



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

FACULTAD DE MEDICINA

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA Y
MEDICINA PREVENTIVA**

**INTEGRACIÓN Y MEJORA DE INFORMACIÓN ESTRATÉGICA
SOBRE VIH PARA IDENTIFICAR LAS NECESIDADES PREVENTIVAS
EN POBLACIONES A RIESGO Y VULNERABLES EN CATALUÑA**

Tesis Doctoral

Juliana María Reyes Urueña

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

FACULTAD DE MEDICINA

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA Y
MEDICINA PREVENTIVA**

**Integración y mejora de información estratégica sobre VIH
para identificar las necesidades preventivas en poblaciones a
riesgo y vulnerables en Cataluña**

Tesis Doctoral

Juliana María Reyes Urueña



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

Programa de doctorado:

Salud Pública y Metodología de la Investigación Biomédica

Memoria presentada por Juliana Reyes Urueña para optar al grado de
Doctor en Medicina

Directores:

Dr. Joan A. Caylà

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'JA' with a stylized flourish.

Dr. Jordi Casabona

A large, stylized handwritten signature in black ink, consisting of a long horizontal line with a loop and a vertical stroke crossing it.

Barcelona, 2017

A Diego, Nicolás, Emma y Tomás

“Si tienes una actitud positiva y te esfuerzas constantemente para dar tu mejor esfuerzo, con el tiempo vas a superar tus problemas inmediatos y encontrarás que estás listo para retos mayores”

Pat Riley.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a las instituciones y personas que han hecho posible la realización de esta tesis doctoral, porque todos han contribuido a que este barco llegue a buen puerto.

En primer lugar, quiero agradecer al Dr. Joan Caylà mi director y mentor en este proyecto, porque desde el comienzo creyó en mí y en mis posibilidades, porque gracias a él y a su perseverancia he superado los altibajos que el proceso de doctorado supone, muchas veces estuve a punto de tirar la toalla pero él en ningún momento dejó que me rindiera. Joan Gracias.

En segundo lugar, mi sentido agradecimiento a Patricia García de Olalla por su apoyo al comienzo de este proceso de aprendizaje, porque con ella aprendí a conocer el mundo de la vigilancia epidemiológica de las ITS y del VIH. Además, un agradecimiento especial a la Dra. Antonia Domingo, porque ha sido un privilegio contar con su colaboración en la realización de uno de los proyectos que conforman esta tesis.

La última fase de mi tesis doctoral, ha coincidido con mi nuevo trabajo en el Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les ITS i Sida de Catalunya (CEEISCAT), y es acá donde agradeceré a todos, inicialmente al Dr. Jordi Casabona porque sin conocerme me brindó la oportunidad y la posibilidad de ser parte de su equipo, porque ha creído en mí, porque durante los últimos dos años ha librado batallas para que yo pudiera seguir trabajando en el centro, y porque es un gusto saber que tu jefe también cree en la salud pública a pesar de la adversidad que la rodea, por todo, Jordi muchas gracias. A todo el equipo del CEEISCAT gracias por acogerme y hacerme sentir a gusto desde el primer día, ha sido toda una experiencia trabajar con ustedes, espero que vengan muchos años de proyectos fructíferos y grandes recuerdos.

Mencionar el apoyo incondicional y diario de mis padres Guillermo y Martha, que a pesar de la distancia no han dejado de creer en mí, porque aunque no lo digo a menudo, ustedes son mi mejor y más grande ejemplo, espero en un futuro ser un poco

más como ustedes, trabajadora incansable, visionaria, luchadora y muy soñadora. A mi Titi, porque nadie es tan parecido a mí, porque sé que a pesar de la distancia el apoyo es incondicional y su bondad la llevo en mi corazón.

A mis amigos, porque es un privilegio tener una pequeña familia lejos de casa, y un agradecimiento especial a Gustavo López por ayudarme con el diseño de la portada y cederme los derechos de autor de una gran imagen.

Por último, pero no menos importante, dedico unas líneas especiales a mi adorada familia, a Diego porque sin su comprensión e infinita paciencia esta labor no hubiese sido nunca posible. Eres la persona que me permite crecer día a día. A mis estrellas, Emma, Nicolás y Tomás, porque todas mis razones confluyen en ustedes y porque por ustedes todo es posible.

PRESENTACIÓN

Esta tesis es presentada como un compendio de publicaciones según la normativa aprobada por la Comisión de Doctorado de la Universidad Autónoma de Barcelona. La introducción tiene por objetivos, revisar las generalidades del virus y su transmisión, enfocándose en los factores de riesgo que se asocian a los grupos a riesgo y poblaciones vulnerables; describir las particulares de las diferentes fuentes de información que nutren los sistemas formales de vigilancia epidemiológica del VIH y su evolución en Cataluña; detallar de una manera muy sucinta las diferentes estrategias preventivas que se han identificado como efectivas y que han sido dirigidas a las poblaciones a riesgo y describir la necesidad de los sistemas sanitarios de emplear datos precisos para justificar las inversiones y magnificar el impacto de los programas de prevención. El apartado de metodología y resultados incluye un resumen de cada uno de las publicaciones con sus principales métodos y resultados. Se presentan tres publicaciones y una manuscrito anexo en revisión que se han elaborado a partir de la integración de datos provenientes de diferentes fuentes de información que hacen parte del sistema de vigilancia epidemiológica del VIH en Cataluña. Los trabajos que se presentan han sido coordinados por la Agència de Salut Pública de Barcelona (ASPB), el grupo de epidemiología de las drogas de abuso del Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM) y el Centro de estudios epidemiológicos sobre las ITS y el Sida de Cataluña (CEEISCAT).

La primera publicación evalúa el impacto de la aprobación del Decreto 67/2010, que incorpora la infección por el VIH como una enfermedad de notificación obligatoria en Cataluña. La segunda publicación describe la prevalencia auto-reportada tanto del VIH, como del VHC y describe los factores de riesgo asociados a la infección por estos virus, en un grupo de usuarios de drogas reclutados en Cataluña durante el año 2012. La tercera compara las diferencias entre los migrantes y la población española a través de la progresión de la cascada de servicios del VIH en Cataluña, y finalmente el cuarto manuscritos es una anexo en revisión por una revista indexada que estima el total de personas viviendo con el VIH, así como la proporción de población no diagnosticada en

Cataluña, comparando por región de origen y entre los (hombres que tienen seso con hombres) HSH. Por último, se incluye un apartado de discusión, conclusiones y recomendaciones donde se recapitula de manera sistemática los aspectos más relevantes, que han sido discutidos y presentados en las diferentes publicaciones.

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS.....	VII
PRESENTACIÓN.....	X
CONTENIDO.....	XII
ABREVIATURAS.....	XIV
LISTADO DE FIGURAS Y TABLAS.....	XV
RESUMEN.....	XVII
RESUM.....	XXIII
ABSTRACT.....	XXIX
INTRODUCCIÓN.....	1
I. Generalidades.....	2
II. Trasmisión e historia natural de la infección.....	3
III. Tratamiento.....	8
IV. Los sistemas de vigilancia epidemiológica del VIH como fuente de información robusta para caracterizar la epidemia e identificar las necesidades preventivas de las poblaciones claves y vulnerables frente al VIH.....	9
V. Sistema integrado de vigilancia epidemiológica del SIDA / VIH / ITS en Cataluña.....	16
VI. Epidemiología por la infección por VIH en Cataluña.....	19
VII. Estrategias preventivas enfocadas a poblaciones claves.....	24
VIII. Necesidad de que las estrategias preventivas se enfoquen al lugar y poblaciones adecuadas para maximizar su impacto.....	28
JUSTIFICACIÓN.....	31
OBJETIVOS.....	35
MÉTODOS.....	41
RESULTADOS.....	45

ARTÍCULO I.....	48
ARTÍCULO II.....	60
ARTÍCULO III.....	73
ANEXO I.....	85
DISCUSIÓN	112
I. Discusión global.....	113
II. Limitaciones y fortalezas	117
CONCLUSIONES.....	121
RECOMENDACIONES	125
BIBLIOGRAFÍA	129

ABREVIATURAS

ART	Antirretroviral
ASPB	Agencia de Salud Pública de Barcelona
CAS	Centros de atención y seguimiento de las drogodependencias
CEEISCAT	Centre d' Estudies Epidemiològics sobre las ITS i Sida de Catalunya
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
ECDC	European Centre for Disease prevention and Control
EDO	Enfermedad de declaración obligatoria
HIVLABCAT	Red de laboratorios de microbiología
HSH	Hombres que tienen sexo con hombres
IC	Intervalo de confianza
ITS	Infecciones de transmisión sexual
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONUSIDA	Programa conjunto de las Naciones Unidas dedicado al VIH/sida
OR	Odds Ratios
PEP	Profilaxis post-exposición
PID	Personas que se inyectan drogas
PrEP	Profilaxis previa a la exposición
RR	Riesgo relativo
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SIVES	Sistema integrado de vigilancia epidemiológica del VIH/ITS
TAR	Tratamiento antiretroviral
TasP	<i>Tratamiento como prevención (Treatment as prevention - por sus siglas en ingles)</i>
TFV	Tenofovir
TMF	Transmisión materno fetal
TS	Trabajadoras del sexo
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana

LISTADO DE FIGURAS Y TABLAS

Tabla 1. Estimación del riesgo de transmisión del VIH por acto, por 10.000 exposiciones.	3
Figura 1. Historia natural de la infección por VIH sin tratamiento antirretroviral (ART) y los cambios después del inicio terapia ART.....	6
Figura 2. Eventos notificables captados mediante el sistema de vigilancia de notificación de casos del VIH.....	12
Figura 3. Indicadores de la cascada del continuo de atención	16
Figura 4. Monitorización del VIH/SIDA en Cataluña desde 1990 hasta el 2014. Fuentes de información por indicador, población clave y año de su introducción en el Sistema de Vigilancia del VIH.	16
Figura 5. Historia de la monitorización bio-conductual en Cataluña.....	18
Figura 6. Número de personas que viven con el VIH, Europa 2013.....	20
Figura 7. Evolución de los nuevos diagnósticos de VIH según origen. Registro del VIH y sida de Cataluña, 2001-2013.	21
Figura 8. Cascada de servicios de Cataluña 2011.....	23

RESUMEN

TÍTULO

Integración y mejora de información estratégica sobre VIH para identificar las necesidades preventivas en poblaciones a riesgo y vulnerables en Cataluña.

ANTECEDENTES

La infección por VIH continúa siendo un problema de salud pública prioritario en Cataluña a pesar de la implementación de diferentes estrategias e intervenciones preventivas para disminuir la transmisión de esta infección. Desde el inicio de la epidemia, se ha evidenciado la importancia de la monitorización epidemiológica para identificar el comportamiento de la infección en la población, y se ha demostrado que la integración de la información estratégica ayuda a comprender de una manera más precisa los cambios en la infección a lo largo del tiempo, los comportamientos de riesgo que la propagan y las necesidades preventivas de las poblaciones vulnerables. Dado que los recursos disponibles son limitados, los sistemas sanitarios deben emplear datos precisos de las poblaciones a riesgo para justificar las inversiones. Además, un sistema de información estratégico, sólido y flexible es la piedra angular para las actividades de sensibilización y de planificación estratégica, y para garantizar que se rindan cuentas en pos del uso más adecuado y equitativo de los recursos. Por todo lo anterior, el objetivo general de esta tesis es contribuir a mejorar las políticas en salud y las estrategias preventivas dirigidas a poblaciones a riesgo y vulnerables al VIH, mediante la mejora, el uso y la integración de diferentes fuentes de información estratégica incluidos en los sistemas formales de vigilancia epidemiológica en Cataluña.

METODOLOGÍA

Ámbito, diseño y fuentes de información: Estudios descriptivos y de estimación de base poblacional en personas pertenecientes a poblaciones a riesgo y vulnerables, en personas diagnosticadas con la infección por el VIH que han sido notificados al registro de vigilancia epidemiológica y en personas que pertenecen a la cohorte PISCIS

(1998-2013), cohorte multi-céntrica, longitudinal y prospectiva de pacientes con diagnóstico confirmado de VIH.

Poblaciones de estudio:

- Personas con nuevo diagnósticos de VIH que se notificaron en el registro epidemiológico de la ciudad de Barcelona entre el 2001 y el 2011.
- Personas reclutadas en tres entornos diferentes de atención de salud: 1) Centros de tratamiento ambulatorio de abuso de sustancias (CAS); 2) Centros de reducción de daños (CRD); y 3) Comunidades terapéuticas.
- Personas con nuevo diagnósticos de VIH que se notificaron en el registro epidemiológico de Cataluña entre el 2001 y el 2013.
- Personas que pertenecen a los siguientes grupos de riesgo: trabajadoras sexuales, personas que se inyectan drogas y hombres que tienen sexo con hombres.
- Pacientes que pertenecen a la cohorte PISCIS (1998-2013) con diagnóstico confirmado de VIH, mayores de 16 años, en seguimiento en uno de los 14 hospitales que participan de Cataluña y de las Islas Baleares, independientemente de la etapa de la enfermedad o el grado de inmunosupresión en el que se encuentren en el momento del reclutamiento.

Análisis estadístico:

En el estudio 1, se realizó un análisis descriptivo comparando el número de casos notificados y las características epidemiológicas de los casos declarados en dos periodos de tiempo diferentes; periodo de notificación voluntaria (2001-2009) y periodo de notificación obligatoria (2010-2011). Para evaluar las tendencias se realizó un análisis de series temporales, ajustando los cambios en el tiempo mediante un modelo de regresión de Poisson. Para evaluar el impacto y la magnitud del efecto de la entrada en vigor del decreto, se incluyó una variable ficticia al análisis de series temporales que indicó el inicio del período de notificación obligatoria. El análisis se realizó sobre el número total de casos notificados y se estratificó por características socio-demográficas, modo de transmisión y tipo de centro que notificaba los casos.

En el estudio 2, el análisis estadístico identificó los factores asociados al auto-reporte del VIH, el VHC y la co-infección. El análisis descriptivo incluyó características socio-demográficas, patrones de consumo de drogas y antecedentes penitenciarios. Las asociaciones se determinaron usando una regresión de Poisson con varianza robusta.

En el estudio 3, se realizó un análisis descriptivo y comparativo entre población inmigrantes y española, para evaluar conductas de riesgo, acceso a cribado del VIH, tendencias del VIH y las características clínicas y epidemiológicas una vez diagnosticados. La información está estructurada de acuerdo al marco conceptual que describe la cascada de servicios del VIH según las directrices de la OMS.

En el estudio 4, para estimar la incidencia del VIH, el tiempo transcurrido entre la infección y el diagnóstico, y la población no diagnosticada estratificada por el recuento de CD4, se utilizó la herramienta de modelado del VIH del ECDC, versión 1.2.2. Este modelo utiliza datos de los nuevos diagnósticos de VIH y SIDA del sistema catalán de vigilancia del VIH/SIDA de 2001 a 2013. Los datos utilizados para estimar la proporción de personas inscritas en ART y viralmente suprimidos en la cascada de atención del VIH procedían de la cohorte PISCIS.

RESULTADOS

Estudio 1: En total, se registraron 4510 casos de infección por el VIH durante el periodo de estudio. El promedio anual de notificaciones durante el período 2001-2009 fue 376,6, mientras que para el período 2010-2011 fue de 560, lo que representa un aumento del 33% en el número anual de notificaciones ($p < 0,001$). El análisis de series temporales mostró que el decreto aumento 2,8 veces (IC 95%: 2.4-3.3) la probabilidad de que un caso fuera reportado durante el periodo de notificación obligatoria. Las características epidemiológicas de los casos al ser analizadas por periodo no cambian, sin embargo se observaron algunos cambios. Primero, después de la entrada en vigor del decreto la proporción de personas menores de 30 años aumento de un 8,1% a 29,5% ($p < 0,001$). Segundo, se observó una disminución de la proporción de personas autóctonas notificadas con un nuevo diagnóstico de VIH, con un aumento de la

proporción de personas de origen extranjero, especialmente inmigrantes provenientes de América Latina y el Caribe. Tercero, la proporción de casos que referían como vía de transmisión la sexual aumentó del 64,2% al 80,4% ($p < 0,001$), específicamente hombres que tienen sexo con hombres.

Estudio 2: De un total de 512 participantes, el 39,65% declaró ser seropositivo para el VHC, 14,84% para el VIH, y 13,48% reporto estar co-infectado. De las 224 personas que se inyectan drogas (PID), 187 (83,48%), 68 (30,36%) y 66 (29,46%) informaron ser positivos para el VHC, el VIH y la co-infección, respectivamente. Una mayor proporción de casos infectados por el VIH se observó entre las mujeres, (18,33% frente a 13,78% de los hombres). La prevalencia de VHC, VIH y co-infección fue mayor entre los participantes con inicio temprano de consumo de drogas, personas con largos períodos de inyección o desempleados.

Estudio 3: Este estudio describe que los inmigrantes tenían un mayor número de barreras para acceder a los servicios de pruebas de VIH que las personas de origen español, lo cual se explicó principalmente por factores de riesgo compartidos. Además, entre 2001-2013, se notificaron 9.829 nuevos diagnósticos de VIH. Del total de casos durante todo el periodo, la proporción de inmigrantes fue del 38,5%, ascendiendo del 24% (2001) al 41% (2013), tasa cinco veces mayor que en los autóctonos. Para el 2013, 6000 pacientes VIH+ estaban en seguimiento, de los cuales 1.837 (30,6%) eran inmigrantes. En los pasos siguientes entre los inmigrantes, 89,2% estaba en tratamiento retroviral (TAR), 83,1% retenidos y 67% logro la supresión viral, mientras que entre los autóctonos ($n=3839$), 88% estaban retenidos en el sistema sanitario y 75,8% llegó a supresión viral.

Estudio 4: El número total estimado de personas viviendo en Cataluña con la infección VIH en el 2013 fue de 34.729 (IC del 95%= 32.740 - 36.827), con un 12,3% (IC 95%:11,8-18,1) de personas infectadas no diagnosticadas. Al comparar por región de origen, se observó que entre los españoles en el 2013, 27.648 (IC 95%:25,365-29,379) vivían con el VIH y sólo el 5,8% (IC 95%:5,8-6,6) estaban no diagnosticados. Por el contrario, para el mismo año entre los inmigrantes el número de personas viviendo con el VIH en Cataluña fue de 7.081 (IC 95%:6.492-7.616), pero con cuatro veces la

población no diagnosticada (23.4%, IC 95%:22.7-25.1). Al estratificar por región de origen entre los HSH, 8.458 (8.101, 9.079) HSH españoles vivían con el VIH en el 2013, con un 16.4% (14.2, 17.7) sin diagnosticar, mientras que entre los HSH inmigrantes el número total de hombres viviendo con el VIH era de 2.538 (2.334, 2.918) con una proporción sin diagnosticar de 32.3% (28.4, 34.4). Por último, la cascada de atención del VIH en HSH según región de origen, evidencia que los HSH inmigrantes experimentan mayores pérdidas en todos los pasos de la cascada debido a la gran diferencia en la proporción de no diagnosticados, en comparación con los HSH españoles.

CONCLUSIONES

La integración de las diferentes fuentes de información relacionadas con el VIH en Cataluña ha proporcionado durante las dos últimas décadas información vital que ha permitido describir las tendencias de la infección, definir poblaciones claves y vulnerables y comportamientos que generan riesgo de infección y transmisión en la comunidad. A partir de esta integración se ha identificado que la endemia local está centrada en poblaciones a riesgo y vulnerables, entre estas se encuentran los HSH, los usuarios de drogas incluyendo las PID y los inmigrantes. Este último grupo, es una población vulnerable a la infección por el VIH, y esta a riesgo de acceder tardíamente al diagnóstico, a la vinculación al sistema sanitario y al tratamiento ART. Finalmente, a partir de las estimaciones realizadas para calcular la población viviendo con el VIH y del total de población no diagnosticada se ha podido observar que la infección por VIH en Cataluña ha continuado expandiéndose durante la última década debido a los HSH, que son el grupo a riesgo que sostiene la transmisión del VIH, ya que una gran proporción que vive con el VIH, desconoce su estado serológico y se encuentra en la fase asintomática de la infección.

RESUM

TÍTOL

Integració i millora d'informació estratègica sobre VIH per identificar les necessitats preventives en poblacions a risc i vulnerables a Catalunya.

ANTECEDENTS

La infecció per VIH continua sent un problema de salut pública prioritari a Catalunya malgrat la implementació de diferents estratègies i intervencions preventives per disminuir la transmissió d'aquesta infecció. Des de l'inici de l'epidèmia, s'ha evidenciat la importància de la monitorització epidemiològica per identificar el comportament de la ja infecció endèmica en la població, i s'ha demostrat que la integració de la informació estratègica ajuda a comprendre d'una manera més precisa els canvis a la infecció al llarg del temps, els comportaments de risc que la propaguen i les necessitats preventives de les poblacions vulnerables. Atès que els recursos disponibles són limitats, els sistemes sanitaris han d'emprar dades precises de les poblacions a risc per justificar les inversions. A més, un sistema d'informació estratègic, sòlid i flexible és la pedra angular per a les activitats de sensibilització i de planificació estratègica, i per garantir que es rendeixin comptes darrere de l'ús més adequat i equitatiu dels recursos. Per tot l'anterior, l'objectiu general d'aquesta tesi és contribuir a millorar les polítiques en salut i les estratègies preventives dirigides a poblacions a risc i vulnerables al VIH, mitjançant la millora, l'ús i la integració de diferents fonts d'informació estratègica inclosos en els sistemes formals de vigilància epidemiològica a Catalunya.

METODOLOGIA

Àmbit, disseny i fonts d'informació: Estudis descriptius i d'estimació de base poblacional en persones pertanyents a poblacions a risc, en persones diagnosticades amb la infecció pel VIH que han estat notificats al registre de vigilància epidemiològica

i en persones que pertanyen a la cohort PICIS (1998-2013), cohort multi-cèntrica, longitudinal i prospectiva de pacients amb diagnòstic confirmat de VIH.

Poblacions d'estudi:

- Persones amb nou diagnòstics de VIH que es van notificar al registre epidemiològic de la ciutat de Barcelona entre el 2001 i el 2011.
- Persones reclutades en tres entorns diferents d'atenció de salut: 1) Centres de tractament ambulatori d'abús de substàncies (CAS); 2) Centres de reducció de danys (CRD); i 3) Comunitats terapèutiques.
- Persones amb nou diagnòstics de VIH que es van notificar al registre epidemiològic de Catalunya entre el 2001 i el 2013.
- Persones que pertanyen als següents grups de risc: treballadores sexuals, persones que s'injecten drogues i homes que tenen sexe amb homes.
- Pacients que pertanyen a la cohort PISCIS (1998-2013) amb diagnòstic confirmat de VIH, majors de 16 anys, en seguiment en un dels 14 hospitals que participen de Catalunya i de les Illes Balears, independentment de l'etapa de la malaltia o el grau d'immunosupressió en el qual es trobin en el moment del reclutament.

Anàlisi estadística:

En l'estudi 1, es va realitzar una anàlisi descriptiva comparant el nombre de casos notificats i les característiques epidemiològiques dels casos declarats en dos períodes de temps diferents; període de notificació voluntària (2001-2009) i període de notificació obligatòria (2010-2011). Per avaluar les tendències es va realitzar una anàlisi de sèries temporals, ajustant els canvis en el temps mitjançant un model de regressió de Poisson. Per avaluar l'impacte i la magnitud de l'efecte de l'entrada en vigor del decret, es va incloure una variable fictícia a l'anàlisi de sèries temporals que índic l'inici del període de notificació obligatòria. L'anàlisi es va realitzar sobre el nombre total de casos notificats i es va estratificar per característiques sociodemogràfiques, mode de transmissió i tipus de centre que notificava els casos.

En l'estudi 2, l'anàlisi estadística identifico els factors associats a l'auto-report del VIH, VHC i la co-infecció. L'anàlisi descriptiva va incloure característiques

sociodemogràfiques, patrons de consum de drogues i antecedents penitenciaris. Les associacions es van determinar fent servir una regressió de Poisson amb variància robusta.

En l'estudi 3, es va realitzar una anàlisi descriptiva i comparativa entre població immigrants i espanyola, per avaluar conductes de risc, accés a cribratge del VIH, tendències del VIH i les característiques clíniques i epidemiològiques un cop diagnosticats. La informació està estructurada d'acord el marc conceptual que descriu la cascada de serveis de VIH segons les directrius de l'OMS.

En l'estudi 4, per estimar la incidència del VIH, el temps transcorregut entre la infecció i el diagnòstic, i la població no diagnosticada estratificada pel recompte de CD4, es va utilitzar l'eina de modelatge del VIH de l'ECDC, versió 1.2.2. Aquest model utilitza dades dels nous diagnòstics de VIH i SIDA del sistema català de vigilància del VIH/SIDA de 2001 a 2013. Les dades utilitzades per estimar la proporció de persones inscrites en ART i viralment suprimits a la cascada d'atenció del VIH procedien de la cohort PISCIS.

RESULTATS

Estudi 1: En total, es van registrar 4510 casos d'infecció pel VIH durant el període d'estudi. La mitjana anual de notificacions durant el període 2001-2009 va ser 376,6, mentre que per al període 2010-2011 va ser de 560, el que representa un augment del 33% en el nombre anual de notificacions ($p < 0,001$). L'anàlisi de sèries temporals va mostrar que el decret augment 2,8 vegades (IC 95%: 2.4-3.3) la probabilitat que un cas fora reportat durant el període de notificació obligatòria. Les característiques epidemiològiques dels casos en ser analitzades per període no canvien, però es van observar alguns canvis. Primer, després de l'entrada en vigor del decret la proporció de persones menors de 30 anys augment d'un 8,1% a el 29,5% ($p < 0,001$). Segon, es va observar una disminució de la proporció de persones autòctones notificades amb un nou diagnòstic de VIH, amb un augment de la proporció de persones d'origen estranger, especialment immigrants provinents d'Amèrica Llatina i el Carib. Tercer, la proporció de casos que referien com a via de transmissió la sexual va augmentar del 64,2% al 80,4% ($p < 0,001$) en els homes que tenen sexe amb homes.

Estudi 2: D'un total de 512 participants, el 39,65% va declarar ser seropositiu per al VHC, 14,84% per al VIH, i 13,48% reporto estar co-infectat. De les 224 PID, 187 (83,48%), 68 (30,36%) i 66 (29,46%) van informar ser positius per al VHC, VIH i la co-infecció, respectivament. Una major proporció de casos infectats pel VIH es va observar entre les dones, (18,33% enfront de 13,78% dels homes). La prevalença de VHC, VIH i co-infecció va ser més gran entre els participants amb inici primerenc de consum de drogues, persones amb llargs períodes d'injecció o aturats.

Estudi 3: Aquest estudi va trobar que els immigrants tenien un major nombre de barreres per accedir als serveis de proves de VIH que les persones d'origen espanyol, impulsades principalment per factors de risc compartits. Entre 2001-2013, es van notificar 9.829 nous diagnòstics de VIH. Proporció immigrants del 38,5%, ascendint el 24% (2001) al 41% (2013). Taxa cinc vegades més gran que en els autòctons. Persones en seguiment, tractament i amb càrrega viral suprimida. Per al 2013, 6000 pacients VIH+ estaven en seguiment, 1.837 (30,6%) immigrants. En tractament retroviral (TAR) 92,2% (n = 3839) dels autòctons i 89,2% (n = 1638) dels immigrants. La major pèrdua està en retenció (immigrants 83,1% vs. 88%), 67% dels immigrants VIH+ tenen supressió viral vs. 75,8% dels autòctons.

Estudi 4: El nombre total estimat de persones vivint a Catalunya amb la infecció VIH al 2013 va ser de 34.729 (IC del 95% = 32.740-36.827), amb un 12,3% (IC 95%: 11,8-18,1) de persones infectades no diagnosticades. En comparar per regió d'origen, es va observar que entre els espanyols el 2013, 27.648 (IC 95%: 25,365-29,379) vivien amb el VIH i només el 5,8% (IC 95%: 5,8-6,6) estaven no diagnosticats. Per contra, per al mateix any entre els immigrants el nombre persones vivint amb el VIH a Catalunya va ser de 7.081 (IC 95%: 6492-7616), però amb quatre vegades la població no diagnosticada (23,4%, IC 95%: 22,7 -25,1). A l'estratificar per regió d'origen entre els HSH, 8.458 (8.101, 9.079) HSH espanyols vivien amb el VIH al 2013, amb un 16,4% (14,2, 17,7) sense diagnosticar, mentre que en els HSH immigrants el nombre total de persones vivint amb el VIH era de 2.538 (2.334, 2.918) amb una proporció sense diagnosticar de 32,3% (28,4, 34,4). Finalment, la cascada d'atenció del VIH en HSH segons regió d'origen, evidencia que els HSH immigrants experimenten més pèrdues

en tots els passos de la cascada per causa de la gran diferència en la proporció de no diagnosticats, en comparació amb els HSH espanyols.

CONCLUSIONS

La integració de les diferents fonts d'informació relacionades amb el VIH a Catalunya ha proporcionat durant les dues últimes dècades informació vital que ha permès descriure les tendències de la infecció, definir poblacions claus i vulnerables i comportaments que generen risc d'infecció i transmissió en la comunitat. A partir d'aquesta integració s'ha identificat que l'endèmia local està centrada és poblacions a risc i vulnerables, entre aquestes es troben els HSH, els usuaris de drogues incloent els usuaris de drogues injectades i els immigrants. Aquest últim grup, és una població vulnerable a la infecció pel VIH, i aquesta al risc d'accedir tardanament al diagnòstic, a la vinculació al sistema sanitari i al tractament ART. Finalment, a partir de les estimacions realitzades per calcular la població vivint amb el VIH i del total de població no diagnosticada s'ha pogut observar que la infecció per VIH a Catalunya ha continuat expandint durant l'última dècada a causa dels HSH, que són el grup a risc que sosté la transmissió del VIH, ja que una gran proporció que viu amb el VIH, desconeix el seu estat serològic i es troba en la fase asimptomàtica de la infecció.

ABSTRACT

TITLE

Integration and improvement of strategic information on HIV to identify preventive needs in at-risk and vulnerable populations in Catalonia.

BACKGROUND

Despite the implementation of different strategies and preventive interventions to reduce the transmission of HIV in Catalonia, this infection continues to be a priority public health problem. The importance of epidemiological monitoring has been showed since the beginning of the epidemic, to identify epidemic tendency among different populations. Also throughout time, the integration of strategic information has shown that helps to understand more accurately the changes in the epidemic over time, risk behaviours, and the preventive needs of vulnerable populations. Given, the limited resources available, health systems might use accurate data of at-risk populations to justify investments. In addition, a robust and flexible strategic information system should be the cornerstone for awareness-raising, strategic planning activities and for ensuring accountability for an appropriate and equitable use of resources. For all of the above, the general objective of this thesis is to contribute to the improvement of health policies and preventive strategies directed at risk and vulnerable populations to HIV, through the improvement, use and integration of different sources of strategic information that are part of the formal epidemiological surveillance systems in Catalonia.

