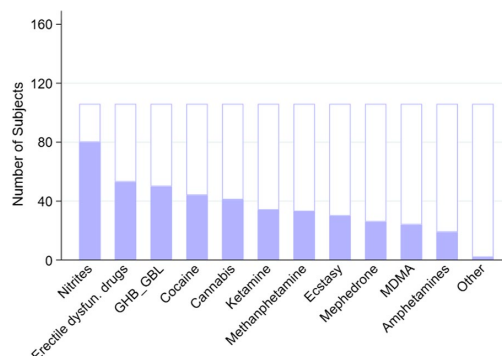


Fig. 1 Drug use in a sexual context

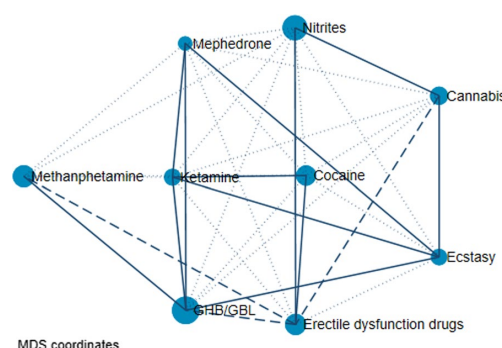


Fig. 2 All of the drug combinations (multidimensional scaling network graph). This plot represents the combinations of drugs. The size of each circle represents the incidence of drug use (i.e., the frequency). Three different patterns of lines connecting the drugs (continuous, dashed, and dotted) are defined according to the three levels of significance of the standardized residuals (derived from the frequency tables): dotted line=probable coincidence (0.5); dashed line=statistically probable (<0.05); solid line=statistically probable (<0.01). The most preferred combinations of drugs are those represented with solid lines, followed by those with dashed lines and finally dotted lines. In the MDS (multidimensional scaling) network graph, two correlated drugs tend to be closer together. In addition, the drugs with the highest number of matches tend to be located in the center of the diagram. As a result, less correlated events tend to be located on the fringes of the space

($n/N=43/104$) had had a negative experience such as a loss of consciousness, hallucinations, paranoia, or non-consensual sex. Table 2 outlines the main reasons for concerns and needs related to chemsex practices: 49% of participants disclosed being worried about chemsex use, and 18% said they needed help.

When compared to chemsex practices versus non-sexual context drug use, we found that in terms of consumption, methamphetamine constituted 31% vs. 0% ($\chi^2=6.5$, $p=0.0108$), mephedrone comprised 25% vs. 0% ($\chi^2=4.7$,

$p=0.0294$), GHB/GBL made up 48% vs. 20% ($\chi^2=4.06$, $p=0.0439$) (see Fig. 3). Certain sexual behaviors were more prevalent in chemsex users, such as open relationships (82% vs. 42%, $p=0.0213$), group sex (76% vs. 41%, $\chi^2=21.1$, $p\leq 0.0001$), double penetration (26% vs. 5%, $\chi^2=11.5$, $p=0.0007$), and fisting (23% vs. 5%, $\chi^2=9.6$, $p=0.0020$). We did not find any differences in STIs between the two groups, specifically positivity for STI PCR samples (32% vs. 27%, $\chi^2=0.4$, $p=0.5433$) and in VDRL values (11% vs. 6%, $\chi^2=1.8$, $p=0.416$).

Discussion

Substance use among our PrEP cohort was high (89%), especially chemsex practices exceeding 60%. This rate is considerably higher than those reported in other European and American PrEP cohorts, which are over 30 to 40%. In the PROUD study in England, it was 38.5% [23]. Hoornenborg et al. in Amsterdam, reported a rate of 41% of Chemsex practice with 3 or more partners [19], while 30% was found in a sub-study of the Ipergay trial, performed in France and Canada [18]. Flores Anato JL et al. discovered 24% in their Canadian cohort recently published [24]. Differences between studies may be due to the use of heterogeneous definitions of chemsex practices (some research groups limit the phenomenon to the use of GHB/GBL, mephedrone, and methamphetamine consumption), which may be influenced by local epidemiological factors. In Spain, Barcelona is the city with the highest prevalence of chemsex according to data collected in the EMIS 2017 survey [17].

Chemsex is a dynamic phenomenon but seems to be on rise in the global GBMSM population. This is also evidenced in our study, as more than half of the users disclosed having initiated chemsex practices in the past year. One out of 5 respondents reported weekly practices, highlighting a considerable profile of chemsex and PrEP users who engage in chemsex on a frequent basis. This fact may be a reflection of socialization, mainly the sexualized leisure found in the subgroup of GBMSM.

Polydrug consumption is almost twice as frequent among our PrEP users compared to other study groups. In the work of Flores Anato JL et al. 13% of users reported polysubstance use [24]. Moreover, 68% expressed using substances along with alcohol. We want to highlight this fact since the combination of depressant substances (such as alcohol with GHB/GBL or ketamine) may trigger a serious situation, which can range from a slight loss of consciousness to cardiorespiratory arrest [25].

In the present study, the most relevant drugs related to chemsex practices (compared to non-sexual drug consumption) were methamphetamine, mephedrone, cocaine, and

Table 1 Drug use characterization

	n (%)
Route of drug administration	
Oral (N=98)	83 (85%)
Inhaled (N=93)	78 (84%)
Sniffed (N=85)	55 (65%)
Sublingual (N=67)	16 (24%)
Rectal (N=69)	10 (14%)
Injecting or <i>slamming</i> (N=68)	6 (9%)
Sharing injection material if <i>slamming</i> (N=3) ¹	3 (100%)
Use of sterile material if <i>slamming</i> (N=6)	6 (100%)
Frequency of drug use	
Every day (N=105)	7 (7%)
Every week (N=105)	27 (26%)
Every month (N=105)	32 (30%)
Less than once a month (N=105)	39 (37%)
Number of drugs used	
1 drug (N=103)	40 (39%)
2 drugs (N=103)	41 (40%)
Poly drug use ² (N=103)	22 (21%)
Other factors related to drug use	
Group sex (N=105)	
No	30 (29%)
Sometimes	67(64%)
Usually	8 (8%)
Individuals who did not remember the last time they had sex without using drugs (N=104)	8 (8%)
Individuals who had sober sex in the past 6 months (N=104)	
Never	10 (10%)
Sometimes	42 (40%)
Always	52 (50%)
Individuals who had negative experiences (a loss of consciousness, hallucinations, paranoia, non-consensual sex) (N=104)	
No	61 (59%)
Yes	21 (20%)
Sometimes	22 (21%)
Individuals who bring and consume their own drugs in chemsex sessions (N=103)	
No	34(33%)
Yes	45 (44%)
Sometimes	24 (23%)
Individuals who consume drugs offered by other people (N=104)	
No	14 (13%)
Yes	26 (25%)
Sometimes	64(62%)

¹Three individuals practicing *slamming* did not answer the question²Consumption of ≥ 3 drugs

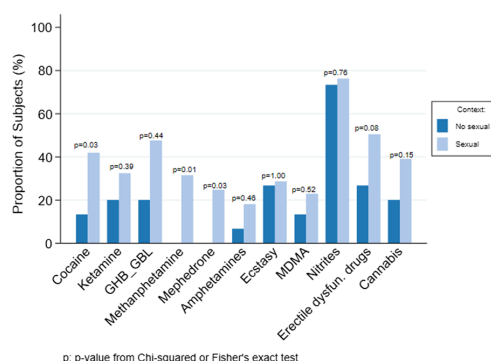
GHB/GBL; the preferred combination was methamphetamine, GHB/GBL, nitrites, and erectile dysfunction drugs. These substances are the ones primarily related to chemsex worldwide [26, 27]. However, mephedrone consumption among our PrEP users was less common than in other cohorts [11, 28]. Moreover, in Spain, cocaine is still very

prevalent, as well as in chemsex practices [29]. Hence, when defining chemsex, it is important (in addition to drugs) to take into account the geographic and cultural variability of the phenomenon.

Slamming was disclosed in 8% of the participants. This rate is higher than those observed in other PrEP cohorts: 2%

Table 2 Concerns and reasons for requesting help

	n (%)
Concern	
Concern about the use of drugs in a sexual context (N = 104)	51 (49%)
Concerns about drug use (N = 49)	42 (86%)
Concerns about sexuality (N = 48)	38 (79%)
Concerns about STIs (N = 49)	44 (90%)
Need for help	
Do you think you need help? (N = 105)	26 (25%)
In relation to drug use (N = 24)	22 (92%)
In relation to sexuality (N = 24)	17 (71%)
In relation to possible STIs (N = 24)	21 (88%)

**Fig. 3** Drug differences between chemsex practices and drug use in a non-sexual context

in a Canadian study and 4% in a cohort from Amsterdam [24, 30]. The slamming prevalence reported in EMIS 2017 in Spain is also lower [17]. Injected drug use may be associated with negative consequences that health professionals should be aware of in order to ensure proper accompaniment, in addition to drug consumption counseling and harm reduction strategies [31].

Another relevant finding was the rate of sober sex; 10% of respondents disclosed not having had sober sex in the past 6 months, and 8% did not remember the last time they had had sober sex. Recent publications have described how chemsex users experience sex in a more impersonal way, whereas sober sex implies a more intimate and affective relationship. This may be a reflection of the potential difficulty of facing one's own insecurities and anxieties when trying to have sober sex [32, 33]. More research to find solutions to these personal issues should be a priority for the comprehensive approach that these people deserve.

Our study is the first to assesses the consequences of chemsex in users taking PrEP related to sexual and psychological health; 41% of respondents expressed having had negative experiences in general (a loss of consciousness, hallucinations, paranoia, and non-consensual sex). Data available on this theme among chemsex GBMSM users are scarce; the Irish cohort reported a 23% loss of consciousness [34]. Further, MSM who engage in chemsex are more likely to disclose bad experiences and sexual contact without consent in the past year [35], and 19% of users have experienced non-consensual sexual practices [36]. These findings underline an important issue to address how consent is affected in chemsex.

Different researchers [37, 38] have already described the association of psychotic symptoms with previously mentioned drugs, especially with methamphetamine use. It is important for health care professionals to acquire skills to identify these symptoms and to establish good, rapid referral networks for psychiatric management.

Almost half of the participants expressed worries about chemsex practices, most of them due to consumption management, sexual issues, and the risk of contracting an STI. Approximately one-fifth felt they needed help with these aspects.

Despite the moderate rate of negative experiences, 59% of users enjoyed chemsex practices, similar to the proportions observed in other general GBMSM cohorts [34, 36]. The polarization of chemsex practices between those that are problematic or those that are non-problematic has been mentioned in the literature [39], but this binary point of view may have implicit limitations, such as offering support only when negative consequences are detected [40]. There is a recent perspective whereby chemsex is seen as a continuum of practices called the chemsex journey model [41]. Problematic chemsex is defined as subjectively experiencing one or more unwanted outcomes of a dynamic, contextualized process that consists of multiple stages. This approach suggests opportunities to support people at earlier stages of chemsex, rather than waiting until their use becomes problematic from their individual perspective.

This study has some limitations. We did not provide follow-up results since the study is limited to baseline characterization. The sample size is not as large as that of other general PrEP cohorts; however, we report specific data from chemsex practices that other cohorts do not. We did not ask specifically about negative experiences, but it would be interesting to know which ones have been the most frequent. Nor did we ask about the positive things that users experience, so these are complementary variables to add in future analyses.

Conclusions

The prevalence of chemsex practices among our PrEP users is higher than that described in other cohorts, as is the rate of polyconsumption and slamming. Sexual practices at higher risk have been significantly described in our PrEP users engaged in chemsex. A baseline difficulty for sober sex and negative experiences related to the chemsex practice, have been reported by some participants. Almost one in four of the participants disclose concerns and need of help related to drug consumption management, issues related to sexuality, and STIs. These findings encompass the priority of an interdisciplinary and integral approach that includes substance information and risk management measures in the context of higher risk sexual practices.

Health professionals should offer a safe space, without judgment, where users may freely express their sexual experiences and feelings. This is why we believe that PrEP services teams should incorporate not only an STI expert, but also a drug expert psychiatrist or psychologist and a sexologist, and should work closely with the community and community entities, to offer, beyond addiction and risk, a fuller approach to enjoy a healthy sex life.

Acknowledgements The Final Degree Project of the student Guillermo Font from the Faculty of Medicine of the University of Barcelona, has been part of this work. We would like to thank the NGO Stop sida and its Chemsex Support Service for all their contribution to the body of knowledge and community management of the Chemsex practice in Barcelona. Being able to work together allows for an interdisciplinary approach to people who practice chemsex. To all of the study participants.

Author Contributions MMR, ML and JM designed the study. LDM, AU, MMR, DG, GF, NDL, ES, LM, JB, BT, JR, ICH, JA, AI, AGC, EM, JLB and ML recruited patients to the study. LDM, AU, EDL, ML, MMR and JM analyzed and interpreted data. LDM, AU, MMR, ML and JM were involved in drafting the manuscript. All authors were involved in reviewing the manuscript and approved the final version.