METHODOLOGY

Scope, design and sources of information: Descriptive population-based studies in people belonging to at-risk populations, persons diagnosed with HIV infection who have been notified to the epidemiological surveillance registry and persons recruited by the PISCIS cohort (1998-2013); multicentre, longitudinal and prospective cohort of patients with confirmed HIV diagnosis.

Population:

- Persons with new HIV diagnoses who were notified to the Barcelonan epidemiological registry, between 2001 and 2011.
- Persons recruited from three different health care settings: 1) Substance Abuse Treatment Centres (CAS); 2) Harm reduction centres (CRD); And 3) therapeutic communities.
- Persons with new HIV diagnoses who were notified to the Catalan epidemiological registry between 2001 and 2013.
- People who belong to the following risk groups: sex workers, people who inject drugs (PID) and men who have sex with men (MSM).
- Patients belonging to the PISCIS cohort (1998-2013) with a confirmed diagnosis of HIV, aged 16 years and older, being followed up in one of the fourteen hospitals participating from Catalonia and the Balearic Islands, irrespective of the stage of the disease or the degree of immunosuppression in which they are at the time of recruitment.

Statistic analysis:

In study 1, a descriptive analysis was carried out comparing the number of cases reported and the epidemiological characteristics of the cases declared in two different periods of time; period of voluntary notification (2001-2009) and mandatory reporting period (2010-2011). To evaluate trends, we performed a time series analysis, adjusting the changes over time using a Poisson regression model. In order to evaluate the impact and magnitude of the effect of the decree, a dummy variable was included in the time series analysis that indicated the beginning of the mandatory reporting period. The analysis was performed on the total number of cases reported and was stratified by socio-demographic characteristics, mode of transmission and type of reporting centre.

In study 2, the statistical analysis identified factors associated with self-reported HIV, HCV and co-infection. Descriptive analysis included socio-demographic characteristics, patterns of drug use and prison history. Associations were determined using Poisson regression with robust variance.

In study 3, a descriptive and comparative analysis was carried out between the immigrant and Spanish populations to assess risk behaviours HIV screening, HIV trends,

and clinical and epidemiological characteristics once they were diagnosed. The information was structured according to the conceptual framework that describes the cascade of HIV services according to WHO guidelines.

In the study 4, the HIV modelling tool of ECDC, version 1.2.2, was used to estimate HIV incidence, time between infection and diagnosis, and the undiagnosed population stratified by CD4 count. This model uses data from the new HIV and AIDS diagnoses of the Catalan HIV/AIDS surveillance system from 2001 to 2013. The data used to estimate the proportion of ART-enrolled and virally suppressed people in the HIV care cascade came from the PISCIS cohort.

RESULTS

Study 1: Overall, 4510 cases of HIV infection were registered, 81.9% were men and 74.5% of them aged over 30. Among men, 55.6% were men who had sex with men (MSM), and among women, the most common route of transmission was heterosexual (HTS) with 65.4%. An annual average of 560 cases was registered between 2010 and 2011. This represents an increase of 33% from the annual average over the previous period ($p < 0.001$). Time series analysis showed that the probability of notification was 2.8 (95% confidence interval 2.4-3.3) times higher with mandatory notification than in the earlier period. There was a statistically significant decrease of missing values in the period of mandatory notification ($p < 0.001$).

Study 2: From a total of 512 participants, 39.65% declared to be HCV positive, 14.84% HIV positive, and 13.48% be co-infected. Of the 224 PIDs, 187 (83.48%), 68 (30.36%) and 66 (29.46%) reported be positive for HCV, HIV and co-infection, respectively. A higher proportion of HIV-infected cases was observed among women (18.33% vs. 13.78% of men). The prevalence of HCV, HIV and co-infection was higher among participants with early onset of drug use, people with long injection periods or unemployed.

Study 3: This study found that among people reached by prevention activities, migrants had higher number of barriers to access HIV testing services than Spanish-borne people, driven primarily by shared risk factors. Between 2001 and 2013, 9,829 new HIV diagnoses were reported in Catalonia, the proportion of migrants increasing

from 24% in 2001 to 41% in 2013. Compared to Spanish-born people, migrants had a higher proportion of women at diagnosis (24.6% and 16.7%), and were younger (median age of 33 vs.37). Most frequent at-risk population was MSM in both migrants and Spanish-born people, (40% and 43%, respectively), although there were significant differences by region of origin. People from SSA had the highest proportion of late diagnosis (63.7%). Compared to natives, migrants on follow-up had a lower proportion of people on ART (93.7% vs. 90.8%, $p<0.001$) and with viral suppression (87.2% vs. 82.9%, $p<0.001$).

Study 4: The total number of people living with HIV in Catalonia in 2013 was 34,729 (32,740, 36,827), with 12.3% (11.8, 18.1) of whom were undiagnosed. By 2013, there were 8,458 (8,101, 9,079) Spanish-born MSM and 2,538 (2,334, 2,918) migrant MSM living with HIV in Catalonia. A greater proportion of migrant MSM than local MSM was undiagnosed (32% vs. 16%). In the subsequent steps of the HIV care cascade, migrants MSM experience greater losses than the Spanish-born MSM; in retention in care (74% vs. 55%), in the proportion on cART (70% vs. 50%) and virally suppressed (65% vs. 46%).

CONCLUSIONS

The integration of the different sources of information related to HIV in Catalonia during the last two decades has provided vital information that has made possible to describe infection trends, define key groups and vulnerable populations, as well as risk behaviours that generate transmission in the community. This integration has led to identify that the local epidemic is concentrated on at-risk and vulnerable populations, especially: MSM, drug users including injecting drug users and migrants. This latter group is a vulnerable population at risk to acquire the HIV infection, have a late access to early diagnosis, poor linkage to care and lower access to ART treatment, when compared with their local counterparts. Finally, from the estimates it was possible to observe that the Catalan epidemic of HIV has continued to expand during the past decade with the key group sustaining HIV transmission being MSM living with

undiagnosed HIV and in the asymptomatic stage, especially MSM migrants, who are clearly identified as a priority group to target testing strategies.

INTRODUCCIÓN

I.Generalidades

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es el agente causal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), pertenece a la clase de los retrovirus y al subgrupo de los lentivirus o virus "lentos" [1]. El VIH es un virus de ARN mono catenario envuelto con un genoma de 9749 nucleótidos de longitud que codifica un total de nueve proteínas virales. El genoma del VIH contiene tres genes principales, incluyendo gag, pol y env, que codifican las principales proteínas estructurales del virus así como enzimas esenciales [2].

El virus del VIH tiene una alta diversidad genética, causada principalmente por el rápido ciclo de replicación viral, junto con la alta probabilidad de error de su transcriptasa inversa [3]. Estas características permiten que el VIH evolucione alrededor de un millón de veces más rápido que el ADN de los mamíferos [1], lo que le permite por un lado una rápida adaptación a las respuestas inmunológicas del huésped, así como invadir de una manera más efectiva las células diana y por otro disminuir la eficacia de la terapia antirretroviral, conduciendo a una mayor patogenicidad viral, infectividad, virulencia y disminución de la susceptibilidad antirretroviral [1].

El SIDA, causado por la infección crónica por el virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1), es una de las pandemias más devastadoras en la historia reciente [4]. Poco después de los primeros informes de SIDA en los Estados Unidos en 1981 [5,6] y el aislamiento del VIH-1 dos años más tarde [7], la forma pandémica del VIH-1, también llamada el grupo principal (M), ha infectado más de 70 millones de personas en todo el mundo y ha causado más de 35 millones de muertes [8]. La enfermedad se ha propagado implacablemente, y han sido los países en desarrollo los que han experimentado la mayor morbilidad y mortalidad por VIH/SIDA, con las tasas de prevalencia más altas registradas en adultos jóvenes procedentes de África subsahariana [9]. Aunque el tratamiento antirretroviral ha reducido el número de muertes relacionadas con el SIDA, el acceso a la terapia no es universal y las perspectivas de tratamientos curativos y/o una vacunas eficaces son inciertas [10]. Es

así como la infección por el VIH es y seguirá planteando un importante reto para la salud pública actual y futura.

II. Trasmisión e historia natural de la infección

1.1. Trasmisión

La transmisión del VIH requiere el contacto con un fluido corporal que contenga virus infecciosos (viriones) o células infectadas por el VIH o una combinación de ambas [11]. El VIH puede aparecer en casi cualquier fluido corporal, pero la transmisión se produce predominantemente a través de sangre, semen, vagina, secreciones rectales y leche materna [12]. Aunque las lágrimas, la orina y la saliva pueden contener bajas concentraciones de VIH, la transmisión a través de estos fluidos es extremadamente rara, si se produce en absoluto. La exposición sexual es la vía de infección más común, seguido por el intercambio de jeringas entre las personas que se inyectan drogas (PID) y la transmisión materno fetal (TMF) [12]. Sin embargo, al estimar el riesgo de transmisión por acto se ha descrito que la transfusión sanguínea, la TMF y el sexo anal receptivo no protegido, son las vías de transmisión que comportan más riesgo de infección [13] (Tabla 1).

Tabla 1. Estimación del riesgo de transmisión del VIH por acto, por 10.000 exposiciones.

Ruta de transmisión	Riesgo de infección	IC 95%
Transfusión sanguínea	9250	8900 – 9610
TMF	2255	1700 – 2890
Sexo anal receptivo no protegido	138	102 - 186
Intercambio de jeringas en personas que se inyectan drogas	63	41 - 92
Punción percutánea	23	0 - 46

Sexo anal insertivo no protegido	11	4 – 28
Sexo receptivo vaginal no protegido	8	6 - 11
Sexo insertivo vaginal no protegido	4	1 - 14
Sexo oral insertivo no protegido	Bajo*	0 - 4

Fuente [13].

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%; TMF: Transmisión materno-fetal.

* El riesgo de transmisión es considerado relativamente bajo comparado con otras exposiciones, sin embargo no es de cero.

El sexo anal no protegido tiene un mayor riesgo de transmisión del VIH, tanto para las parejas receptivas como las insertivas, que el que tienen las relaciones sexuales vaginales [14]. El riesgo de transmisión del VIH en una pareja receptiva posterior a una relación sexual anal receptiva no protegida es casi 18 veces mayor que el riesgo que tienen las relaciones receptivas vaginales [15]. El mayor riesgo de infección se ha explicado por las diferencias histológicas de los lugares expuestos. Primero, porque la mucosa rectal se caracteriza por una mayor densidad de folículos linfoides, cubiertos por células M (midfold) que se especializan en la captación de antígenos. Segundo, porque estas células M forman bolsas intra-epiteliales que contienen células T de memoria CD4+, macrófagos y células dendríticas en estrecha proximidad, lo que facilita la replicación viral. Tercero, porque la capa única de células epiteliales en el recto es más susceptible a las abrasiones que la mucosa vaginal [16].

Otro de los factores más importantes que aumenta el riesgo de transmisión sexual del VIH-1 es la carga viral (es decir, número de copias de ARN viral por ml de plasma) [17,18]. Durante la infección primaria, el número de partículas de VIH-1 en el plasma aumenta rápidamente, alcanzando una mediana de $5.8 \log^{10}$ copias del VIH-1/mL) y luego disminuye hasta alcanzar un nivel basal [19]. El riesgo de transmisión heterosexual del VIH por acto sexual de riesgo en parejas sero-discordantes es 2,9 veces (IC del 95%, 2,2-3,8), riesgo que se ve incrementado por el aumento de la carga viral cada $1,0 \log^{10}$. Por el contrario, se estima que una reducción de la carga viral plasmática de $0,7 \log^{10}$ reduce la transmisión del VIH-1 en un 50% [20]. Además, independiente de las concentraciones plasmáticas del VIH-1, las altas concentraciones de ARN del VIH-1 a nivel genital se asocian con un mayor riesgo de transmisión

heterosexual, siendo este último un marcador útil del riesgo de transmisión sexual del virus [17]. La etapa de infección también es una variable importante que afecta la infectividad del virus. En la fase aguda (4 semanas posterior a la primo-infección), la carga viral alcanza su mayor pico, gracias a su elevada tasa de replicación y a su presencia en todos los fluidos y tejidos corporales, incluyendo sangre y secreciones genitales [21]. Es en esta fase en donde el riesgo de transmisión sexual del VIH es 30 a 300 veces mayor que el riesgo de transmisión durante la fase post-aguda, y en donde aparecen anticuerpos y linfocitos citotóxicos de células T dirigidos contra el VIH [21].

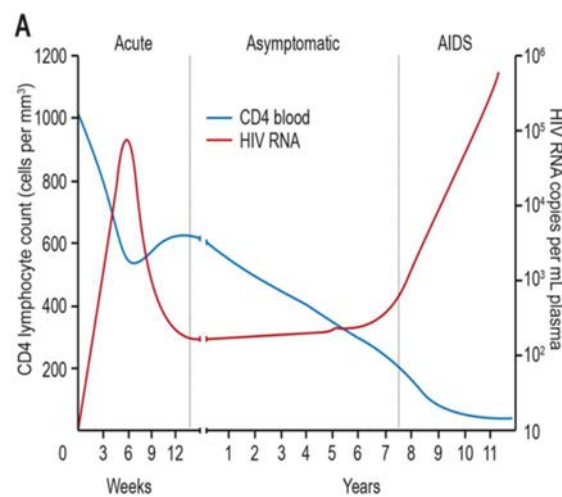
Por otro lado se ha descrito que la mayoría de las nuevas transmisiones del VIH pueden provenir de personas que desconocen su estado serológico [22,23]. Esto se explica por una mayor infecciosidad, dado su elevada carga viral en el momento de la seroconversión del VIH [24] y una mayor frecuencia de comportamientos sexuales de riesgo [25]. Se ha estimado que el 49% de las transmisiones del VIH provienen del 20% de las personas que viven con el VIH y que desconocen su estado serológico, y que aproximadamente ocho transmisiones serían evitadas por cada 100 personas recién infectadas si son recién diagnosticadas [26].

Por otro lado, la sinergia biológica con las infecciones de transmisión sexual (ITS), como por ejemplo, las úlceras genitales causadas por cualquier agente patógeno, la infección por el herpes virus simple tipo 2 (HVS-2) y la vaginosis bacteriana, aumentan tanto la infectividad del virus, como la susceptibilidad al mismo [27]. Con respecto a la susceptibilidad, las ITS reducen la eficacia de las barreras físicas y mecánicas contra el virus al causar lesiones o abrasiones en las mucosas [28], lo que supone un aumento del número de células receptoras del VIH o el número de receptores por célula secundario a la inflamación persistente [29], produciendo un ambiente propicio para la transmisión [30,31]. En cuanto a la infectividad, las ITS aumentan las concentraciones virales tanto en las lesiones genitales, como en el semen [32]. Además, la alta frecuencia de co-transmisión del VIH con diferentes ITS, aumenta el riesgo de transmisión del VIH [33].

1.2. Historia natural de la infección

Aunque el curso típico de la historia natural de la infección puede variar considerablemente de un individuo a otro, al igual que los niveles de viremia, la historia natural en general es prácticamente la misma para todas las personas infectadas que no reciben tratamiento antiretroviral (ART) efectivo (Figura 1A).

Figura 1. Historia natural de la infección por VIH sin tratamiento antirretroviral (ART) y los cambios después del inicio terapia ART.



(A). En la infección por VIH no tratada, el recuento de linfocitos T CD4 disminuye progresivamente durante el curso de la infección. Fuente [34].

En la fase de eclipse, 1-2 semanas después de la infección, el virus se replica libremente y se extiende desde el sitio inicial de la infección hasta los diferentes tejidos y órganos que proporcionan los sitios para la replicación. En esa fase la viremia es todavía indetectable, y ni la respuesta inmune ni los síntomas de la infección son todavía visibles. La fase siguiente, también llamada fase de infección aguda o primaria, 2-4 semanas después de la infección, se caracteriza por niveles relativamente altos de viremia (hasta 10^7 o más copias de ARN viral/ml de sangre) y grandes fracciones de células T CD4+ infectadas en sangre y ganglios linfáticos. Los altos niveles de viremia son el resultado de la ausencia de respuesta inmune temprana y la generación, como

parte de la respuesta inmune del huésped, de un gran número de células T CD4+ activadas, que proporcionan objetivos adicionales para la replicación viral [34]. La fase aguda está a menudo, pero no siempre, acompañada de síntomas similares a los de la gripe, incluyendo fiebre, dolor de garganta, linfadenopatía y erupción [35]. Alrededor de la época de viremia máxima, comienza a aparecer la respuesta inmune, tanto humoral como celular [35].

La infección crónica o "latencia clínica" (1-20 años después de la infección) se caracteriza por un nivel de viremia constante o lentamente creciente ($1-1 \times 10^5$ copias/mL), también llamado "punto de ajuste", (alrededor de 1.000 células/ml) o la disminución gradual de los niveles de células T CD4+. Usualmente no hay sintomatología clínica evidente durante esta fase, por lo que las personas infectadas pueden desconocer su estado serológico [36]. A pesar del término "latencia", la infección viral está lejos de estar latente, con un gran número de células T CD4+ infectadas y muriendo cada día. Por último, el número de linfocitos T CD4+ disminuye hasta el punto (alrededor de 200 células/mL) en el que el control inmune de otros agentes infecciosos ya no se puede mantener, y las infecciones oportunistas comienzan a aparecer [36].

Las infecciones atribuibles a organismos como *Pneumocystis jirovecii*, micobacterias, citomegalovirus, *Toxoplasma gondii* y *Cryptococcus*, así como la aparición de neoplasias relacionadas con patógenos virales como el linfoma no Hodgkin y el sarcoma de Kaposi son comunes [37]. No obstante, la inmunodeficiencia profunda también afecta las defensas humorales, poniendo a las personas infectadas a riesgo de infección por patógenos como el *Streptococcus pneumoniae* [36]. Es también en esta fase donde se pierde el control de la infección por VIH-1 y el nivel de viremia aumenta durante la fase de SIDA, culminando en la muerte del paciente infectado. De hecho, la infección por VIH-1 no tratada es una de las enfermedades infecciosas más letales conocidas, con una tasa de mortalidad de más del 95% en personas que no reciben ningún tipo de tratamiento ART en el transcurso de la infección [36].

III.Tratamiento

La infección por el VIH ha dejado de ser una enfermedad letal para convertirse en una enfermedad crónica tratable con una larga esperanza de vida, incluso en algunos casos, alcanzando la esperanza de vida de la población general [38]. Aunque el tratamiento con ART es de por vida, sólo suprime la replicación del VIH, ya que no erradica o cura la infección [39]. La interrupción del tratamiento ART da como resultado el rebote de la carga viral, la disminución progresiva del recuento de células T CD4+ y la progresión clínica de la enfermedad [40]. Uno de los objetivos principales del tratamiento ART es mantener la salud mediante la prevención de la progresión clínica de la enfermedad con pocos efectos adversos [41]. Esto se logra por medio de la inhibición de la replicación viral por los ART, lo que resulta en la supresión a largo plazo de la carga viral en plasma [42].

Por tanto el éxito del tratamiento se define como el mantenimiento de la carga viral plasmática a un nivel indetectable (<50 copias/ml) y la reconstitución del sistema inmunológico [43]. Las guías clínicas actuales recomiendan que el tratamiento antirretroviral se inicie al momento del diagnóstico de la infección, independiente del recuento de las células T CD4+ [44,45]. Los argumentos plausibles a favor del inicio temprano del tratamiento ART incluyen el aumento de la esperanza de vida, menor riesgo de transmisión sexual del VIH, tratamiento simultáneo de la infección por el virus de la hepatitis B, reducción tanto del tamaño del reservorio latente, así como del daño inmunológico producido por el virus [46]. Sin embargo, la principal barrera para iniciar el tratamiento ARV de manera temprana es el diagnóstico tardío [47].

Un objetivo secundario del inicio del tratamiento ART es la prevención de la transmisión del VIH a nivel comunitario usando el tratamiento como herramienta de supresión de la carga viral comunitaria, cortando así la cadena de transmisión a nivel poblacional [44], método conocido como *“tratamiento como prevención”* (TasP (treatment as prevention), por sus siglas en inglés). El TasP se describió inicialmente en el 2011, a partir del estudio HPTN 052, que mostró que el inicio temprano del tratamiento ART en personas que viven con VIH con un recuento de CD4+ entre 350 y

550, reducía la transmisión del VIH en sus parejas serodiscordantes en un 96% [48]. Resultados que han sido corroborados por estudios posteriores [49,50]. El TasP hace parte de la estrategia de cribado y tratamiento inmediato (*Test and Treat*), que implica tanto el aumento del cribado, como de la cobertura del tratamiento, lo que conlleva a la disminución de la carga viral en la comunidad y por tanto a reducir la tasa de nuevas infecciones por el VIH [50–52].

A pesar que la TasP es una estrategia plausible para erradicar el virus, no es 100% efectiva, ya que se ha descrito que los beneficios preventivos del tratamiento son exagerados, ya que a mayor acceso al tratamiento ART, mayor es la reducción de otras medidas de prevención del VIH, como el uso del preservativo [53]. Además, la adherencia al tratamiento modula la efectividad de la TasP, ya que el interrumpir la terapia ART lleva por un lado a rebotes de la carga viral, como se ha descrito previamente, y por otro a la selección de cepas resistentes que son más difíciles de tratar [1]. Incluso, la adherencia al tratamiento es un problema cuando el tratamiento está ampliamente disponible. Por ejemplo en los Estados Unidos se ha descrito que 15 años después del inicio de la terapia ART y cuatro años después de la introducción de la prevención combinada, sólo el 19% de 1,1 millones de personas que viven con el VIH en el país tenían una carga viral indetectable [54], mientras que en Sudáfrica, país que tiene el programa de tratamiento para el VIH más grande del mundo, se ha descrito que sólo el 64% de las personas que iniciaron tratamiento entre el 2002 y el 2007 estaban en seguimiento por el sistema sanitario tres años después [55].

IV. Los sistemas de vigilancia epidemiológica del VIH como fuente de información robusta para caracterizar la epidemia e identificar las necesidades preventivas de las poblaciones claves y vulnerables frente al VIH

Históricamente, la vigilancia epidemiológica como base de la salud pública ha combinado dos actividades diferentes: vigilancia de casos y análisis estadístico. La

vigilancia de los casos, se centra en el seguimiento de las personas infectadas, y en el seguimiento de pequeños grupos de individuos afectados que poseen un vínculo epidemiológico, y con ayuda del análisis estadístico se identifican tendencias y se resaltan diferencias y/o características a nivel poblacional que pueden informar las decisiones políticas en salud pública, incluida la asignación de recursos [56].

Ambos, vigilancia de casos y análisis estadísticos tienen sus raíces en la antigüedad, pero no fue hasta 1963 cuando Alexander Langmuir del Centro de Enfermedades Transmisibles -ahora los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC)- introduce el término por primera vez y define la vigilancia epidemiológica como *“la observación activa y permanente de la distribución y tendencias de la incidencia mediante la recolección sistemática, la consolidación y la evaluación de informes de mortalidad y morbilidad, así como de otros datos relevantes”* [57,58].

Basado en la definición propuesta por A. Langmuir, en 1965 la Organización Mundial de la Salud (OMS) planteó una definición mucho más amplia en la que se considera el estudio epidemiológico de la enfermedad como un proceso dinámico [59]. A partir de esta definición se establecieron las tres características principales de la vigilancia: a) recopilación sistemática de datos, b) análisis y evaluación de datos, y c) difusión y uso de los datos relativos a un evento de salud por parte de salud pública para permitir reducir la morbilidad, mortalidad y mejorar la salud [60].

En los últimos años, la vigilancia epidemiológica constituye una parte crítica de la práctica de salud pública. Es por esto que en 1992 el CDC describe oficialmente la vigilancia como: [...] *la vigilancia en salud pública es la recolección, análisis, interpretación y diseminación continua y sistemática de datos sobre la salud* [...]. El concepto de vigilancia en salud pública no incluye la administración de programas de prevención y control, aunque sí incluye un vínculo intencionado con tales programas [61]. Por tanto por definición, los sistemas de vigilancia incluyen la capacidad de recopilación y análisis de datos, así como la difusión oportuna de información a personas o grupos de personas que pueden llevar a cabo intervenciones de prevención y control eficaces relacionadas con los resultados específicos de salud [59].

La vigilancia epidemiológica del VIH ha ido progresando a lo largo del tiempo en función a los avances que se han generado para controlar la infección. Al comienzo de la epidemia de VIH, la infección por este virus se identificaba únicamente en la fase clínica final, en la que se manifestaba el SIDA [62], por tanto la vigilancia de los casos de sida fue crítico en la década de los 80's para entender el alcance y el impacto de la epidemia, sin embargo, desde entonces se han producido múltiples cambios en los sistemas y prácticas de vigilancia en respuesta a una mejor comprensión de la patogénesis de la infección y a la evolución en el tratamiento ART, asociado además a la necesidad de datos diversos para supervisar la epidemia y dirigir la prevención, atención y los programas de investigación [62].

Por tanto los actuales sistemas de vigilancia del VIH recopilan información sobre eventos durante el curso de la infección por el VIH, incluyendo; comportamientos que ponen a las personas no infectadas en riesgo de infección por el VIH, incidencia de infecciones, primeros diagnósticos de infección por el VIH, cobertura progresiva de tratamiento ART, estadio inmunológico mediante el recuento de niveles de CD4+, análisis de carga viral, acceso al diagnóstico de la infección por el VIH, así como a la atención médica [63].

2.1. Sistemas de vigilancia epidemiológica basados en la notificación de casos

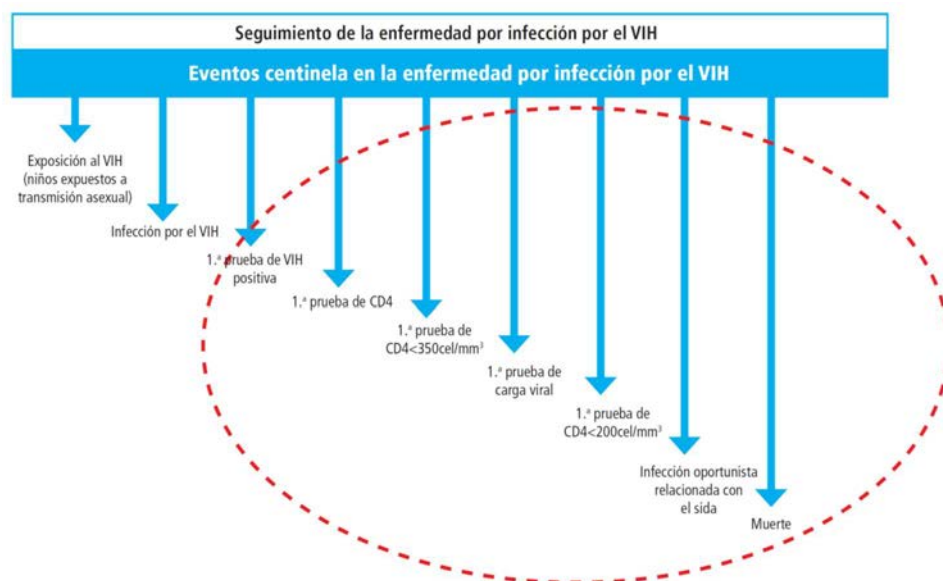
La vigilancia de casos de VIH se basa en la notificación de todo nuevo diagnóstico de infección por el VIH. La notificación de casos de infección por el VIH no significa abandonar la notificación de casos de sida, la recomendación es disponer de sistemas integrados de vigilancia que incluyan la infección por el VIH y la del evento sida como componentes esenciales de un sistema de vigilancia longitudinal de casos de infección por el VIH [62].

Con una apropiada vigilancia de casos, si la cobertura es casi completa (>80% de los estimados), se puede medir la tendencia de las tasas de nuevos diagnósticos y estimar la prevalencia de la infección por el VIH. A partir de la información de casos

notificados es posible elaborar modelos de la epidemia basados en cálculos retrospectivos y otros procedimientos, así como contrastar los datos con proyecciones y modelos epidémicos, para determinar el número estimado de personas que viven con VIH y el número de casos que desconocen su estado serológico [64–69].

El concepto de la vigilancia de caso de infección por el VIH debe responder a la caracterización de la epidemia del VIH de acuerdo con los eventos claves de la historia natural de la enfermedad, contemplando la notificación longitudinal del VIH y combinando la información clínica e inmunológica del paciente durante el curso de la enfermedad, lo cual otorga funcionalidad y eficiencia a un sistema integral de notificación de casos de infección por el VIH (figura 2).

Figura 2. Eventos notificables captados mediante el sistema de vigilancia de notificación de casos del VIH.



Fuente [62].

2.2. Vigilancia de segunda generación

En respuesta a las necesidades de mejorar y ampliar de recolección de datos para caracterizar y describir mejor la epidemia del VIH; la OMS y ONUSIDA, el

Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA, desde el 2000 promueven la mejora de los sistemas de vigilancia basados en el enfoque de "segunda generación" [70]. Este enfoque considera la vigilancia biológica, es decir, la vigilancia centinela del VIH, la notificación de los casos de SIDA, la vigilancia de las ITS y la vigilancia del comportamiento como componentes integrales y esenciales de los sistemas de vigilancia formal del VIH [71]. Los sistemas de segunda generación se centran en fortalecer y mejorar los métodos de vigilancia existentes y combinarlos de manera que tengan el mayor poder explicativo.

Los esfuerzos de la vigilancia de segunda generación se dirigen a sub-grupos poblacionales en los que se concentran la mayoría de las nuevas infecciones, que pueden diferir según la etapa y el tipo de epidemia [71]. Los sistemas de segunda generación permiten que la vigilancia y los datos sobre el comportamiento del VIH se utilicen y comparen al mismo tiempo, permitiendo que los programas nacionales o locales, no sólo comprendan y expliquen mejor las tendencias observadas en la epidemia, sino también que evalúen mejor el impacto de los programas dirigidos a la lucha contra el VIH/SIDA [70]. Por tanto, la vigilancia de segunda generación propone:

- Concentrar los recursos para generar información estratégica en los lugares donde se obtendría información útil para reducir la propagación del VIH y proporcionar atención a los más afectados;
- Concentrar la recopilación de datos en poblaciones clave con mayor riesgo de exposición al VIH;
- Triangular información sobre prevalencia del VIH con información relacionada a comportamientos de riesgo, creando una imagen más precisa de los cambios en la epidemia a lo largo del tiempo;
- Hacer el mejor uso de otras fuentes de información, tales como vigilancia de enfermedades transmisibles y encuestas de salud reproductiva, para aumentar la comprensión de la epidemia de VIH y los comportamientos que la propagan.