Declarations

Conflict of interest There are not conflicts of interest to declare in relation to this work and no fundings to disclose.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

1. Molina J-M, Capitán C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2237–46.
2. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet*. 2016;387(10013):53–60.
3. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. 2010;363(27):2587.
4. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med*. 2012;367(5):399–410.
5. UNAIDS. No Title [Internet]. UN Joint Programme on HIV/AIDS to help in the AIDS epidemic. 2014. <https://www.unaids.org/en/resources/publications/all>
6. Sanidad M de. No Title. Notas Prensa del Minist Sanid El Sist Nac Salud (SNS) Financ la PrEP desde mañana como medida prevención del VIH en Pers alto riesgo [Internet]. 2019; <https://www.mscbs.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=4708>
7. Bourne A, Reid D, Hickson F, Torres-Rueda S, Weatherburn P. Illicit drug use in sexual settings ('chemsex') and HIV/STI transmission risk behaviour among gay men in South London: Findings from a qualitative study. *Sex Transm Infect*. 2015;91(8):564–8.
8. McCall H, Adams N, Mason D, Willis J. What is chemsex and why does it matter? *BMJ*. 2015;351(November):2–3.
9. Pakianathan M, Whittaker W, Lee MJ, Avery J, Green S, Nathan B, et al. Chemsex and new HIV diagnosis in gay, bisexual and other men who have sex with men attending sexual health clinics. *HIV Med*. 2018;19(7):485–90.
10. Hegazi A, Lee MJ, Whittaker W, Green S, Simms R, Cutts R, et al. Chemsex and the city: sexualised substance use in gay bisexual and other men who have sex with men attending sexual health clinics. *Int J STD AIDS*. 2017;28(4):362–6.
11. Sewell J, Miltz A, Lampe FC, Cambiano V, Speakman A, Phillips AN, et al. Poly drug use, chemsex drug use, and associations with sexual risk behaviour in HIV-negative men who have sex with men attending sexual health clinics. *Int J Drug Policy*. 2017;43:33–43. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2017.01.001>.
12. Macgregor L, Kohli M, Looker KJ, Hickson F, Weatherburn P, Schmidt AJ, et al. Chemsex and diagnoses of syphilis, gonorrhoea and chlamydia among men who have sex with men in the UK: a multivariable prediction model using causal inference methodology. *Sex Transm Infect*. 2021;97(4):282–9.
13. Hanum IDN, Cambiano V, Sewell IDJ, Rodger AJ, Nwokolo IN, Asboe D, et al. Trends in HIV incidence between 2013–2019 and association of baseline factors with subsequent incident HIV among gay, bisexual, and other men who have sex with men attending sexual health clinics in England: a prospective cohort study. *PLoS Med*. 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003677>.
14. Martínez-Rebollar M, De La Mora L, Campistol M, Cabrera B, Bagué A, De Lazzari E, Torres B, González-Cordón A, Inciarte A, Ambrosioni J, Martínez E, Blanco JL, Forns X, Blanch J, Mallolas J, Laguno M. Impact of sexualized substance use and other risk practices on HCV microelimination in gbMSM living with HIV: Urgent need for targeted strategies. Results of a retrospective cohort study. *Infect Dis Ther*. 2021; 10:1253. <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00448-0>
15. Schmidt AJ, Bourne A, Weatherburn P, Reid D, Marcus U, Hickson F. Illicit drug use among gay and bisexual men in 44 cities: Findings from the European MSM Internet Survey

- (EMIS). *Int J Drug Policy*. 2016;38:4–12. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2016.09.007>.
16. Tomkins A, George R, Kliner M. Sexualised drug taking among men who have sex with men: a systematic review. *Perspect Public Health*. 2019;139:23–33.
 17. Ministerio de Sanidad. No Title [Internet]. Encuesta europea online para hombres que tienen sexo con hombres (EMIS-2017): resultados en España. 2020. https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/EMIS_Report_07052020.pdf
 18. Roux P, Fressard L, Suzan-Monti M, Chas J, Sagaon-Teyssier L, Capitán C, et al. Is on-demand HIV pre-exposure prophylaxis a suitable tool for men who have sex with men who practice chemsex? Results from a substudy of the ANRS-IPERGAY trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;79(2):E69–75.
 19. Hoornenborg E, Coyer L, Van Laarhoven A, Achterbergh R, De Vries H, Prins M, et al. Change in sexual risk behaviour after 6 months of pre-exposure prophylaxis use: results from the Amsterdam pre-exposure prophylaxis demonstration project. *AIDS*. 2018;32(11):1527–32.
 20. O'Halloran C, Rice B, White E, Desai M, Dunn D, McCormack S, et al. Chemsex is not a barrier to self-reported daily PrEP adherence among PROUD study participants. *Int J Drug Policy*. 2019;74:246–54.
 21. Iniasta C, Coll P, Barberá MJ, Deltoro MG, Camino X, Fagúndez G, et al. Implementation of pre-exposure prophylaxis programme in Spain. Feasibility of four different delivery models. *PLoS ONE*. 2021;16:2.
 22. Laguno M, Ugarte A, Martínez-Rebollar M, Sobrino Y, Font G, de Lazzari E, et al. Experiencia de un programa de profilaxis preexposición en una unidad de virus de la inmunodeficiencia humana hospitalaria. Descripción del perfil basal del usuario e identificación de oportunidades de mejora. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X21001786> 2021 accessed 26 May 2021.
 23. Dolling DI, Desai M, Mcowan A, Gilson R, Clarke A, Fisher M, et al. An analysis of baseline data from the PROUD study: an open-label randomised trial of pre-exposure prophylaxis On behalf of the PROUD Study Group. *Trials*. 2016;17:163. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1286-4>.
 24. Flores Anato JL, Panagiotoglou D, Greenwald ZR, Trotter C, Vaziri M, Thomas R, Maheu-Giroux M. Chemsex practices and pre-exposure prophylaxis (PrEP) trajectories among individuals consulting for PrEP at a large sexual health clinic in Montréal, Canada (2013–2020). *Drug Alcohol Depend*. 2021;226:108875. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108875>.
 25. Galicia M, Nogue S, Miró O. Liquid ecstasy intoxication: clinical features of 505 consecutive emergency department patients. *Emerg Med J*. 2011;28(6):462–6.
 26. Daskalopoulou M, Rodger A, Phillips AN, Sherr L, Speakman A, Collins S, et al. Recreational drug use, polydrug use, and sexual behaviour in HIV-diagnosed men who have sex with men in the UK: results from the cross-sectional ASTRA study. *Lancet HIV*. 2014;1(1):e22–31.
 27. Maxwell S, Shahmanesh M, Gafos M. Chemsex behaviours among men who have sex with men: a systematic review of the literature. *Int J Drug Policy*. 2019;1(63):74–89.
 28. Sewell J, Cambiano V, Speakman A, Lampe FC, Phillips A, Stuart D, et al. Changes in chemsex and sexual behaviour over time, among a cohort of MSM in London and Brighton: findings from the AURA2 study. *Int J Drug Policy*. 2019;68:54–61. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2019.03.021>.
 29. González-Baeza A, Dolengevich-Segal H, Pérez-Valero I, Cabello A, Téllez MJ, Sanz J, et al. Sexualized drug use (chemsex) is associated with high-risk sexual behaviors and sexually transmitted infections in HIV-positive men who have sex with men: data from the U-SEX GESIDA 9416 study. *AIDS Patient Care STDS*. 2018;32(3):112–8.
 30. Hoornenborg E, Achterbergh RCA, van der Loeff MFS, Davidovich U, van der Helm JJ, Hogewoning A, et al. Men who have sex with men more often chose daily than event-driven use of pre-exposure prophylaxis: baseline analysis of a demonstration study in Amsterdam. *J Int AIDS Soc*. 2018;21(3):8.
 31. Dolengevich-Segal IDH, Gonzalez-Baeza A, Valencia-Ortega E, Cabello A, Jesus Tellez-Molina M, et al. Drug-related and psychopathological symptoms in HIV-positive men who have sex with men who inject drugs during sex (slamsex): data from the U-SEX GESIDA 9416 Study. *PLoS ONE*. 2019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220272>.
 32. Bourne A, Weatherburn P. Substance use among men who have sex with men: patterns, motivations, impacts and intervention development need. *Sex Transm Infect*. 2017;93(5):342–6.
 33. Ministerio de Sanidad. No Title. Documento técnico sobre abordaje del fenómeno del chemsex. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. 2020. <https://www.mscbs.gob.es/ca/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/chemSex/docs/DocumentoDEF.pdf>
 34. Glynn RW, Byrne N, O'Dea S, Shanley A, Codd M, Keenan E, et al. Chemsex, risk behaviours and sexually transmitted infections among men who have sex with men in Dublin, Ireland. *Int J Drug Policy*. 2018;52:9–15.
 35. Hibbert MP, Brett CE, Porcellato LA, Hope VD. Psychosocial and sexual characteristics associated with sexualised drug use and chemsex among men who have sex with men (MSM) in the UK. *Sex Transm Infect*. 2019;95(5):342–50.
 36. Evers YJ, Hoebe CJP, Dukers-Muijers NHTM, Kampman CJG, Kuizenga-Wessel S, Shilue D, et al. Sexual, addiction and mental health care needs among men who have sex with men practicing chemsex – a cross-sectional study in the Netherlands. *Prev Med Reports*. 2020;18:101.
 37. Gavín P, Arbelo N, Monràs M, Nuño L, Bruguera P, de la Mora L, Martínez-Rebollar M, Laguno M, Blanch J ML. Uso de metanfetamina en el contexto chemsex y sus consecuencias en la salud mental: un estudio descriptivo [Methamphetamine use in chemsex and its consequences on mental health: a descriptive study. *Rev Esp Salud Publica*. 2021
 38. Grant KM, LeVan TD, Wells SM, Li M, Stoltenberg SF, Gendelman HE, et al. Methamphetamine-associated psychosis. *J Neuro-immune Pharmacol*. 2012;7(1):113.
 39. Troya J, Martínez de Gándara A, Ryan P, Cuevas G, Pardo V. Mephedrone and chemsex: when it stops being a party and becomes a fatal problem. *Int J STD AIDS*. 2019;30(10):1028–30.
 40. Platteau T, Herrijgers CWJ. Digital chemsex support and care: the potential of just-in-time adaptive interventions. *Int J Drug Policy*. 2020;85:102.
 41. Platteau T, Pebody R, Dunbar N, Lebacqz T, Collins B. The problematic chemsex journey: a resource for prevention and harm reduction. *Drugs Alcohol Today*. 2019;19(1):49–54. <https://doi.org/10.1108/DAT-11-2018-0066/full/html>.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

VIII. DISCUSIÓN

La relación entre el sexo y las drogas se conoce desde hace cientos de años, sin embargo, desde hace casi una década, nace el fenómeno del chemsex (1). Este concepto es nuevo ya que se diferencia por la intencionalidad en el uso de drogas específicas, antes o durante el sexo para facilitar, iniciar, mantener e intensificar el encuentro sexual (2). Esta práctica emerge en el colectivo de hombres gbHSH y tiene posibles implicaciones en la salud individual de los usuarios y en la salud pública. El chemsex se ha asociado a conductas sexuales de riesgo (3–5) y a tener relaciones sexuales sin preservativo (4,6) y, por lo tanto, a un aumento de riesgo de transmisión de VIH, VHC y ETS. El chemsex ha sido objeto de estudio a escala mundial. Sin embargo, hay pocos datos publicados sobre el fenómeno en Barcelona, a pesar de ser una ciudad muy afectada por este fenómeno.

La primera referencia al chemsex en España fue emitida por varias organizaciones no gubernamentales (ONG), que han jugado un papel fundamental en la investigación y difusión de este fenómeno. Posteriormente, se publicaron estudios que informaban sobre el uso de drogas en un contexto sexual en diferentes ciudades de España, incluyendo Madrid y Barcelona (14). Los últimos resultados de la encuesta European MSM Internet Survey (EMIS 2017), realizada en una extensa población de gbHSH, revelaron que España es uno de los países en los que se reportó mayor prevalencia en la práctica de chemsex. En este estudio, el 13.7% de los participantes de Barcelona refirieron consumo de drogas en contexto sexual (7). Sin embargo, la información de las personas que practican chemsex y viven en Barcelona es escasa.

Para dilucidar el impacto del chemsex en nuestro entorno, hemos diseñado 6 trabajos que conforman esta Tesis Doctoral.

Bajo esta premisa, desarrollamos el **primer trabajo** (*De la Mora et al. Sex Res Soc Policy, 2022*) en el que describimos las características basales de la primera cohorte unicéntrica en España compuesta exclusivamente por personas que practican chemsex, iniciada y

seguida en nuestro centro. Los resultados del estudio sugieren que los hombres gbHSH que practican chemsex en el área geográfica de Barcelona presentan una elevada prevalencia de ETS asintomáticas, infecciones por VHC, policonsumo de drogas (siendo metanfetamina y GHB las más consumidas) y también de relaciones sexuales de alto riesgo. Así mismo, hemos podido identificar un perfil específico con determinadas vulnerabilidades que debe ser abordado de forma personalizada dentro de una estrategia de reducción de daños y seguimiento individualizado como se discute a continuación.

Al describir las características basales, dos tercios de nuestra cohorte se componía por personas que nacieron fuera de España y el 48% procedían de América Latina. Esto contrasta con datos publicados en Madrid, en los que el 74% de las personas en las que se valoró la práctica de chemsex, eran españoles (6). Sin embargo, nuestros resultados coinciden con los últimos datos publicados por el EMIS 2017, donde los migrantes en España representaban un subgrupo con una alta prevalencia de uso sexualizado de drogas (7). Según nuestros resultados, a diferencia de los usuarios de chemsex nacidos en España, las personas procedentes de América Latina eran más jóvenes, tenían un menor porcentaje de estudios universitarios y presentaban una mayor carga viral detectable de RNA-VIH y mayor prevalencia de sífilis. Las personas procedentes de América Latina también informaron un número significativamente menor de relaciones sexuales sobrias y menos preocupaciones por el consumo de drogas. Algunos migrantes podrían tener un uso problemático del chemsex debido a un estatus burocrático-legal irregular, un nivel educativo más bajo, mayor necesidad de socialización y menor apoyo de estructuras sociales y familiares, lo cual, puede hacer a este subgrupo más vulnerable. Por otro lado, se ha descrito en algunas publicaciones que una significativa proporción de personas contraen el VIH después de la migración, y que el riesgo en los hombres gbMSM es especialmente preocupante (8). Será importante valorar prospectivamente si el chemsex juega un papel en las nuevas infecciones por VIH en el colectivo de personas migrantes. Además, es elemental conocer que las limitaciones burocráticas y culturales que encuentran los migrantes a la hora de acceder al sistema sanitario y a la medicación pueden condicionar el adecuado seguimiento y tratamiento del VIH, por lo que se debe realizar un seguimiento individualizado a esta población (4).

El 13% de los hombres gbHSH de este estudio, se identificaron como trabajadores sexuales, un perfil que puede implicar mayor vulnerabilidad ya que el consumo de drogas, las escasas horas de descanso y la presión para consumir sustancias, por parte de los clientes, pueden ser mayores (9). Los trabajadores sexuales deben abordarse de forma personalizada para facilitar su acceso a la atención sanitaria y el chemsex debe ser valorado en esta población.