2.2.1. Sistemas de vigilancia conductual

Los datos relacionados con las conductas de riesgo se han considerado esenciales para comprender mejor las tendencias tanto de la prevalencia, como de la incidencia del VIH, así como para mejorar la capacidad de definir la respuesta a las necesidades de prevención [72]. La vigilancia de las conductas de riesgo se ha establecido como un componente clave del paquete de vigilancia de segunda generación [73].

La vigilancia de las conductas, con fines de salud pública, es la recopilación sistemática y continua de datos sobre el riesgo y los comportamientos relacionados con la salud con el propósito de correlacionar las tendencias de los comportamientos con los cambios en la enfermedad a lo largo del tiempo [63]. Los datos sobre el comportamiento proporcionan una manera de monitorizar los cambios a corto plazo en las epidemias sin tener que esperar cambios en los resultados de la enfermedad [74]. Al medir los comportamientos y conductas de riesgo más próximos al momento de la infección por el VIH, es posible identificar y responder a las tendencias en los comportamientos que anticipan las tendencias en la adquisición y transmisión de la infección por el VIH, que sólo se reflejarían años después en la historia natural de la infección [75]. Incluso en estos sistemas es importante recoger información referente al acceso a las pruebas del VIH, así como a los comportamientos de búsqueda de atención sanitaria, ya que las barreras de acceso al test y al tratamiento se relacionan con eventos adversos, como aumento de la morbilidad y la mortalidad [47]. Inicialmente, los datos de comportamiento de las investigaciones de casos y la vigilancia (es decir, los datos sobre el riesgo de exposición) indican los modos de transmisión del VIH y las poblaciones más vulnerables a la infección [75].

2.3. Estudios longitudinales

La introducción del tratamiento ART en 1996, además de aumentar el período de incubación viral y mejorar las tasas de supervivencia de las personas infectadas, tuvo un doble efecto sobre los sistemas de vigilancia; por un lado disminuyó el valor epidemiológico de los estudios en poblaciones centinelas, y por otro hizo necesario

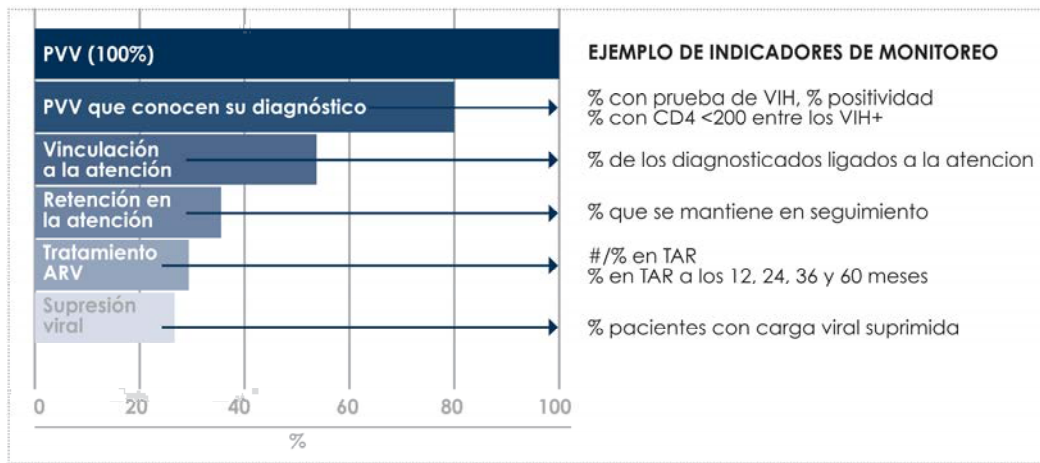
incluir la cobertura y el acceso al diagnóstico y tratamiento entre los objetivos de la vigilancia epidemiológica. Es así como a los sistemas de vigilancia del VIH se introdujeron los estudios observacionales longitudinales, que contribuyeran a la comprensión de la historia natural de la infección, así como a entender la evolución de la enfermedad en la era del tratamiento ART, entre muchos otros aspectos [63].

2.4. Marco teórico de integración de datos “Cascada de Servicios”

El continuo de la atención o la cascada de servicios del VIH es un marco teórico creado en el 2011 en los Estados Unidos por Gardner para representar el cuidado del VIH como una progresión desde el acceso a la prueba de diagnóstico del VIH, la vinculación y retención a la atención sanitaria, acceso al tratamiento ART, hasta llegar a la última estancia que es la supresión viral [54]. El objetivo de la cascada es analizar las brechas de efectividad e impacto de las políticas de diagnóstico, atención y tratamiento a nivel nacional y local, así como, generar información estratégica valiosa para apoyar la expansión y sostenibilidad del tratamiento ART [76]. Este marco teórico se basa principalmente en datos de vigilancia epidemiológica, de modo que pueda ser utilizado para la evaluación periódica y mejoría de la calidad a nivel nacional y local [76].

De forma operativa, el marco de monitorización de la cascada cuantifica, mediante indicadores transversales, el número de personas diagnosticadas, vinculadas, retenidas, en tratamiento y con carga viral suprimida, como proporción del número estimado de personas viviendo con el VIH en un país o región (Figura 3). Por tanto, la monitorización de los indicadores de la cascada de atención del VIH, permite analizar las brechas en los servicios de atención a nivel individual así como el impacto a nivel poblacional (reducción de morbilidad e incidencia de nuevas infecciones) [77].

Figura 3. Indicadores de la cascada del continuo de atenció

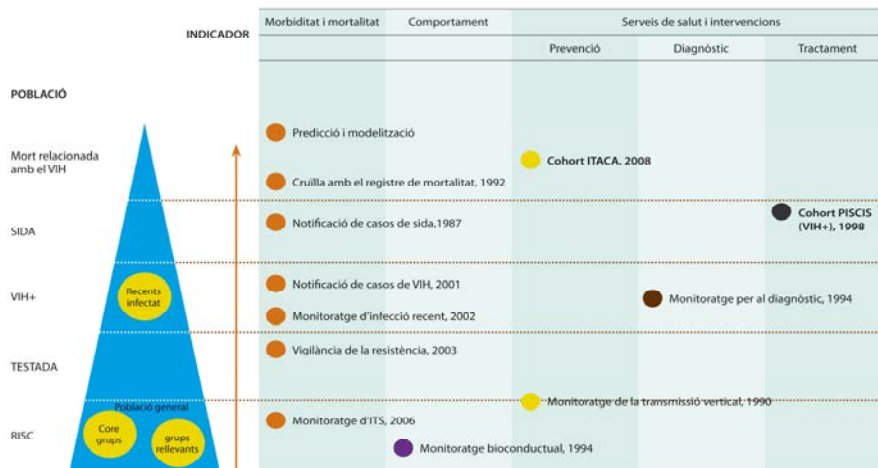


Fuente: [77]

V.Sistema integrado de vigilancia epidemiológica del SIDA / VIH / ITS en Cataluña

La figura 4 resume la inclusión de las diferentes fuentes de información que nutren el sistema de integrado de vigilancia epidemiológica del SIDA/VIH e ITS en Cataluña, que se han incluido desde 1990 hasta el 2014.

Figura 4. Monitorización del VIH/SIDA en Cataluña desde 1990 hasta el 2014. Fuentes de información por indicador, población clave y año de su introducción en el Sistema de Vigilancia del VIH.



Fuente [78].

3.1.Sistemas de vigilancia epidemiológica basado en la notificación de casos en Cataluña

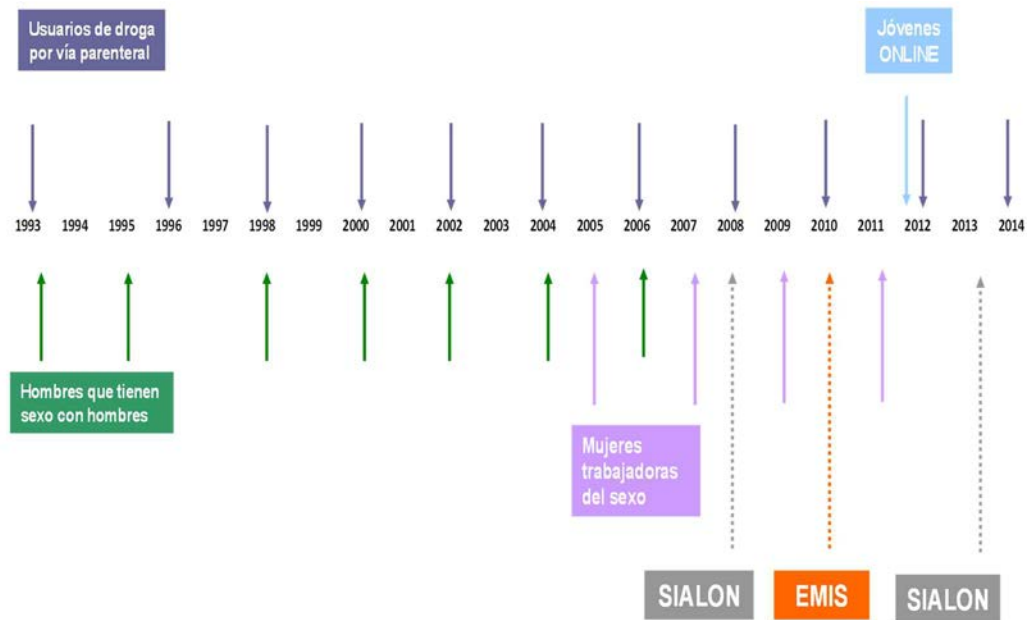
Desde 1981, año en que en Barcelona se notificó el primer caso de sida [79], el sistema de vigilancia basado en la notificación de casos en Cataluña ha sido objeto de muchos cambios, incluso legislativos. El sida ha sido una enfermedad de declaración obligatoria (EDO) individualizada desde 1987, pero no fue hasta 2001 que se incluyó el VIH en el sistema de vigilancia como enfermedad de declaración voluntaria. Posteriormente, en 2010, para mejorar la notificación de nuevos diagnósticos de VIH, el Decreto 67/2010 de 25 de mayo convierte el VIH en EDO e incluye la infección por este virus como parte de la vigilancia formal de Cataluña.

El registro de EDO se basa en la declaración individualizada por parte del personal sanitario cuando se presenta un paciente con indicios clínicos o sospecha de VIH. Al ser el registro histórico, los datos permiten describir las tendencias de notificación de los nuevos diagnósticos de VIH y se pueden hacer diferencias por poblaciones [78].

Los casos notificados al registro de EDO proceden de las unidades territoriales de vigilancia epidemiológica (Alt Pirineu, Barcelona, Camp de Tarragona, Cataluña central, Girona, Lleida y Tierras del Ebro), que supervisan los nuevos diagnósticos de infección y su progresión a sida y/o muerte por VIH o por otras causas. El registro de casos es dinámico; es decir, se actualiza en el tiempo con información adicional de diversas fuentes. Entre estas fuentes se encuentra la red de laboratorios de microbiología (HIVLABCAT), el registro de mortalidad de Cataluña y la base de datos de hospitalización anónima [78].

3.2.Evolución de los sistemas de vigilancia conductual en Cataluña según poblaciones claves

Las poblaciones con mayor riesgo de contraer la infección por el VIH identificadas actualmente en Cataluña incluyen a los HSH, PID y mujeres trabajadoras del sexo (TS). (Figura 5.)

Figura 5. Historia de la monitorización bio-conductual en Cataluña

Fuente: [80]

En Cataluña, la monitorización de la prevalencia del VIH/ITS y de las conductas asociadas en las mujeres TS se inició en el año 2005. Desde entonces se han llevado a cabo cuatro estudios transversales (años 2005, 2007, 2009 y 2011) (Figura 5).

En el año 2008 se inició la monitorización del VIH, el VHC y las conductas asociadas a PID usuarios de centros de reducción de daños. Las PID se seleccionaron por todo el territorio catalán en centros de reducción de daños mediante un muestreo multi-etapa estratificado por tipo de centro. [80] (Figura 5). En Cataluña, la monitorización de la prevalencia de la infección por el VIH mediante la recogida de información sistemática en la población centinela de PID que inició el tratamiento relativo a la drogadicción en los centros de la Red de Atención y Seguimiento de las Drogodependencias se inició el año 1996. Las pruebas de detección de anticuerpos frente al VIH en estos centros fueron voluntarias, y se utilizaron algoritmos recomendados por ONUSIDA/OMS para determinar anticuerpos en este tipo de estudios [80]. Desde 1993 y bienalmente, se han llevado a cabo siete estudios transversales para realizar el seguimiento de la evolución de la prevalencia de

infección por el VIH y los comportamientos sexuales y de uso de drogas en PID entrevistados mayoritariamente en la calle, en las zonas de venta y consumo de drogas. El criterio de inclusión fue haberse inyectado drogas en alguna ocasión durante los últimos dos meses (estudios 1993-2004) o los últimos seis meses (estudio 2006) [80]. Por último, desde 1993, y con una periodicidad bienal, se han llevado a cabo siete estudios transversales con la participación de una organización comunitaria de HSH [80].

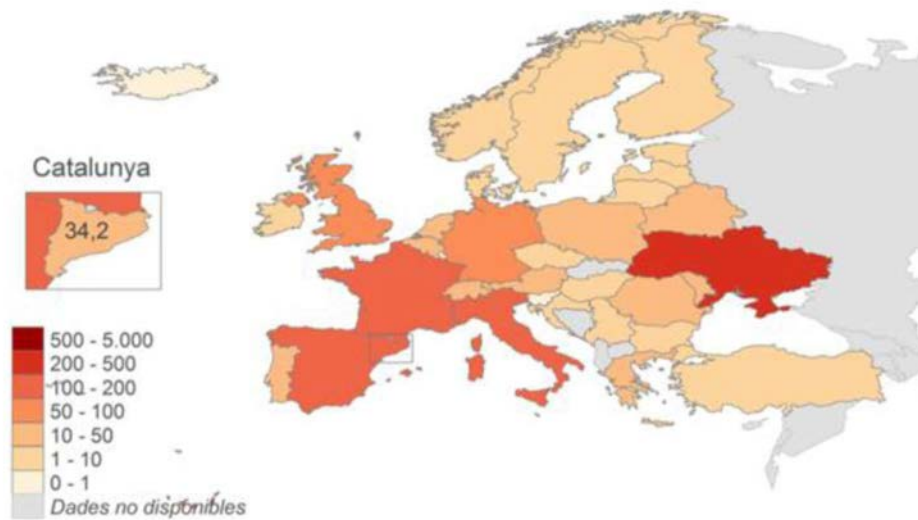
3.3. Estudios longitudinales en Cataluña

En Cataluña, en 1998 se creó la cohorte PISCIS, estudio multicéntrico longitudinal y prospectivo de individuos infectados por el VIH, con los objetivos principales de estudiar la historia natural del VIH en la era del tratamiento ART, evaluar la eficacia del TAR y estudiar las co-infecciones con la hepatitis C y la hepatitis B. Desde entonces se han incluido todos los pacientes con diagnóstico confirmado de VIH, mayores de 16 años, en seguimiento en uno de los catorce hospitales que participan de Cataluña y de las Islas Baleares, independientemente de la etapa de la enfermedad o el grado de inmunosupresión en el que se encuentren en el momento del reclutamiento [81].

VI. Epidemiología por la infección por VIH en Cataluña

4.1. Personas que viven con el VIH en Cataluña 2013

Durante el año 2013, en Cataluña, aproximadamente 34.200 personas vivían con el VIH (figura 6). La prevalencia del VIH en la población fue del 0,46%, similar a la de Francia (0,40%) y más alta que la de otros países del norte de Europa, como Alemania (0,10%) y el Reino Unido (0,30%). La mayoría son hombres (79%), y cerca del 53% del total tienen entre 35 y 50 años [80].

Figura 6. Número de personas que viven con el VIH, Europa 2013.

Fuente: [80]

Por lo que respecta a las tendencias a lo largo del tiempo en la distribución de los grupos clave de las personas que viven con el VIH (diagnosticadas y no diagnosticadas) de entre 15 y 49 años de edad, se estima que a partir del año 1995 hubo una importante disminución PID y un aumento progresivo de los HSH.

Aunque para el 2013 no se disponían de estimaciones directas del número de personas de la población general de Cataluña que vivían con el VIH y que desconocían su estado serológico, para ese año se consideró que la proporción era similar a la que estimó Hamers para el resto de Europa en el 2008, alrededor del 25-30% [82].

4.2. Incidencia del VIH

Para el 2013 se estimó una tasa de incidencia del 0,2 por 1.000 personas en el año 2013, lo que representa unos 695 (450-1.306) nuevos casos en la población de 15 a 49 años. Entre las nuevas infecciones por el VIH, se estimó que casi la mitad (48%) se producen entre los 15 y los 30 años de edad, principalmente en hombres (78%), y un 39% del total son HSH [80].

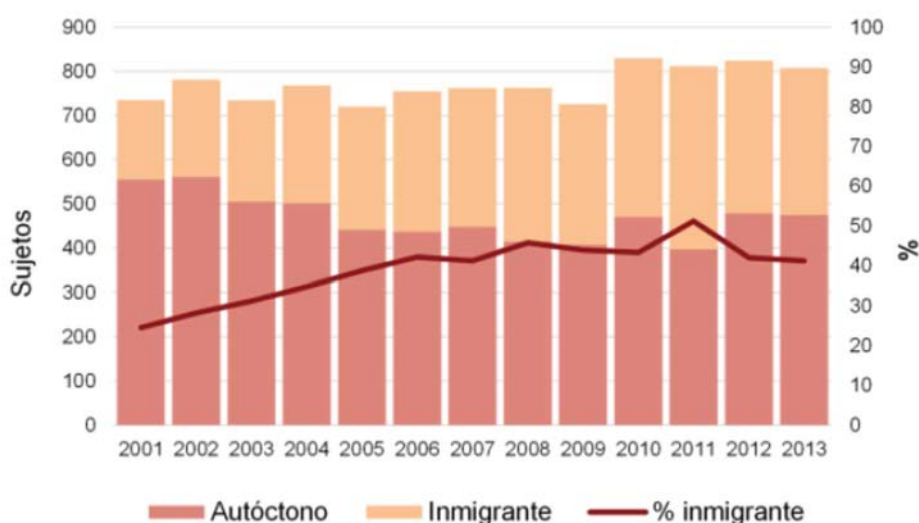
4.2.1. Incidencia en HSH

La incidencia del VIH entre diciembre de 2008 y diciembre de 2011 a partir de la cohorte ÍTACA, establecida en un centro de base comunitaria de Barcelona (BCN Checkpoint), mostró una tendencia creciente significativa: se pasó de 1,2/100 personas al año (IC 95%: 0,37-2,06) en 2009 a 3,1/100 personas al año (IC 95%: 2,17-3,93) en 2011 [83]. Durante el mismo período de estudio no hubo diferencias significativas en la incidencia acumulada por edad, mientras que la incidencia fue dos veces más elevada en personas nacidas fuera de España que entre las nacidas en España, siendo esta de 3,7 (IC 95%: 2,7-4,8) y 1,7 (IC 95%: 1,7-2,2), respectivamente [80].

4.3. Diagnóstico del VIH

Durante el año 2013, se notificaron 808 diagnósticos de VIH en el Registro de VIH y sida de Cataluña, lo que representa una tasa global de 11,1 casos por cada 100.000 habitantes, sin variaciones desde el año 2001 (figura 7). Esta tasa es superior a la media de la Unión Europea (5,7 casos por cada 100 000 habitantes) [80].

Figura 7. Evolución de los nuevos diagnósticos de VIH según origen. Registro del VIH y sida de Cataluña, 2001-2013.



Fuente: [80]

El 87% de los casos fueron hombres y el 13% mujeres, las tasas fueron de 19,7 y 2,9 casos por cada 100.000 habitantes, respectivamente. La media de edad de los casos fue de 36,3 años. El grupo de jóvenes entre 15 y 24 años representa el 11% del total de casos notificados. El 41% de los casos notificados corresponden a personas nacidas fuera del Estado español. Del total (321), el 53% correspondían a personas originarias de países de Latinoamérica y el Caribe. Desde 2001 y hasta 2008 se observó un aumento progresivo de las personas inmigrantes en el total de casos de VIH a lo largo del período analizado, que pasó del 24% al 46%, respectivamente. A partir de 2008 y hasta el año 2013, se estabilizó la proporción de inmigrantes del total de diagnósticos de VIH (figura 7) [80].

El grupo de transmisión más numeroso ha sido el de los HSH (59%), seguido del de los hombres heterosexuales (15%), el de las mujeres heterosexuales (10%) y las PID (7%). Durante el período 2001-2013, los diagnósticos de VIH en HSH aumentaron un 129%, pasando de 199 casos en 2001 a 456 casos en 2013. En los hombres heterosexuales, los diagnósticos de VIH se han reducido un 39%, pasando de 195 casos en 2001 a 119 casos en 2013, y en las mujeres heterosexuales se han reducido un 32%, pasando de 118 casos en 2001 a 80 casos en 2013 [80].

Del total de nuevos diagnósticos de VIH notificados en el Registro de VIH y sida de Cataluña en 2013 con el recuento de CD4+ disponible (85%), el 42% presentaron un diagnóstico tardío ($CD4 < 350$ cél./ μ l) y el 22% un diagnóstico avanzado ($CD4 < 200$ cél./ μ l). La proporción de diagnóstico tardío fue similar en mujeres y hombres (41% y 42%, respectivamente) y aumentó con la edad: el 20% en los menores de 25 años, el 40% en los de entre 25 y 44 años, y el 64% en los mayores de 45 años. Respecto al grupo de transmisión, la mayor proporción de diagnóstico tardío se observó entre las PID (58%), seguidos de los hombres y las mujeres heterosexuales (56% en todos los casos). Los HSH son los que presentan un diagnóstico tardío más bajo (38%) [80].

4.4. Prevalencia del VIH en poblaciones a riesgo

La prevalencia de infección por el VIH a partir de las muestras de fluido oral recogidas en PID de centros de reducción de daños durante el año 2012 fue de 30,6% y en nuevos inyectores de drogas (PID desde hace 5 años o menos) fue del 16,7% [80]. Aunque, en PID usuarios de centros de la red de atención y seguimiento de las drogodependencias es ligeramente superior (37,1% en 2012).

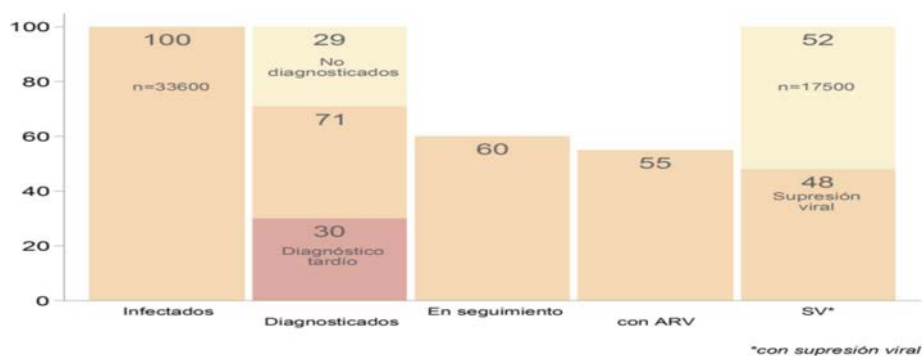
En población de HSH encuestados en locales de encuentro gay se observó un aumento de la prevalencia del VIH obtenida a partir de muestras de fluido oral, del 14,2% el año 1993 al 19,8% el año 2006 [80]. A partir de 2008 se modificó la metodología del estudio, y la prevalencia del VIH en HSH obtenida en el 2013 fue del 14,2% (IC 95%: 10,0-19,8).

La prevalencia de infección por el VIH en mujeres que ejercen el trabajo sexual en Cataluña se mantiene constante a lo largo del período 2005-2011 (1,5% en el año 2011). Si tenemos en cuenta el país de origen, la prevalencia es significativamente más alta entre las mujeres españolas (14,7% en autóctonas y 0,3% en inmigrantes) [80].

4.5.Cascada de servicios en Cataluña

Se estimó que en Cataluña, a finales de 2011 había alrededor de 33.600 personas viviendo con el VIH, el 75% de las cuales habían recibido el diagnóstico de la infección y habían contactado al menos una vez con el sistema sanitario. Del total, el 64% estaban en seguimiento activo; el 58% recibían TAR y el 51% supresión viral [80].

Figura 8. Cascada de servicios de Cataluña 2011



Fuente: [80]

VII.Estrategias preventivas enfocadas a poblaciones claves

Para controlar la epidemia son necesarias diversas intervenciones preventivas, ya que no existe una sola estrategia que sea efectiva por sí misma. El enfoque de prevención combinada, mezcla diferentes estrategias enfocadas a fomentar los cambios en los comportamientos de riesgo y promover los comportamientos positivos, a reducir las barreras estructurales y a usar diferentes medidas biomédicas para reducir la progresión de la epidemia, pero siempre enfocadas en las poblaciones de riesgo que promueven la persistencia de la epidemia local [84].

5.1.Estrategias biomédicas para la prevención del VIH

Actualmente las intervenciones de prevención biomédicas que pueden reducir significativamente el riesgo de infección sexual por el VIH incluyen: 1) tratamiento ART, 2) la profilaxis previa a la exposición (PrEP) y la profilaxis post-exposición (PEP), 3) el uso del condón masculino y 4) la circuncisión masculina [85–87].

De todas las estrategias mencionadas previamente, la intervención más potente para reducir la transmisión sexual del VIH es el tratamiento ART, como se ha descrito previamente, el tratamiento inmediato con ART en parejas sero-discordantes tiene una reducción del riesgo de transmisión del VIH en la pareja no infectada en un 96% debido a la supresión viral universal [48]. El estudio HPTN 052 además de mostrar la eficacia del tratamiento, también mostró que es imprescindible las intervenciones de prevención integral, ya que el 25% de las transmisiones del VIH que ocurrieron en el tiempo de seguimiento del estudio no provenían de la pareja estable infectada por VIH [48].

Otra estrategia biomédica que ha demostrado ser efectiva para disminuir el riesgo de infección por VIH es la PrEP, siendo especialmente efectiva en población HSH [88]. Una dosis oral diaria de tenofovir (TFV) o TFV más emtricitabina ha de mostrado en diferentes ensayos clínicos un reducción eficaz para adquisición el VIH en un 44% a

un 86% [89–91]. Sin embargo, la eficacia se asoció fuertemente con la adhesión al programa de intervención [92] y el coste-efectividad se asoció a la selección adecuada de los individuos con mayor riesgo de infección por el VIH secundario a sus conductas de riesgo [89,93–96].

Para lograr los beneficios del tratamiento ART se requiere intervenciones eficaces que aumenten considerablemente la concientización de la población sobre la importancia del cribado por el VIH. El cribado del VIH y asesoramiento son un paso crucial para la vinculación con el tratamiento y la prevención del VIH. Sin embargo, las estrategias de cribado basadas en centros sanitarios convencionales, aunque importantes, en algunos lugares no han logrado una alta cobertura debido a las limitaciones del sistema de atención de salud [97]. Por tanto es una necesidad invertir en estrategias de cribado que se acerquen a la comunidad, identificando poblaciones clave y disminuyendo las barreras de acceso al test, para lograr disminuir la proporción de personas infectadas no diagnosticadas y la proporción de personas con retardo diagnóstico.

En un meta análisis se encontró que el cribado con métodos alternativos de ofrecimiento del test, que se adaptan a las poblaciones clave, tienen una alta cobertura y captación, y además identifican personas VIH positivas con recuentos de CD4+ más altos que los programas de cribado establecidos en los centros sanitarios [98]. Por ejemplo, cuando el cribado se ofrece en estrategias de acercamiento comunitario basadas en dispositivos móviles, la estrategia logra captar una mayor proporción de hombres con diferentes factores de riesgo (50% más, IC del 95% =47-54%), que cuando el cribado se ofrece en centros sanitarios convencionales, y cuando las estrategias utilizan el auto-diagnóstico en casa, incluso la captación de adultos jóvenes es mayor (66%, IC del 95%= 65-67%), que las estrategias de cribado convencional.

En cuanto al acceso al cribado en poblaciones clave (TS y HSH) por medio de estrategias de cribado basadas en la comunidad, se ha descrito que encuentran una

mayor prevalencia de positivos (38%, IC del 95% =19-62%), con una mayor proporción de personas que se realizaron el test por primera vez (78%, IC del 95% = 63-88%), indicando las barreras de acceso al cribado por el VIH basados en los centros sanitarios en estas poblaciones [98]. Además, las estrategias de cribado comunitario que tienen programas de vinculación al sistema sanitario óptimos logran altas tasas de acceso a la atención en salud (95%, IC del 95%= 87-98%) y de iniciación del tratamiento ART (75%, IC del 95% = 68-82%) [98]. La estrategia de “*Treatment as Prevention*” en MSM, ha demostrado un 96% de reducción del riesgo de infección en parejas serodiscordantes, siendo incluso igual de efectivo que en parejas heterosexuales [99].

La adaptación de las estrategias de cribado a las poblaciones clave y ocultas que se asocian a programas de vinculación al sistema sanitario, disminuyen las barreras de acceso al test y a programas de prevención, mejoran la cobertura y el acceso al tratamiento ART y disminuyen la carga del VIH a nivel comunitario [51,100,101]. A pesar de las bondades descritas de la estrategia de “*Test and treat*”, se ha descrito también que puede aumentar la resistencia a los antirretrovirales [102], y dadas las percepciones de seguridad de los fármacos antirretrovirales, también pueden hacer aumentar comportamientos de riesgo [103].

Es importante tener en cuenta que la efectividad del tratamiento ART depende también de la cobertura poblacional. Un estudio prospectivo basado en la población en KwaZulu-Natal, Sudáfrica, mostró que el riesgo de infección por VIH se asocia a la cobertura del tratamiento ART en la comunidad, ya que un individuo no infectado por el VIH que vive en una comunidad con alta cobertura de tratamiento ART (del 30% al 40% de todas las personas infectadas con el VIH en tratamiento ART) tenía un 38% menos de riesgo de adquirir el VIH, que si vivía en una comunidad donde la cobertura era menor del 10% [104]. Por otro lado, varios estudios han demostrado las ventajas del inicio temprano del tratamiento ART independiente del nivel de CD4+, como parte de la estrategia “*Test and Treat*”. Un estudio ha descrito una reducción del 90% de la transmisión del VIH secundario al inicio temprano del tratamiento ART en parejas sexuales seronegativas que se encontraban en relaciones estables o casuales con individuos seropositivos [105].