También encontramos una alta prevalencia de personas con serología positiva para hepatitis C (37%), superando lo reportado en otros estudios (entre 2,8 y 30%) (3,10–12). Este subgrupo informó de un uso significativamente mayor de drogas inyectables, prácticas de *fisting* versátiles (insertivas y receptivas) y una mayor prevalencia de coinfección por sífilis. Solo una persona infectada por VHC declaró haber compartido jeringuillas, lo que lleva a pensar en la implicación de otros factores de transmisión del VHC como las prácticas sexuales de alto riesgo. Esta hipótesis se ve respaldada por otras publicaciones (13).

Casi el total de los usuarios de chemsex en esta cohorte estaban infectados por el VIH y el 13% de ellos tenían una carga viral detectable en plasma; dos de ellos eran diagnósticos recientes y aún no habían recibido TAR. Por lo tanto, esta es otra condición de vulnerabilidad a considerar dentro de la gestión de riesgos. Estas personas declararon un número mayor de relaciones sexuales anales sin protección y más práctica de *fisting*. Consideramos importante identificar este subgrupo de población, evaluar sus necesidades y abordar los factores que pueden influir en la adherencia al TAR. Las estrategias de reducción de riesgos que fomentan el autocuidado dentro de la práctica del chemsex, como la toma de la terapia antirretroviral, entre otras, resultan esenciales para reducir el potencial impacto en la salud de estas personas y en la transmisión del VIH (14).

Se detectó un número significativo de personas que presentaban ETS asintomáticas, predominando la sífilis y la gonorrea. También es destacable que solo la minoría de los participantes informó usar protección durante las relaciones sexuales; coincidiendo esto último con datos de publicaciones anteriores (15–17).

Con respecto al uso de drogas, el 50% informó policonsumo de drogas, conducta que se ha vinculado a conductas sexuales de riesgo (16,18,19). Se reportó una elevada prevalencia de uso de metanfetamina, GHB y cocaína, especialmente la combinación de las dos primeras drogas, característica que difirió a lo reportado en otras localizaciones geográficas (6,20). Más del 70% de los usuarios de chemsex expresaron preocupación y la necesidad de ayuda en relación al consumo de drogas, su sexualidad y las ETS; un porcentaje superior al reportado en otras encuestas (7,19). Estos datos nos llevan a considerar la necesidad de reforzar el manejo multidisciplinar del chemsex y abordar el trastorno por uso de sustancias junto con otras especialidades.

El 20% de los pacientes de nuestra cohorte informaron haber practicado *slamming*, en comparación de un 16% reportado en de Madrid (21) y de un 13.5% y 18.1% en series de Reino Unido (3,12). El *slamming* es una práctica que también puede relacionarse con vulnerabilidad o significar un impacto en la salud. Los usuarios de *slamming* presentaron una tasa significativamente mayor de infección pasada o activa por VHC y de una mayor carga viral del VIH (en los casos en que era detectable). El hecho de que las personas que se inyectan drogas presenten cargas virales detectables tanto de VHC, como de VIH supone un problema de salud pública y confiere mayor morbilidad y mortalidad individual (22). Este mismo subgrupo informó una mayor frecuencia de relaciones sexuales anales sin protección y otras prácticas de riesgo, como también se ha descrito en el estudio australiano FLUX (10). La metanfetamina y la mefedrona fueron las drogas inyectadas más frecuentemente utilizadas, al igual que en otros sitios de Europa (7). Estas drogas psicoestimulantes provocan desinhibición y aumentan la libido. Estudios previos describieron una mayor prevalencia de conductas sexuales de riesgo en hombres que consumen metanfetamina (23,24).

Globalmente, podemos concluir que en este artículo se identificaron características basales en los usuarios de chemsex de nuestra cohorte que pueden conferir un perfil de mayor vulnerabilidad, que debe ser abordado de forma personalizada y con una estrategia de reducción de daños. El acceso a servicios especializados e interdisciplinarios con competencia cultural en la complejidad del fenómeno debe ser garantizado a estas personas para un mejor manejo.

En el **segundo trabajo** (*Matulionytė R et al. BMC Infect Dis, 2021*) reportamos los resultados de un estudio piloto, en el que utilizamos la práctica de chemsex como una condición indicadora para el diagnóstico de VIH, VHC y ETS. Nos apoyamos en que la infección por VIH, las ETS y las hepatitis por VHC y VHB comparten mecanismos de transmisión y la coinfección entre estas enfermedades es frecuente. Esto último, supone un reto para la salud pública y pone en peligro la salud individual (124).

Las pruebas guiadas por condiciones indicadoras del VIH son pruebas rutinarias del VIH basadas en la presentación de una afección o enfermedad con una prevalencia del VIH mayor al 0,1%. Estas han demostrado ser una estrategia factible, eficiente y rentable para aumentar los diagnósticos del VIH en el entorno sanitario (125,126). Las pruebas guiadas por condiciones indicadoras del VIH se recomiendan en diferentes guías sobre el manejo de esta infección (127). Sin embargo, esta estrategia aún no se aplica de forma sistemática en todos los sectores sanitarios en Europa, pudiendo ocasionar oportunidades perdidas de diagnóstico del VIH. En este artículo se presentan los resultados de las intervenciones piloto llevadas a cabo en cuatro entornos sanitarios distintos de Europa como parte del programa INTEGRATE (128), con el objetivo de realizar pruebas diagnósticas guiadas por condiciones indicadoras del VIH y adaptar esta herramienta a distintos escenarios. El programa *“INTEGRATE: Joint Action on integrating prevention, testing and linkage to care strategies across HIV, viral hepatitis, TB and STIs in Europe”* se conforma por más de 20 países europeos y tiene como objetivo establecer pruebas integradas para el diagnóstico precoz y la prevención del VIH, la hepatitis viral, la tuberculosis y las ETS.

En el presente estudio, guiado por el programa INTEGRATE, la aplicación de las condiciones indicadoras del VIH se adaptó para incluir, además de la prueba del VIH, la oferta rutinaria de pruebas integradas de VHC, VHB y ETS. Además, se utilizaron comportamientos de riesgo como la práctica del chemsex y la dependencia del alcohol como condiciones indicadoras para la oferta rutinaria de estas pruebas integradas. Las actividades piloto de este estudio demostraron, en general, resultados positivos en cuanto al aumento de las pruebas realizadas.

La mayor limitación de este estudio es que no fue posible realizar una comparación directa de los resultados generales entre los cuatro proyectos piloto, ya que los centros aplicaron diferentes combinaciones de pruebas integradas y los periodos de los mismos variaron. Además la estrategia de cada uno de los cuatro proyectos piloto fue distinta: en una clínica de dermatología y ETS en Lituania se ofrecieron pruebas integradas de VIH/VHC a las personas que presentaban condiciones indicadoras de VIH y a las personas con diagnóstico de ETS se les añadió un test de VHB; el proyecto piloto realizado en las clínicas de trastornos adictivos en Lituania se ofrecieron pruebas integradas de VIH/ VHC a personas con un trastorno de dependencia de alcohol; en una clínica de tuberculosis en Rumanía se implementó un documento informativo sobre la prueba de VIH para facilitar el consentimiento para realizar el test de VIH; y en la Unidad de VIH del Hospital Clínic de Barcelona se ofertó la realización de pruebas de VIH/VHC/ETS a usuarios de chemsex. Sin embargo, este trabajo en común nos permitió colaborar en un proyecto piloto europeo y posicionar la práctica de chemsex por primera vez como una condición indicadora para el diagnóstico de VIH y otras infecciones. Los cuatro estudios piloto demostraron que la estrategia de las condiciones indicadoras de VIH puede aplicarse y adaptarse con éxito para aumentar las tasas de pruebas del VIH/VHC/VHB/ETS en diferentes centros de atención sanitaria. Además, la estrategia de las condiciones indicadoras del VIH se ha ampliado con éxito para incluir la dependencia del alcohol y el chemsex como indicadores para las pruebas integradas del VIH/VHC y ETS.

Desde Barcelona contribuimos al incluir la práctica del chemsex como una condición indicadora a tener en cuenta para aumentar la realización de pruebas diagnósticas de VIH, VHC y otras ETS. Incluimos a personas que practican chemsex que fueron remitidas desde diferentes sitios: el servicio de urgencias; la Unidad de VIH, la clínica de ETS y profilaxis post-exposición; los servicios de psiquiatría/adicciones y una ONG local. A las personas remitidas a la Unidad de VIH se les ofreció la realización de pruebas integradas de VIH/VHC y ETS. De los usuarios de chemsex detectados y derivados, el 69% aceptaron realizarse las pruebas integradas. Debido a que casi la totalidad de los usuarios de chemsex fueron captados en la Unidad de VIH (y ya estaban diagnosticados de infección por VIH), realizamos escasas pruebas de VIH, pero pudimos realizar pruebas de VHC y de ETS en pacientes asintomáticos. En los usuarios de chemsex, la positividad de ETS

asintomáticas fue del 52%, cuatro personas resultaron positivas para el VHC (3%) y cero pruebas resultaron positivas para el VIH (debido a que la mayor parte de los usuarios ya estaban diagnosticados de VIH). El no incluir personas no-infectadas por el VIH fue una limitación del estudio. Probablemente si el estudio se hubiese llevado a cabo tras la instauración del programa de profilaxis pre-exposición, podríamos haber incluido a personas que practican chemsex no infectadas por el VIH (97). Aún así, hay que destacar la proporción de pacientes con ETS asintomáticas en nuestros resultados. La práctica del chemsex se ha asociado frecuentemente con una elevada prevalencia de ETS (64). La prevalencia e incidencia de las ETS en los usuarios de chemsex se ha comunicado con resultados variables, probablemente debido a la heterogeneidad de los estudios y a las diferentes definiciones de chemsex utilizadas. Un estudio inglés informó de que los hombres diagnosticados con ETS eran más propensos a practicar chemsex, a ser diagnosticados con el VIH y a practicar sexo anal sin preservativo (60). Dos estudios distintos identificaron que la práctica del chemsex estaba significativamente asociada con el diagnóstico y el tratamiento de ETS (16,17). El estudio U-Sex, realizado en Madrid, informó de que aproximadamente el 80% de los usuarios de chemsex declararon haber sido diagnosticados con una ETS (24).

Aunque las altas tasas de ETS entre los usuarios de chemsex incluidos en el proyecto piloto no son sorprendentes, subrayan la importancia de realizar pruebas diagnósticas tempranas en este grupo. El proyecto piloto realizado en Barcelona, mostró que el chemsex puede ser utilizado como una condición indicadora de VIH y de otras infecciones (como las ETS y el VHC) y la importancia de realizar un diagnóstico precoz utilizando pruebas integradas.

Como hemos repetido en varias ocasiones: el chemsex se ha asociado a un mayor riesgo de transmisión de VIH, virus hepatotropos y ETS (3). Sin embargo, se han reportado otras infecciones relacionadas a esta práctica. Por ejemplo, diferentes publicaciones han asociado brotes de *Shigella* en hombres adultos con la práctica de chemsex (89,93,94). La viruela del mono (causada por el virus *Orthopoxvirus*) que se transmite de persona a

persona, ha causado una epidemia recientemente y en las primeras publicaciones se ha asociado a prácticas sexuales de riesgo, incluyendo el chemsex (87,88).

El **tercer trabajo (De la Mora et al. *Int J Infect Dis*, 2022 Submitted for publication)** se diseñó al formularnos la hipótesis de una posible asociación de la práctica del chemsex con infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina asociado a la comunidad (SARM-AC), tras encontrarnos con varios casos en la práctica clínica habitual. Este es el primer artículo que trata sobre las infecciones por SARM-AC en PVIH que practican chemsex. Dentro de la cohorte de 299 usuarios de chemsex, se identificaron 25 (8%) PVIH con infecciones por SARM-AC; la incidencia acumulada fue del 5,5% (IC del 95%: 3,2%, 8,8%). Las drogas más utilizadas, por los usuarios con infección por SARM-AC, fueron la metanfetamina (96%) y el GHB/GBL (92%). El 32% de los participantes refirió policonsumo de drogas y el 46% practicaba "slamming". Se aisló SARM-AC de los focos de infección de 20 participantes, y se confirmó la colonización por SARM-AC en las cinco personas restantes. El 71% de los usuarios había utilizado antibióticos en el año previo. Todos los participantes presentaron infecciones de piel y tejidos blandos, el 28% requirió hospitalización y el 48% presentó recidivas. De los 23 aislamientos de SARM estudiados, 19 (82,6%) pertenecían a la misma clona. Se detectó el gen que codifica para la leucocidina de Panton-Valentine en todos los aislamientos.

Para hacer una valoración integral de estos resultados, estudiamos los diferentes factores de riesgo para infecciones por SARM-AC en la población de nuestro estudio. Diferentes trabajos han reportado que las PVIH son más propensas a la colonización e infección por SARM, incluso sin evidencia de inmunosupresión, que las personas no infectadas por el VIH (129). El riesgo de infecciones por SARM en las PVIH se ha relacionado factores inmunológicos, conductuales, biológicos y ambientales (130,131). El deterioro de la inmunidad celular asociada al VIH y la disminución de la inmunidad humoral en las personas con infección avanzada por el VIH pueden aumentar la susceptibilidad a las infecciones por bacterias como el SARM (132). Aunque algunos autores han relacionado las infecciones por SARM-AC con recuentos bajos de CD4 (133), en nuestra cohorte la mediana de CD4 era de 642 células/mm³. Por otra parte, la CV del VIH no controlada se ha identificado como un factor de riesgo para las infecciones por SARM-AC y su recurrencia (133,134). En nuestra cohorte, encontramos que el 28% de

los participantes tenían CV detectable, a pesar de que a todos los participantes tenían prescrito TAR. En términos de epidemiología, encontramos una alta prevalencia de personas nacidas en Latinoamérica en nuestra muestra. Podría deberse a la gran población inmigrante que practica chemsex y es visitada en nuestro centro (135), o al mayor riesgo de infecciones por SARM-AC que se ha descrito en los inmigrantes latinoamericanos que viven en nuestra área geográfica (136).