5.2. Estrategias preventivo-conductuales

Las estrategias preventivas dirigidas a fomentar los cambios de conductas han demostrado un gran impacto. Por ejemplo, un estudio en parejas sero-discordantes heterosexuales mostró que el uso del preservativo redujo el riesgo de transmisión del VIH por acto coital en un 78% [20]. Pero el uso de la prevención combinada, en donde se asocia el tratamiento ART y uso del preservativo reduce teóricamente el riesgo de transmisión de VIH por acto en las relaciones sexuales anales y vaginales hasta en un 99,2% [106]. Por otro lado la divulgación del estatus serológico a la pareja sexual es una meta importante de prevención que aumenta la conciencia del riesgo de VIH, lo que conduce a una mayor aceptación del asesoramiento y del cribado por VIH, así como a cambios positivos en los comportamientos de riesgo [107].

En MSM, se ha descrito que el uso del preservativo reduce el riesgo de transmisión del VIH en un (riesgo relativo (RR): 0,36; IC del 95% = 0,20-0,67) [99], siendo una estrategia aceptable y viable entre los MSM en Europa [108]. En una encuesta que se realizó a nivel europeo, se describió que el 13% de los MSM que respondieron a la encuesta referían que en los últimos 12 meses habían tenido sexo anal no protegido, solamente porque no tenían un preservativo disponible [109], lo que indica una necesidad insatisfecha en esta población.

Por otro lado en población HSH, las intervenciones de grupos dirigidas por pares, definidas como actividades de grupo interactivas en las que un compañero entrenado facilita la promoción de comportamientos protectores frente al VIH, ha demostrado una reducción significativa del sexo anal no protegido, oscilando entre el 13% y el 33% [110]. Los datos de implementación muestran una alta aceptación de las intervenciones de grupo dirigido por pares entre HSH en Europa, por la combinación de un mayor conocimiento, aprendizaje social, influencia de los compañeros y comportamiento normativo del grupo [99,110].

VIII. Necesidad de que las estrategias preventivas se enfoquen al lugar y poblaciones adecuadas para maximizar su impacto

Existe una clara justificación epidemiológica para que los programas de VIH se centren en grupos clave de la población. En general, los datos de salud, incluidos los datos de prevalencia del VIH, son menos sólidos para las poblaciones clave que para la población general debido a la complejidad del muestreo (y la falta de datos de estimación del tamaño), las preocupaciones legales, de estigma y discriminación. Además, las leyes que penalizan el comportamiento de las poblaciones clave dificultan la recolección de datos representativos. Por tanto, desde la salud pública y teniendo en cuenta las consideraciones de equidad, existe una necesidad de priorizar y mejorar los servicios de VIH enfocados a poblaciones clave [111].

Las estrategias preventivas enfocadas al lugar y poblaciones clave, maximizan su impacto, pero requieren elementos específicos, entre ellos uno que es fundamental: la información estratégica que proviene de sistemas de información sólidos e integrados, que ofrecen datos fiables sobre la epidemia permitiendo generar una respuesta adaptada a las necesidades locales, y que orientan los servicios relativos al VIH con más precisión y eficacia, permitiendo implementar y adaptar estrategias que lleguen a un mayor número de personas y a la población que más lo necesita [84].

Las personas más desproporcionadamente afectadas por la epidemia del VIH en todas las regiones, son los HSH, las personas que consumen drogas incluyendo las PID, los trabajadores/as sexuales, las personas transgénero, las personas reclusas en centros penitenciarios y los migrantes. En muchos contextos, ciertas poblaciones quedan fuera del sistema de vigilancia habitual del VIH, a menudo porque tienen menos probabilidades de acceder a los servicios de salud. Entre estos grupos figuran los adolescentes, los hombres y las poblaciones móviles. La migración y los movimientos demográficos dentro de un mismo país o de un país a otro pueden influir de manera significativa en la dinámica de la epidemia local de VIH, lo que señala la

importancia de incluir a las poblaciones migrantes en las estrategias y los planes nacionales y locales de lucha contra el VIH [111].

Dado que los recursos disponibles son limitados, los sistemas sanitarios deben emplear datos precisos de las poblaciones a riesgo para justificar las inversiones. Un sistema de información estratégico, sólido y flexible es la piedra angular para las actividades de sensibilización y de planificación estratégica, y para garantizar que se rindan cuentas en pos del uso más adecuado y equitativo de los recursos [84]. Estos sistemas de información sobre el VIH deben estar integrados dentro del sistema de información sanitaria local y nacional, ser capaces de identificar los sitios y los grupos en los que se producen las nuevas infecciones por VIH, determinar cuáles son los principales modos de transmisión del virus, las conductas de riesgo, así como estimar el tamaño de las poblaciones afectadas y en riesgo, hacer el seguimiento de las consecuencias de la epidemia de VIH en la salud, incluidas las co-infecciones más habituales del VIH y otras co-morbilidades, y para detectar las condiciones sociales, legales y económicas que incrementan la vulnerabilidad de la población [84].

Por tanto, es necesario contar con datos de calidad para medir las estrategias preventivas, así como, medir el acceso a los servicios sanitarios, el grado de utilización de cuidado de salud, la cobertura de las poblaciones clave y la calidad y el grado de aceptación en todo el conjunto continuo de servicios relativos al VIH. Esto garantiza que se detecten las lagunas y las deficiencias, lo que a su vez permite implementar medidas correctivas. Con el objeto de evaluar la respuesta del sector salud en todo el conjunto continuo de servicios relativos al VIH, siguiendo las directrices de la OMS [112].

JUSTIFICACIÓN

A pesar de la implementación de diferentes estrategias e intervenciones que se han realizado a nivel local, la infección por el VIH continúa siendo un problema de salud pública prioritario, siendo una de las principales causas de morbilidad en Cataluña. Para el año 2013, se estimó que 34.200 personas vivían con el VIH en Cataluña, con un 30% de personas que desconocían su estado serológico, y aunque a nivel global el número de nuevos diagnósticos notificados al registro de vigilancia epidemiológica se ha estabilizado, los HSH y los migrantes son poblaciones clave afectadas desproporcionadamente. Por tanto, seguir avanzando en las políticas de prevención frente esta infección ha de continuar siendo un compromiso para poder frenar la continua propagación de la infección por este virus.

Desde el inicio de la epidemia del VIH, se ha evidenciado la importancia de la monitorización epidemiológica para identificar el comportamiento de la epidemia en la población. Incluso se ha demostrado que la integración de la información estratégica proveniente de las diferentes fuentes de información que nutren los sistemas de vigilancia epidemiológica ayuda a concentrar los recursos para generar información de calidad que defina las poblaciones a riesgo con mayor riesgo de exposición al VIH, creando una imagen más precisa de los cambios en la epidemia a lo largo del tiempo y comprendiendo de una manera más completa de la epidemia de VIH, los comportamientos que la propagan y las necesidades preventivas de las poblaciones a riesgo.

En Cataluña con una epidemia concentrada en grupos a riesgo, como son la de los HSH, PID, TS y población vulnerable como es la de los migrantes, es necesario mejorar e integrar de una manera eficiente las fuentes de información para centrar los recursos en las necesidades preventivas de estas poblaciones y de esta manera impactar efectivamente en la epidemia. Además, existe una clara justificación para que los programas preventivos sobre el VIH se centren en grupos clave de la población, ya que desde la salud pública y teniendo en cuenta las consideraciones de equidad, es prioritario maximizar su impacto.

Para lograr detectar las necesidades preventivas de las poblaciones clave y vulnerables, se requiere la integración de sistemas de información sólidos, que

permitan generar una respuesta adaptada a las necesidades locales, y que orienten los servicios relativos al VIH con más precisión y eficacia, permitiendo implementar y adaptar estrategias que lleguen a un mayor número de personas y a la población que más lo necesita. Por tanto, para aumentar el impacto de las intervenciones preventivas en Cataluña, es imprescindible identificar las necesidades preventivas de las poblaciones a riesgo y vulnerables, a partir de la integración de la información estratégica proveniente de los sistemas de vigilancia epidemiológica local.

OBJETIVOS

Propósito

El propósito de esta tesis doctoral es contribuir a mejorar las políticas en salud y las estrategias preventivas dirigidas a poblaciones a riesgo y vulnerables al VIH, mediante la mejora, el uso y la integración de diferentes fuentes de información estratégica que hacen parte de los sistemas formales de vigilancia epidemiológica en Cataluña.

Objetivos generales y específicos

Objetivo general 1. Evaluar la capacidad del sistema de vigilancia epidemiológica basado en la notificación de nuevos diagnósticos del VIH para describir la epidemia local y ser usado como información estrategia en la planificación de programas preventivos dirigidos a grupos a riesgo y población vulnerable.

Objetivos específicos:

- 1.1. Evaluar el impacto de la introducción del decreto de notificación de los nuevos diagnósticos por VIH, una vez el VIH es incorporado como EDO al registro de vigilancia epidemiológica de la ciudad de Barcelona.
- 1.2. Valorar la tendencia de notificación del VIH antes y después de ser incluido el VIH como EDO.
- 1.3. Comparar las características epidemiológicas de la población con nuevo diagnóstico de VIH antes y después de que se incluya el VIH como EDO.
- 1.4. Determinar los cambios epidemiológicos en la epidemia por el VIH una vez la infección es incorporada como EDO al sistema de vigilancia epidemiológica.
- 1.5. Calcular los diferentes pasos de la cascada de atención del VIH en poblaciones a riesgo y migrante.

Objetivo general 2. Describir las características epidemiológicas de los usuarios de drogas y los MSM, para definir sus necesidades preventivas.

Objetivos específicos:

- 2.1. Estimar la prevalencia auto reportada tanto del VIH, como del VHC en un grupo de usuarios de drogas reclutados en Cataluña-España durante el año 2012.
- 2.2. Describir los factores de riesgo asociados a la infección por el VIH en un grupo de usuarios de drogas reclutados en Cataluña-España durante el año 2012.
- 2.3. Identificar algunas de las necesidades preventivas entre las personas que usan drogas, así como de las PID.
- 2.4. Describir las pérdidas de seguimiento de los HSH en los diferentes pasos de la cascada de servicios del VIH en Cataluña.
- 2.5. Determinar las diferencias entre HSH inmigrantes y españoles en los diferentes pasos de la cascada de servicios del VIH en Cataluña, identificando las barreras de acceso a cada uno de los pasos.
- 2.6. Estimar el impacto del VIH en la población de HSH desde el inicio de la epidemia.

Objetivo general 3: Determinar las necesidades preventivas de los migrantes en los diferentes pasos de la cascada de servicios del VIH.

Objetivos específicos:

- 3.1. Integrar diferentes fuentes de información del sistema de vigilancia epidemiológica de Cataluña, para determinar las diferencias en las necesidades preventivas entre población inmigrante y población local.
- 3.2. Estimar el número total de migrantes viviendo con el VIH en Cataluña.
- 3.3. Describir las diferencias entre migrantes y población local en la progresión de los diferentes pasos de la cascada de servicios del VIH en Cataluña.

- 3.4. Identificar cuáles son las necesidades preventivas para evitar la infección por el VIH más destacables entre diferentes grupos de riesgo dentro de la población inmigrante.

Objetivos general 4. Estimar el impacto del VIH en Cataluña desde el inicio de la epidemia, usando como fuente de información el registro de casos basado en la notificación de nuevos diagnósticos del VIH.

Objetivos específicos:

- 4.1. Estimar el total de personas viviendo con el VIH de 1980 al 2013
- 4.2. Estimar el porcentaje de personas infectadas por el VIH no diagnosticadas en Cataluña de 1980 al 2013.
- 4.3. Estimar la cascada de servicios incluyendo la proporción de personas no diagnosticadas en MSM migrantes y locales.

La relación de los objetivos y los artículos publicados en la siguiente:

ARTÍCULO I. Time series analysis comparing mandatory and voluntary notification of newly diagnosed HIV infections in a city with a concentrated epidemic.

Objetivos específicos: 1.1, 1.2, 1.3, 1.4

ARTÍCULO II. Cross sectional study of factors associated to self-reported blood-borne infections among drug users.

Objetivos específicos 2.1, 2.2, 2.3

ARTÍCULO III: Differences between migrants and Spanish-born population through the HIV care cascade, Catalonia: an analysis using multiple data sources.

Objetivos específicos: 1.5, 2.5, 3.1, 3.3, 3.4

ARTÍCULO IV. Estimating undiagnosed population in Catalonia, Spain: The first step in the cascade of care for key transmission groups.

Objetivos específicos: 1.5, 2.4, 2.5, 2.6, 3,2, 4.1, 4.2, 4.3

MÉTODOS

A continuación se hace un breve resumen de los métodos utilizados en esta tesis. La explicación más detallada se encuentra incluida en cada uno de los artículos incluidos en el apartado de resultados.

Ámbito, diseño y fuentes de información: Estudios descriptivos y de estimación de base poblacional en personas pertenecientes a poblaciones a riesgo, en personas diagnosticadas con la infección por el VIH que han sido notificados al registro de vigilancia epidemiológica y en personas que pertenecen a la cohorte PISCIS (1998-2013) multicéntrica, longitudinal y prospectiva de pacientes con diagnóstico confirmado de VIH.

Población:

- Personas con nuevos diagnósticos de VIH que se notificaron en el registro epidemiológico de la ciudad de Barcelona entre el 2001 y el 2011.
- Personas reclutadas en tres entornos diferentes de atención de salud: 1) Centros de tratamiento ambulatorio de abuso de sustancias (CAS); 2) Centros de reducción de daños (CRD); y 3) Comunidades terapéuticas.
- Personas con nuevos diagnósticos de VIH que se notificaron en el registro epidemiológico de Cataluña entre el 2001 y el 2013.
- Personas que pertenecen a los siguientes grupos de riesgo: trabajadoras sexuales, personas que se inyectan drogas y hombres que tienen sexo con hombres.
- Pacientes que pertenecen a la cohorte PISCIS (1998-2013) con diagnóstico confirmado de VIH, mayores de 16 años, en seguimiento en uno de los catorce hospitales que participan de Cataluña y de las Islas Baleares, independientemente de la etapa de la enfermedad o el grado de inmunosupresión en el que se encuentren en el momento del reclutamiento.

Análisis estadístico:

En el estudio 1, se realizó un análisis descriptivo comparando el número de casos notificados y las características epidemiológicas de los casos declarados en dos

periodos de tiempo diferentes; periodo de notificación voluntaria (2001-2009) y periodo de notificación obligatoria (2010-2011). Para evaluar las tendencias se realizó un análisis de series temporales, ajustando los cambios en el tiempo mediante un modelo de regresión de Poisson. Para evaluar el impacto y la magnitud del efecto de la entrada en vigor del decreto, se incluyó una variable ficticia al análisis de series temporales que indique el inicio del período de notificación obligatoria. El análisis se realizó sobre el número total de casos notificados y se estratificó por características socio-demográficas, modo de transmisión y tipo de centro que notificaba los casos.

En el estudio 2, el análisis estadístico identificó los factores asociados al auto-reporte del VIH, el VHC y la co-infección. El análisis descriptivo incluyó características socio-demográficas, patrones de consumo de drogas y antecedentes penitenciarios. Las asociaciones se determinaron usando una regresión de Poisson con varianza robusta.

En el estudio 3, se realizó un análisis descriptivo y comparativo entre población inmigrantes y española, para evaluar conductas de riesgo, acceso a cribado del VIH, tendencias del VIH y las características clínicas y epidemiológicas una vez diagnosticados. La información está estructurada de acuerdo al marco conceptual que describe la cascada de servicios de VIH según las directrices de la OMS.

En el estudio 4, para estimar la incidencia del VIH, el tiempo transcurrido entre la infección y el diagnóstico, y la población no diagnosticada estratificada por el recuento de CD4, se utilizó la herramienta de modelado del VIH del ECDC, versión 1.2.2. Este modelo utiliza datos de los nuevos diagnósticos de VIH y SIDA del sistema catalán de vigilancia del VIH/SIDA de 2001 a 2013. Los datos utilizados para estimar la proporción de personas inscritas en ART y viralmente suprimidos en la cascada de atención del VIH procedían de la cohorte PISCIS.

RESULTADOS

A continuación se presentan los cuatro trabajos que conforman esta tesis:

ARTÍCULO I: Time series analysis comparing mandatory and voluntary notification of newly diagnosed HIV infections in a city with a concentrated epidemic. Juliana M Reyes-Urueña, Patricia García de Olalla, Santiago Pérez-Hoyos and Joan A Caylà. BMC Public Health 2013, 13:338.

ARTÍCULO II: Cross sectional study of factors associated to self-reported blood-borne infections among drug users. Juliana Reyes-Urueña, M. Teresa Brugal, Xavier Majo, Antonia Domingo-Salvany y Joan A. Caylà. BMC Public Health (2015) 15:1122.

ARTÍCULO III: Differences between migrants and Spanish-born population through the HIV care cascade, Catalonia: an analysis using multiple data sources. J. Reyes-Urueña, C. Campbell, C. Hernando, N. Vives, C. Folch, L. Ferrer, L. Fernández-López, A. Esteve and J. Casabona. Epidemiol Infect. 2017 Mar 8:1-12.

ANEXO I: Estimating the HIV undiagnosed population in Catalonia, Spain: The first step in the cascade of care for key groups. Juliana Reyes-Urueña, Colin NJ Campbell, Núria Vives, Anna Esteve, Juan Ambrosini, Cristina Tural, Elena Ferrer, Gemma Navarro, Lluís Force, Isabel García, Àngels Masabeu, Josep Vilaró, Patricia García de Olalla, Joan A. Caylà, Josep M Miró, Jordi Casabona and PISCIS investigators. Under review.

ARTÍCULO I

Time series analysis comparing mandatory and voluntary notification of newly diagnosed HIV infections in a city with a concentrated epidemic

Juliana M Reyes-Urueña, Patricia García de Olalla, Santiago Perez-Hoyos and Joan A Caylà

BMC Public Health 2013, 13:338.

RESUMEN

El estudio que se presenta a continuación describe los cambios observados en la tendencia de notificación de los nuevos casos de HIV reportados al registro de vigilancia epidemiológica de la ciudad de Barcelona, una vez se aprobó el Decreto 67/2010, de 25 de mayo, por el cual se regula el sistema de notificación de enfermedades de declaración obligatoria y brotes epidémicos en el Departamento de Salud y se incorpora la infección por el VIH como una enfermedad de notificación obligatoria en Cataluña. Este cambio en la legislación surgió a partir de la necesidad de información válida y exhaustiva sobre los nuevos diagnósticos de VIH para permitir dirigir intervenciones preventivas, programar con mayor precisión la provisión de servicios sanitarios, incluyendo el tratamiento antirretroviral, y mejorar el diseño de programas y políticas sanitarias.

A pesar que a nivel mundial se reportan cambios en la legislación relativos a la notificación de los nuevos diagnósticos del VIH, no existen estudios que comparen el cambio de la notificación de manera voluntaria a obligatoria. Por tanto el objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de la introducción del decreto 67/2010 en la notificación de los nuevos diagnósticos por VIH, una vez el VIH es incorporado como infección de notificación obligatoria al registro de vigilancia epidemiológica de la ciudad de Barcelona; ciudad con una epidemia concentrada en grupos de riesgo.

En el estudio se analizaron los nuevos diagnósticos de VIH que se notificaron en el registro epidemiológico de la ciudad de Barcelona entre el 2001 y el 2011, y se realizó un análisis descriptivo comparando el número de casos notificados y las características epidemiológicas de los casos declarados en dos periodos de tiempo diferentes; periodo de notificación voluntaria (2001-2009) y periodo de notificación obligatoria (2010-2011). Para evaluar las tendencias se realizó un análisis de series temporales, ajustando los cambios en el tiempo mediante un modelo de regresión de Poisson. Para evaluar el impacto y la magnitud del efecto de la entrada en vigor del decreto, se incluyó una variable ficticia al análisis de series temporales que indicó el inicio del período de notificación obligatoria. El análisis se realizó sobre el número total

de casos notificados y se estratificó por características socio-demográficas, modo de transmisión y tipo de centro que notificaba los casos.

En total, se registraron 4510 casos de infección por el VIH durante el periodo de estudio, 81,9% eran hombres y 74,5% mayores de 30 años. Entre los hombres, el 55,6% eran HSH, y entre las mujeres, la ruta más común de transmisión fue la HTS (65,4%). El promedio anual de notificaciones durante el período 2001-2009 fue 376,6, mientras que para el período 2010-2011 fue de 560, lo que representa un aumento del 33% en el número anual de notificaciones ($p < 0,001$). Las características epidemiológicas de los casos al ser analizadas por periodo no cambian, sin embargo se observaron algunos cambios. Primero, después de la entrada en vigor del decreto la proporción de personas menores de 30 años aumento de un 8,1% a 29,5% ($p < 0,001$). Segundo, se observó una disminución de la proporción de personas autóctonas notificadas con un nuevo diagnóstico de VIH, con un aumento de la proporción de personas de origen extranjero, especialmente inmigrantes provenientes de América Latina y el Caribe. Tercero, la proporción de casos que referían como vía de transmisión la sexual aumentó del 64,2% al 80,4% ($p < 0,001$) en los HSH, mientras que entre las PID disminuyó del 12,9 al 9,5%. Finalmente, el análisis de series temporales mostró que el decreto aumento 2,8 veces (IC 95% 2.4-3.3) la probabilidad de que un caso fuera reportado durante el periodo de notificación obligatoria, con respecto al período anterior.

En conclusión, si bien el sistema voluntario de notificación del VIH se evidencia como útil describiendo las tendencias globales de la infección; la notificación obligatoria del VIH evidencia un aumento en el número de nuevos diagnósticos notificados, así como un cambio visible en las proporciones relativas a las características epidemiológicas de la infección. Por lo que se evidencia, una mayor proporción de HSH, y la aparición de ciertos grupos que antes no eran especialmente evidentes, como son los individuos menores de 30 años. Por tanto, con la inclusión del VIH como enfermedad de notificación obligatoria la información que se recoge a partir de la vigilancia epidemiológica es más exhaustiva y de una calidad superior a la obtenida con el sistema de notificación voluntaria, lo cual sirve para mejorar la

evaluación y el diseño de programas de prevención que permitan un control más eficaz de la epidemia por el VIH a nivel local.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Time series analysis comparing mandatory and voluntary notification of newly diagnosed HIV infections in a city with a concentrated epidemic

Juliana M Reyes-Urueña^{1,2,5*}, Patricia García de Olalla^{1,3,4,5}, Santiago Perez-Hoyos⁶ and Joan A Caylà^{1,3,4,5}

Abstract

Background: In Catalonia, a law was passed in 2010 to incorporate HIV infection as a mandatory disease and to reduce under-reporting, perform follow-up and to improve prevention. Currently, there are studies that describe the surveillance of new diagnoses of HIV infection. However, there are no studies that compare the change from voluntary to mandatory notification. This study evaluates the impact of mandatory notification on the registered cases of newly diagnosed HIV infections in a city with a concentrated epidemic.

Methods: We analysed newly diagnosed HIV infections that were included in the city register. A descriptive analysis compared the number and the epidemiological characteristics of cases that were declared in two different periods (when notification was voluntary in 2001–2009 and when mandatory in 2010–2011). Time series analysis was conducted, evaluating trends and changes by fitting a Poisson regression model. The Epidemiology Service from the Public Health Agency was responsible for gathering and analyzing data and producing reports on communicable disease for the city. The data used in this study is openly available.

Results: Overall, 4510 cases of HIV infection were registered, 81.9% were men and 74.5% of them aged over 30. Among men, 55.6% were men who had sex with men (MSM), and among women, the most common route of transmission was heterosexual (HTS) with 65.4%. An annual average of 560 cases was registered between 2010 and 2011. This represents an increase of 33% from the annual average over the previous period ($p < 0.001$). Time series analysis showed that the probability of notification was 2.8 (95% confidence interval 2.4–3.3) times higher with mandatory notification than in the earlier period. There was a statistically significant decrease of missing values in the period of mandatory notification ($p < 0.001$).

Conclusions: Mandatory notification of HIV has resulted in an increase in detection of newly diagnosed infections, reduced the levels of missing data and has provided a more realistic picture of the epidemiology of HIV. This information also helps to improve the suitability of interventions aimed at HIV prevention and control.

Keywords: Mandatory reporting, Disease notification, Population surveillance, HIV

Background

With the introduction of highly active antiretroviral treatments (HAART) in 1996, when HIV tests were largely available, the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) ceased to be a good epidemiological marker for

HIV infection [1]. A change occurred in the natural course of the infection, prolonging the period between infection and development of AIDS, as well as an important reduction in mortality [1]. As a consequence, data from AIDS registries no longer reflected the magnitude nor the characteristics of the epidemic [1,2]. Since 1999, the World Health Organisation (WHO) has promoted the implementation of population-based surveillance systems, for the new HIV cases in developed countries [3]. Since the notification is used in only some areas, this does not allow

* Correspondence: juliana.reyes81@gmail.com

[†]Equal contributors

¹Epidemiology Service, Agencia de Salud Pública de Barcelona, Spain

²Teaching Unit of Preventive Medicine and Public Health, PSMAR-UPF-ASPB, Barcelona, Spain

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

describing the general epidemiological characteristics of the infection [4].

Despite being one of the most affected Western European countries in terms of HIV infection rates, Spain does not have state-wide population-level data on HIV infection [2,5,6]. Epidemiological surveillance has been carried out voluntarily, based on the notification of new diagnoses of HIV infection by the various Autonomous Communities [7] and among them, Catalonia, which began notification of new cases in January 2001. It should be taken into account that levels of under-reporting could be around 15 to 30% [8]. Moreover, voluntary notification systems cannot ensure the elimination of duplicates and there is no follow-up until the development of AIDS or death. In 2010, Catalonia passed a law which incorporates HIV infection as an individually name-based mandatory disease [9] with the aim of reducing under-reporting, performing follow-up and improving prevention in the same way that AIDS had been since 1987 [10,11].

A total of 28 of the 30 countries belonging to the European Union were notifying new cases of HIV in 2009. In 2000, 13 of these countries had national notification systems and in 8 of them, notifications were mandatory [12,13]. Despite the existence of these reporting systems, there are no studies published evaluating the impact of the change from voluntary to mandatory notification.

The objective of this study was to evaluate the impact of mandatory notification on the numbers of new diagnoses of HIV infections reported in a large city with a concentrated epidemic; comparing the epidemiological characteristics of those cases registered before to those registered after the mandatory notification came into effect.

Methods

Study design and study population

The city of Barcelona is situated in the northeast of Spain. It had a population of 1,619,337 inhabitants in 2010 [14]. AIDS rates were 46.7 per 100,000 inhabitants in 1994, before the introduction of HAART, and 4.5 per 100,000 inhabitants in 2010 [10,11]. This city has a low-level of concentrated epidemic (where high levels of infection are found only in specific groups) and estimates that HIV prevalence is mainly based on data collected from populations most at risk – especially men who have sex with men (MSM) [3].

We analysed registered cases of new diagnoses of HIV infection in Barcelona over the period from 1 January 2001 to 31 December 2011, excluding AIDS diagnoses.

A structured questionnaire was used to collect clinical and epidemiological information: sex, age, region of birth, route of transmission, CD4 cell count and reporting centre. Doctors reported new diagnoses of HIV. The Epidemiology Service from the city's Public Health Agency was responsible for gathering and analyzing data and

producing reports on communicable disease for the city, therefore the data used in this study is openly available. Other changes, such as testing policy, campaigning to promote HIV testing or change of case definition, were not accompanied in the switch from voluntary to mandatory notification.

Statistical methods

A descriptive analysis was carried out, comparing the number and epidemiological characteristics of cases registered voluntarily from 2001 to 2009, with those corresponding to the period of mandatory notification from 2010 to 2011, by means of the chi-squared test. A Poisson regression model was fitted to analyse the time series. Quarter was considered as a unit of time, taking the first period as reference. In order to test trend, a linear component was fitted, adding a quadratic function that allows for attenuation of trend over time. A dummy variable indicating the mandatory period was then included, in order to evaluate the magnitude of the effect of the law coming into force on the number of newly notified diagnoses. Finally, an interaction term was included to allow a change in the incidence trend in the second period. The analysis was conducted on the total number of cases, as well as stratified by demographic variables, transmission route and reporting centre. Furthermore, interactions between quarter and the stratifying variables were tested. The likelihood test was used to compare models, and only statistically significant results were included in the final models. 95% confidence intervals (CI) and p-values < 0.05 were considered statistically significant. All analyses were carried out with SPSS version 18 [15] and STATA version 11.0 [16].

Results

During the study period, 4510 new diagnoses of HIV infection were notified, representing an average of 410 cases annually. The epidemiological characteristics of new diagnoses reported are showed in Table 1. 81.9% were men, and 74.5% were aged over 30 years. By sex, only 43% of the men and 32.5% of the women were born in Spain. Among men, 45.5% were MSM, 10.8% were heterosexuals (HTS), and 9.3% were intravenous drug users (IDU). Among women, the most common route of transmission was HTS (65.4%), followed by IDU (15.2%). At the time of their diagnosis, 39.3% had CD4>350 cell/ul, 14.7% between 350 and 200 cell/ul, 12.9% under 200 cell/ul and 33.3% unknown. The most common reporting centre was a hospital, accounting for 64.6% of all reported cases.