Los usuarios de chemsex con infecciones por SARM-AC reportaron múltiples parejas sexuales, sexo frecuente sin condón y prácticas sexuales, como el *fisting*, la doble penetración o el uso de juguetes sexuales. La transmisión del SARM-AC podría haberse facilitado por estos factores, sabiendo que se transmite de persona a persona (137). Las infecciones por SARM-AC también se han asociado a conductas de riesgo como el sexo anónimo y el consumo de drogas ilícitas en gbMSM que viven con el VIH (138); y se han atribuido a transmisión por contacto sexual (139). Por esto, el contacto sexual, los juguetes sexuales y el material de consumo de drogas podrían estar asociados con la transmisión de SARM entre las personas que practican chemsex. También encontramos una alta prevalencia de ETS en nuestra muestra. Un estudio describió que las infecciones por SARM-AC eran más comunes en los gbHSH que viven con el VIH con antecedentes de ETS e informaron de que el sexo anal era un factor de riesgo en esta población (140).

Casi el total de los participantes refirieron haber consumido metanfetamina, una droga que desinhibe, aumenta la libido y altera el juicio, pudiendo suponer conductas de riesgo para adquirir el VIH, el VHC y otras ETS (6). Sabemos que el uso de drogas endovenosas, como la metanfetamina, pueden relacionarse con la transmisión de diversas infecciones (59,141). El 46% de los participantes de nuestro estudio declararon haberse inyectado drogas asociadas al chemsex, aunque sólo uno declaró haber compartido el material de venopunción. Sin embargo, la metanfetamina no inyectada también es un factor de riesgo independiente para infecciones de piel y tejidos blandos por SARM (142), ya que puede llevar a un comportamiento de rascado y ruptura de la piel. Asimismo, existen otros factores que favorecen las infecciones por SARM en usuarios de metanfetamina. Mihi et al. demostraron en un modelo murino que la metanfetamina retrasa la cicatrización de las heridas, acelera la degradación del colágeno y altera las funciones fagocíticas del huésped. Además, la metanfetamina induce la formación de *biofilm* por

S. aureus (143). Esto sugiere que el consumo de metanfetamina puede alterar la inmunidad y la respuesta del huésped a las infecciones por *S. aureus* y aumentar la virulencia de este microorganismo mediante la formación de *biofilm*. Esto, junto con el hecho de que más del 50% de los participantes recibieron inicialmente un tratamiento empírico incorrecto, puede haber contribuido a la tasa de hospitalización del 28%. La relación entre el consumo de metanfetamina, el deterioro de la piel y la patogenicidad del SARM-AC debe estudiarse con más detalle, ya que los datos son escasos.

Valoramos también los factores de riesgo asociados a la atención sanitaria para las infecciones por SARM. Destaca en nuestra muestra, la alta prevalencia del uso de antibióticos en los últimos 12 meses. La incidencia de ETS en personas que practican chemsex puede estar asociada al elevado uso de antibióticos. Todos los usuarios de chemsex de nuestra muestra presentaron infecciones de piel y tejido subcutáneo, siendo las infecciones más frecuentes por SARM en la población general y en las PVIH (133,134,138,140). La mayoría de estas infecciones se localizaron en la ingle, los glúteos y el perineo; coincidiendo con lo descrito en poblaciones gbHSH con infecciones por SARM-AC (144).

En nuestro estudio, más de la mitad de las personas fueron tratadas inicialmente con un antibiótico empírico incorrecto. Aunque todos los aislamientos eran sensibles a la vancomicina, el linezolid y la rifampicina, encontramos más de un 50% de resistencia al cotrimoxazol. Nuestros resultados sugieren que el diagnóstico microbiológico es necesario para las infecciones de la piel y el tejido subcutáneo en las personas que practican chemsex y que el uso empírico de antibióticos debe incluir la cobertura del SARM-AC y ser modificado según la susceptibilidad.

Las principales limitaciones de nuestro estudio son las siguientes: en primer lugar, no pudimos evaluar todas las infecciones por SARM-AC de todas las personas que practican chemsex ya que a pesar de haber detectado más casos en la práctica clínica habitual, solo incluimos a las personas que forman parte de la cohorte de chemsex. En segundo lugar, el estudio es unicéntrico y se realizó mayormente durante la pandemia de COVID, lo cual también limitó la inclusión de pacientes a la cohorte. No pudimos realizar un

estudio de contactos para las infecciones por SARM-AC en el presente trabajo debido a las características de la población.

En resumen, en este trabajo describimos la primera serie de infecciones por SARM-AC en PVIH que practican chemsex, demostrando clonalidad en casi todos los aislamientos. Nuestras observaciones sugieren que los factores de riesgo ya conocidos para infecciones por SARM-AC convergen en el grupo de PVIH que practican chemsex. El SARM-AC debe de ser un agente causal al momento del diagnóstico diferencial de una infección cutánea en una persona que practica chemsex. La sospecha clínica y el diagnóstico microbiológico son necesarios, y el posterior ajuste del tratamiento empírico debe ser individualizado. El cribado de la colonización por SARM-AC y las estrategias de prevención podrían considerarse en las PVIH que practican chemsex si las tasas de infección persisten o aumentan.

Realizamos el cuarto trabajo (*Martínez-Rebollar et al Infect Dis Ther, 2021*) con el objetivo de describir la incidencia de la hepatitis C recientemente adquirida en una cohorte de PVIH y su asociación con el uso sexualizado de drogas y otras conductas de riesgo. Se trata de un estudio observacional que incluyó a todas las PVIH que presentaron al menos un episodio de hepatitis C recientemente adquirida entre junio de 2005 y diciembre de 2019 y que fueron atendidas en nuestro centro. Se calculó la incidencia de hepatitis C recientemente adquirida por persona año calendario (py) en aquellos pacientes con ARN-VHC negativo. También se recogió información sobre las prácticas sexuales de riesgo de transmisión del VHC.

Nuestros resultados demostraron que la incidencia de la hepatitis C recientemente adquirida en los gbMSM que viven con el VIH de nuestra cohorte fue considerablemente elevada, especialmente a partir de 2010. Sin embargo, el aumento en la incidencia de hepatitis C recientemente adquirida dio un giro tras la introducción y generalización del uso de antivirales de acción directa (AAD). El descenso de los episodios de hepatitis C recientemente adquirida en nuestra cohorte fue del 40% entre 2017 y 2019. Este porcentaje se acerca a las proporciones alcanzadas en dos cohortes de Holanda (51% y 61%) (145,146). Otros grupos han logrado una mayor tasa de disminución de la

incidencia de casos de VHC. Una cohorte inglesa logró un descenso del 78% de primeros episodios de infección por VHC y un descenso del 68% en la incidencia general del VHC (147). Asimismo, la prevalencia del VHC disminuyó del 82% al 8% entre 2014 y 2018 en una cohorte australiana en la que el 81% de los participantes eran PVIH (148). Estos resultados coinciden con el momento de introducción de los AAD y corroboran la eficacia del tratamiento de la hepatitis C como estrategia de prevención de nuevas infecciones por el VHC al reducir la circulación del virus en la población de gbMSM. En nuestros resultados, el tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento de RAVHC fue corto, especialmente a partir de 2017, también coincidiendo con la generalización del tratamiento con AAD en España.

Al contrario de la disminución de los episodios de hepatitis C recientemente adquirida, al final del periodo del estudio (en 2019); se observó un aumento de la tasa de reinfección por el VHC. La proporción de reinfecciones notificada en nuestro estudio es mayor a la reportada en estudios de cohortes multicéntricos realizados en otras regiones de Europa. Durante el periodo de nuestro estudio, se detectaron 60 casos de reinfección en 244 gbMSM (24,5%). Si se compara con otros datos de España, en la cohorte CoRe de la Comunidad de Madrid, se detectó un 6,8% de reinfecciones en gbMSM durante el periodo de 2014 a 2017 (70). En la cohorte alemana GECCO, un 14,7% de los gbHSH se reinfectaron entre los años 2014 y 2018 (149). La cohorte MOSAIC de los Países Bajos, también evaluó la reinfección en gbHSH y mostró una incidencia de 38,5 casos por 1000 py entre 2000 y 2019 [IC 95% 33,9-43,7], pero a diferencia de nuestros resultados, en su caso la incidencia de reinfección se redujo a 11,4 por 1000 py en 2019 (74). En el estudio del Reino Unido de Garvey et al., se obtuvieron resultados similares (147). A su vez, el estudio australiano CEASE solo describe cinco reinfecciones entre 2014 y 2017 (148), esto puede verse relacionado a que esta cohorte presenta características epidemiológicas distintas a las nuestras. La incidencia global de reinfección tras la respuesta viral sostenida (RVS) fue de 0,17 por py en nuestro estudio, siendo casi el doble de la estimación de Madrid-CoRe (0,06 por py) (70). Las tasas de reinfección de nuestro estudio ponen en manifiesto la necesidad de la necesidad de aplicación de estrategias en reducción de riesgos en nuestra población.

Hay que destacar la inexistencia de reinfecciones por VHC en las personas que se inyectan drogas de nuestra cohorte. Esto demuestra el riesgo de transmisión del VHC por otros mecanismos en el colectivo de gbHSH que practican chemsex (70,146,149–151). En la cohorte MOSAIC se asoció la reinfección por VHC y algunas prácticas sexuales, por ejemplo; el sexo anal receptivo sin preservativo, compartir juguetes sexuales, el sexo en grupo o tener al menos 10 parejas sexuales en los últimos 6 meses (74). En nuestros resultados, casi todas las reinfecciones por el VHC ocurrieron durante las relaciones sexuales anales no protegidas, el chemsex y el uso compartido de juguetes sexuales, tal y como se ha reportado en otras publicaciones (70,151). Al comparar los casos de reinfección y los de infección recientemente adquirida por VHC que ocurrieron en los dos últimos años de nuestro estudio; las personas con reinfección tenían un porcentaje significativamente mayor de ETS y una mayor prevalencia, no significativa, de consumo sexualizado de sustancias, incluyendo consumo por *slamming*. Aun así, el porcentaje de gbMSM que refirieron la práctica del *slamming* en nuestro estudio (14%) fue menor que el observado en el estudio Madrid-CoRe (33%) (70). Esto pone de manifiesto los diferentes perfiles de usuarios de chemsex en las cohortes estudiadas y la naturaleza dinámica de este fenómeno.

Hay una asociación temporal entre la expansión del fenómeno del chemsex en Europa y el momento en el que realizamos este estudio (17). Esto pudo influir en las nuevas infecciones y en los episodios de reinfección por VHC que encontramos en nuestros resultados. Esto nos lleva a pensar que el chemsex puede ser un facilitador de conductas sexuales asociadas a la transmisión del VHC.

En este trabajo se preguntó específicamente por el consumo de drogas relacionadas con el chemsex y se encontró un consumo frecuente de *poppers*, cocaína, metanfetamina y GHB/GBL.

La caracterización de los factores de riesgo en los pacientes con episodios de hepatitis C recientemente adquirida y reinfección por VHC permite ofrecer intervenciones de prevención eficaces. El chemsex y las prácticas sexuales de riesgo son probablemente algunas de las principales barreras para la erradicación del VHC en nuestro entorno en el momento actual.

Este estudio tiene la ventaja de contar con una gran cohorte real procedente de un único centro, lo cual reduce al mínimo las variaciones de la práctica clínica. Asimismo, la información que presentamos sobre el consumo de drogas y las conductas de riesgo procede de una muestra de reinfección por VHC mayor que en otros estudios publicados. La información obtenida podría ser extrapolada y utilizada a otros centros europeos que atienden una población gbHSH similar a la nuestra. Las principales limitaciones del presente trabajo son las propias de un estudio descriptivo y retrospectivo. No obstante, este estudio define diversos factores que se asocian a un mayor riesgo de infección por el VHC y de reinfección con el fin de prevenir nuevos episodios de infección por VHC. Los programas de salud pública deben individualizar sus estrategias cuando se dirijan a la población gbHSH. En el diseño de los programas de prevención del VHC y de reducción del riesgo, deben tenerse en cuenta el chemsex y las conductas sexuales de riesgo. Asimismo, deben promoverse estrategias de detección de ETS y pruebas frecuentes de ARN-VHC en los grupos de alto riesgo para garantizar el diagnóstico y el tratamiento tempranos.

El **quinto trabajo** (*De la Mora et al. Infect Dis Ther, 2022*) evaluó las potenciales interacciones farmacológicas o *potential drug-drug interactions* (pDDIs) entre el TAR y las drogas asociadas al chemsex, así como los posibles eventos clínicos relacionados con estas pDDIs. Se trata de un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 172 gbHSH usuarios de chemsex con prescripción de TAR. Se detectaron todas las pDDIs entre el TAR que tomaban y las drogas que reportaron utilizar. Las pDDIs se comprobaron mediante dos herramientas informáticas en línea de libre acceso: la base de datos "Liverpool HIV drug interaction database" (25) y la base de datos del Hospital Clinic de Barcelona, "Interacciones VIH", encargada de valorar interacciones entre el TAR y otros medicamentos (incluyendo drogas recreativas y herboristería) (26). Estas bases catalogan el riesgo de las pDDIs en cuatro grupos, ilustrados por banderas de colores: verde para "no interacciones", amarillo para "posible interacción débil", naranja para "posible interacción" y rojo para "contraindicación".

Con la finalidad de estudiar una posible asociación entre las pDDIs y eventos clínicos presentados por los usuarios de chemsex durante el periodo del estudio; se reportaron las visitas médicas no programadas de los participantes; definidas como consultas médicas no concertadas y/o ingresos en el hospital/servicio de urgencias, debido a condiciones médicas o psiquiátricas, en un intervalo de un año antes y un año después de su visita basal. Los diagnósticos de las visitas no programadas se codificaron de acuerdo a la clasificación y codificación de enfermedades de la OMS, el ICD-10-CM (27). Se definieron como visitas relevantes no-programadas aquellas que pudieran estar posiblemente asociadas a efectos de medicamentos (efectos adversos y secundarios o intoxicaciones).