The annual average of notifications over the period 2001–2009 was 376.6, while that for 2010–2011 was 560, representing a 33% increase in the annual number of notifications (p < 0.001). The epidemiological characteristics of the cases by period are showed in Table 1. It

Table 1 Epidemiological characteristics of HIV new diagnoses reported in Barcelona (2001 – 2011)

		2001-2011		2001-2009 Voluntary period		2010-2011 Mandatory period		P-value*
		n=(4510)		n=(3390)		n=(1120)		
		N	%	N	%	N	%	
Sex	Men	3692	81,9	2713	80,0	979	87,4	<0.001
	Women	818	18,1	677	20	141	12,6	
Age (<30 and >30 years age)	<30 years of age	619	13,7	289	8,5	330	29,5	<0.001
	>30 years of age	3358	74,5	2574	76	784	70	
	Unknown	533	11,8	527	15,5	6	0,5	
Age groups	14-19 years of age	9	0,2	0	0	9	0,8	<0.001
	20 -29 years of age	474	10,5	207	6,1	267	23,8	
	30-39 years of age	1562	34,6	1117	32,9	445	39,7	
	40-49 years of age	1306	29,0	1021	30,1	285	25,4	
	50-59 years of age	418	9,3	343	10,1	75	6,7	
	> 60 years of age	208	4,6	175	5,2	33	2,9	
	Unknown	533	11,8	527	15,5	6	0,5	
Region of birth	Spain	1854	41,1	1304	38,5	550	49,1	<0.001
	Western Europe and North America	281	6,2	174	5,1	107	9,6	
	Latin America and Caribbean	849	18,8	561	16,5	288	25,7	
	Eastern Europe and Central Asia	145	3,2	86	2,5	59	5,3	
	North Africa and Middle East	54	1,2	37	1,1	17	1,5	
	Sub-Saharan Africa	198	4,4	148	4,4	50	4,5	
	Unknown	1129	25,0	1080	31,9	49	4,4	
Route of transmission	HTS men	487	10,8	359	10,59	128	11,43	<0.001
	HTS women	536	11,9	429	12,65	107	9,55	
	MSM	2052	45,5	1387	40,91	665	59,38	
	IDU men	419	9,3	334	9,85	85	7,59	
	IDU women	124	2,7	103	3,04	21	1,88	
	Unknown	892	19,8	778	23,0	114	10,18	
	Unknown	892	19,8	778	23,0	114	10,18	
CD4 count	> 350 cell/ul	1773	39,3	1257	37,1	516	46,1	<0.001
	< 350-200 cells/ul	665	14,7	469	13,8	196	17,5	

Table 1 Epidemiological characteristics of HIV new diagnoses reported in Barcelona (2001 – 2011) (Continued)

	<200 cells/ul	580	12,9	436	12,9	144	12,9	
	Unknown	1492	33,1	1228	36,2	264	23,6	
Reporting centre	Hospital	2915	64,6	2060	60,8	855	76,3	<0.001
	Primary care	1595	35,4	1330	39,2	265	23,7	

Comparison between voluntary notification period with mandatory notification period. (2001-2009 versus 2010-2011).

HTS: Heterosexual contact, MSM: Men having sex with men, IDU: Injecting drug Users.

* Chi² test.

was observed that there was a change in the percentage composition by sex, with an increase in the proportion of notifications corresponding to men. The majority of cases were aged over 30 years. However, a change was seen in the proportion of notifications among individuals aged under 30, which rose from 8.1% to 29.5% ($p < 0.001$). With regard to region of birth, those born in Spain presented a decline in notifications, which led to an increase in the relative proportions of foreign-born individuals, the most common of which were people born in Latin American and Caribbean countries. The rate of notification corresponding to cases of sexual transmission rose from 64.2% to 80.4% ($p < 0.001$), particularly among MSM whereas among IDU, there was a decline from 12.9 to 9.5%. There was a significant decline in the proportion of missing values for most of the variables during the period of mandatory notification, especially region of birth and route of transmission, comparing with the voluntary period ($p < 0.001$).

As shown in Table 2, the probability of notification increased by 2.8 times (CI 2.4-3.3) with the introduction of mandatory HIV notification, compared to the period when notification was voluntary. Figure 1 shows a rise in the number of cases of HIV notified up to the year 2006, a year in which a change in the trend may be seen, after which cases began to decline. With the introduction of mandatory notification, an increase is observed in the level of cases notified. However, the decreasing trend of series of quarters is not altered by the change in notification, since the interaction between the trend and the law coming into force was not significant.

Figure 2 illustrates the increase in HIV notified cases, following the introduction of the law, in terms of sex, age, region of birth, route of transmission and reporting centre. Only the interaction between sex and quarter was statistically significant ($p < 0.001$), suggesting that the trend differs between men and women and that, in men, the decrease in HIV reporting was greater than in women in the period of voluntary notification.

Discussion

In Barcelona, AIDS has been a mandatory notified disease since 1986, and HIV was included in the registry as a voluntary notifiable disease only until 1996 [8]. During the HIV/AIDS epidemic there was, and continues to be, controversy over whether HIV infection should be notified.

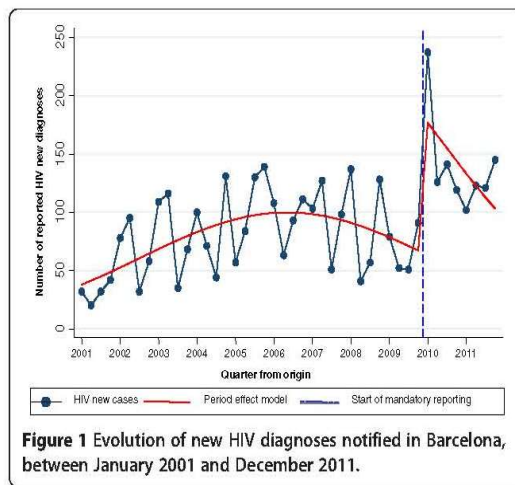


Figure 1 Evolution of new HIV diagnoses notified in Barcelona, between January 2001 and December 2011.

Following a long debate over many years, in 2010 Catalonia passed a law making a mandatory registry of HIV infection [8]. Such a mandatory registry permits better characterisation of the infection, avoidance of duplication, the study of sexual partners, effectiveness of therapy, and follow-up of cases of infection until the appearance of AIDS, or death [17]. However, some studies have suggested that the introduction of this type of notification could diminish the number of persons who undergo the test; however these predictions have not been reflected in significant declines in testing in the United States [18].

In our study, both the results of bivariate analysis and of time series analysis showed that the introduction of mandatory notification of new diagnosis of reported HIV infection led to an increase in such notification of almost three times. This increase in the completeness of notification results in a more precise description of the epidemiological situation regarding HIV infection. The epidemiological characteristics are similar in both periods, although some proportions have changed, new diagnoses being more common among men with higher risk of sexual transmission; particularly MSM and those aged over 30 years. There is a notable percentage increase of groups at risk following the introduction of the law, such as individuals aged under 30 and people born outside Spain. Regarding the notifying centre, hospitals are the main sources of notifications in both periods.

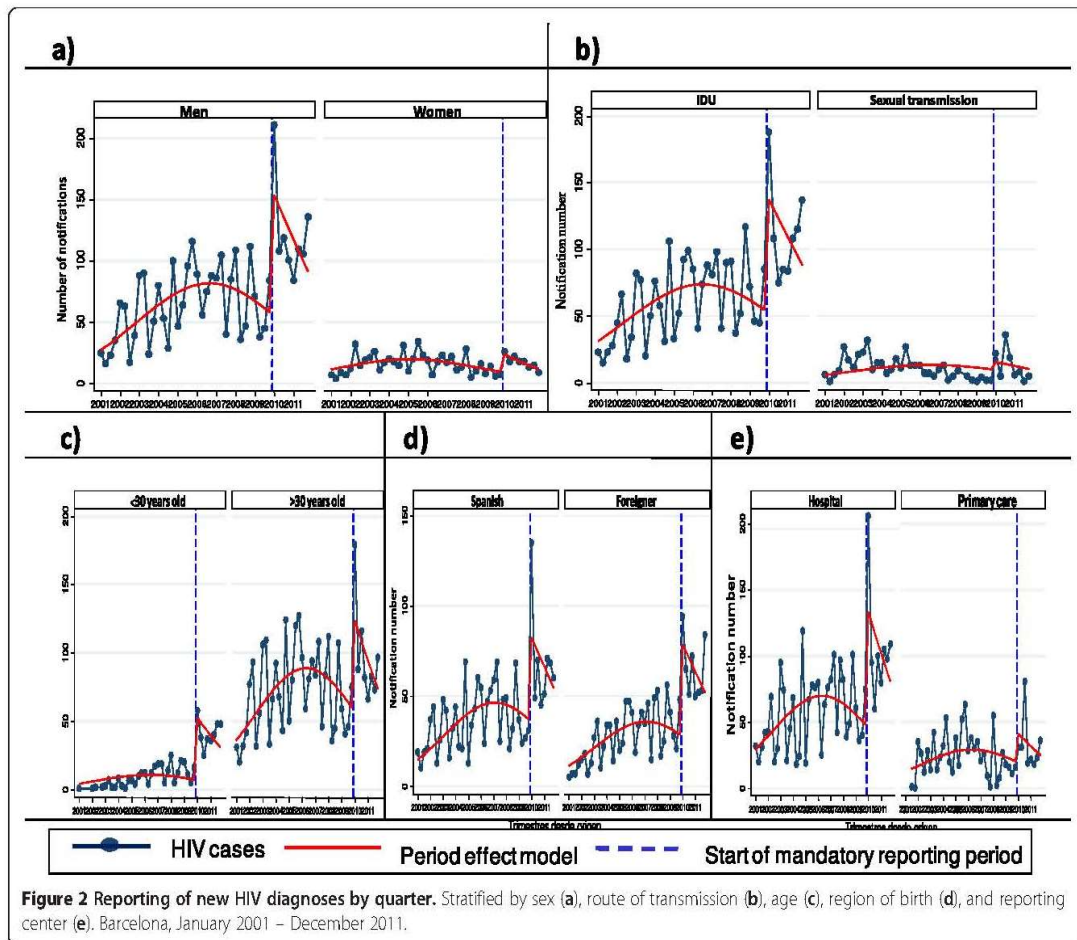
Table 2 Effect of the introduction of mandatory notification of new HIV diagnoses in Barcelona

	RR	CI 95%	P-value
Linear Trend	1.09	1.08-1.10	<0.001*
Quadratic adjustment term	0.99	0.99-0.99	<0.001*
Indicator of introduction of mandatory notification	2.79	2.39-3.25	<0.001*

Poisson Regression N cases = $\alpha + \beta_1(\text{Quarter from origin}) + \beta_2(\text{Quarter from origin})^2 + \beta_3(\text{mandatory notification indicator})$.

RR: relative risk, CI: confidence interval.

* Poisson Regression.



Comparison of the epidemiological characteristics against data available at national level (2003–2010) revealed differences with respect to the proportions in the different categories of transmission. It is important to stress that national-level data cover 71% of the population (32,843,416 inhabitants in 2010) [19], making it difficult to extrapolate to the rest of the country, since the degree and patterns of HIV transmission differ between the different Autonomous Communities. It should also be noted that amongst them, the notification of new cases of HIV is voluntary and that some proportion of these cases have probably not been notified [19]. This reveals the need to have a notification system that permits more exhaustive surveillance of the epidemic, in order to obtain appropriate quality and quantity of information. Thus, this information will allow the estimation of the magnitude of the infection and to monitor its trends [20], especially in the large cities, which is where cases tend to be concentrated. Comparing with the data of HIV diagnoses that were reported by the EU/EEA countries in 2011 (rate of 5.7 per 100000 in the population), 10% of all HIV diagnoses were reported

among young people aged 15 to 24 years, and 30% among MSM [21]. These trends are similar to those observed in Barcelona, describing a concentrated epidemic especially by sexually transmitted infection, mainly in MSM.

Studies with regard to the switch from voluntary to mandatory notification were not possible to find. However, in other settings, it has been observed that appropriate and exhaustive systems of surveillance of transmissible infections, not only HIV, generate more precise information at population level, presenting a more realistic picture of the infection situation [22,23]. Accurate information has helped large scale efforts in eradicating smallpox [24] and reducing dracunculiasis in Asia and Africa [25,26].

Reporting of HIV infection must be interpreted with caution however, taking into account other available epidemiological data, because these reports do not provide a direct measurement of the incidence or prevalence of HIV infection [12,13]. The proportion of HIV infected individuals, who are diagnosed and reported, varies according to the phase of the epidemic [27], HIV testing patterns [28], and characteristics of surveillance systems.

Therefore, new diagnoses of HIV infection, reported into a registry, varies despite of their mandatory or voluntary state. But with a mandatory notification registry, all cases that have been diagnosed are reported, despite their infection state. HIV mandatory reporting is helping to improve assessment of the scale and extent of recent HIV transmission in the population [12], to visualize a better picture of HIV endemic situation in the city and to describe the epidemiological characteristics of emerging risk groups. It is important to stress that with mandatory notification, elimination of duplicate reports and the ability to match reports of HIV infection with other data sets are accomplished [12]. These are two characteristics [3], which are essential requirements, for an effective HIV reporting system. Another important advantage of mandatory notification is that it is possible to recover data by active surveillance; therefore there might be a decrease in missing data as it was observed in our analysis.

Strengths and limitations

Time series analysis has permitted the description and estimation of the evolution in trends affecting the notification of new diagnoses of HIV infection [29,30]. Thus, while on the one hand we observe an increase in the number of mandatory notifications, the slope of the overall trend persists in both periods.

Among the limitations of this study, one is the short period of follow-up of mandatory notification. This raises the issue of the need to continue its evaluation, in order to determine whether the changes and the rise in number of notifications persist over time.

Another aspect to be taken into account is that the analysis was conducted with the start date of mandatory notification as January 2010, despite the fact that the law only came into force in July 2010, and the publication of the 2010 manual of notifiable diseases and mandatory notification of HIV infection was also included [31]. Consequently, some centres, not notified when this was voluntary, began to do so at the beginning of 2010. We decided that the first two quarters of 2010 were included in the analysis, as the impact of mandatory notification starts from the second quarter of this year, despite the law only coming into force in July 2010.

Conclusions

In conclusion, while the voluntary system of notification was useful in order to describe global trends of the infection, HIV mandatory notification increased the number of new diagnoses notified, made visible a change in the relative proportions of epidemiological characteristics of the HIV infection, such as greater representation of men (particularly the MSM group), has led to the appearance of certain groups that were formerly not so

strongly represented, such as individuals aged under 30 years. This information, more exhaustive and of a higher quality than that obtained with the voluntary notification system, will serve to improve evaluation and design of prevention programmes allowing more effective control of HIV infection.

Abbreviations

AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome; CI: confidence intervals; HAART: highly active antiretroviral treatments; HIV: Human immunodeficiency virus; HTS: heterosexuals; IDU: intravenous drug users; MSM: men who have sex with men; RR: relative risk; WHO: World Health Organisation.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

JMR, as the main author, made substantial contributions to the conception, design and interpretation of the data. PGO, SPH and JAC have all been involved in the designing of the study, drafting the manuscript, or revising it critically for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

This study received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

We wish to acknowledge the Epidemiology Service group from the Public Health Agency of Barcelona for their collaboration throughout this project. Finally, our gratitude goes to all the Doctors who notified HIV cases in the city of Barcelona.

Author details

¹Epidemiology Service, Agencia de Salud Pública de Barcelona, Spain. ²Teaching Unit of Preventive Medicine and Public Health, PSMAR-UPF-ASPB, Barcelona, Spain. ³CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain. ⁴Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB Sant Pau), Barcelona, Spain. ⁵Department of Pediatrics, Gynecology and Preventive Medicine, Universidad Autónoma de Barcelona, Spain. ⁶Unitat Suport Metodològic a l'Investigació Biomèdica (USMIB- Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Universidad Autónoma de Barcelona, Spain.

Received: 5 October 2012 Accepted: 10 April 2013

Published: 12 April 2013

References

1. Hamers FF, Infuso A, Alix J, Downs AM: Current situation and regional perspective on HIV/AIDS surveillance in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003, **32**(Suppl 1):S39-48.
2. Kaldor JM, Delpech V, Guy RJ: AIDS case reporting: do we still need it? *Lancet* 2009, **373**:181-183.
3. UNAIDS/WHO: Guidelines for second generation HIV surveillance. [http://www.who.int/hiv/pub/surveillance/en/cds_edc_2000_5.pdf]
4. Devaux I, Alix J, Likatavicius G, Herida M, Nielsen S, Hamers FF, Nardone A: Human immunodeficiency virus (HIV) and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) case reporting in the World Health Organization European Region in 2006. *Euro Surveill* 2008, **13**(39): pii=18988.
5. Hamers FF, Phillips AN: Diagnosed and undiagnosed HIV-infected populations in Europe. *HIV Med* 2008, **9**(Suppl 2):6-12.
6. Peersman G, Rugg D, Erkkola T, Kiwango E, Yang J: Are the investments in national HIV monitoring and evaluation systems paying off? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009, **52**(Suppl 2):S87-96.
7. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad - Ciudadanos - Vigilancia epidemiológica. [Ministry of Health, Social Services and Equality - Citizens - Surveillance]: [http://www.msps.es/ciudadanos/en/Lesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/home.htm] [in spanish].
8. Casabona J, Romaguera A, Almeda J, Blanch C, Caylà JA, Miró JM, Colom J: Reporting new HIV cases in Catalonia, Spain: is technical consensus feasible? *Gac Sanit* 2003, **17**(1):75-82.
9. Boletín Oficial del Estado: Decreto 67/2010, de 25 de mayo, por el que se regula el sistema de notificación de enfermedades de declaración

- obligatoria y brotes epidémicos en el Departamento de Salud. [Decreto 67/2010, 25th May, regulating the notification system of notifiable diseases and outbreaks in the Department of Health]. *DOG. Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya* [in spanish] 2010:5666. 8 Jul.
10. Agencia de Salud Pública de Barcelona, Epidemiology Service: *Sida en Barcelona, Vigilancia epidemiológica, reporte 89* [AIDS in Barcelona, Epidemiological surveillance, report 89]. 89th edition. Barcelona, Spain: Agencia de Salud Pública de Barcelona; 2011:1–20 [http://www.aspb.es/quefern/docs/sida89.pdf]. [in spanish].
 11. Generalitat de Catalunya, Departament de Salut: Sistema de declaración de VIH e ITS en Cataluña 2010. [Declaration system of HIV and STI in Catalunya 2010]: *Generalitat de Catalunya, Departament de Salut: Sistema de declaración de VIH e ITS en Cataluña 2010*. [Declaration system of HIV and STI in Catalunya 2010]. [http://www.sidastudi.org/resources/inmagic-img/DD9815.pdf]. [in catalan].
 12. Infuso A, Hamers FF, Downs AM, Alix J: HIV reporting in western Europe: national systems and first European data. *Euro Surveill* 2000, **5**(2). pii=29.
 13. Van de Laar MJ, Likatavicius G, Stengaard AR, Donoghoe MC: HIV/AIDS surveillance in Europe: update 2007. *Euro Surveill* 2008, **13**(50). pii=19066.
 14. Instituto Nacional de Estadística. *Revisión del padrón municipal 2011* [Review of 2011 municipal census]. [http://www.ine.es/jaxi/tabla.do]. [in spanish].
 15. *SPSS for Windows; Version 18*. Chicago, Illinois: SPSS Inc.; 2009.
 16. Stata Statistical Software: *Stata Corp.* College Station, TX: Stata Corp LP; 2011. Release 12.
 17. Hamers FF: Recommendations for HIV surveillance in Europe. *Euro Surveill* 1998, **3**(5). pii=116.
 18. Nakashima AK, Horsley R, Frey RL, Sweeney PA, Weber JT, Fleming PL: Effect of HIV reporting by name on use of HIV testing in publicly funded counseling and testing programs. *JAMA* 1998, **280**(16):1421–1426.
 19. Área de Vigilancia de VIH y Conductas de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH/sida en España: *Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida/Centro Nacional de Epidemiología*. [Information System on new HIV diagnoses and National Register of AIDS cases. Secretariat of the National AIDS Plan / National Epidemiology Center]. [http://www.msc.es/novedades/docs/InformeVIH-sida_Junio2011.pdf]. [in spanish].
 20. Pisani E, Lazzari S, Walker N, Schwartlander B: HIV surveillance: a global perspective. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003, **32**(Suppl 1):S3–11.
 21. Likatavicius G, MJ Vdl: HIV infection and AIDS in the European Economic Area 2010. *Euro Surveill* 2011, **16**(48). pii=20030.
 22. Diaz T, De Cock K, Brown T, Ghys PD, Boerma JT: New strategies for HIV surveillance in resource-constrained settings: an overview. *AIDS* 2005, **19**(Suppl 2):S1–8.
 23. Boerma JT, Weir SS: Integrating demographic and epidemiological approaches to research on HIV/AIDS: the proximate-determinants framework. *J Infect Dis* 2005, **191**(Suppl 1):S61–7.
 24. Lane JM: Mass vaccination and surveillance/containment in the eradication of smallpox. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006, **304**:17–29.
 25. Hopkins DR, Ruiz-Tiben E, Downs P, Withers PC, Maguire JH: Dracunculiasis eradication: the final inch. *Am J Trop Med Hyg* 2005, **73**(4):669–675.
 26. Richards F, Hopkins D: Surveillance: The foundation for control and elimination of dracunculiasis in Africa. *Int J Epidemiol* 1989, **18**(4):934–943.
 27. Smith E, Jensen L, Wachmann CH: Patterns and trends in clinically recognized HIV seroconversions among all newly diagnosed HIV-infected homo-/bisexual men in Denmark, 1991–1994. *AIDS* 1996, **10**:765–70.
 28. De Cock KM, Johnson AM: From exceptionalism to normalisation: a reappraisal of attitudes and practice around HIV testing. *BMJ* 1998, **316**:292–5.
 29. Saez M, Perez-Hoyos S, Tobias A, Saurina C, Barcelo MA, Ballester F: Time series methods in epidemiological studies on air pollution. *Rev Esp Salud Publica* 1999, **73**(2):133–143.
 30. Iniguez C, Ballester F, Perez-Hoyos S, Saez M: Estimate of daily cases of influenza from the cases notified to the Reportable Disease System: usefulness in time series studies. *Gac Sanit* 2001, **15**(3):273–275.
 31. Generalitat de Catalunya, Direcció general de salut pública: *Definició de cas de les Malalties de declaració obligatòria* [Case definition of notifiable diseases]. 5th edition. Barcelona: Generalitat de Catalunya, Departament de salut; 2011 [in catalan].

doi:10.1186/1471-2458-13-338

Cite this article as: Reyes-Urueña et al.: Time series analysis comparing mandatory and voluntary notification of newly diagnosed HIV infections in a city with a concentrated epidemic. *BMC Public Health* 2013 **13**:338.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



ARTÍCULO II

Cross sectional study of factors associated to self-reported blood-borne infections among drug users

*Juliana Reyes-Urueña, M. Teresa Brugal, Xavier Majo, Antonia Domingo-Salvany
y Joan A. Caylà*

BMC Public Health (2015) 15:1122

RESUMEN

El estudio que se presenta a continuación describe la prevalencia auto-reportada tanto de la infección por el VIH como por el virus de la hepatitis C (VHC) en un grupo de personas que consume drogas. A través de la historia de las epidemias del VIH y de la HVC, la población de usuarios de drogas se ha identificado como uno de los grupos claves y más vulnerables frente a las infecciones por estos dos patógenos, especialmente si su consumo es por vía parenteral. Entre los consumidores de drogas no inyectadas, la principal vía de transmisión es la sexual, riesgo que se ve aumentado en las mujeres y los HSH co-infectados por el VHC u otras ITS. En España, la prevalencia de infección por el VIH en las PID parece estar disminuyendo, aunque sigue siendo elevada en comparación con otros países europeos. Por el contrario, la prevalencia del VHC entre las PID se ha mantenido estable o ha aumentado ligeramente en los últimos años.

Por tanto aunque las prevalencias de las infecciones por VIH y el VHC se han mantenido estables en los últimos años en Cataluña, los usuarios de drogas siguen siendo considerados un grupo vulnerable frente a la infección por estos dos virus, y una de las poblaciones claves en donde se tienen que orientar las diferentes intervenciones preventivas. Por tanto los objetivos de este estudio fueron, estimar la prevalencia auto-reportada tanto del VIH, como del VHC y describir los factores de riesgo asociados a la infección por estos virus, en un grupo de usuarios de drogas reclutados en Cataluña durante el año 2012.

El estudio selecciono a los participantes en tres entornos diferentes de atención de salud: 1) Centros de tratamiento ambulatorio de abuso de sustancias (CAS); 2) Centros de reducción de daños (CRD); y 3) Comunidades terapéuticas. El muestreo se calculó para lograr una buena cobertura geográfica, y a cada centro se le asignó un número de participantes mínimo a reclutar de acuerdo con su actividad, calculando una n muestral más amplia para los centros más pequeños, especialmente los CRD. La información fue recogida a través de un cuestionario estructurado anonimizado que incluyó preguntas relacionadas con las características socio-demográficas, los patrones

de consumo de drogas, historia penitenciaria y el estado serológico auto-reportado por del VIH y del VHC. El análisis estadístico identificó los factores asociados al auto-reporte del VIH, el VHC y la co-infección. El análisis descriptivo incluyó características socio-demográficas, patrones de consumo de drogas y antecedentes penitenciarios. Las asociaciones se determinaron usando una regresión de Poisson con varianza robusta.

De un total de 512 participantes, el 39,65% declaró ser seropositivo para el VHC, 14,84% para el VIH, y 13,48% reportó estar co-infectado. De las 224 PID, 187 (83,48%), 68 (30,36%) y 66 (29,46%) informaron ser positivos para el VHC, el VIH y la co-infección, respectivamente. Una mayor proporción de casos infectados por el VIH se observó entre las mujeres, (18,33% frente a 13,78% de los hombres). La prevalencia de VHC, VIH y co-infección fue mayor entre los participantes con inicio temprano de consumo de drogas, personas con largos períodos de inyección o desempleados. Entre las personas que negaron consumir drogas inyectadas, 16 reportaron ser positivos para el VIH, 8 para la VHC, y tres para la co-infección. De estos, solo dos personas declararon haber intercambiado sexo por dinero. Para aquellos que reportaron una prueba negativa, el tiempo mediano desde la última prueba de VIH fue de 11.41 meses (rango intercuartilico (RIQ) 4-12) y para la prueba de HCV fue de 4.5 meses (RIQ 2-7).

En conclusión, en este estudio de usuarios de drogas en Cataluña, se observó una alta prevalencia auto-reportada de VHC, con una prevalencia moderada de auto-reporte de VIH y co-infección. Como era de esperar, estas infecciones estaban fuertemente asociadas con el uso de drogas parenterales y la duración del consumo de drogas. Sin embargo, se evidenció primero que: que las mujeres eran más propensas a declarar ser sero-positivas por el VIH o estar coinfectadas, que los hombres, y segundo: que una proporción importante de usuarios de drogas que referían nunca haberse inyectado alguna droga desconocían su estado serológico (35,31%), tercero, el 9,44% de usuarios de drogas que declararon no haberse inyectado drogas nunca refirieron ser positivos para VIH, VHC o co-infección. Por tanto, en Cataluña, el VIH, el VHC y la co-infección siguen siendo un gran problema especialmente entre los PID, sin embargo, las mujeres y los usuarios de drogas que nunca han usado drogas inyectadas

son grupos con un riesgo significativo de infección; que necesitan estrategias y programas preventivos que se adapten a sus necesidades.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Cross sectional study of factors associated to self-reported blood-borne infections among drug users



Juliana Reyes-Urueña^{1,2,3,4}, M. Teresa Brugal^{4,5}, Xavier Majo⁶, Antonia Domingo-Salvany^{2*} and Joan A. Caylà^{1,4,5,7}

Abstract

Background: The study's aim was to estimate the self-reported prevalence of Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Hepatitis C Virus (HCV), and to describe their associated risk factors in a population of users of illicit drugs recruited in Catalonia- Spain, during 2012.

Methods: Cross-sectional study. People with illicit drugs use were selected in three different types of healthcare centres. The questionnaire was a piloted, structured ad hoc instrument. An analysis was made to identify factors associated to self-reported HCV, HIV and co-infection. Correlates of reported infections were determined using univariate and multivariate Poisson regression (with robust variance).

Results: Among 512 participants, 39.65 % self-reported positive serostatus for HCV and 14.84 % for HIV, co-infection was reported by 13.48 %. Among the 224 injecting drug users (IDUs), 187 (83.48 %), 68 (30.36 %) and 66 (29.46 %) reported being positive for HCV, HIV and co-infection, respectively. A higher proportion of HIV-infected cases was observed among women, (18.33 % vs. 13.78 % in men). Prevalence of HCV, HIV and co-infection were higher among participants with early onset of drug consumption, long periods of drug injection or who were unemployed. A positive serostatus was self-reported by 21 (7.34 %) participants who did not report any injection; among them 16 and eight, reported being positive for HCV and HIV, respectively; three reported co-infection. Only two people declared exchanging sex for money. For those that reported a negative test, the median time since the last HIV test was 11.41 months (inter-quartile range (IQR) 4–12) and for the HCV test was 4.5 months (IQR 2–7).

Conclusions: Among drug users in Catalonia, HIV, HCV and co-infection prevalence are still a big issue especially among IDUs. Women and drug users who have never injected drugs are groups with a significant risk of infection; this might be related to their high-risk behaviours and to being unaware of their serological status.

Keywords: Drug users, Illicit drugs, HIV, Hepatitis, Spain, Risk Factors

Background

Drug dependence is a complex chronic condition, which is often related to health problems, such as the risk of acquisition of blood-borne pathogens. People who use drugs, especially by injection, have been among the first and largest transmission group for new human immunodeficiency virus (HIV) infections [1], and are still a key transmission group for hepatitis C virus (HCV) [2]. These infections are among the most costly consequences of

illicit drug use, having a high impact on individuals and on healthcare systems [3].

Epidemiological studies have described different transmission risk factors for HIV/HCV among drug users. Injecting drugs is the leading source of infection, and among non-injecting users it is sexual contact [4]. Among injecting drug users (IDUs), HIV has a global prevalence of approximately 11.5 % and HCV of 51.0 % [5], mainly as a result of sharing contaminated syringes and other injecting equipment [6, 7]. Unprotected sex is one of the most important risk factors for HIV in drug users who have never injected drugs [4], with an increased risk of infection by HCV among women and

* Correspondence: adomingo@imim.es

²Drug Use Epidemiology Research Group, IMIM-Hospital del Mar Medical Research Institute, Dr Aiguader 88, 08003 Barcelona, Spain
Full list of author information is available at the end of the article



© 2015 Reyes-Urueña et al. **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. 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.

men who have sex with men who are co-infected with HIV or other sexually transmitted diseases [8]. Other sex-related factors associated with the increased risk of blood-borne infections (BBI) include a history of a sexually transmitted disease [9], sex with an IDU partner [10], exchanging sex for money or drugs [11] and number of sex partners [12].

Data from surveillance systems and cohort studies suggest that prevalence of both infections are high among IDUs. HCV is five times more prevalent than HIV, and has remained unchanged even in communities where the rate of HIV infections has fallen [13]. In Spain, HIV prevalence in IDUs seems to be decreasing, although it is still high compared with other European countries [14]. In contrast prevalence of HCV among IDUs has remained stable or increased slightly in recent years [3]. In Catalonia, a Spanish Autonomous Community, one study showed that during 2006, prevalence of HIV and HCV among IDUs were 58.1 and 80.1 %, respectively [15], with 50.3 % of co-infection.

In view of the above factors, drug users constitute a vulnerable group needing continual surveillance, especially because they constitute a key group in which to focus preventive interventions that can reduce transmission of BBI. The objective of this study was to estimate the prevalence of self-reported HIV and HCV, and to describe factors associated with them, in a large sample of consumers of illicit drugs recruited in Catalonia- Spain, during 2012.