Este estudio tiene relevancia al ser el primero en valorar las pDDIs entre las drogas del chemsex y el TAR en una muestra conformada exclusivamente por usuarios de chemsex, en la práctica clínica habitual. Existen otras publicaciones asociadas a pDDIs, TAR y chemsex, pero con distinto enfoque. Hasta la fecha, sólo consta un ensayo clínico sobre pDDIs entre TAR y drogas asociadas al chemsex en personas que no eran consumidores de drogas en ese momento (28). También se ha publicado información teórica que apoya la existencia de pDDIs entre ART y drogas; en ensayos in vitro, estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos (29–31). Se han notificado casos clínicos de pDDIs asociadas a drogas utilizadas en contexto sexual (32–36) y un estudio reciente ha descrito intoxicaciones causadas por posibles drogas relacionadas con el chemsex, pero los resultados no fueron evaluados en base a pDDIs, como el presente trabajo (37).

Los resultados demostraron que las pautas basadas en inhibidores de la integrasa (INI) no potenciados fueron las más prescritas en esta serie de usuarios de chemsex. Sin embargo, el 30% de los individuos tenían pautado un TAR-potenciado, principalmente con cobicistat y un discreto porcentaje con ritonavir; teniendo en cuenta que los potenciadores funcionan como inhibidores del citocromo P450-CYP3A4 y CYP2D6 y confieren un mayor riesgo de interacciones con otros fármacos metabolizados por el citocromo (29,38).

Encontramos que casi el 25% de las pDDIs entre las drogas utilizadas y el TAR prescrito eran “banderas naranjas”, indicando una intensidad moderada o posible interacción. Sin

embargo la mayoría de pDDIs (76%) eran representadas con una “bandera verde”, indicando que las combinaciones entre el TAR y las drogas del chemsex no conferían interacciones. Sólo el 1% de los pDDIs tenían “bandera amarilla”. Aunque no se detectaron pDDIs con “bandera roja” en la base de datos de Liverpool, encontramos algunos pDDIs con “bandera roja” en la página web de interacciones del Hospital Clínic de Barcelona.

Como era de esperar, los TAR-potenciados tenían el mayor porcentaje de pDDIs con “bandera amarilla y naranja”, seguidos de los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleótidos (ITINN), específicamente efavirenz y nevirapina. Los TAR-potenciados, al inhibir el CYP3A4, presentan un mayor riesgo de pDDI, ya que pueden aumentar los niveles plasmáticos de fármacos co-administrados que se metabolizan por la misma vía (30,39). Por otra parte, debido a que casi todos los ITINN son inductores del CYP3A4, la coadministración de estos con otras sustancias puede disminuir la eficacia de la otra sustancia; esto puede llevar a un aumento intencionado de la dosis de la droga y a una consecuente intoxicación (38).

Entre las sustancias consumidas en esta serie, la cocaína fue la que presentó el mayor número de pDDIs con “bandera naranja”. A pesar de esto, encontramos que las pDDIs de la cocaína son más débiles en comparación con otras drogas (30). Esto se debe a que sólo una mínima porción de la droga es metabolizada por el CYP3A4, lo que conduce a la formación de norcocaína, un metabolito tóxico asociado a la toxicidad hepática (30). Después de la cocaína, las sustancias con mayor número de pDDIs de “bandera naranja”, fueron los fármacos para disfunción eréctil, la metanfetamina y el GHB. Valoramos también el metabolismo y las interacciones de las drogas más frecuentemente reportadas por los usuarios de esta serie. Los fármacos para disfunción eréctil se metabolizan principalmente a través del CYP3A y la coadministración con potenciadores puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas del medicamento y provocar reacciones adversas (35,36). El GHB es un depresor del sistema nervioso central (SNC) y se utiliza en el chemsex con el objetivo de aumentar la relajación y la euforia. El metabolismo del GHB y sus precursores está mediado por enzimas deshidrogenasas; y el papel del CYP450 aún no está claro (30), sólo un estudio reciente describió que no se encontraron pDDIs farmacocinéticos ni farmacodinámicos entre

GHB y cobicistat, pero la muestra del estudio fue de 10 participantes (28). Esta droga tiene particular interés ya que en los últimos años se ha reportado un aumento en las muertes asociadas a la sobredosis de GHB (32,40,41). Sin embargo, en estos casos pueden intervenir factores distintos de las interacciones con el TAR, como la farmacocinética/farmacodinámica o interacciones con otras sustancias. Por ejemplo, el estrecho índice terapéutico del GHB o la potencial coadministración con etanol o ketamina pueden aumentar el riesgo de depresión del SNC y muerte (30). Encontramos escasa información o poco relevante sobre la metanfetamina y las pDDIs con el TAR, siendo la segunda sustancia más frecuente utilizada en nuestra cohorte. Se metaboliza principalmente por el CYP2D6 (30) y únicamente encontramos un caso de toxicidad en la coadministración de metanfetamina-ritonavir (42).

En cuanto a los eventos clínicos presentados por los usuarios de chemsex durante el periodo del estudio; el 85% de los participantes fueron atendidos por visitas clínicas no programadas. Probablemente las personas que practican chemsex requieran una atención adicional e implican un mayor costo sanitario. Otros estudios han valorado la atención médica no programada en personas que viven con el VIH, no usuarios de chemsex, y han concluido que un gran número de visitas a urgencias e ingresos hospitalarios podrían evitarse mediante intervenciones tempranas por atención primaria y de menor coste (43). En nuestro estudio, 73 pacientes fueron notificados por visitas no programadas que podrían estar relacionadas con los efectos de los medicamentos; el 23% por razones médicas y el 77% por razones psiquiátricas. Estos datos apoyan el hecho de que la comorbilidad psiquiátrica es altamente prevalente en los usuarios de chemsex (44,45).

A pesar de la alta prevalencia de visitas no programadas, no pudimos demostrar una asociación causal entre las pDDIs y una mayor tasa de incidencia de las consultas clínicas no programadas. Siendo así, valoramos el subgrupo de pacientes que fueron atendidos por intoxicaciones y tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes clasificados con pDDIs con bandera verde y con bandera naranja.

Aún así, creemos que es necesario individualizar los regímenes de tratamiento antirretroviral en cada paciente e informar sobre las pDDIs, especialmente al iniciar un

tratamiento o cambiarlo. Así mismo debemos considerar otros factores que podrían potenciar el riesgo de intoxicaciones y eventos relacionados con el consumo y abuso de drogas, como son: el policonsumo (46) que reportaron más de la mitad de los usuarios; la frecuencia de uso de drogas; y las vías de consumo que pueden aumentar la biodisponibilidad, como la rectal y la intravenosa (21,38), reportadas en nuestra serie en un 17% y 15% respectivamente.

Si bien, este estudio tiene las limitaciones propias de un estudio observacional y retrospectivo, los presentes datos exploratorios permiten entrever el perfil de interacciones entre el TAR y las drogas asociadas al chemsex en la práctica clínica.

Desde el punto de vista de reducción de daños, la PrEP es una estrategia que se puede aplicar en la población que practica chemsex. La PrEP no solo funciona como herramienta de prevención de la infección por el VIH, sino que también promueve un vínculo entre las personas que practican chemsex no infectadas por el VIH y el sistema sanitario. Con esto, los usuarios de PrEP que practican chemsex, pueden ser sometidos a un programa de despistaje rutinario de ETS, pueden acceder a programas de salud mental o de adicciones y pueden ser atendidos de acuerdo a sus propias necesidades.

En el **sexto trabajo (De la Mora et al. *AIDS and Behavior*, 2022)** de la presente tesis, se describió la práctica de chemsex en los usuarios de PrEP atendidos en el Hospital Clínic de Barcelona. Se trata de un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 190 usuarios de PrEP. En este estudio se evaluaron las características epidemiológicas, conductas sexuales de riesgo y uso de drogas según la información obtenida de la historia clínica y de dos cuestionarios contestados por los participantes. Los datos corresponden a la visita basal de los individuos. Este estudio es el primero en describir el chemsex en una cohorte de PrEP en España.

Llama la atención que en nuestra cohorte de PrEP, el consumo de sustancias recreativas alcanzó una prevalencia de casi el 90% y la práctica de chemsex fue reportada en el 60% de los individuos. Diferentes cohortes europeas de PrEP, han reportado menor prevalencia de chemsex. Una cohorte inglesa, reportó un 73% de uso de sustancias

recreativas y un 44% de consumo de drogas asociadas al chemsex (GHB, mefedrona y metanfetamina) (1). En Amsterdam, Hoornenborg et al. reportaron una prevalencia basal de chemsex del 41% dentro de los usuarios de PrEP y en el análisis multivariante asociaron la práctica de chemsex con aumento del sexo anal sin uso de preservativo (2). Un subestudio del ensayo clínico ARNS-Ipergay, realizado en Francia y Canadá; valoró a 331 usuarios de PrEP que reportaron uso de drogas y de ellos el 30% reportó practicar chemsex (3). Flores Anato JL et al. reportaron en una cohorte canadiense de casi 3000 participantes, un 24% de uso de chemsex (4). Estos resultados tienen limitaciones al compararse con otras cohortes ya que la definición de chemsex y del uso sexualizado de drogas tiene variaciones dependiendo la publicación; sin embargo, es destacable la proporción de pacientes usuarios de chemsex en nuestro estudio.

Nuestros datos apoyan la detección de un aumento en la incidencia de chemsex en nuestro entorno (5). Más de la mitad de los usuarios de PrEP que participaron, revelaron haber iniciado prácticas de chemsex en el último año. Además, uno de cada 5 encuestados informó de una frecuencia semanal en la práctica chemsex.

En cuanto al uso de drogas, las sustancias más frecuentemente utilizadas en contexto sexual por los usuarios de PrEP fueron metanfetamina, mefedrona, cocaína y GHB/GBL. Estas drogas se han previamente como las más frecuentemente asociadas al chemsex (6). Sin embargo, las drogas más consumidas y sus asociaciones pueden variar en tiempo y geografía. Por ejemplo, en la cohorte de usuarios de PrEP de Roux et al., predominaba el uso de GHB y catinonas sintéticas, sin embargo el uso de metanfetamina era del 14% en comparación del 31% reportado en nuestra serie de usuarios de PrEP (3). En la cohorte PROUD se reportó uso de mefedrona en el 36 % de los casos, GHB/GBL en el 31 % y metanfetamina en un 18 %. En la serie de Flores Anato JL et al., las sustancias que se asociaron al chemsex con más frecuencia fueron el éxtasis (14%), el GHB (13%) y la cocaína (12%); la metanfetamina se reportó solo en un 5% (4). Estas cifras son difícilmente comparables con las de nuestra serie dada la heterogeneidad de las poblaciones a estudio; aún así, la elevada prevalencia de consumo de estas drogas en nuestra serie continúa siendo considerablemente mayor. La proporción de los usuarios de PrEP de nuestra cohorte que refieren policonsumo, es casi dos veces mayor en comparación con otros estudios (4). Además, de los pacientes que mezclaban sustancias

recreativas, el 68% manifestó consumir drogas junto con el alcohol. La combinación de sustancias que depresoras del SNC (como el alcohol con GHB/GBL o ketamina) puede desencadenar situaciones clínicas potencialmente graves (7).

Dentro de los usuarios de PrEP que practicaban chemsex, 8% reportó *slamming*. Esta práctica implica un elevado riesgo de infección por virus transmitidos por sangre, como el VIH y virus hepatotropos, sobre todo si se comparte el material o se utiliza material no estéril (8). A esto se suma el riesgo de presentar infecciones de piel y tejidos blandos y complicaciones sistémicas (9). Por último, existe evidencia de un impacto negativo del *slamming* a nivel psicológico/psiquiátrico (10). La proporción de usuarios de PrEP que se inyectan drogas en nuestra serie es superior a lo descrito en otras cohortes de PrEP: 2% en un estudio canadiense y 4% en una cohorte de Ámsterdam (4,11). La prevalencia de *slamming* notificada en EMIS 2017 en España también es inferior (5).

Casi la mitad de los participantes expresó haber tenido experiencias negativas en relación al chemsex. Este estudio es el primero que evalúa las consecuencias del chemsex en la salud sexual y psicológica de una población de usuarios de PrEP. Existe información disponible sobre usuarios de chemsex en general y sobre malas experiencias en relación a este fenómeno, sobretodo en relación episodios de pérdida de consciencia y sexo no consentido (12–14). El 10% de los usuarios de chemsex de la cohorte de PrEP, refirieron no recordar haber tenido sexo sobrio en los últimos 6 meses. Casi el 50% de los participantes expresaron preocupación en relación a las prácticas de chemsex y el 18% solicitaron ayuda. La mayoría de inquietudes, se relacionaron con la gestión del consumo, la sexualidad y el riesgo de ETS. Uno de cada cinco pacientes, consideró que necesitaba ayuda en el abordaje del chemsex.

A pesar de las experiencias negativas reportadas, casi el 60% de los usuarios disfrutaron de las prácticas de chemsex. Estudios previos han reportado resultados similares (13). Hoy en día se prefiere valorar la práctica de chemsex como un proceso continuo o “modelo de viaje del chemsex” en lugar de un punto de vista dicotómico, con esto podemos brindar apoyo al usuario en todo momento (15).

En el subanálisis realizado para comparar los usuarios de PrEP que practicaban chemsex vs. los usuarios de PrEP que consumían drogas en contextos no sexuales, encontramos

algunas diferencias. En términos de consumo, la metanfetamina y el GHB fueron más prevalentes en el grupo de usuarios de chemsex. En cuanto a las conductas sexuales, encontramos mayor prevalencia en los usuarios de chemsex en relaciones abiertas, el sexo en grupo, la doble penetración y el fisting. No encontramos diferencias en la prevalencia de ETS entre los dos grupos. Otras series también han comparado variables entre usuarios de PrEP que practican chemsex y los que no lo hacen. Roux et. al. reportaron que los usuarios de chemsex que tomaban PrEP, referían más prácticas sexuales de riesgo, pero también tenían una mayor percepción de riesgo (3). La cohorte de Flores Anato et. al., no encontró diferencias entre los usuarios y no usuarios de chemsex en cuanto a discontinuidad y abandono de la PrEP, lo cual apoya el uso de esta herramienta en este colectivo.