Methods

Study design and population

Cross-sectional study in Catalonia, Spain, where participants were selected from three different drug healthcare settings: 1) Substance abuse outpatient treatment centres (OTC), 2) Harm Reduction facilities (HRF) and 3) Therapeutic communities (TC). Sampling was planned to achieve good geographical coverage. Each centre was assigned a number of participants to be recruited, according to their activity, over-sampling the smallest, especially in HRF. In the OTC this was done only for those having more than 45 annual patients; and in each OTC a convenience sample was selected taking into account whether first treatment and time in treatment. In the HRF, individuals were paid 10€ for their participation. All participants who agreed to participate signed a consent form. The study was approved by the IMIM-Hospital del Mar Medical Research Institute ethical committee. Field-work was conducted from April to June 2012. Serologic testing was not used; therefore infection prevalence calculated in the analysis are based on self-reported data.

Questionnaire

The questionnaire was a piloted, structured ad hoc instrument. The questionnaire was anonymised and included

questions related to socio-demographic characteristics (age, sex, country of birth, marital status, educational level and employment status), patterns of drug consumption (drugs, periods of consumption and whether or not injecting), prison history (ever been convicted of a crime or imprisoned) and self-reported HIV and HCV serological status. Information on HCV and HIV serological status was retrieved from questions asking whether they had ever had a blood test for HIV/HCV (one at a time) and, if so, when was the last test and whether a positive result was ever given. Injecting drug users were defined as individuals reporting any drug injection at least once in their lifetime.

Statistical analysis

An analysis was made to identify factors associated to self-reported HIV, HCV and co-infection. Self-reported co-infected individuals were included in the total number of infected individuals for self-reported HIV and self-reported HCV when analysed separately. Only subjects reporting positive serology were considered as such and were compared to subjects either negative or with unknown serostatus. The descriptive analysis included socio-demographic characteristics, pattern of drug consumption and prison history. Comparisons were made to provide insight into which factors were linked to self-reported blood borne infections. Correlates were determined using a Poisson regression with robust variance. Poisson regression was used instead of logistic regression because of the high prevalence of infections and because it allows for direct estimation of self-reported prevalence ratios (PRs), along with 95 % confidence intervals [CIs]. The chi-square test for categorical variables was used to compare self-reported BBI differences among IDUs and drug users who have never injected drugs.

Multivariate models were constructed to identify independent correlates of self-reported infection for each HIV/HCV self-reported infection and co-infection. The covariates included into the model were: age, sex, country of birth, current marital status, educational level, current employment status, injecting drug user, and prison history. Models included covariates determined to be statistically important on the basis of associations with self-reported infection in the univariate analysis ($p < 0.20$) and only the statistically significant ones were retained. The level of significance was set at p value < 0.05 . Data analysis was performed using PASW Statistics for Windows, version 18.0.

Results

Forty seven centres were included for the sampling of participants (22 OTC, 13 HRF and 12 TC). A total of 558 individuals with illegal drugs use were approached for the study: 362 in OTC, 99 in HRF, and 97 in TC. Forty-two people refused to participate, due to: lack of

time (45 %), were not interested (19 %) and unknown reasons (31 %). In addition, four questionnaires were excluded because they were incomplete (two of them didn't report any information related to their serostatus).

A total of 512 individuals were studied, with a median age of 39 years, 76.56 % were male, 57.81 % had used heroin and 93.42 % had used cocaine. Overall, 210 subjects (41.02 %) self-reported being positive either for HIV and/or HCV; the prevalence of HCV was 39.65 %, for HIV it was 14.84 %, co-infection being reported by 13.48 % subjects. For all proportions, the denominator includes 83 participants who didn't know their serostatus (either never been tested or results unknown). Tables 1, 2 and 3 show the comparisons of socio-demographic and drug consumption characteristics of self-reported HIV, HCV and co-infection.

The three self-reported serological status groups shared similar associations. The median age of self-reported infected subjects was 41 years for HIV and 42 years for HCV and HIV/HCV co-infection. The prevalence of self-reported HIV was 18.33 % among women and 13.78 % among men ($p = <0.001$). Among self-reported HCV cases, a higher proportion was found among men (40.56 %), compared to women (36.67 %), whereas for self-reported co-infection cases, the proportion was slightly higher for women (14.17 % vs 13.27 % for men).

The prevalence of HIV, HCV and co-infection increased with early onset of drugs consumption. In the univariate analysis for the three self-reported serostatus scenarios, long periods of drug injection were found to be associated to self-reported infection (participants with longer periods of injection being more likely to self-report infection). Self-reported infections among participants who started drug consumption more recently (2001–2012), [51(9.96 %)] were much less common, with only a few cases of HIV [3(3.95 %)], HCV [2(0.99 %)] and co-infection [1(1.45 %)]. In the multivariate analysis heroin use was only found to be significant for self-reported HCV infection. Nevertheless, 10 HCV positive participants did not report heroin consumption, just cocaine.

Table 4 describes self-reported serostatus according to informed parenteral use ever. From the 510 subjects with known history of parenteral use, 224 (43.92 %) individuals reported having injected drugs at least once, and of these, 187 (83.48 %) individuals self-reported to be positive for HCV and 68 (30.36 %) for HIV, 66 (29.46 %) individuals were co-infected. Among the drug users who reported never having injected drugs ($N = 286$, 56.08 %), 164 (57.34 %) participants self-reported being negative for both infections the last time they were tested, and 101 (35.44 %) were unaware of their serostatus either for one infection or both. Twenty-one (7.34 %) participants

self-reported a positive serostatus for HIV and/or HCV but did not report any parenteral use. Among these 21 individuals, 16 self-reported being positive for HCV, and eight for HIV, three reported co-infection. Only two people declared exchanging sex for money. For those that reported a negative test, the median time since the last HIV test was 11.41 months (inter-quartile range (IQR) 4–12) and for the HCV test was 4.5 months (IQR 2–7).

Discussion

In this study of drug users in Catalonia, a high prevalence of self-reported HCV (39.65 %) was observed, with moderate prevalence of self-reported HIV (14.84 %) and co-infection (13.48 %). As expected these self-reported infections were strongly associated with parenteral drug use and length of drug consumption. However, women were more likely to report being HIV infected or co-infected, and there was a high proportion of drug users who have never injected drugs who were unaware of their serological status. A small proportion (7.34 %) of drug users reporting never having injected drugs reported being infected.

These results are in line with those of other studies which suggest that despite the introduction of preventive interventions (screening, counselling, needle and syringe exchange programs, methadone programs and other treatments for substance abuse), transmission persists and prevalence of blood borne infections, particularly HCV, continues to be notable in high-risk groups [16], such as drug users especially IDUs. Currently in Spain, the route of HIV transmission for 28 % of all Acquired Immunodeficiency syndrome (AIDS) cases is IDU [17], and in Europe and the USA, IDUs account for more than 60 % of new HCV infections [4, 17].

Our results showed that women who use drugs had a higher likelihood to self-report HIV infection, than men who use drugs, but unfortunately, sexual transmission factors were not collected. Some studies have reported that women who use drugs more often engage in risky sexual behaviours, being more likely than men to have unprotected sex, to have multiple sex partners, to engage in sex for money or drugs, to use a greater variety of drugs than men and to be at a higher risk of suffering violence and marginalization [18–21]. Despite a decrease in the HIV/AIDS epidemic among IDUs, significant gender differences persist. Women in drug care facilities constitute a minority, and their gender specific needs may often be overlooked. Therefore, in the implementation of HIV prevention strategies, it is crucial to consider a gender perspective when focusing needs of drug consumers.

Comparing our study with others conducted in Catalonia [15, 16], prevalence of BBI are similar. However, we have found a large number of individuals with unknown

Table 1 Socio-demographic and drug consumption variables associated to self-reported HIV, from drug users in Catalonia, 2012

	Total n = 512	HIV positive n = 76 (%)	HIV negative n = 436 (%)	Bivariate analysis ^a PR (95 % CI)	Multivariate analysis ^b PR (95 % CI)
Age, median (IQR)	39 [35–44]	41 [37–45]	36 [32–43]	1 (1.02–1.06)	1.007 (0.98–1.04)
Sex					
Men	392 (76.56)	54 (13.78)	338 (86.22)	1	1
Women	120 (23.44)	22 (18.33)	98 (81.67)	1.32 (0.84–2.08)	1.96 (1.27–3.04)
Country of birth					
Spain	462 (90.23)	67 (14.50)	395 (85.50)	1	
Other countries	48 (9.38)	8 (16.67)	40 (83.33)	1.15 (0.59–2.26)	
Unknown	2 (0.39)	1 (50)	1 (50)	–	
Current marital status					
Single	275 (53.71)	46 (16.73)	229 (83.27)	1	
Married	120 (23.44)	18 (15)	102 (85)	0.89 (0.54–1.47)	
Divorced	89 (17.38)	12 (13.48)	77 (86.52)	0.80 (0.44–1.44)	
Unknown	28 (5.47)	–	28 (100)	–	
Educational level					
Primary education or less	155 (30.27)	28 (18.06)	127 (81.94)	1	
Secondary education	203 (39.65)	27 (13.30)	176 (86.70)	0.73 (0.45–1.19)	
Undergraduate education	154 (30.08)	21 (13.64)	133 (86.36)	0.75 (0.45–1.26)	
Current employment status					
Current regular job	111 (21.68)	2 (1.80)	109 (98.20)	1	1
Unemployment	277 (54.1)	38 (13.72)	239 (86.28)	7.75 (1.9–31.59)	5.00 (1.26–19.91)
Disabled or retired	99 (19.34)	35 (35.35)	64 (64.65)	19.98 (4.93–80.94)	8.92 (2.24–35.60)
Others, including never has worked and worked at home	25 (4.88)	1 (4)	24 (96)	2.26 (0.21–23.96)	1.71 (0.22–12.99)
Number of years by injecting drug consumption					
Non-injecting users	286 (55.86)	8 (2.80)	278 (97.20)	1	1
Injection for <6 years	58 (11.33)	10 (17.24)	48 (82.76)	6.19 (2.55–15.00)	4.88 (2.08–11.46)
Injection for 6 to 12 years	27 (5.27)	7 (25.93)	20 (74.07)	9.30 (3.65–23.68)	7.73 (3.08–19.37)
Injection 13 to 22 years	68 (13.28)	29 (42.65)	39 (57.35)	15.30 (7.32–31.96)	12.10 (5.76–25.41)
Injection for >22 years	52 (10.16)	18 (34.62)	34 (65.38)	12.42 (5.70–27.05)	7.73 (3.08–19.37)
Injection for unknown time	21 (4.1)	4 (19.05)	17 (80.95)	6.52 (2.13–19.98)	4.30 (1.19–15.52)
Years after starting drug use, median (IQR)	8.5 [2.4–13.77]	17 [4.80–22.75]	0 [0–4.8]	1.05 (1.03–1.08)	
Period of onset of the 1 st drug use					
2001–2012	51 (9.96)	3 (5.88)	48 (94.12)	1	
1991–2000	199 (38.87)	15 (7.54)	184 (92.46)	1.28 (0.38–4.24)	
1981–1990	195 (38.09)	44 (22.56)	151 (77.44)	3.82 (1.24–11.79)	
1953–1980	64 (12.5)	13 (20.31)	51 (79.69)	3.45 (1.04–11.47)	
Unknown period	3 (0.59)	1 (33.33)	2 (66.67)	5.67 (0.81–39.46)	
Heroin use					
No	216 (42.19)	5 (2.31)	211 (97.69)	1	
Yes	296 (57.81)	71 (23.99)	225 (76.01)	10.46 (4.30–25.46)	
Prison History					
No	393 (76.56)	45 (11.45)	348 (88.55)	1	
Yes	119 (23.24)	31 (26.05)	88 (73.95)	3.52 (1.95–6.37)	

HIV human immunodeficiency virus, IQR interquartile range, PR prevalence ratio, CI confidence intervals

^aUnivariate Poisson regression models with robust variance

^bMultivariate Poisson regression model included covariates determined to be statistically important on the basis of associations with infection in the univariate analysis ($p < 0.2$)

Table 2 Socio-demographic and drug consumption variables associated to self-reported HCV, from drug users in Catalonia, 2012

	HCV positive n = 203 (%)	HCV negative n = 309 (%)	Bivariate analysis ^a PR (95 % CI)	Multivariate analysis ^b PR (95 % CI)
Age, median (IQR)	42 [37–46]	35 [31–41]	1.05 (1.04–1.06)	1.02 (1.01–1.03)
Sex				
Men	159 (40.56)	233 (59.44)	1	1
Women	44 (36.67)	76 (63.33)	0.9 (0.69–1.17)	1.15 (0.99–1.36)
Country of birth				
Spain	179 (38.74)	283 (61.26)	1	
Other countries	22 (45.83)	26 (54.17)	1.19 (0.86–1.65)	
Unknown	2 (100)	–		
Current marital status				
Single	112 (40.73)	163 (59.27)	1	
Married	51 (42.50)	69 (57.50)	1.04 (0.8–1.33)	
Divorced	33 (37.08)	56 (62.92)	0.9 (0.66–1.22)	
Unknown	7 (25)	21 (75)	–	
Educational level				
Primary education or less	71 (45.81)	84 (54.19)	1	
Secondary education	80 (39.41)	123 (60.59)	0.86 (0.67–1.09)	
Undergraduate education	52 (33.77)	102 (66.23)	0.73 (0.55–0.97)	
Current employment status				
Current regular job	17 (15.32)	94 (84.68)	1	1
Unemployment	109 (39.35)	168 (60.65)	2.62 (1.65–4.15)	1.52 (1.15–2.56)
Disabled or retired	69 (69.70)	30 (30.30)	4.63 (2.93–7.32)	1.77 (1.30–2.40)
Others, including never has worked and worked at home	8 (32.0)	17 (68.0)	2.13 (1.04–4.37)	1.51 (1.12–2.06)
Number of years by injecting drug consumption				
Non-injecting users	16 (5.59)	270 (94.41)	1	1
Injection for <6 years	35 (60.34)	23 (39.66)	10.82 (6.44–18.2)	5.88 (3.27–13.74)
Injection for 6 to 12 years	23 (85.19)	4 (14.81)	15.28 (9.25–25.23)	7.88 (4.46–13.94)
Injection 13 to 22 years	63 (92.65)	5 (7.35)	16.62 (10.28–26.88)	7.77 (4.40–13.74)
Injection for >22 years	57 (100)	–	17.94 (11.14–28.88)	7.98 (4.49–14.19)
Injection for unknown time	14 (66.67)	7 (33.33)	11.42 (6.45–20.21)	5.89 (3.14–11.03)
Years after starting drug use, median (IQR)	26 [20–30]	17 [12–23]	1.07 (1.05–1.08)	5.80 (3.09–10.91)
Period of onset of the 1 st drug use				
2001–2012	2 (3.92)	49 (96.08)	1	
1991–2000	46 (23.12)	153 (76.88)	5.87 (1.47–23.36)	
1981–1990	111 (56.92)	84 (43.08)	14.44 (3.69–56.49)	
1953–1980	43 (67.19)	21 (32.81)	17.13 (4.36–67.37)	
Unknown period	1 (33.33)	2 (66.67)	8.5 (1.04–69.35)	
Heroin use				
No	10 (4.63)	206 (95.37)	1	1
Yes	193 (65.20)	103 (34.80)	14.21 (7.72–26.19)	2.86 (1.42–5.75)
Prison history				
No	124 (31.55)	269 (68.45)	1	
Yes	79 (66.39)	40 (33.61)	3.35 (2.41–4.65)	

HCV Hepatitis C virus, IQR interquartile range, PR prevalence ratio, CI confidence intervals

^aUnivariate Poisson regression models with robust variance

^bMultivariate Poisson regression model included covariates determined to be statistically important on the basis of associations with reported infection in the univariate analysis ($p < 0.2$)

Table 3 Socio-demographic and drug consumption variables associated to self-reported co-infection (HIV/HCV). Drug users in Catalonia, 2012

	Positive Co-infection HIV/HCV <i>n</i> – 69 (%)	Negative Co-infection HIV/HCV <i>n</i> – 443 (%)	Bivariate analysis ^a PR (95 % CI)	Multivariate analysis ^b PR (95 % CI)
Age, median (IQR)	42 [37 45]	37 [32 43]	1.05 (1.03 1.07)	1.01 (0.99 1.04)
Sex				
Men	52 (13.27)	340 (86.73)	1	1
Women	17 (14.17)	103 (85.83)	1.06 (0.64 1.77)	1.62 (1.01 2.60)
Country of birth				
Spain	61 (13.20)	401 (86.80)	1	
Other countries	7 (14.58)	41 (85.42)	1.11 (0.54 2.29)	
Unknown	1 (50)	1 (50)		
Current marital status				
Single	42 (15.27)	233 (84.73)	1	
Married	18 (15)	102 (85)	0.97 (0.59 1.62)	
Divorced	9 (10.11)	80 (89.89)	0.66 (0.33 1.29)	
Unknown		28 (100)		
Educational level				
Primary education or less	24 (15.48)	131 (84.52)	1	
Secondary education	25 (12.32)	178 (87.68)	0.79 (0.47 1.33)	
Undergraduate education	20 (12.99)	134 (87.01)	0.52 (0.83 0.48)	
Current employment status				
Current regular job	1 (0.90)	110 (99.10)	1	1
Unemployment	34 (12.27)	243 (87.73)	13.87 (1.92 100.11)	8.16 (1.17 56.92)
Disabled or retired	33 (33.33)	66 (66.67)	37.67 (5.25 270.38)	14.10 (1.98 100.48)
Others, including never has worked and worked at home	1 (4)	24 (96)	4.52 (0.29 69.84)	3.24 (0.28 37.89)
Number of years by injecting drug consumption				
Non-injecting users	3 (1.05)	283 (98.95)	1	1
Injection for <6 years	10 (17.24)	48 (82.76)	16.49 (4.68 58.09)	13.04 (3.80 44.78)
Injection for 6 to 12 years	7 (25.93)	20 (74.07)	24.80 (6.80 90.43)	19.50 (5.39 70.55)
Injection 13 to 22 years	28 (41.18)	40 (58.82)	39.39 (12.34 125.78)	29.07 (9.06 93.24)
Injection for >22 years	18 (34.62)	34 (65.38)	33.12 (10.12 108.42)	22.77 (6.90 75.19)
Injection for unknown time	3 (14.29)	18 (85.71)	13.05 (2.80 60.88)	6.98 (1.25 39.06)
Years after starting drug use, median (IQR)	26 [21 30]	20 [14 27]	1.06 (1.04 1.09)	
Period of onset of the 1 st drug use				
2001 2012	1 (1.96)	50 (98.04)	1	
1991 2000	12 (6.03)	187 (93.97)	3.06 (0.41 22.99)	
1981 1990	42 (21.54)	153 (78.46)	10.93 (1.54 77.51)	
1953 1980	13 (20.31)	51 (79.69)	10.36 (1.40 76.58)	
Unknown period	1 (33.33)	2 (66.67)	17.00 (1.37 210.31)	
Heroin use				
No	2 (0.93)	214 (99.07)	1	
Yes	67 (22.64)	229 (77.36)	24.67 (6.11 99.60)	
Prison history				
No	39 (9.92)	354 (90.08)	1	
Yes	30 (25.21)	89 (74.79)	3.90 (2.04 7.45)	

HCV Hepatitis C virus, HIV human immunodeficiency virus, IQR interquartile range, PR prevalence ratio, CI confidence intervals

^aUnivariate Poisson regression models with robust variance

^bMultivariate Poisson regression model included covariates determined to be statistically important on the basis of associations with co-infection in the univariate analysis ($p < 0.2$)

Table 4 Self-reported HCV and/or HIV positive, negative and unknown serostatus by parenteral use^a. Catalonia, 2012

	Injecting drug users <i>n</i> = 224 (%) ^c	Non-injecting users <i>n</i> = 286 (%) ^d	Total <i>n</i> = 510 ^f (%) ^e	<i>p</i> -value ^b
HCV	187 (83.48)	16 (5.59)	203 (39.80)	<0.001
HIV	68 (30.36)	8 (2.80)	76 (14.90)	<0.001
HCV + HIV	66 (29.46)	3 (1.05)	69 (13.53)	<0.001
Negative self-report of HCV and HIV	26 (11.61)	164 (57.34)	190 (37.25)	
Unknown serostatus for HCV	3 (1.34)	24 (8.39)	27 (5.29)	
Unknown serostatus for HIV	4 (1.79)	23 (8.04)	27 (5.29)	
Unknown serostatus for HCV and HIV	2 (0.89)	54 (18.88)	56 (10.98)	

HIV human immunodeficiency virus, HCV Hepatitis C virus

^aFirst three rows in the table are not mutually exclusive

^bChi square test

^cPercentages are the proportion among injecting drug users (IDUs). They do not add up to 100 because co-infected individual count in several categories

^dPercentages are the proportion among drug users who have never injected drugs. They do not add up to 100 because co-infected individual count in several categories

^ePercentages are the proportion among the total. They do not add up to 100 because co-infected individual count in several categories

^fTwo cases were not included into the analysis due to missing information related with history of drug injection. One reported negative serostatus and the other one unknown HIV serostatus

serostatus, especially among drug users who have never injected drugs. In the literature, researchers and policy-makers have a tendency to focus BBI intervention on IDUs, ignoring the risk of individuals who use drugs by other routes. Although one of the most important predictors for BBI seroconversion is starting injection [22], many risks have been described among drug users who have never injected drugs, such as high levels of mixing or “bridging” with the IDU population [23], and high levels of unprotected sex [24, 25]. Since 2008 the Catalan Surveillance system for HIV and HCV (in persons who inject drugs) recruits from harm reduction centres IDUs having injected drugs in the previous 6 months. There is no formal behavioural surveillance system for drug users who don't inject. Therefore behavioural surveillance should regularly monitor rates of transmission from IDUs to drug users who have never injected drugs, by including non-injecting users in the surveillance system, in order to enable the implementation of timely interventions. In fact, the literature describes that behavioural surveillance systems should be integrated in prevention programs that reduce the likelihood of switching from non-injecting routes to drug injection [26–28]. Also, it is important to offer periodic/follow-up and testing access to persons with ongoing risk factors for exposure to BBIs, and to offer information to infected persons; particularly to those who use drugs by injection, about precautions to avoid exposing others to infected blood.

Strengths and limitations

One of the strengths of this study is the large sample size and the fact that data were collected from different types of centres and in towns of different sizes in Catalonia, thus contributing to the study's external validity. Results might reflect changes in the epidemiology of HIV and HCV in

drug users seeking treatment for substance abuse or safe injecting places in urban areas. However, as the sample was recruited only from healthcare centres, we cannot extrapolate our results to drug users who do not access these centres. Nevertheless, our results do not differ greatly from those of studies with street-recruited participants (i.e. not selected from therapeutic centres) [13].

Among other limitations of this paper we must mention, first, that it is not possible to make causal inferences due to the study design. However in order to achieve a more precise assessment of the association in this type of study design, we used a Poisson regression model. Second, the rate of BBI positivity may be an underestimate, first because there was a high proportion of individuals who reported not having had a serological test in the last six months and second because it was based on self-reported serostatus, and thus subject to recall and social desirability biases. In order to reduce the latter, we stressed to participants that their anonymity was guaranteed. Besides, different studies have shown that the main results in cross sectional studies are not seriously affected by these forms of bias, and that the results obtained may be valid despite being self-reported [29]. Third, it is important to mention that it was not possible to confirm serological status among positive cases, and that among negative cases there is still quite a high chance that they could be infected without knowing it. Even so, prevalence of infection obtained in this study does not differ greatly compared to other studies among IDUs [15].

Conclusions

Among drug users in Catalonia, prevalence of HIV, HCV and co-infection is still a big issue, especially among IDUs. However, women and drug users who have never injected drugs are groups with a significant risk of infection; this

might be related to their engaging in high-risk behaviours and to ignorance of their serological status. Therefore, it is crucial to strengthen behavioural surveillance systems in order to ascertain the serostatus of target populations such as drug users who have never injected drugs, offering rapid testing, ensuring access to health care and planning preventive strategies adapted to the profile of specific sub-populations with a gender-sensitive approach.

Competing interest

The authors declare that they have no competing interest.

Authors' contributions

ADS, MTB and XM obtained funding and supervised the study. ADS and MTB were responsible for the study concept, design and study implementation. JRJ, ADS, MTB and JAC interpreted data. JRJ analysed the data and wrote the first draft of the manuscript that was subsequently improved by the rest of the authors. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

Funding for this study was provided by Spanish Government Grant: Instituto de Salud Carlos III -FIS PI11/01358. Further financial support was provided by the Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR 2009 SGR 718) and FIS-Redes de investigación cooperativa RD12/0028/0018. Our thanks to the participants, the collaborating centres and their professionals. We also are grateful to Dave Macfarlane for English revision.

Author details

¹Department of Paediatrics, Gynaecology and Preventive Medicine, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain. ²Drug Use Epidemiology Research Group, IMIM-Hospital del Mar Medical Research Institute, Dr Aiguader 88, 08003 Barcelona, Spain. ³Teaching Unit of Preventive Medicine and Public Health, PSMAR-UPF-ASPB, Barcelona, Spain. ⁴Public Health Agency of Barcelona, Barcelona, Spain. ⁵Institute of Biomedical Research Sant Pau (IIB Sant Pau), Barcelona, Spain. ⁶Department of Health Government of Catalonia, Barcelona, Spain. ⁷CIBER in Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Spain.

Received: 19 February 2015 Accepted: 22 October 2015

Published online: 13 November 2015

References

- Mathers BM, Degenhardt L, Bucello C, Lemon J, Wiessing L, Hickman M. Mortality among people who inject drugs: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 2013;91:102–23.
- Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:107–15.
- Wiessing L, Likatavicus G, Hedrich D, Guarita B, van de Laar M, Vicente J. Trends in HIV and hepatitis C virus infections among injecting drug users in Europe, 2005 to 2010. *Euro Surveill*. 2011;16:20031.
- Strathdee SA, Stockman JK. Epidemiology of HIV among injecting and non-injecting drug users: current trends and implications for interventions. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2010;7:99–106.
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). *World Drug Report 2013*. 2013. http://www.unodc.org/unodc/secured/wdr/wdr2013/World_Drug_Report_2013.pdf. Accessed 12 November 2015.
- Chitwood DD, Griffin DK, Comerford M, Page JB, Trapido EJ, Lai S, et al. Risk factors for HIV-1 seroconversion among injection drug users: a case-control study. *Am J Public Health*. 1995;85:1538–42.
- Jose B, Friedman SR, Neaigus A, Curtis R, Grund J-PC, Goldstein MF, et al. Syringe-mediated drug-sharing (backloading): a new risk factor for HIV among injecting drug users. *AIDS*. 1993;7:1653–60.
- Rania A, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology*. 2010;52:1497–505.
- Alcabes P, Friedland G. Injection drug use and human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 1995;20:1467–79.
- Campbell CA. Women and AIDS. *Soc Sci Med*. 1990;30:407–15.
- Astemborski J, Vlahov D, Warren D, Solomon L, Nelson KE. The trading of sex for drugs or money and HIV seropositivity among female intravenous drug users. *Am J Public Health*. 1994;84:382–7.
- Booth RE, Watters JK, Chitwood DD. HIV risk-related sex behaviors among injection drug users, crack smokers, and injection drug users who smoke crack. *Am J Public Health*. 1993;83:1144–8.
- March JC, Oviedo-Joekes E, Romero M. Factors associated with reported hepatitis C and HIV among injecting drug users in ten European cities. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:91–7.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan Multisectorial frente a la infección por VIH y el sida. España 2008-2012. 2012. <https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/PMS200812.pdf>. Accessed 12 November 2015.
- Huntington S, Folch C, Gonzalez V, Merono M, Ncube F, Casabona J. Prevalence of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus, and associated factors among injecting drug users in Catalonia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:236–8.
- Muga R, Sanvisens A, Bolao F, Tor J, Santesmases J, Pujol R, et al. Significant reductions of HIV prevalence but not of hepatitis C virus infections in injection drug users from metropolitan Barcelona: 1987–2001. *Drug Alcohol Depend*. 2006;82:529–33.
- Sanvisens A, Bolao F, Vallecillo G, Torrens M, Fuster D, Pérez-Hoyos S, et al. HIV Infection and Viral Hepatitis in Drug Abusers, Current Perspectives in HIV Infection. *INTECH*. 2013. <http://dx.doi.org/10.5772/53074>. Accessed 12 November 2015.
- Strathdee SA, Galai N, Safaiean M, Celentano DD, Vlahov D, Johnson L, et al. Sex differences in risk factors for HIV seroconversion among injection drug users: a 10-year perspective. *Arch Intern Med*. 2001;161:1281–8.
- Folch C, Casabona J, Espelt A, Majó X, Meroño M, Gonzalez V, et al. Gender differences in HIV risk behaviours among intravenous drug users in Catalonia, Spain. *Gac Sanit*. 2013;27:338–43.
- Magnus M, Kuo I, Phillips II G, Rawls A, Peterson J, Montanez L, et al. Differing HIV risks and prevention needs among men and women injection drug users (IDU) in the District of Columbia. *J Urban Health*. 2013;90:157–66.
- Barrio G, De La Fuente L, Toro C, Brugal TM, Soriano V, Gonzalez F, et al. Prevalence of HIV infection among young adult injecting and non-injecting heroin users in Spain in the era of harm reduction programmes: gender differences and other related factors. *Epidemiol Infect*. 2007;135:592–603.
- Bravo MJ, Vallejo F, Barrio G, Brugal MT, Mollis G, Pulido J, et al. HCV seroconversion among never-injecting heroin users at baseline: No predictors identified other than starting injection. *Int J Drug Policy*. 2012;23:415–9.
- Hacker MA, Leite I, Friedman SR, Carrizo RG, Bastos FI. Poverty, bridging between injecting drug users and the general population, and "interiorization" may explain the spread of HIV in southern Brazil. *Health Place*. 2009;15:14–9.
- Panda S, Chatterjee A, Bhattacharya S, Manna B, Singh P, Sarkar S, et al. Transmission of HIV from injecting drug users to their wives in India. *Int J STD AIDS*. 2000;11:468–73.
- Strike C, Riondi M, Kolla G, Roy É, Rotondi NK, Rudzinski K, et al. Interrupting the social processes linked with initiation of injection drug use: results from a pilot study. *Drug Alcohol Depend*. 2014;137:48–54.
- Rhodes T, Bivol S, Scutelniciuc O, Hunt N, Bernays S, Busza J. Narrating the social relations of initiating injecting drug use: transitions in self and society. *Int J Drug Policy*. 2011;6:445–54.
- Bravo MJ, Barrio G, De La Fuente L, Royuela L, Domingo L, Silva T. Reasons for selecting an initial route of heroin administration and for subsequent transitions during a severe HIV epidemic. *Addiction*. 2003;98:749–60.
- Van Asten L, Verhaest L, Lamzira S, Hernandez-Aguado I, Zangerle R, Boufassa F, et al. Spread of hepatitis C virus among European injection drug users infected with HIV: a phylogenetic analysis. *J Infect Dis*. 2004;189:292–302.
- Maisto SA, McKay JR, Connors GJ. Self-report issues in substance abuse: state of the art and future directions. *Behav Assess*. 1990;12:117–34.

ARTÍCULO III

Differences between migrants and Spanish-born population through the HIV care cascade, Catalonia: an analysis using multiple data sources.

J. Reyes-Urueña, C. Campbell, C. Hernando, N. Vives, C. Folch, L. Ferrer, L. Fernández-López, A. Esteve and J. Casabona.

Epidemiology and Infection. 2017 Mar 8:1-12.

RESUMEN

La migración se ha identificado como un factor clave de la epidemia del VIH, al unir epidemias separadas geográficamente e intensificar la transmisión mediante la introducción de comportamientos de riesgo que aumentan la vulnerabilidad a la misma. En el 2014, los migrantes constituyeron una proporción considerable (37%) de nuevos diagnósticos de VIH en la unión Europea, con un alto porcentaje de retraso diagnóstico y una progresión más lenta a través de la cascada de servicios del VIH. Por estos motivos y dada su mayor vulnerabilidad, los migrantes han sido reconocidos como un grupo prioritario en el diseño de programas de prevención y atención del VIH en Europa. Por tanto siguiendo las indicaciones de priorización de la información en esta población, el objetivo de este estudio fue describir las diferencias entre los migrantes y la población de origen español en el momento del diagnóstico a través de la progresión de la cascada de servicios del VIH en Cataluña, para comprender mejor las necesidades preventivas de esta población.

Para responder a los objetivos del estudio se realizó un análisis descriptivo y comparativo utilizando múltiples fuentes de información del Sistema Integrado de Vigilancia del VIH de Cataluña, para evaluar conductas de riesgo, acceso a cribado del VIH, tendencias del VIH y las características clínicas y epidemiológicas una vez diagnosticados comparando migrantes con población local. La información está estructurada de acuerdo el marco conceptual que describe la cascada de servicios de VIH según las directrices de la OMS. Las fuentes de información usadas, incluyen: estudios de monitorización conductual en TS, PID y HSH, el sistema de vigilancia epidemiológica del VIH de Cataluña y la cohorte de pacientes VIH positivos en seguimiento clínico en alguno de los hospitales de Cataluña que se encuentra vinculado a la cohorte PISCIS.

A partir del análisis de las fuentes de información, se evidencio que existen evidentes diferencias entre los inmigrantes y las población local en cada uno de los pasos de la cascada de atención del VIH, ya que los inmigrantes tienen mayor número de barreras para acceder a los servicios cribado del VIH, así como menores tasas de

retención en la atención en tratamiento ART. Por lo tanto, se han identificado diferentes necesidades preventivas tanto para evitar la infección por VIH, como para realizar el diagnóstico temprano, garantizando acceso a la atención y al tratamiento oportuno.

En conclusión, las diferencias en salud son evidentes entre los migrantes y los españoles, ya que los migrantes tienen un mayor número de barreras para acceder a los servicios de pruebas de VIH, así como menores tasas de retención en la atención sanitaria, y menor proporción de personas en tratamiento ART. Una de las grandes conclusiones del estudio, es que las disparidades en salud son evidentes al comparar con los españoles, pero se asocian al solapamiento de factores de riesgo y cambian según la región de la que provengan los inmigrantes. Por tanto, los programas eficaces de detección y tratamiento del VIH en personas inmigrantes deben integrarse en un marco de prevención combinado equilibrado que incluya intervenciones biomédicas, conductuales y estructurales que sean estables en el tiempo y aborden la compleja interacción de los determinantes subyacentes de la transmisión del VIH adaptándose especialmente a las necesidades de esta población.



Differences between migrants and Spanish-born population through the HIV care cascade, Catalonia: an analysis using multiple data sources

J. REYES-URUEÑA^{1,2,3*}, C. CAMPBELL^{1,2}, C. HERNANDO^{1,2,3}, N. VIVES^{1,2,3,4},
C. FOLCH^{1,2,3,4}, L. FERRER^{1,2,3}, L. FERNÁNDEZ-LÓPEZ^{1,2,3}, A. ESTEVE^{1,2,3,4}
AND J. CASABONA^{1,2,3,4}

¹Centre for Epidemiological Studies on HIV/STI of Catalonia (CEEISCAT), Agencia de Salut Pública de Catalunya (ASPC), Generalitat de Catalunya, Badalona, Spain

²The Institute for Health Science Research Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, Spain

³Department Paediatrics, Obstetrics and Gynaecology, and Preventive Medicine, Univ Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain

⁴CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain

Received 24 October 2016; Final revision 25 January 2017; Accepted 9 February 2017

SUMMARY

Migrants are considered a key group at risk for HIV infection. This study describes differences between migrants and the Spanish-born population as they progress through the HIV care cascade in Catalonia, Spain. This study found that among people reached by prevention activities, migrants had a higher number of barriers to access HIV testing services than Spanish-born people, driven primarily by shared risk factors. Between 2001 and 2013, 9829 new HIV diagnoses were reported in Catalonia, the proportion of migrants increasing from 24% in 2001 to 41% in 2013. Compared with Spanish-born people, migrants had a higher proportion of women at diagnosis (24.6% vs. 16.7%), and were younger (median age of 33 vs. 37). The most frequent at-risk population was MSM (men who have sex with men) in both migrants and Spanish-born people, (40% and 43%, respectively), although there were significant differences by region of origin. People from sub-Saharan Africa had the highest proportion of late diagnosis (63.7%). Compared with the Spanish-born population, migrants on follow-up had a lower proportion of people on antiretroviral therapy (ART) (93.7% vs. 90.8%, $P < 0.001$) and with viral suppression (87.2% vs. 82.9%, $P < 0.001$). Migrants have higher number of barriers to access HIV testing services, lower retention rates and proportions on ART as compared with Spanish-born people, these differences not being uniform between migrants from different regions.

Key words: Cascade, epidemiology, health services, HIV, information system, migrant.

INTRODUCTION

Population mobility has been identified as a key driver of the HIV epidemic [1], by both linking

geographically separate epidemics [1] and intensifying transmission through the introduction of risk behaviours that increase vulnerability to HIV infection [1–3]. Moreover, this can be exacerbated by other factors such as family fragmentation, adaptation to the host culture, language barriers, poor living conditions, job insecurity, unequal access to preventive, diagnostic and treatment services in host communities [4–6].

* Author for correspondence: J. Reyes-Urueña, Centre for Epidemiological Studies on HIV/STI in Catalonia (CEEISCAT), Agencia de Salut Pública de Catalunya (ASPC), Generalitat de Catalunya, Badalona, Spain.
(Email: jmreyes@iconcologia.net)

2 J. Reyes-Urueña and others

In 2014, migrants constituted a considerable proportion (37%) of new HIV diagnoses in the EU/EEA [7] and the evidence increasingly indicates that a high proportion of these acquired HIV after migration [8, 9]. Although attention in recent years has focused on migrants from high prevalence countries with generalised epidemics, there is evidence that specific migrant groups from other regions with more concentrated epidemics, such as men who have sex with men (MSM) from Latin America, are also highly vulnerable to HIV [4, 10–12]. Late presentation for HIV diagnosis among migrants is also a key concern. A higher proportion of HIV-positive male and female migrants from low- and middle-income regions present late for HIV diagnosis as compared with native-born populations [10]. Migration has also been associated with slower progression through the HIV care cascade; with increased risk of non-adherence to antiretroviral therapy (ART), loss to follow-up, deterioration in CD4 count, HIV-related death and development of drug resistance [13].

Because of their increased vulnerability, migrants have been recognised as a priority group when designing programmes for HIV prevention and care in Europe [10, 14]. To better understand the metrics and determinants that can improve the effectiveness of such programmes, this study aims to describe differences between migrants and the Spanish-born population at diagnosis and as they progress through the HIV care in Catalonia, Spain.

MATERIALS AND METHODS

We undertook descriptive and comparative data analysis to identify differences between migrants and Spanish-born people along the HIV care cascade, using multiple sources of information from the integrated Catalan sexually transmitted infection (STI)/HIV Surveillance System (SIVES). Determinants of sexual risk and HIV test-seeking behaviours, HIV trends and clinical and epidemiological characteristics were all assessed. Migrants were defined as individuals born in a country other than Spain and aged 18 or over. Region of origin was determined by the country of birth and was classified as follows: Western Europe and North America, Eastern Europe, sub-Saharan Africa (SSA), North Africa, and Latin America and the Caribbean. The Spanish-born population was defined as people who reported their place of birth Spain. HIV and AIDS cases were defined according to the criteria of the European Centre for AIDS/

HIV Epidemiological Surveillance [15]. Retained in care was defined as the proportion enrolled in the PISCIS cohort during the study period and who had at least one visit in the year following after their enrolment. Late presentation was defined as a CD4 count of <350 cells/ μ l or AIDS, and advanced HIV infection as a CD4 cell count below 200 cells/ml or AIDS at the time of HIV diagnosis, in line with the European Late Presenter Consensus Working Group [16]. Viral load suppression was defined as the proportion of patients on ART and who had <50 copies/ml on the last measurement of the year. Loss to follow-up was defined as a patient who had been followed up at the HIV clinic, who had not had contact with the health facility for 1 year or more since their last recorded expected date of return or if there was one year or more between the expected date of return and the next clinic visit.

Sources of data

A full description of the information systems that form part of SIVES is available elsewhere [17]. This paper is structured in accordance with the conceptual depiction of the HIV cascade of services as described in WHO's Consolidated strategic information guidelines for HIV [18].

People at risk and reached by prevention activities

Sexual behaviour, risk practices for HIV transmission and knowledge of transmission routes were measured using data from behavioural monitoring studies conducted on people who inject drugs (PWID) [19], female sex workers (FSW) [20], MSM (from the ITACA cohort of HIV-negative MSM who attend a community centre [12], and the EMIS Project [21]). Information was available for different periods in each of the sources and data extraction was undertaken accordingly, collecting information on testing frequency, access to healthcare, drug consumption, condom use and knowledge about HIV transmission routes. This last item was built from responses given to questions about knowledge of HIV transmission. Data on testing activity from 2002 to 2014 were extracted from community-based voluntary counselling and testing services (CBVCT), which perform voluntary, free and anonymous HIV antibody testing [22]. The rapid HIV test used by CBVCT services is Determine HIV 1/2, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA. We calculated the total number of people tested and the number of reactive test results by risk group and region of origin.

time (45 %), were not interested (19 %) and unknown reasons (31 %). In addition, four questionnaires were excluded because they were incomplete (two of them didn't report any information related to their serostatus).

A total of 512 individuals were studied, with a median age of 39 years, 76.56 % were male, 57.81 % had used heroin and 93.42 % had used cocaine. Overall, 210 subjects (41.02 %) self-reported being positive either for HIV and/or HCV; the prevalence of HCV was 39.65 %, for HIV it was 14.84 %, co-infection being reported by 13.48 % subjects. For all proportions, the denominator includes 83 participants who didn't know their serostatus (either never been tested or results unknown). Tables 1, 2 and 3 show the comparisons of socio-demographic and drug consumption characteristics of self-reported HIV, HCV and co-infection.

The three self-reported serological status groups shared similar associations. The median age of self-reported infected subjects was 41 years for HIV and 42 years for HCV and HIV/HCV co-infection. The prevalence of self-reported HIV was 18.33 % among women and 13.78 % among men ($p < 0.001$). Among self-reported HCV cases, a higher proportion was found among men (40.56 %), compared to women (36.67 %), whereas for self-reported co-infection cases, the proportion was slightly higher for women (14.17 % vs 13.27 % for men).

The prevalence of HIV, HCV and co-infection increased with early onset of drugs consumption. In the univariate analysis for the three self-reported serostatus scenarios, long periods of drug injection were found to be associated to self-reported infection (participants with longer periods of injection being more likely to self-report infection). Self-reported infections among participants who started drug consumption more recently (2001–2012), [51(9.96 %)] were much less common, with only a few cases of HIV [3(3.95 %)], HCV [2(0.99 %)] and co-infection [1(1.45 %)]. In the multivariate analysis heroin use was only found to be significant for self-reported HCV infection. Nevertheless, 10 HCV positive participants did not report heroin consumption, just cocaine.

Table 4 describes self-reported serostatus according to informed parenteral use ever. From the 510 subjects with known history of parenteral use, 224 (43.92 %) individuals reported having injected drugs at least once, and of these, 187 (83.48 %) individuals self-reported to be positive for HCV and 68 (30.36 %) for HIV, 66 (29.46 %) individuals were co-infected. Among the drug users who reported never having injected drugs ($N = 286$, 56.08 %), 164 (57.34 %) participants self-reported being negative for both infections the last time they were tested, and 101 (35.44 %) were unaware of their serostatus either for one infection or both. Twenty-one (7.34 %) participants

self-reported a positive serostatus for HIV and/or HCV but did not report any parenteral use. Among these 21 individuals, 16 self-reported being positive for HCV, and eight for HIV, three reported co-infection. Only two people declared exchanging sex for money. For those that reported a negative test, the median time since the last HIV test was 11.41 months (inter-quartile range (IQR) 4–12) and for the HCV test was 4.5 months (IQR 2–7).

Discussion

In this study of drug users in Catalonia, a high prevalence of self-reported HCV (39.65 %) was observed, with moderate prevalence of self-reported HIV (14.84 %) and co-infection (13.48 %). As expected these self-reported infections were strongly associated with parenteral drug use and length of drug consumption. However, women were more likely to report being HIV infected or co-infected, and there was a high proportion of drug users who have never injected drugs who were unaware of their serological status. A small proportion (7.34 %) of drug users reporting never having injected drugs reported being infected.

These results are in line with those of other studies which suggest that despite the introduction of preventive interventions (screening, counselling, needle and syringe exchange programs, methadone programs and other treatments for substance abuse), transmission persists and prevalence of blood borne infections, particularly HCV, continues to be notable in high-risk groups [16], such as drug users especially IDUs. Currently in Spain, the route of HIV transmission for 28 % of all Acquired Immunodeficiency syndrome (AIDS) cases is IDU [17], and in Europe and the USA, IDUs account for more than 60 % of new HCV infections [4, 17].

Our results showed that women who use drugs had a higher likelihood to self-report HIV infection, than men who use drugs, but unfortunately, sexual transmission factors were not collected. Some studies have reported that women who use drugs more often engage in risky sexual behaviours, being more likely than men to have unprotected sex, to have multiple sex partners, to engage in sex for money or drugs, to use a greater variety of drugs than men and to be at a higher risk of suffering violence and marginalization [18–21]. Despite a decrease in the HIV/AIDS epidemic among IDUs, significant gender differences persist. Women in drug care facilities constitute a minority, and their gender specific needs may often be overlooked. Therefore, in the implementation of HIV prevention strategies, it is crucial to consider a gender perspective when focusing needs of drug consumers.

Comparing our study with others conducted in Catalonia [15, 16], prevalence of BBI are similar. However, we have found a large number of individuals with unknown

Table 1 Socio-demographic and drug consumption variables associated to self-reported HIV, from drug users in Catalonia, 2012

	Total n = 512	HIV positive n = 76 (%)	HIV negative n = 436 (%)	Bivariate analysis ^a PR (95 % CI)	Multivariate analysis ^b PR (95 % CI)
Age, median (IQR)	39 [35–44]	41 [37–45]	36 [32–43]	1 (1.02–1.06)	1.007 (0.98–1.04)
Sex					
Men	392 (76.56)	54 (13.78)	338 (86.22)	1	1
Women	120 (23.44)	22 (18.33)	98 (81.67)	1.32 (0.84–2.08)	1.96 (1.27–3.04)
Country of birth					
Spain	462 (90.23)	67 (14.50)	395 (85.50)	1	
Other countries	48 (9.38)	8 (16.67)	40 (83.33)	1.15 (0.59–2.26)	
Unknown	2 (0.39)	1 (50)	1 (50)	–	
Current marital status					
Single	275 (53.71)	46 (16.73)	229 (83.27)	1	
Married	120 (23.44)	18 (15)	102 (85)	0.89 (0.54–1.47)	
Divorced	89 (17.38)	12 (13.48)	77 (86.52)	0.80 (0.44–1.44)	
Unknown	28 (5.47)	–	28 (100)	–	
Educational level					
Primary education or less	155 (30.27)	28 (18.06)	127 (81.94)	1	
Secondary education	203 (39.65)	27 (13.30)	176 (86.70)	0.73 (0.45–1.19)	
Undergraduate education	154 (30.08)	21 (13.64)	133 (86.36)	0.75 (0.45–1.26)	
Current employment status					
Current regular job	111 (21.68)	2 (1.80)	109 (98.20)	1	1
Unemployment	277 (54.1)	38 (13.72)	239 (86.28)	7.75 (1.9–31.59)	5.00 (1.26–19.91)
Disabled or retired	99 (19.34)	35 (35.35)	64 (64.65)	19.98 (4.93–80.94)	8.92 (2.24–35.60)
Others, including never has worked and worked at home	25 (4.88)	1 (4)	24 (96)	2.26 (0.21–23.96)	1.71 (0.22–12.99)
Number of years by injecting drug consumption					
Non-injecting users	286 (55.86)	8 (2.80)	278 (97.20)	1	1
Injection for <6 years	58 (11.33)	10 (17.24)	48 (82.76)	6.19 (2.55–15.00)	4.88 (2.08–11.46)
Injection for 6 to 12 years	27 (5.27)	7 (25.93)	20 (74.07)	9.30 (3.65–23.68)	7.73 (3.08–19.37)
Injection 13 to 22 years	68 (13.28)	29 (42.65)	39 (57.35)	15.30 (7.32–31.96)	12.10 (5.76–25.41)
Injection for >22 years	52 (10.16)	18 (34.62)	34 (65.38)	12.42 (5.70–27.05)	7.73 (3.08–19.37)
Injection for unknown time	21 (4.1)	4 (19.05)	17 (80.95)	6.52 (2.13–19.98)	4.30 (1.19–15.52)
Years after starting drug use, median (IQR)	8.5 [2.4–13.77]	17 [4.80–22.75]	0 [0–4.8]	1.05 (1.03–1.08)	
Period of onset of the 1 st drug use					
2001–2012	51 (9.96)	3 (5.88)	48 (94.12)	1	
1991–2000	199 (38.87)	15 (7.54)	184 (92.46)	1.28 (0.38–4.24)	
1981–1990	195 (38.09)	44 (22.56)	151 (77.44)	3.82 (1.24–11.79)	
1953–1980	64 (12.5)	13 (20.31)	51 (79.69)	3.45 (1.04–11.47)	
Unknown period	3 (0.59)	1 (33.33)	2 (66.67)	5.67 (0.81–39.46)	
Heroin use					
No	216 (42.19)	5 (2.31)	211 (97.69)	1	
Yes	296 (57.81)	71 (23.99)	225 (76.01)	10.46 (4.30–25.46)	
Prison History					
No	393 (76.56)	45 (11.45)	348 (88.55)	1	
Yes	119 (23.24)	31 (26.05)	88 (73.95)	3.52 (1.95–6.37)	

HIV human immunodeficiency virus, IQR interquartile range, PR prevalence ratio, CI confidence intervals

^aUnivariate Poisson regression models with robust variance

^bMultivariate Poisson regression model included covariates determined to be statistically important on the basis of associations with infection in the univariate analysis ($p < 0.2$)

Table 2 Socio-demographic and drug consumption variables associated to self-reported HCV, from drug users in Catalonia, 2012

	HCV positive n = 203 (%)	HCV negative n = 309 (%)	Bivariate analysis ^a PR (95 % CI)	Multivariate analysis ^b PR (95 % CI)
Age, median (IQR)	42 [37–46]	35 [31–41]	1.05 (1.04–1.06)	1.02 (1.01–1.03)
Sex				
Men	159 (40.56)	233 (59.44)	1	1
Women	44 (36.67)	76 (63.33)	0.9 (0.69–1.17)	1.15 (0.99–1.36)
Country of birth				
Spain	179 (38.74)	283 (61.26)	1	
Other countries	22 (45.83)	26 (54.17)	1.19 (0.86–1.65)	
Unknown	2 (100)	–		
Current marital status				
Single	112 (40.73)	163 (59.27)	1	
Married	51 (42.50)	69 (57.50)	1.04 (0.8–1.33)	
Divorced	33 (37.08)	56 (62.92)	0.9 (0.66–1.22)	
Unknown	7 (25)	21 (75)	–	
Educational level				
Primary education or less	71 (45.81)	84 (54.19)	1	
Secondary education	80 (39.41)	123 (60.59)	0.86 (0.67–1.09)	
Undergraduate education	52 (33.77)	102 (66.23)	0.73 (0.55–0.97)	
Current employment status				
Current regular job	17 (15.32)	94 (84.68)	1	1
Unemployment	109 (39.35)	168 (60.65)	2.62 (1.65–4.15)	1.52 (1.15–2.56)
Disabled or retired	69 (69.70)	30 (30.30)	4.63 (2.93–7.32)	1.77 (1.30–2.40)
Others, including never has worked and worked at home	8 (32.0)	17 (68.0)	2.13 (1.04–4.37)	1.51 (1.12–2.06)
Number of years by injecting drug consumption				
Non-injecting users	16 (5.59)	270 (94.41)	1	1
Injection for <6 years	35 (60.34)	23 (39.66)	10.82 (6.44–18.2)	5.88 (3.27–13.74)
Injection for 6 to 12 years	23 (85.19)	4 (14.81)	15.28 (9.25–25.23)	7.88 (4.46–13.94)
Injection 13 to 22 years	63 (92.65)	5 (7.35)	16.62 (10.28–26.88)	7.77 (4.40–13.74)
Injection for >22 years	52 (100)	–	17.94 (11.14–28.88)	7.98 (4.49–14.19)
Injection for unknown time	14 (66.67)	7 (33.33)	11.42 (6.45–20.21)	5.89 (3.14–11.03)
Years after starting drug use, median (IQR)	26 [20–30]	17 [12–23]	1.07 (1.05–1.08)	5.80 (3.09–10.91)
Period of onset of the 1 st drug use				
2001–2012	2 (3.92)	49 (96.08)	1	
1991–2000	46 (23.12)	153 (76.88)	5.87 (1.47–23.36)	
1981–1990	111 (56.92)	84 (43.08)	14.44 (3.69–56.49)	
1953–1980	43 (67.19)	21 (32.81)	17.13 (4.36–67.37)	
Unknown period	1 (33.33)	2 (66.67)	8.5 (1.04–69.35)	
Heroin use				
No	10 (4.63)	206 (95.37)	1	1
Yes	193 (65.20)	103 (34.80)	14.21 (7.72–26.19)	2.86 (1.42–5.75)
Prison history				
No	124 (31.55)	269 (68.45)	1	
Yes	79 (66.39)	40 (33.61)	3.35 (2.41–4.65)	

HCV Hepatitis C virus, IQR interquartile range, PR prevalence ratio, CI confidence intervals

^aUnivariate Poisson regression models with robust variance

^bMultivariate Poisson regression model included covariates determined to be statistically important on the basis of associations with reported infection in the univariate analysis ($p < 0.2$)

Table 3 Socio-demographic and drug consumption variables associated to self-reported co-infection (HIV/HCV). Drug users in Catalonia, 2012

	Positive Co-infection HIV/HCV n – 69 (%)	Negative Co-infection HIV/HCV n – 443 (%)	Bivariate analysis ^a PR (95 % CI)	Multivariate analysis ^b PR (95 % CI)
Age, median (IQR)	42 [37–45]	37 [32–43]	1.05 (1.03–1.07)	1.01 (0.99–1.04)
Sex				
Men	52 (13.27)	340 (86.73)	1	1
Women	17 (14.17)	103 (85.83)	1.06 (0.64–1.77)	1.62 (1.01–2.60)
Country of birth				
Spain	61 (13.20)	401 (86.80)	1	
Other countries	7 (14.58)	41 (85.42)	1.11 (0.54–2.29)	
Unknown	1 (50)	1 (50)		
Current marital status				
Single	42 (15.27)	233 (84.73)	1	
Married	18 (15)	102 (85)	0.97 (0.59–1.62)	
Divorced	9 (10.11)	80 (89.89)	0.66 (0.33–1.29)	
Unknown		28 (100)		
Educational level				
Primary education or less	24 (15.48)	131 (84.52)	1	
Secondary education	25 (12.32)	178 (87.68)	0.79 (0.47–1.33)	
Undergraduate education	20 (12.99)	134 (87.01)	0.52 (0.83–0.48)	
Current employment status				
Current regular job	1 (0.90)	110 (99.10)	1	1
Unemployment	31 (12.27)	213 (87.73)	13.87 (1.92–100.11)	8.16 (1.17–56.92)
Disabled or retired	33 (33.33)	66 (66.67)	37.67 (5.25–270.38)	14.10 (1.98–100.48)
Others, including never has worked and worked at home	1 (4)	24 (96)	4.52 (0.29–69.84)	3.24 (0.28–37.89)
Number of years by injecting drug consumption				
Non-injecting users	3 (1.05)	283 (98.95)	1	1
Injection for <6 years	10 (17.24)	48 (82.76)	16.49 (4.68–58.09)	13.04 (3.80–44.78)
Injection for 6 to 12 years	7 (25.93)	20 (74.07)	24.80 (6.80–90.43)	19.50 (5.39–70.55)
Injection 13 to 22 years	28 (41.18)	40 (58.82)	39.39 (12.34–125.78)	29.07 (9.06–93.24)
Injection for >22 years	18 (34.62)	34 (65.38)	33.12 (10.12–108.42)	22.77 (6.90–75.19)
Injection for unknown time	3 (14.29)	18 (85.71)	13.05 (2.80–60.88)	6.98 (1.25–39.06)
Years after starting drug use, median (IQR)	26 [21–30]	20 [14–27]	1.06 (1.04–1.09)	
Period of onset of the 1 st drug use				
2001–2012	1 (1.96)	50 (98.04)	1	
1991–2000	12 (6.03)	187 (93.97)	3.06 (0.41–22.99)	
1981–1990	42 (21.54)	153 (78.46)	10.93 (1.54–77.51)	
1953–1980	13 (20.31)	51 (79.69)	10.36 (1.40–76.58)	
Unknown period	1 (33.33)	2 (66.67)	17.00 (1.37–210.31)	
Heroin use				
No	2 (0.93)	214 (99.07)	1	
Yes	67 (22.64)	229 (77.36)	24.67 (6.11–99.60)	
Prison history				
No	39 (9.92)	354 (90.08)	1	
Yes	30 (25.21)	89 (74.79)	3.90 (2.04–7.45)	

HCV Hepatitis C virus, HIV human immunodeficiency virus, IQR interquartile range, PR prevalence ratio, CI confidence intervals

^aUnivariate Poisson regression models with robust variance

^bMultivariate Poisson regression model included covariates determined to be statistically important on the basis of associations with co-infection in the univariate analysis ($p < 0.2$)

Table 4 Self-reported HCV and/or HIV positive, negative and unknown serostatus by parenteral use^a, Catalonia, 2012

	Injecting drug users <i>n</i> = 224 (%) ^c	Non-injecting users <i>n</i> = 286 (%) ^d	Total <i>n</i> = 510 ^f (%) ^e	<i>p</i> -value ^b
HCV	187 (83.48)	16 (5.59)	203 (39.80)	<0.001
HIV	68 (30.36)	8 (2.80)	76 (14.90)	<0.001
HCV + HIV	66 (29.46)	3 (1.05)	69 (13.53)	<0.001
Negative self-report of HCV and HIV	26 (11.61)	164 (57.34)	190 (37.25)	
Unknown serostatus for HCV	3 (1.34)	24 (8.39)	27 (5.29)	
Unknown serostatus for HIV	4 (1.79)	23 (8.04)	27 (5.29)	
Unknown serostatus for HCV and HIV	2 (0.89)	54 (18.88)	56 (10.98)	

HIV human immunodeficiency virus, HCV Hepatitis C virus

^aFirst three rows in the table are not mutually exclusive

^bChi square test

^cPercentages are the proportion among injecting drug users (IDUs). They do not add up to 100 because co-infected individual count in several categories

^dPercentages are the proportion among drug users who have never injected drugs. They do not add up to 100 because co-infected individual count in several categories

^ePercentages are the proportion among the total. They do not add up to 100 because co-infected individual count in several categories

^fTwo cases were not included into the analysis due to missing information related with history of drug injection. One reported negative serostatus and the other one unknown HIV serostatus

serostatus, especially among drug users who have never injected drugs. In the literature, researchers and policy-makers have a tendency to focus BBI intervention on IDUs, ignoring the risk of individuals who use drugs by other routes. Although one of the most important predictors for BBI seroconversion is starting injection [22], many risks have been described among drug users who have never injected drugs, such as high levels of mixing or “bridging” with the IDU population [23], and high levels of unprotected sex [24, 25]. Since 2008 the Catalan Surveillance system for HIV and HCV (in persons who inject drugs) recruits from harm reduction centres IDUs having injected drugs in the previous 6 months. There is no formal behavioural surveillance system for drug users who don't inject. Therefore behavioural surveillance should regularly monitor rates of transmission from IDUs to drug users who have never injected drugs, by including non-injecting users in the surveillance system, in order to enable the implementation of timely interventions. In fact, the literature describes that behavioural surveillance systems should be integrated in prevention programs that reduce the likelihood of switching from non-injecting routes to drug injection [26–28]. Also, it is important to offer periodic/follow-up and testing access to persons with ongoing risk factors for exposure to BBIs, and to offer information to infected persons; particularly to those who use drugs by injection, about precautions to avoid exposing others to infected blood.

Strengths and limitations

One of the strengths of this study is the large sample size and the fact that data were collected from different types of centres and in towns of different sizes in Catalonia, thus contributing to the study's external validity. Results might reflect changes in the epidemiology of HIV and HCV in

drug users seeking treatment for substance abuse or safe injecting places in urban areas. However, as the sample was recruited only from healthcare centres, we cannot extrapolate our results to drug users who do not access these centres. Nevertheless, our results do not differ greatly from those of studies with street-recruited participants (i.e. not selected from therapeutic centres) [13].