Este estudio tiene algunas limitaciones ya que se trata de un estudio retrospectivo que únicamente comunica las características basales de los pacientes. Además, el tamaño de la muestra no es tan grande como el de otras cohortes de PrEP. También sería interesante investigar otras diferencias entre los usuarios de chemsex y los usuarios de drogas en un contexto no sexualizado dentro de una cohorte de PrEP, por ejemplo, la adherencia a la PrEP y la continuidad de la atención.

Los seis trabajos que constituyen la presente Tesis Doctoral presentan algunas limitaciones comunes a todos los estudios observacionales. A excepción de uno de ellos (artículo 2), el resto fueron realizados en una sola institución, lo cual reduce la potencia para detectar diferencias significativas con otras poblaciones de personas que practican chemsex. Por otro lado, más allá de los métodos analíticos utilizados, debido a su carácter observacional, persisten las dificultades para establecer relaciones causales. Una tercera limitación común de los trabajos de esta tesis es que los resultados no pueden generalizarse porque el chemsex es un fenómeno dinámico y cambia con el tiempo y el lugar.

Sin embargo, el enfoque desde seis perspectivas diferentes puede generar una imagen del impacto de este fenómeno en la ciudad de Barcelona poco conocidas hasta el momento. Con esto, las publicaciones de esta Tesis Doctoral en su conjunto permiten

obtener una mayor validez de los resultados. Como fortalezas de esta Tesis Doctoral, presentamos la descripción de la primera cohorte unicéntrica en España formada exclusivamente por personas que practican chemsex. Además, abordamos desde diferentes ángulos el perfil de los individuos que practican chemsex en nuestro entorno con el fin de establecer estrategias sanitarias específicas.

A modo de conclusión de esta Tesis Doctoral, este trabajo demuestra el impacto del chemsex en la salud física, sexual y psicológica de las personas que lo practican en nuestro entorno. Esto confirma la necesidad de aplicación de programas multidisciplinarios y con abordaje de reducción de riesgos individualizados. Los resultados obtenidos en esta tesis doctoral consolidan la línea de investigación en Chemsex creada en nuestra Unidad y nuestro grupo de investigación. Estos resultados también abren nuevas áreas de investigación para así seguir avanzando en la mejora de la gestión clínica de las personas que practican chemsex.

IX. CONCLUSIONES

1. Los hombres gbHSH que practican chemsex que residen en el área geográfica de Barcelona y se atienden en el Hospital Clínic de Barcelona, presentan una elevada prevalencia de ETS asintomáticas, infección por VHC, policonsumo de drogas (principalmente metanfetamina y GHB) y conductas sexuales de riesgo. Además, estas personas presentan perfiles de vulnerabilidad concretos que deben ser atendidos de forma personalizada
2. La práctica del chemsex puede implementarse como una condición indicadora para realizar pruebas diagnósticas de VIH y de otras infecciones (como enfermedades de transmisión sexual e infección por VHC).
3. Las personas que practican el chemsex pueden desarrollar infecciones de piel y tejidos blandos por SARM-AC debido a la confluencia factores de riesgo para colonización e infección por este patógeno.
4. El SARM-AC se debe incluir en el diagnóstico diferencial como causa de infecciones de piel y tejidos blandos en las personas que practican chemsex. La sospecha clínica y el diagnóstico microbiológico son necesarios, y el posterior ajuste del tratamiento empírico debe ser individualizado.
5. A pesar del descenso en la incidencia de nuevos episodios de hepatitis por VHC recientemente adquirida observado en nuestra cohorte, la reinfección por VHC ha aumentado en los últimos años en los gbHSH que viven con el VIH, lo que indica un alto riesgo de transmisión del VHC en esta población y una dificultad para conseguir su microeliminación.
6. La alta frecuencia de la práctica de chemsex y otros comportamientos sexuales de riesgo, en las personas que presentan una reinfección por VHC exigen intervenciones de reducción de riesgo por parte de los organismos de salud pública.
7. El 25% de combinaciones entre pautas antirretrovirales y drogas utilizadas por las personas que practican chemsex de nuestra cohorte, se catalogaron como

“potenciales interacciones de intensidad moderada”. La mayor parte de interacciones involucraban esquemas antirretrovirales potenciados. Sin embargo no se observó un aumento significativo en la incidencia de las visitas médicas no programadas.

8. Se observó una tasa elevada de consultas no programadas por parte las personas con VIH que practican chemsex, en su mayoría relacionadas con eventos psiquiátricos e intoxicaciones.
9. Al momento de valorar eventos clínicos e intoxicaciones en los usuarios de chemsex, además de las potenciales interacciones, deben tenerse en cuenta otros factores como: el policonsumo, las vías de administración que aumentan la biodisponibilidad (como la rectal y endovenosa), las dosis terapéuticas tóxicas y el tiempo de exposición al consumo de sustancias.
10. El TAR recomendado debería basarse en pautas no potenciadas. Siendo esta una estrategia más, pero no la única, en el manejo global y multidisciplinar de las personas que viven con VIH y practican chemsex.
11. La prevalencia de prácticas de chemsex entre nuestros usuarios de PrEP es mayor que la descrita en otras cohortes, al igual que la tasa de policonsumo y *slamming*.
12. Los usuarios de PrEP que practican chemsex presentan prácticas sexuales de mayor riesgo respecto a los que utilizan drogas en general.
13. Uno de cada cuatro usuarios de PrEP que practican chemsex, admite la necesidad de ayuda en relación a la gestión del consumo de drogas, a cuestiones relacionadas con la sexualidad y ETS.
14. Es prioritario instaurar, dentro del manejo de la PrEP, un enfoque interdisciplinar e integral que incluya información sobre sustancias y medidas de gestión de riesgos en el contexto de las prácticas sexuales de mayor riesgo por parte de los profesionales de salud implicados, para más allá de la adicción y los riesgos, mejorar la salud sexual y la vivencia de la sexualidad de estas personas.

X. REFERENCIAS

1. Giorgetti R, Tagliabracci A, Schifano F, Zaami S, Marinelli E, Busardò FP. When "Chems" Meet Sex: A Rising Phenomenon Called "ChemSex". *Curr Neuropsychopharmacol*. 2017;15(5):762-770.
2. Bourne, A., Reid, D., Hickson, F., Torres Rueda, S., & Weatherburn, P. (2014). *The Chemsex study: Drug use in sexual settings among gay & bisexual men in Lambeth, Southwark & Lewisham*. [Internet] London. Sigma Research, London School of Hygiene & Tropical Medicine. [cited 2022 Apr 11]. Available from: <https://www.lambeth.gov.uk/sites/default/files/ssh-chemsex-study-final-main-report.pdf>
3. Maxwell S, Shahmanesh M, Gafos M. Chemsex behaviours among men who have sex with men: A systematic review of the literature. *Int J Drug Policy*. 2019; 63:74–89.
4. Mercer CH, Prah P, Field N, Tanton C, Macdowall W, Clifton S, et al. The health and well-being of men who have sex with men (MSM) in Britain: Evidence from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). *BMC Public Health*. 2016; 16(1):525.
5. Daskalopoulou M, Rodger A, Phillips AN, Sherr L, Speakman A, Collins S, et al. Recreational drug use, polydrug use, and sexual behaviour in HIV-diagnosed men who have sex with men in the UK: results from the cross-sectional ASTRA study. *Lancet HIV*. 2014; 1(1):e22–31.
6. Kramer SC, Schmidt AJ, Berg RC, Furegato M, Hospers H, et al. Factors associated with unprotected anal sex with multiple non-steady partners in the past 12 months: results from the European Men-Who-Have-Sex-With-Men Internet Survey (EMIS 2010). *BMC Public Health*. 2015; 16(1):47.
7. Sewell J, Cambiano V, Miltz A, Speakman A, Lampe FC, Phillips A, et al. Changes in recreational drug use, drug use associated with chemsex, and HIV-related behaviours, among HIV-negative men who have sex with men in London and Brighton, 2013–2016. *Sex Transm Infect*. 2018; 94(7):494–501.
8. Ministerio de Sanidad. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. *Abordaje del fenómeno del chemsex*. [Internet]. 2020. Available from:

https://www.sanidad.gob.es/ca/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/chemSex/docs/CHEMSEX._ABORDAJE.pdf

9. Hunter LJ, Dargan PI, Benzie A, White JA, Wood DM. Recreational drug use in men who have sex with men (MSM) attending UK sexual health services is significantly higher than in non-MSM. *Postgrad Med J*. 2014; 90(1061):133–8.
10. Heiligenberg M, Wermeling PR, van Rooijen MS, Urbanus AT, Speksnijder AGCL, Heijman T, et al. Recreational drug use during sex and sexually transmitted infections among clients of a city sexually transmitted infections clinic in Amsterdam, the Netherlands. *Sex Transm Dis*. 2012; 39(7):518–27.
11. Kirby T, Thornber-Dunwell M. High-risk drug practices tighten grip on London gay scene. *Lancet Lond Engl*. 2013; 381(9861):101–2.
12. Stuart D. Sexualised drug use by MSM: background, current status and response. *HIV Nursing*. 2013; 5.
13. Colfax G, Guzman R. Club drugs and HIV infection: a review. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2006; 42(10):1463–9.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. *EMIS 2010, the European men-who-have-sex-with-men internet survey: findings from 38 countries*. [Internet]. LU: Publications Office; 2013 [cited 2022 Apr 11]. Available from: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/79639>
15. Drückler S, van Rooijen MS, de Vries HJC. Chemsex Among Men Who Have Sex With Men: a Sexualized Drug Use Survey Among Clients of the Sexually Transmitted Infection Outpatient Clinic and Users of a Gay Dating App in Amsterdam, the Netherlands. *Sex Transm Dis*. 2018; 45(5):325–31.
16. Glynn RW, Byrne N, O’Dea S, Shanley A, Codd M, Keenan E, et al. Chemsex, risk behaviours and sexually transmitted infections among men who have sex with men in Dublin, Ireland. *Int J Drug Policy*. 2018; 52:9–15.
17. Hegazi A, Lee M, Whittaker W, Green S, Simms R, Cutts R, et al. Chemsex and the city: sexualised substance use in gay bisexual and other men who have sex with men attending sexual health clinics. *Int J STD AIDS*. 2017; 28(4):362–6.

18. Pakianathan M, Whittaker W, Lee M, Avery J, Green S, Nathan B, et al. Chemsex and new HIV diagnosis in gay, bisexual and other men who have sex with men attending sexual health clinics. *HIV Med.* 2018; 19(7):485–90.
19. European Centre for Disease Prevention and Control., Sigma Research (London School of Hygiene and Tropical Medicine), Robert Koch Institute. *EMIS-2017: the European men who have sex with men Internet survey : key findings from 50 countries.* [Internet]. LU: Publications Office; 2019 [cited 2022 Apr 11]. Available from: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/690387>
20. Folch C, Fernández-Dávila P, Ferrer L, Soriano R, Díez M, Casabona J. Alto consumo de drogas recreativas y conductas sexuales de riesgo en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres. *Med Clínica.* 2015; 145(3):102–7.
21. SIDA STUDI. *Aproximación al chemsex en España 2016.* [Internet]. [cited 2022 Oct 5]. Available from: <https://www.sidastudi.org/es/registro/a53b7fb35fd89d930160e4e83c2102be>
22. SIDA STUDI. *Consumo de drogas y su relación con el sexo: escuchando las voces de un grupo de hombres gais y bisexuales de la ciudad de Barcelona que practican chemsex.* [Internet]. SIDA STUDI. [cited 2021 Mar 15]. Available from: <http://www.sidastudi.org/es/registro/a53b7fb35a776666015d2b3655f00eb1>
23. SIDA STUDI. *Consumo recreativo de drogas y su uso sexualizado (Chemsex) en hombres gay, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres (GBHSH) de España (Estudio HOMOSALUD, 2021)* [PDF file]. España. 2021. Available from: <https://www.sidastudi.org/es/registro/a53b7fb378a8e08001796a19f28f0347>
24. González-Baeza A, Dolengevich-Segal H, Pérez-Valero I, Cabello A, Téllez MJ, Sanz J, et al. Sexualized Drug Use (Chemsex) Is Associated with High-Risk Sexual Behaviors and Sexually Transmitted Infections in HIV-Positive Men Who Have Sex with Men: Data from the U-SEX GESIDA 9416 Study. *AIDS Patient Care STDs.* 2018; 32(3):112–8.
25. Edmundson C, Heinsbroek E, Glass R, Hope V, Mohammed H, White M, et al. Sexualised drug use in the United Kingdom (UK): A review of the literature. *Int J Drug Policy.* 2018; 55:131–48.
26. Bourne A, Weatherburn P. Substance use among men who have sex with men: patterns, motivations, impacts and intervention development need. *Sex Transm Infect.* 2017; 93(5):342–6.

27. Schmidt AJ, Bourne A, Weatherburn P, Reid D, Marcus U, Hickson F. Illicit drug use among gay and bisexual men in 44 cities: Findings from the European MSM Internet Survey (EMIS). *Int J Drug Policy*. 2016; 38:4–12.
28. Latini A, Dona' MG, Alei L, Colafigli M, Frasca M, Orsini D, et al. Recreational drugs and STI diagnoses among patients attending an STI/HIV reference clinic in Rome, Italy. *Sex Transm Infect*. 2019; 95(8):588–93.
29. Courtney KE, Ray LA. Methamphetamine: An Update on Epidemiology, Pharmacology, Clinical Phenomenology, and Treatment Literature. *Drug Alcohol Depend*. 2014; 1;0:11–21.
30. Cho AK, Melega WP. Patterns of methamphetamine abuse and their consequences. *J Addict Dis*. 2002; 21(1):21–34.
31. Bracchi M, Stuart D, Castles R, Khoo S, Back D, Boffito M. Increasing use of 'party drugs' in people living with HIV on antiretrovirals: a concern for patient safety. *AIDS*. 2015; 29(13):1585-92.
32. Barr AM, Panenka WJ, MacEwan GW, Thornton AE, Lang DJ, Honer WG, et al. The need for speed: an update on methamphetamine addiction. *J Psychiatry Neurosci JPN*. 2006; 31(5):301–13.
33. Corkery JM, Loi B, Claridge H, Goodair C, Corazza O, Elliott S, et al. Gamma hydroxybutyrate (GHB), gamma butyrolactone (GBL) and 1,4-butanediol (1,4-BD; BDO): A literature review with a focus on UK fatalities related to non-medical use. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015; 53:52–78.
34. Brenneisen R, Elsohly MA, Murphy TP, Passarelli J, Russmann S, Salamone SJ, et al. Pharmacokinetics and excretion of gamma-hydroxybutyrate (GHB) in healthy subjects. *J Anal Toxicol*. 2004; 28(8):625–30.
35. Schifano F, Albanese A, Fergus S, Stair JL, Deluca P, Corazza O, et al. Mephedrone (4-methylmethcathinone; 'meow meow'): chemical, pharmacological and clinical issues. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011; 214(3):593–602.
36. Smith KM, Larive LL, Romanelli F. Club drugs: methylenedioxymethamphetamine, flunitrazepam, ketamine hydrochloride, and γ -hydroxybutyrate. *Am J Health Syst Pharm*. 2002; 59(11):1067-76.

37. Seto WK, Mak SK, Chiu K, Vardhanabhuti V, Wong HF, Leong HT, et al. Magnetic resonance cholangiogram patterns and clinical profiles of ketamine-related cholangiopathy in drug users. *J Hepatol*. 2018; 69(1):121–8.
38. Ciccarone D. Stimulant Abuse: Pharmacology, Cocaine, Methamphetamine, Treatment, Attempts at Pharmacotherapy. *Prim Care Clin Off Pract*. 2011; 38(1):41–58.
39. Goldstein I, Steers WD. Oral Sildenafil in the Treatment of Erectile Dysfunction. *N Engl J Med*. 1998; 8.
40. Barrangou-Pouey-Darlas M, Gerardin M, Deheul S, Istvan M, Guerlais M, FAN, et al. Poppers Use and High Methaemoglobinaemia: ‘Dangerous Liaisons’. *Pharmaceuticals*. 2021;14(10):1061.
41. Davies N, English W, Grundlingh J. MDMA toxicity: management of acute and life-threatening presentations. *Br J Nurs*. 2018; 27(11):616–22.
42. Ministerio de Sanidad, Plan Nacional de Drogas. *Drogas emergentes*. [Internet]. Madrid; 2011. Available from: <https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/catalogoPNSD/publicaciones/CinformesComisionClinica.htm>
43. Energy Control. *Nuevas sustancias psicoactivas (NPS) archivos*. [Internet]. [cited 2022 Jul 6]. Available from: <https://energycontrol.org/tiposustancia/nuevas-drogas/>
44. Whitlock GG, Protopapas K, Bernardino JI, Imaz A, Curran A, Stingone C, et al. Chems4EU: chemsex use and its impacts across four European countries in HIV-positive men who have sex with men attending HIV services. *HIV Med*. 2021; 22(10):944–57.
45. Energy Control. *Hex-En* [Internet]. [cited 2022 Jul 6]. Available from: <https://energycontrol.org/sustancias/hex-en/>
46. Molins Pascual S, Serrano R, Ibarguchi L, Dolengevich Segal H. Abordaje multidisciplinar del síndrome de abstinencia grave a ácido gamma-hidroxibutírico y 3-metilmecatinona. *Med Clínica Práctica*. 2019; 2(1):1–3.
47. Energy Control. *Tusibí* [Internet]. [cited 2022 Jul 6]. Available from: <https://energycontrol.org/sustancias/tusibi/>

48. Sewell J, Miltz A, Lampe FC, Cambiano V, Speakman A, Phillips AN, et al. Poly drug use, chemsex drug use, and associations with sexual risk behaviour in HIV-negative men who have sex with men attending sexual health clinics. *Int J Drug Policy*. 2017; 43:33–43.
49. Pufall E, Kall M, Shahmanesh M, Nardone A, Gilson R, Delpech V, et al. Sexualized drug use ('chemsex') and high-risk sexual behaviours in HIV-positive men who have sex with men. *HIV Med*. 2018; 19(4):261–70.
50. Hinkin CH, Barclay TR, Castellon SA, Levine AJ, Durvasula RS, Marion SD, et al. Drug Use and Medication Adherence among HIV-1 Infected Individuals. *AIDS Behav*. 2007; 11(2):185–94.
51. Manzardo C, Tuset M, Miró JM, Gatell JM. Interacciones graves o potencialmente letales entre antirretrovirales y otros medicamentos. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2015; 33(7):e15–30.
52. Bourne A, Reid D, Hickson F, Torres-Rueda S, Steinberg P, Weatherburn P. "Chemsex" and harm reduction need among gay men in South London. *Int J Drug Policy*. 2015; 26(12):1171–6.
53. Glass R, Hope VD, Tanner C, Desai M. 'Slamming' among men who have sex with men accessing general drug services, in response to Schmidt, AJ et al., 2016, Illicit drug use among gay and bisexual men in 44 cities: Findings from the European MSM Internet Survey (EMIS). *Int J Drug Policy*. 2017; 49:24–5.
54. Bui H, Zablotska-Manos I, Hammoud M, Jin F, Lea T, Bourne A, et al. Prevalence and correlates of recent injecting drug use among gay and bisexual men in Australia: Results from the FLUX study. *Int J Drug Policy*. 2018; 55:222–30.
55. Frankis J, Flowers P, McDaid L, Bourne A. Low levels of chemsex amongst men who have sex with men, but high levels of risk amongst men who engage in chemsex: analysis of a cross-sectional online survey across four countries. *Sex Health*. 2018; 15(2):144–50.
56. Hopwood M, Lea T, Aggleton P. Drug, sex and sociality: Factors associated with the recent sharing of injecting equipment among gay and bisexual men in Australia. *Int J Drug Policy*. 2015; 26(2):210–3.
57. Degenhardt L, Charlson F, Stanaway J, Larney S, Alexander LT, Hickman M, et al. Estimating the burden of disease attributable to injecting drug use as a risk factor for HIV,

hepatitis C, and hepatitis B: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16(12):1385–98.

58. Bowden-Jones O, Whitelock C, Abdulrahim D, Hemmings S, Margetts A, Crawford M. Prevalence of HIV risk-related drug use and sexual activity among men who have sex with men attending a specialist UK club drug clinic. *Drugs Alcohol Today*. 2017; 17(1):50–9.

59. Gordon RJ. Bacterial Infections in Drug Users. *N Engl J Med*. 2005;10.

60. Ottaway Z, Finnerty F, Buckingham T, Richardson D. Increasing rates of reported chemsex/sexualised recreational drug use in men who have sex with men attending for postexposure prophylaxis for sexual exposure. *Sex Transm Infect*. 2017; 93(1):31–31.

61. Dolengevich-Segal H, Gonzalez-Baeza A, Valencia J, Valencia-Ortega E, Cabello A, Tellez-Molina MJ, et al. Drug-related and psychopathological symptoms in HIV-positive men who have sex with men who inject drugs during sex (slamsex): Data from the U-SEX GESIDA 9416 Study. *PLOS ONE*. 2019; 14(12):e0220272.

62. Tomkins A, George R, Kliner M. Sexualised drug taking among men who have sex with men: a systematic review. *Perspect Public Health*. 2019; 139(1):23–33.

63. McCarty-Caplan D, Jantz I, Swartz J. MSM and Drug Use: A Latent Class Analysis of Drug Use and Related Sexual Risk Behaviors. *AIDS Behav*. 2014; 18(7):1339–51.

64. Bourne A, Reid D, Hickson F, Torres-Rueda S, Weatherburn P. Illicit drug use in sexual settings ('chemsex') and HIV/STI transmission risk behaviour among gay men in South London: findings from a qualitative study. *Sex Transm Infect*. 2015; 91(8):564–8.

65. 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.

66. Brown RE, Turner C, Hern J, Santos GM. Partner-level substance use associated with increased sexual risk behaviors among men who have sex with men in San Francisco, CA. *Drug Alcohol Depend*. 2017; 176:176–80.

67. Ireland G, Higgins S, Goorney B, Ward C, Ahmad S, Stewart C, et al. Evaluation of hepatitis C testing in men who have sex with men, and associated risk behaviours, in Manchester, UK. *Sex Transm Infect*. 2017; 93(6):404–9.

68. Antoniou T, Tseng AL. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother*. 2002; 36(10):1598-613. doi: 10.1345/aph.1A447. PMID: 12243611.
69. Mayer KH, Colfax G, Guzman R. Club Drugs and HIV Infection: A Review. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(10):1463–9.
70. Berenguer J, Gil-Martin Á, Jarrin I, Montes ML, Domínguez L, Aldámiz-Echevarría T, et al. Reinfection by hepatitis C virus following effective all-oral direct-acting antiviral drug therapy in HIV/hepatitis C virus coinfecting individuals. *AIDS*. 2019; 33(4):685–9.
71. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diallo A, Hezode C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *The Lancet*. 2019; 393(10179):1453–64.
72. Lockart I, Matthews GV, Danta M. Sexually transmitted hepatitis C infection: the evolving epidemic in HIV-positive and HIV-negative MSM. *Curr Opin Infect Dis*. 2019; 32(1):31–7.
73. van Santen DK, van der Helm JJ, Del Amo J, Meyer L, D’Arminio Monforte A, Price M, et al. Lack of decline in hepatitis C virus incidence among HIV-positive men who have sex with men during 1990–2014. *J Hepatol*. 2017; 67(2):255–62.
74. Vanhommerig JW, Lambers FAE, Schinkel J, Geskus RB, Arends JE, van de Laar TJW, et al. Risk Factors for Sexual Transmission of Hepatitis C Virus Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Men Who Have Sex With Men: A Case-Control Study. *Open Forum Infect Dis*. 2015; 2(3):ofv115.
75. Hopwood M, Lea T, Aggleton P. Drug, sex and sociality: Factors associated with the recent sharing of injecting equipment among gay and bisexual men in Australia. *Int J Drug Policy*. 2015; 26(2):210–3.
76. Deimel D, Stöver H, Hößelbarth S, Dichtl A, Graf N, Gebhardt V. Drug use and health behaviour among German men who have sex with men: Results of a qualitative, multi-centre study. *Harm Reduct J*. 2016; 13(1):36.
77. Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H, Hamada Y, Gatanaga H, Oka S. Incidence and Risk Factors for Incident Hepatitis C Infection Among Men Who Have Sex With Men With HIV-1

Infection in a Large Urban HIV Clinic in Tokyo. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 65(2):213–7.

78. Unemo M, Bradshaw CS, Hocking JS, de Vries HJC, Francis SC, Mabey D, et al. Sexually transmitted infections: challenges ahead. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17(8):e235–79.

79. Richardson D, Nambiar KZ, Nadarzynski T. Understanding the diverse sexual repertoires of men who have sex with men, trans and gender-diverse groups is important for sexually transmitted infection prevention. *BMJ Sex Reprod Health*. 2021; 47(3):e3.

80. Galvin SR, Cohen MS. The role of sexually transmitted diseases in HIV transmission. *Nat Rev Microbiol*. 2004; 2(1):33–42.

81. Rajasingham R, Mimiaga MJ, White JM, Pinkston MM, Baden RP, Mitty JA. A Systematic Review of Behavioral and Treatment Outcome Studies Among HIV-Infected Men Who Have Sex with Men Who Abuse Crystal Methamphetamine. *AIDS Patient Care STDs*. 2012; 26(1):36–52.

82. Newman LM, Dowell D, Bernstein K, Donnelly J, Martins S, Stenger M, et al. A Tale of Two Gonorrhea Epidemics: Results from the STD Surveillance Network. *Public Health Rep*. 2012; 127(3):282–92.

83. Jiménez E, Pedrazuela MG, Pérez MM, de Mosteyrín SF, Arrieta JJ, Guerrero MLF. Prevalence of pharyngeal infection by *Neisseria gonorrhoeae* among human immunodeficiency virus-positive men who have sex with men in downtown Madrid, 2011. *Int J STD AIDS*. 2013; 24(11):875–8.

84. Chew Ng RA, Samuel MC, Lo T, Bernstein KT, Aynalem G, Klausner JD, et al. Sex, Drugs (Methamphetamines), and the Internet: Increasing Syphilis Among Men Who Have Sex With Men in California, 2004–2008. *Am J Public Health*. 2013; 103(8):1450–6.

85. Jain J, Santos GM, Scheer S, Gibson S, Crouch PC, Kohn R, et al. Rates and Correlates of Syphilis Reinfection in Men Who Have Sex with Men. *LGBT Health*. 2017; 4(3):232–6.

86. WHO. *Monkeypox* [Internet]. [cited 2022 Aug 4]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>

87. Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, Rockstroh J, Antinori A, Harrison LB, et al. Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries — April–June 2022. *N Engl J Med*. 2022; NEJMoa2207323.

88. Iñigo Martínez J, Gil Montalbán E, Jiménez Bueno S, Martín Martínez F, Nieto Juliá A, Sánchez Díaz J, et al. Monkeypox outbreak predominantly affecting men who have sex with men, Madrid, Spain, 26 April to 16 June 2022. *Euro Surveill.* 2022; 27(27):2200471.
89. Dritz SK, Back AF. Letter: Shigella enteritis venereally transmitted. *N Engl J Med.* 1974; 291(22):1194.
90. Drusin LM, Genvert G, Topf-Olstein B, Levy-Zombek E. Shigellosis. Another sexually transmitted disease? *Sex Transm Infect.* 1976; 52(5):348–50.
91. O’Sullivan B, Delpech V, Pontivivo G, Karagiannis T, Marriott D, Harkness J, et al. Shigellosis Linked to Sex Venues, Australia. *Emerg Infect Dis.* 2002; 8(8):862–4.
92. Bader M, Pedersen AHB, Williams R, Spearman J, Anderson H. Venereal Transmission of Shigellosis in Seattle-King County. *Sex Transm Dis.* 1977; 4(3):89–91.
93. Marcus U, Zucs P, Bremer V, Hamouda O, Prager R, Tschaepe H, et al. Shigellosis — a re-emerging sexually transmitted infection: outbreak in men having sex with men in Berlin. *Int J STD AIDS.* 2004; 15(8):533–7.
94. Gilbert VL, Simms I, Jenkins C, Furegato M, Gobin M, Oliver I, et al. Sex, drugs and smart phone applications: findings from semistructured interviews with men who have sex with men diagnosed with *Shigella flexneri* 3a in England and Wales. *Sex Transm Infect.* 2015; 91(8):598–602.
95. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. *Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021.* 2021; 70(4):192.
96. Polo R, Palacios R, Barberá MJ, Blanco JL. *Documento de Consenso Sobre Diagnóstico y Tratamiento de las Infecciones de Transmisión Sexual en Adultos, Niños y Adolescentes*, [Internet]. 2017. [cited 2022 Oct 5]. Available from: <https://www.sidastudi.org/es/registro/a53b7fb35fd89d930160e4e83c2102be>
97. Laguno M, Ugarte A, Martinez-Rebollar M, Sobrino Y, Font G, de Lazzari E, et al. Experiencia de un programa de profilaxis preexposición en una unidad de virus de la inmunodeficiencia humana hospitalaria. Descripción del perfil basal del usuario e identificación de oportunidades de mejora. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* 2021; S0213005X21001786.

98. Hibbert MP, Brett CE, Porcellato LA, Hope VD. Psychosocial and sexual characteristics associated with sexualised drug use and chemsex among men who have sex with men (MSM) in the UK. *Sex Transm Infect.* 2019; 95(5):342–50.
99. Falasinnu T, Gilbert M, Hottes TS, Gustafson P, Ogilvie G, Shoveller J. Predictors identifying those at increased risk for STDs: a theory-guided review of empirical literature and clinical guidelines. *Int J STD AIDS.* 2015; 26(12):839–51.
100. Negró LV, Toda CF, Reyes-Urueña J, David ED, Verdugo RM, Machaín GF, et al. *Documento de consenso - Profilaxis Preexposición al VIH en España.* 2018:40.
101. García-Lerma JG, Otten RA, Qari SH, Jackson E, Cong M er, Masciotra S, et al. Prevention of Rectal SHIV Transmission in Macaques by Daily or Intermittent Prophylaxis with Emtricitabine and Tenofovir. Carr A, editor. *PLoS Med.* 2008; 5(2):e28.
102. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. *N Engl J Med.* 2010; 363(27):2587–99.
103. Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 2015; 373(23):2237–46.
104. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *The Lancet.* 2016; 387(10013):53–60.
105. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, et al. Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women. *N Engl J Med.* 2012; 367(5):399–410.
106. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM, et al. Antiretroviral Preexposure Prophylaxis for Heterosexual HIV Transmission in Botswana. *N Engl J Med.* 2012; 367(5):423–34.
107. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, et al. Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. *N Engl J Med.* 2012; 367(5):411–22.
108. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the

Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2013; 381(9883):2083–90.

109. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, Grobler AC, Baxter C, Mansoor LE, et al. Effectiveness and Safety of Tenofovir Gel, an Antiretroviral Microbicide, for the Prevention of HIV Infection in Women. *Science*. 2010; 329(5996):1168–74.

110. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodini N, Nair G, et al. Tenofovir-Based Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. *N Engl J Med*. 2015; 372(6):509–18.

111. Mayer KH, Molina JM, Thompson MA, Anderson PL, Mounzer KC, De Wet JJ, et al. Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2020; 396(10246):239–54.

112. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). *A Phase 2b/3 Double Blind Safety and Efficacy Study of Injectable Cabotegravir Compared to Daily Oral Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine (TDF/FTC), For Pre-Exposure Prophylaxis in HIV-Uninfected Cisgender Men and Transgender Women Who Have Sex With Men* [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 Jul [cited 2022 Apr 28]. Report No.: NCT02720094. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02720094>

113. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). *A Phase 3 Double Blind Safety and Efficacy Study of Long-Acting Injectable Cabotegravir Compared to Daily Oral TDF/FTC for Pre-Exposure Prophylaxis in HIV-Uninfected Women* [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 Nov [cited 2022 Apr 28]. Report No.: NCT03164564. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03164564>

114. FDA Approves Drug for HIV Prevention | Media Statement | Newsroom | NCHHSTP | CDC [Internet]. 2019 [cited 2022 May 1]. Available from: <https://www.cdc.gov/nchhstp/newsroom/2012/fda-approvesdrugstatement.html>

115. UNAIDS. *90-90-90: An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic*. [Internet]. 2022 [cited 2022 May 1]. Available from: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90>

116. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Boletín mensual del mes de junio de 2016* [Internet]. 2019 [cited 2022 May 1]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletinesaemps/boletinMensual/2016/junio/boletin-junio/>
117. Ministerio de Sanidad. *Manual para la implementación del programa de Profilaxis. Pre-exposición al VIH en España. Plan Nacional sobre el Sida*. [Internet]. 2020. [cited 2022 May 1]. Available from: https://www.sanidad.gob.es/fr/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/MANUAL_PREP.pdf
118. Marrazzo JM, del Rio C, Holtgrave DR, Cohen MS, Kalichman SC, Mayer KH, et al. HIV Prevention in Clinical Care Settings: 2014 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA*. 2014; 312(4):390.
119. Rodríguez M, Buti M, Esteban R, Lens S, Prieto M, Suárez E, et al. Consensus document of the Spanish Association for Study of the Liver on the treatment of hepatitis B virus infection (2020). *Gastroenterol Hepatol*. 2020; 43(9):559–87.
120. Chan HLY, Chan CK, Hui AJ, Chan S, Poordad F, Chang TT, et al. Effects of tenofovir disoproxil fumarate in hepatitis B e antigen-positive patients with normal levels of alanine aminotransferase and high levels of hepatitis B virus DNA. *Gastroenterology*. 2014; 146(5):1240–8.
121. Roux P, Fressard L, Suzan-Monti M, Chas J, Sagaon-Teyssier L, Capitant C, et al. Is on-Demand HIV Pre-exposure Prophylaxis a Suitable Tool for Men Who Have Sex With Men Who Practice Chemsex? Results From a Substudy of the ANRS-IPERGAY Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018; 79(2):e69–75.
122. Flores Anato JL, Panagiotoglou D, Greenwald ZR, Trottier C, Vaziri M, Thomas R, et al. Chemsex practices and pre-exposure prophylaxis (PrEP) trajectories among individuals consulting for PrEP at a large sexual health clinic in Montréal, Canada (2013-2020). *Drug Alcohol Depend*. 2021; 226:108875.
123. Hoornenborg E, Achterbergh RC, van der Loeff MFS, Davidovich U, van der Helm JJ, Hogewoning A, et al. Men who have sex with men more often chose daily than event-driven use of pre-exposure prophylaxis: baseline analysis of a demonstration study in Amsterdam. *J Int AIDS Soc*. 2018; 21(3):e25105.

124. Falla AM, Hofstraat SHI, Duffell E, Hahné SJM, Tavošchi L, Veldhuijzen IK. Hepatitis B/C in the countries of the EU/EEA: a systematic review of the prevalence among at-risk groups. *BMC Infect Dis*. 2018; 18:79.
125. Sullivan PS, Hamouda O, Delpech V, Geduld JE, Prejean J, Semaille C, et al. Reemergence of the HIV epidemic among men who have sex with men in North America, Western Europe, and Australia, 1996-2005. *Ann Epidemiol*. 2009; 19(6):423–31.
126. Raben D, Sullivan AK, Mocroft A, Kutsyna G, Hadžiosmanović V, Vassilenko A, et al. Improving the evidence for indicator condition guided HIV testing in Europe: Results from the HIDES II Study – 2012 – 2015. Sagar M, editor. *PLOS ONE*. 2019; 14(8):e0220108.
127. Ahee A van, Combs K, Delpech V, Desai S, Finne Jakobsen S, Hoekstra M, et al. *Public health guidance on HIV, hepatitis B and C testing in the EU/EEA: an integrated approach*. Stockholm: ECDC; [Internet] 2018. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/public-health-guidance-hiv-hepatitis-b-and-c-testing-eueea>
128. INTEGRATE | *Joint Action on integrating prevention, testing and linkage to care strategies across HIV, viral hepatitis, TB and STIs in Europe* [Internet]. [cited 2022 Aug 25]. Available from: <https://integrateja.eu/>
129. Shet A, Mathema B, Mediavilla JR, Kishii K, Mehandru S, Jeane-Pierre P, et al. Colonization and Subsequent Skin and Soft Tissue Infection Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in a Cohort of Otherwise Healthy Adults Infected with HIV Type 1. *J Infect Dis*. 2009; 200(1):88–93.
130. Popovich KJ, Weinstein RA, Aroutcheva A, Rice T, Hota B. Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and HIV: Intersecting Epidemics. *Clin Infect Dis*. 2010; 50(7):979–87.
131. Cole J, Popovich K. Impact of Community-Associated Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* on HIV-Infected Patients. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2013; 10(3):244–53.
132. Hidron A, Moanna, M.D. A, Russell Kempker, M.D., David Rimland, M.D. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in HIV-infected patients. *Infect Drug Resist*. 2010; 73.

133. Crum-Cianflone NF, Burgi AA, Hale BR. Increasing rates of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among HIV-infected persons. *Int J STD AIDS*. 2007; 18(8):521–6.
134. Mathews WC, Caperna JC, Barber RE, Torriani FJ, Miller LG, May S, et al. Incidence of and Risk Factors for Clinically Significant Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection in a Cohort of HIV-Infected Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 40(2):155–60.
135. De La Mora L, Laguno M, De Lazzari E, Ugarte A, Leal L, Torres B, et al. Vulnerability Conditions in a Cohort of Men Who Have Sex with Men Who Engage in Chemsex in Barcelona City: a Cross-Sectional Study. *Sex Res Soc Policy*. 2022
136. Imaz A, Cobos-Trigueros N, Falcó V, Dominguez MA, Manzardo C, Pujol M, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in HIV-infected patients in Spain. *J Infect*. 2013; 66(2):199–201.
137. Miller LG, Diep BA. Clinical practice: colonization, fomites, and virulence: rethinking the pathogenesis of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008; 46(5):752–60.
138. Lee NE, Taylor MM, Bancroft E, Ruane PJ, Morgan M, McCoy L, et al. Risk Factors for Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Skin Infections among HIV-Positive Men Who Have Sex with Men. *Clin Infect Dis*. 2005; 40(10):1529–34.
139. Ikeuchi K, Adachi E, Sasaki T, Suzuki M, Lim LA, Saito M, et al. An Outbreak of USA300 Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Among People With HIV in Japan. *J Infect Dis*. 2021; 223(4):610–20.
140. Szumowski JD, Wener KM, Gold HS, Wong M, Venkataraman L, Runde CA, et al. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization, Behavioral Risk Factors, and Skin and Soft-Tissue Infection at an Ambulatory Clinic Serving a Large Population of HIV-Infected Men Who Have Sex with Men. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(1):118–21.
141. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *The Lancet*. 2011; 378(9791):571–83.

142. Cohen AL, Shuler C, McAllister S, Fosheim GE, Brown MG, Abercrombie D, et al. Methamphetamine Use and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Skin Infections. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13(11):1707–13.
143. Mihiu MR, Roman-Sosa J, Varshney AK, Eugenin EA, Shah BP, Ham Lee H, et al. Methamphetamine Alters the Antimicrobial Efficacy of Phagocytic Cells during Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Skin Infection. 2015; 6(6).
144. Diep BA, Chambers HF, Graber CJ, Szumowski JD, Miller LG, Han LL, et al. Emergence of Multidrug-Resistant, Community-Associated, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Clone USA300 in Men Who Have Sex with Men. *Ann Intern Med*. 2008;148(4):249-57. doi: 10.7326/0003-4819-148-4-200802190-00204. Epub 2008 Jan 30. PMID: 18283202.
145. Boerekamps A, van den Berk GE, Lauw FN, Leyten EM, van Kasteren ME, van Eeden A, et al. Declining Hepatitis C Virus (HCV) Incidence in Dutch Human Immunodeficiency Virus-Positive Men Who Have Sex With Men After Unrestricted Access to HCV Therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2018; 66(9):1360–5.
146. Smit C, Boyd A, Rijnders BJA, Laar TJW van de, Leyten EM, Bierman WF, et al. HCV micro-elimination in individuals with HIV in the Netherlands 4 years after universal access to direct-acting antivirals: a retrospective cohort study. *Lancet HIV*. 2021; 8(2):e96–105.
147. Garvey LJ, Cooke GS, Smith C, Stingone C, Ghosh I, Dakshina S, et al. Decline in Hepatitis C Virus (HCV) Incidence in Men Who Have Sex With Men Living With Human Immunodeficiency Virus: Progress to HCV Microelimination in the United Kingdom? *Clin Infect Dis*. 2021; 72(2):233–8.
148. Martinello M, Yee J, Bartlett SR, Read P, Baker D, Post JJ, et al. Moving Towards Hepatitis C Microelimination Among People Living With Human Immunodeficiency Virus in Australia: The CEASE Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020; 71(6):1502–10.
149. Ingiliz P, Wehmeyer MH, Boesecke C, Schulze Zur Wiesch J, Schewe K, Lutz T, et al. Reinfection With the Hepatitis C Virus in Men Who Have Sex With Men After Successful Treatment With Direct-acting Antivirals in Germany: Current Incidence Rates, Compared With Rates During the Interferon Era. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(5):1248–54.
150. Young J, Rossi C, Gill J, Walmsley S, Cooper C, Cox J, et al. Risk Factors for Hepatitis C Virus Reinfection After Sustained Virologic Response in Patients Coinfected With HIV. *Clin Infect Dis*. 2017; 64(9):1154–62.

151. Newsum AM, Matser A, Schinkel J, van der Valk M, Brinkman K, van Eeden A, et al. Incidence of HCV Reinfection Among HIV-Positive MSM and Its Association With Sexual Risk Behavior: A Longitudinal Analysis. *Clin Infect Dis*. 2021; 73(3):460–7.