Among other limitations of this paper we must mention, first, that it is not possible to make causal inferences due to the study design. However in order to achieve a more precise assessment of the association in this type of study design, we used a Poisson regression model. Second, the rate of BBI positivity may be an underestimate, first because there was a high proportion of individuals who reported not having had a serological test in the last six months and second because it was based on self-reported serostatus, and thus subject to recall and social desirability biases. In order to reduce the latter, we stressed to participants that their anonymity was guaranteed. Besides, different studies have shown that the main results in cross sectional studies are not seriously affected by these forms of bias, and that the results obtained may be valid despite being self-reported [29]. Third, it is important to mention that it was not possible to confirm serological status among positive cases, and that among negative cases there is still quite a high chance that they could be infected without knowing it. Even so, prevalence of infection obtained in this study does not differ greatly compared to other studies among IDUs [15].

Conclusions

Among drug users in Catalonia, prevalence of HIV, HCV and co-infection is still a big issue, especially among IDUs. However, women and drug users who have never injected drugs are groups with a significant risk of infection; this

might be related to their engaging in high-risk behaviours and to ignorance of their serological status. Therefore, it is crucial to strengthen behavioural surveillance systems in order to ascertain the serostatus of target populations such as drug users who have never injected drugs, offering rapid testing, ensuring access to health care and planning preventive strategies adapted to the profile of specific sub-populations with a gender-sensitive approach.

Competing interest

The authors declare that they have no competing interest.

Authors' contributions

ADS, MTB and XM obtained funding and supervised the study. ADS and MTB were responsible for the study concept, design and study implementation. JRU, ADS, MTB and JAC interpreted data. JRU analysed the data and wrote the first draft of the manuscript that was subsequently improved by the rest of the authors. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

Funding for this study was provided by Spanish Government Grant: Instituto de Salud Carlos III - FIS PI11/01358. Further financial support was provided by the Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR 2009 SGR 718) and FIS-Redes de investigación cooperativa RD12/0028/0018. Our thanks to the participants, the collaborating centres and their professionals. We also are grateful to Dave Macfarlane for English revision.

Author details

¹Department of Paediatrics, Gynaecology and Preventive Medicine, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain. ²Drug Use Epidemiology Research Group, IMIM-Hospital del Mar Medical Research Institute, Dr Aiguader 88, 08003 Barcelona, Spain. ³Teaching Unit of Preventive Medicine and Public Health, PSMAR-UPF-ASPB, Barcelona, Spain. ⁴Public Health Agency of Barcelona, Barcelona, Spain. ⁵Institute of Biomedical Research Sant Pau (IIB Sant Pau), Barcelona, Spain. ⁶Department of Health Government of Catalonia, Barcelona, Spain. ⁷CIBER in Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Spain.

Received: 19 February 2015 Accepted: 22 October 2015

Published online: 13 November 2015

References

- Mathers BM, Degenhardt L, Bucello C, Lemon J, Wessing L, Hickman M. Mortality among people who inject drugs: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2013;91:102–23.
- Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:107–15.
- Wessing L, Likatavičius G, Hedrich D, Guarita B, van de Laar M, Vicente J. Trends in HIV and hepatitis C virus infections among injecting drug users in Europe, 2005 to 2010. *Euro Surveill.* 2011;16:20031.
- Strathdee SA, Stockman JK. Epidemiology of HIV among injecting and non-injecting drug users: current trends and implications for interventions. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2010;7:99–106.
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World Drug Report 2013. 2013. http://www.unodc.org/unodc/secured/wdr/wdr2013/World_Drug_Report_2013.pdf. Accessed 12 November 2015.
- Chitwood DD, Griffin DK, Comerford M, Page JB, Trapido EJ, Lai S, et al. Risk factors for HIV-1 seroconversion among injection drug users: a case-control study. *Am J Public Health.* 1995;85:1538–42.
- Jose B, Friedman SR, Neaigus A, Curtis R, Grund J-PC, Goldstein MF, et al. Syringe-mediated drug-sharing (backloading): a new risk factor for HIV among injecting drug users. *AIDS.* 1993;7:1653–60.
- Rania A, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology.* 2010;52:1497–505.
- Alcázar P, Friedland G. Injection drug use and human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis.* 1995;20:1467–79.
- Campbell CA. Women and AIDS. *Soc Sci Med.* 1990;30:407–15.
- Astemborski J, Vlahov D, Warren D, Solomon L, Nelson KE. The trading of sex for drugs or money and HIV seropositivity among female intravenous drug users. *Am J Public Health.* 1994;84:382–7.
- Booth RE, Watters JK, Chitwood DD. HIV risk-related sex behaviors among injection drug users, crack smokers, and injection drug users who smoke crack. *Am J Public Health.* 1993;83:1144–8.
- March JC, Oviedo-Joekes E, Romero M. Factors associated with reported hepatitis C and HIV among injecting drug users in ten European cities. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2007;25:91–7.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan Multisectorial frente a la infección por VIH y el sida. España 2008-2012. 2012. <https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLecciones/enfTransmisibles/sida/docs/PMS200812.pdf>. Accessed 12 November 2015.
- Huntington S, Folch C, Gonzalez V, Merono M, Ncube F, Casabona J. Prevalence of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus, and associated factors among injecting drug users in Catalonia. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2010;28:236–8.
- Muga R, Sanvisens A, Bolao F, Tor J, Santesmases J, Pujol R, et al. Significant reductions of HIV prevalence but not of hepatitis C virus infections in injection drug users from metropolitan Barcelona: 1987–2001. *Drug Alcohol Depend.* 2006;82:529–33.
- Sanvisens A, Bolao F, Vallecillo G, Torrens M, Fuster D, Pérez-Hoyos S, et al. HIV Infection and Viral Hepatitis in Drug Abusers, Current Perspectives in HIV Infection. *INTECH.* 2013. <http://dx.doi.org/10.5772/53074>. Accessed 12 November 2015.
- Strathdee SA, Galai N, Safalean M, Celentano DD, Vlahov D, Johnson L, et al. Sex differences in risk factors for HIV seroconversion among injection drug users: a 10-year perspective. *Arch Intern Med.* 2001;161:1281–8.
- Folch C, Casabona J, Espelt A, Majó X, Merono M, Gonzalez V, et al. Gender differences in HIV risk behaviours among intravenous drug users in Catalonia, Spain. *Gac Sanit.* 2013;27:338–43.
- Magnus M, Kuo I, Phillips II G, Rawls A, Peterson J, Montañez L, et al. Differing HIV risks and prevention needs among men and women injection drug users (IDU) in the District of Columbia. *J Urban Health.* 2013;90:157–66.
- Barrio G, De La Fuente L, Toro C, Brugal TM, Soriano V, Gonzalez F, et al. Prevalence of HIV infection among young adult injecting and non-injecting heroin users in Spain in the era of harm reduction programmes: gender differences and other related factors. *Epidemiol Infect.* 2007;135:592–603.
- Bravo MJ, Vallejo F, Barrio G, Brugal MT, Molist G, Pulido J, et al. HCV seroconversion among never-injecting heroin users at baseline: No predictors identified other than starting injection. *Int J Drug Policy.* 2012;23:415–9.
- Hackler MA, Leite I, Friedman SR, Carrilho RG, Bastos FL. Poverty, bridging between injecting drug users and the general population, and "interiorization" may explain the spread of HIV in southern Brazil. *Health Place.* 2009;15:514–9.
- Panda S, Chatterjee A, Bhattacharya S, Manna B, Singh P, Sarkar S, et al. Transmission of HIV from injecting drug users to their wives in India. *Int J STD AIDS.* 2000;11:468–73.
- Strike C, Rotondi M, Kolla G, Roy E, Rotondi NK, Rudzinski K, et al. Interrupting the social processes linked with initiation of injection drug use: results from a pilot study. *Drug Alcohol Depend.* 2014;137:48–54.
- Rhodes T, Rivol S, Scutelniciuc O, Hunt N, Remays S, Busza J. Narrating the social relations of initiating injecting drug use: transitions in self and society. *Int J Drug Policy.* 2011;64:45–54.
- Bravo MJ, Barrio G, De La Fuente L, Royuela L, Domingo L, Silva T. Reasons for selecting an initial route of heroin administration and for subsequent transitions during a severe HIV epidemic. *Addiction.* 2003;98:749–60.
- Van Asten L, Verhaest L, Lamzira S, Hernandez-Aguado L, Zangerle R, Boufassa F, et al. Spread of hepatitis C virus among European injection drug users infected with HIV: a phylogenetic analysis. *J Infect Dis.* 2004;189:292–302.
- Maisto SA, McKay JR, Connors GJ. Self-report issues in substance abuse: state of the art and future directions. *Behav Assess.* 1990;12:117–34.

ANEXO I

Estimating the undiagnosed population in Catalonia, Spain: The first step in the cascade of care for key transmission groups

Juliana Reyes-Urueña, Colin NJ Campbell, Núria Vives, Anna Esteve, Juan Ambrosioni, Cristina Tural, Elena Ferrer, Gemma Navarro, Lluís Force, Isabel García, Àngels Masabeu, Josep Vilaró, Patricia Garcia de Olaya, Joan Caylà, Josep Miró, Jordi Casabona and PISCIS investigators.

Under review.

RESUMEN

La proporción de personas infectadas por el VIH no diagnosticadas continúa siendo un obstáculo para los esfuerzos dirigidos a reducir la incidencia del VIH, dado que permanecen sin saber su estado serológico durante un largo periodo de tiempo aumentando el riesgo de transmitir el virus a otros, dando lugar a la mayoría de las nuevas transmisiones del VIH. Además, los individuos no diagnosticados también corren el riesgo de tener un diagnóstico tardío, por lo que no se benefician del inicio oportuno del tratamiento ATR, sufriendo una mayor morbilidad relacionada con el VIH y aumentando 11 veces el riesgo de morir si se compara con aquellas personas que son diagnosticadas tempranamente.

En el 2015, se estimó que alrededor de un 15-16% (122.000/810.000) de personas infectadas por el VIH, desconocían su estado serológico en la Unión Europea y el Espacio Económico Europeo (UE/EEE). En Cataluña en estudios anteriores se calculó la cascada de servicios del VIH, pero el porcentaje de personas no diagnosticadas se basó en estimaciones regionales, dando lugar a bastante incerteza. Actualmente, ECDC ha creado un modelo, el cual utiliza datos de vigilancia disponibles de forma rutinaria para estimar la proporción de VIH no diagnosticado, el tiempo desde la infección al diagnóstico y la incidencia anual estimada. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue proporcionar una estimación de la población de VIH no diagnosticada en Cataluña, teniendo en cuenta tanto los HSH y la región de origen.

Este estudio utilizó como principal fuente de información el sistema de vigilancia epidemiológica del VIH de Cataluña entre 2001 y 2013. Los datos utilizados para calcular el número de personas viviendo con el VIH, el número de personas no diagnosticadas y diagnosticadas y el tiempo transcurrido entre la infección y el diagnóstico fue el número anual de nuevos diagnósticos de VIH, estratificados por número de CD4+, ajustados por retraso en la notificación e infra-notificación de casos. Para calcular las personas en tratamiento ART y en supresión viral se usó datos de la cohorte PISCIS. Cada uno de estos pasos de la cascada fue analizado por región de origen y por HSH.

El número total estimado de persona viviendo en Cataluña en el 2013 fue de 34.729 (IC del 95%= 32.740 - 36.827), con un 12.3% (IC del 95%= 11.8 - 18.1) de personas infectadas no diagnosticadas. Al comparar por región de origen, se observó que entre los españoles en el 2013, 27.648 (IC del 95%= 25,365 - 29,379) vivían con el VIH y sólo el 5,8% (IC del 95%= 5,8 - 6,6) estaban no diagnosticados. Por el contrario, para el mismo año entre los inmigrantes el número personas viviendo con el VIH en Cataluña fue de 7.081 (IC del 95%= 6.492 -7.616), pero con cuatro veces la población no diagnosticada (23.4%, IC del 95%= 22.7 - 25.1) en comparación con la población local. Al estratificar por región de origen entre los HSH, 8.458 (8.101, 9.079) HSH españoles vivían con el VIH en el 2013, con un 16.4% (14.2, 17.7) sin diagnosticar, mientras que en los HSH inmigrantes el número total de personas viviendo era de 2.538 (2.334, 2.918) con una proporción sin diagnosticar de 32.3% (28.4, 34.4) no diagnosticados, respectivamente. Por último, la cascada de atención del VIH en HSH según región de origen, evidencia que los HSH inmigrantes experimentan mayores pérdidas debido a la gran diferencia en la proporción de no diagnosticados, en comparación con los HSH españoles, resultando en una menor proporción de personas retenidas en la atención (70% vs 50%) y menor proporción de personas en supresión viral (65% vs. 46%).

En conclusión, en Cataluña se estima que hay un 12% de personas infectadas que desconocen su estado serológico, siendo mayor la proporción en HSH, especialmente inmigrantes. Por tanto, los HSH y especialmente los HSH inmigrantes, son poblaciones claves y vulnerables a quienes se les debe adaptar estrategias de cribado del VIH que tengan una mejor cobertura, se adecúen a sus necesidades preventivas y disminuyan las barreras de acceso al cribado, llegando a las subpoblaciones ocultas a las cuales no estamos llegando con los métodos de cribado tradicionales, con el fin de controlar la cadena de transmisión, reducir el motor que genera la epidemia local e impactar efectivamente en la reducción de casos incidentes en Cataluña. Por otro lado es indispensable, asegurar un correcto y oportuno acceso a la atención sanitaria y al tratamiento ART a aquellas personas recién diagnosticadas, reduciendo las barreras de acceso al sistema especialmente en población inmigrante y HSH.

Research article

Estimating the HIV undiagnosed population in Catalonia, Spain: The first step in the cascade of care for key groups

Juliana Reyes-Urueña^{*1,2,3,4}, Colin NJ Campbell⁵, Núria Vives^{1,2,3,4}, Anna Esteve^{1,2,3,4}, Juan Ambrosioni⁶, Cristina Tural⁷, Elena Ferrer⁸, Gemma Navarro⁹, Lluís Force¹⁰, Isabel García¹¹, Àngels Masabeu¹², Josep Vilaró¹³, Patricia García de Olaya^{2,14}, Joan A. Caylà^{2,14}, Josep M. Miró⁶, Jordi Casabona^{1,2,3,4} and PISCIS investigators.

¹ Centre Estudis Epidemiològics sobre les Infeccions de Transmissió Sexual i Sida de Catalunya (CEEISCAT), Dept Salut, Generalitat de Catalunya, Spain.

² CIBER Epidemiologia y Salud Pública (CIBERESP), Spain.

³ Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol (IGTP), Spain.

⁴ Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina Preventiva i de Salut Pública, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain.

⁵ Tuberculosis Section, Centre for Infectious Disease Surveillance and Control, National Infection Service, Public Health England, London, United Kingdom.

⁶ Hospital Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, University of Barcelona, Spain.

⁷ Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain.

⁸ Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Spain.

⁹ Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí, Sabadell, Spain.

¹⁰ Hospital de Mataró, Mataró, Spain.

¹¹ Hospital General d'Hospitalet, Barcelona, Spain.

¹² Hospital de Palamós, Spain.

¹³ Consorci Hospitalari de Vic, Barcelona, Spain.

¹⁴ Agència de Salut Pública de Barcelona, Spain.

Corresponding author

Juliana Reyes-Urueña

Centre Estudis Epidemiològics sobre les Infeccions de Transmissió Sexual i Sida de Catalunya (CEEISCAT), Dept Salut, Generalitat de Catalunya, Spain.

Email: jmreyes@iconcologia.net

Phone number: +34 934978931

Abstract

Background: Undiagnosed HIV continues to be a hindrance to efforts aimed at reducing incidence of HIV. The objective of this study was to provide an estimate of the undiagnosed HIV population in Catalonia.

Methods: To estimate HIV incidence, time between infection and diagnosis, and the undiagnosed population stratified by CD4 count, we used the ECDC HIV Modelling Tool version 1.2.2. This model uses data on new HIV and AIDS diagnoses from the Catalan HIV/AIDS surveillance system from 2001 to 2013. Data used to estimate the proportion of people enrolled, on ART and virally suppressed in the HIV care cascade were derived from the PISCIS cohort.

Results: The total number of people living with HIV in Catalonia in 2013 was 34,729 (32,740, 36,827), with 12.3% (11.8, 18.1) of whom were undiagnosed. By 2013, there were 8,458 (8,101, 9,079) Spanish-born MSM and 2,538 (2,334, 2,918) migrant MSM living with HIV in Catalonia. A greater proportion of migrant MSM than local MSM was undiagnosed (32% vs. 16%). In the subsequent steps of the HIV care cascade, migrants MSM experience greater losses than the Spanish-born MSM; in retention in care (74% vs. 55%), in the proportion on cART (70% vs. 50%) and virally suppressed (65% vs. 46%).

Interpretation: By the end of 2013, there were an estimated 34,729 people living with HIV in Catalonia, of whom 4,217 were still undiagnosed. This study shows that the Catalan epidemic of HIV has continued to expand with the key group sustaining HIV transmission being MSM living with undiagnosed HIV.

Key words: Migrant; HIV; Epidemiology; Information System; Health Services; Cascade; Vulnerable Population; Surveillance

Introduction

Undiagnosed HIV continues to be a hindrance to efforts aimed at reducing incidence of HIV. People who remain unaware of their HIV status for a long time have an increased risk of transmitting the virus to others [1]. Some studies have shown that undiagnosed individuals may give rise to most new HIV transmissions [1,2], due to higher infectiousness because of elevated viral load at the time of HIV seroconversion [3] or poor decisions related to their risk behaviours [4]. Furthermore, undiagnosed individuals are also at risk of delayed diagnosis as they do not benefit from timely initiation of combination antiretroviral treatment (cART), experience higher HIV-related morbidity and higher mortality, being 11 times more likely to die within a year of being tested than if they had been tested after they were first exposed [5].

In 2015, it was estimated that around 15-16% (122,000/810,000) of people living with HIV (PLHIV) were unaware of their infection in the European Union and the European Economic Area (EU/EEA) [6,7], with proportions ranging from 10% in Sweden [8], 12% in both the Netherlands and Italy [9,10], 17% in UK [11] to 34% in France [12].

Numbers reported from the US are similar to those in Western Europe, with 16.4% of the HIV-infected individuals being undiagnosed in 2013 [13]. In previous work on the Catalan HIV care cascade, we were not in the position to estimate this step, relying on average European estimates [14]. The availability of the ECDC model [15] means we now have a tool that is readily available and uses routinely available surveillance data to estimate undiagnosed HIV, time from infection to diagnosis and estimated annual incidence.

Estimates of the number of people in a country or region who have undiagnosed HIV are of paramount importance for understanding the burden of HIV, stimulating the early identification and treatment such people, and informing strategic plans for the future delivery of cART [16]. Therefore the objective of this study was to provide an estimate of the undiagnosed HIV population in Catalonia, taking into account both men who have sex with men (MSM) and region of origin, using an ECDC model that uses routinely available surveillance data.

Methods

We undertook descriptive and comparative data analysis to identify differences in MSM stratified by migrant and Spanish-born populations. Migrants were defined as individuals born in a country other than Spain and aged 18 or over. Late diagnosis and advanced HIV infection were defined as a CD4 cell count below 350 cells/ml or AIDS and CD4 cell count below 200 cells/ml or AIDS at the time of HIV diagnosis, respectively [17].

The primary data source was the unified Catalan HIV/AIDS surveillance system from 2001 to 2013 [18]. We extracted information on the date of HIV diagnosis, sex, age, transmission mode (people who inject drugs (PWID), heterosexual men, heterosexual women and MSM), CD4+ cell count and clinical stage at diagnosis (presentation with late and/or advanced HIV disease). Data used to calculate the number of PLHIV, the number of undiagnosed and diagnosed population and the time between infection and diagnosis, were the annual number of new HIV diagnoses by CD4+ count stratum adjusted for delay in reporting and under-notification, the annual number of new AIDS cases, and the annual number of concurrent HIV and AIDS diagnoses (an AIDS diagnosis within 6 weeks of HIV diagnosis).

Data used to estimate the proportion of people enrolled, on ART and virally suppressed in the HIV care cascade were derived from the PISCIS Cohort, which includes data on over 17000 HIV-positive people seen for follow-up (coverage around 80%) in all of the participating centres in Catalonia and is fully described elsewhere [19]. Each of these steps were analysed by region of origin and by MSM who were under active follow-up on the cohort. Therefore, loss in retention under the care cascade was defined as a patient who had been followed up at the HIV clinic, who had not had contact with the health facility for one year or more since their last recorded expected date of return.

Written informed consent and ethical approval was not obtained, as the data used were aggregate anonymized surveillance and HIV care information.

Statistical analysis

Differences in the distribution of sex, age, transmission mode and presentation with late and/or advanced HIV disease, were assessed by region of origin, using Pearson's chi-squared test for categorical variables and Student's T test for continuous variables.

To estimate HIV incidence, time between infection and diagnosis, and the undiagnosed population by CD4 count strata and its 95% confidence intervals (CI), we used the ECDC HIV Modelling Tool version 1.2.2 [15], which is based on a multi-state back-calculation model that uses surveillance data on new HIV and AIDS diagnoses and that models the HIV incidence curve by cubic splines. The model is described in detail elsewhere [16,20]. We considered five distinct historical periods for which CD4 stratum-specific diagnosis rates were estimated: (1) 1980-1984, during which the first AIDS cases were diagnosed; (2) 1985–1998, when serological testing for HIV became widely available; (3) 1999–2001, the start of the era of combination antiretroviral therapy (cART); (4) 2002-2013. Annual numbers of HIV diagnoses were available from 2001 onwards. The CD4 count at the time of diagnosis was defined as the first CD4 count after diagnosis and before start of treatment. Overall, 81.6% of the patients diagnosed from 2001 onwards had a CD4 count available at the time of diagnosis. The estimated annual numbers of diagnoses by CD4 count stratum were then fitted to the observed numbers. The number of HIV-infected who were still alive by the end of 2013 was estimated by subtracting the cumulative number of people who died from the cumulative number of HIV infections. The number of deaths among diagnosed people was taken from the Catalan HIV Surveillance System from 2001-2013.

The subsequent step of linked to care was calculated by applying to the preceding stage a proportion estimated from surveillance data. The proportions retained in care, on cART and virally suppressed were derived from the PISCIS cohort. A fuller description of the methods used has been published elsewhere [14]. The level of significance was set at p value <0.05. Data analysis was performed using Stata 12. CollegeStation,TX:StataCorpLP.

Results

There were 10,150 new HIV diagnoses in adults (>18 years of age) reported to the Catalan National Surveillance System from 2001 to 2013, 60% of the cases were Spanish-born, 80.2% were men, and the median age was 35 years old.

The epidemiological profile of migrants was different to that of the Spanish-born population (Table 1); there was a higher proportion of women (24.6% and 16.7%, respectively) and they were younger at diagnosis (median age of 33 vs. 37, respectively). In both migrants and the Spanish-born group, the most frequent at-risk population was MSM (40% and 43%, respectively). In the Spanish-born population, the proportion of late diagnoses was lower (50.4%) than in migrants (54.0%).

Between 1980 and 2013, a cumulative number of 41,364 (95% CI= 35,299, 44,990) infections in the Catalan population were estimated to have occurred. The number of new HIV infections peaked around 1988 with 3,124 (3,031, 3,159) (figure 1A), declining nearly sevenfold, from 2,674 (2,388, 2,663) in 1990 to 391 (188, 372) in 1999. From 2011 the number of new infections started to peak up again reaching levels comparable with those in the mid-1990s, with the highest number in 2013, 1,120 (461, 1,324). In 2013, the number of new infections among the Spanish-born population reached a number of 744 (546, 934) (Figure 2A), while among the migrants was 376 new infections (281, 471) (Figure 2C). Finally among MSM, in both Spanish-born and migrants there was a clear stepping increase in the number of new infections from 2001, reaching the highest number in 2013, with 404 (322, 480) and with 227 (163, 310), respectively (Table 2).

The mean time between infection and diagnosis if diagnosis rates remain the same as in the year of infection is shown in Figure 1B. Between 1980 and 1983, when HIV could only be diagnosed once AIDS symptoms appeared, the average time between infection and HIV diagnosis for people infected in this period, were conditions to have remained as they were in this period, would have been 11.6 years. This decreased to 4.7 years (95% CI= 4.4, 5.0) in the period 1984–1998. From 2000 onwards, the time to HIV diagnosis steadily decreased to 3.9 (95% CI= 3.6, 4.6) years on average for the whole population in 2013. By region of origin, in both Spanish-born people and migrants,

there was a similar decreasing trend in the average time from infection to diagnosis until it reached 3.6 years (95% CI= 3.4, 3.8) and 4.7 years (95% CI= 4.6, 5.01), respectively in 2013.

Figure 1C shows the estimated total number of PLHIV in Catalonia from 1980 to 2013, including those not yet diagnosed. Overall, there was an increasing trend throughout the time period, reaching the highest number of people in 2013, a total of 34,729 (32,740, 36,827) PLHIV in Catalonia. Of these, 4,271 (3,737, 6,252) were undiagnosed, a proportion of 12.3% (11.8, 18.1). Comparing the trend in the number of PLHIV between migrant and Spanish-born groups (Figure 2B and Figure 2D), it was observed that among locals there was a progressive but not very pronounced rise from 1991 to reach the highest number in 2013 with 27,648 (25,365, 29,379) PLHIV, just 5.8% (5.8, 6.6) of whom were undiagnosed (1,603, 95% CI= 1,421, 1,819). Conversely, among migrants the number of PLHIV rose steeply since the beginning of the epidemic, also reaching a peak in 2013 with 7,081 (6,492, 7,616), but with four times the undiagnosed population (23.4%, 22.7, 25.1) compared to the local population. Among (Figures 3A and 3B) both local and migrant MSM there has been a large increase in the number of MSM living with HIV in the last 10 years, with a higher increasing slope among migrant MSM. By 2013, there were 8,458 (8,101, 9,079) Spanish-born MSM and 2,538 (2,334, 2,918) migrant MSM living with HIV in Catalonia, with 16.4% (14.2, 17.7) and 32.3% (28.4, 34.4) undiagnosed, respectively.

Finally, figure 4 shows the differences in the HIV care cascade in MSM by origin. As a percentage of the total PLHIV, migrant MSM have a greater proportion undiagnosed (32% vs. 16%) than local MSM. In subsequent steps in the HIV care cascade, migrant MSM experience greater losses due to the big difference in the proportion of undiagnosed, when compared to the Spanish-born MSM, with lower proportion retained in care (74% vs. 55%), on cART (70% vs. 50%) and virally suppressed (65% vs. 46%).

Discussion

Our study shows that by the end of 2013, there were an estimated number of 34,729 people living with HIV in Catalonia, Spain, of whom 4,271 were still undiagnosed. The annual number of infections around 2011 was estimated to be at similar levels as in the early phase of the HIV epidemic followed by a constant increasing trend in the recent years. Meanwhile, testing rates have increased such that the average time from infection to diagnosis has decreased to 3.9 years. This study also shows that migrants had a very high proportion of undiagnosed compared to Spanish-born population, which implies that many more migrants will need to be tested to find those undiagnosed and to reduce their time between infection and diagnosis. Finally, as it has been described by other sources of information from Catalonia [18], this study found that the Catalan epidemic of HIV has continued to expand during the past decade with the key group sustaining HIV transmission being MSM living with undiagnosed HIV and in the asymptomatic stage, especially migrants MSM, who are clearly identified as a priority group to target testing strategies.

The estimated overall prevalence of undiagnosed HIV-infected people in Catalonia (12.3%) is within the range of those recently obtained in other countries by 2013: 10% in Italy, 12% in Austria, 16% in Belgium and France, 17% in Germany, 18% in Spain and 19% in United Kingdom [7]. Nevertheless we think that some underestimation may have occurred due to two facts; first, that the method that we applied uses data on case reports, which may be subject to underreporting, which can be ranged between 10% to 40% [21,22], and can lead to underestimates HIV incidence and may also affect estimates of diagnosis rates, and thus lower the percent undiagnosed; and second, by the fact that we could not feed the model with migration data. As Catalan epidemic is highly influence by migration we believe that this lower the estimates of the annual number of new HIV infections and therefore undiagnosed HIV-infected individuals.

In line with our results, other studies also had identified among migrants a great proportion of undiagnosed [23,24]. In Catalonia this could be explained by the fact that migrants experienced a higher number of barriers to access HIV testing services than the Spanish-born population and that these needs might drive primarily by shared risk

factors [25]. This also can be due to the fact that migrants face cultural and linguistic barriers, as well as, legal and administrative impediments to accessing health services and thus HIV testing facilities [26]. In Europe the HIV testing uptake among migrants range from 23% to 64% [26]. This difference can differ by sex, as higher proportion of migrant women have been tested for HIV compared with men; this is partially owing to women's acceptance of routine HIV screening during antenatal care. However, beyond this, several studies support a gender difference in HIV testing uptake, with migrant men being not only less exposed to HIV testing but also less willing to be tested [26]. However, this lower rate of HIV testing among migrant men might be more representative of migrant heterosexual men than MSM migrants, as these later perceive themselves as being at higher risk for HIV, and thus being more likely to have ever been tested for HIV than the local MSM [27,28]. Although, it has been found that untested migrant MSM are particularly hard to reach [28], which in line with our estimates.

Our results suggest that the Catalan HIV epidemic has been sustained by the HIV transmission among undiagnosed MSM, as it has been described in other studies in Catalonia [29,30]. Consistent with this, in the United Kingdom, using the same model it has been estimated that around two in three new infections were attributable to MSM living with undiagnosed HIV [31], and in Switzerland that around 82% of new cases among MSM were acquired from HIV undiagnosed men [32]. This finding can be explained by an increase in risky sexual behaviours [33,34], including high prevalence of unprotected anal intercourse and increasing numbers of sexual partners [35]. This is also supported by a recent survey that reported that 37% of MSM recruited in gay venues had not tested for HIV in the past 12 months [33]. It has also been described that a great proportion of undiagnosed MSM have acquired the infection recently, which made them to be most infectious and the maintenance group of the HIV epidemic [35]. The risky sexual conducts among migrant MSM have been also described, with higher prevalence of unprotected anal intercourse than Spanish-born MSM [36,37] and specifically among Latin American MSM, high HIV prevalence rates among those diagnosed with syphilis and gonorrhoea, as well as, with high prevalence and incidence rates of STIs in those newly diagnosed with HIV [36]. While limited

resources should be allocated primarily to promote testing in high-activity MSM, as they are the key group sustaining the epidemic, there is also a case for encouraging all MSM including migrants MSM to test regularly for HIV, this includes design long term sustainable outreach-based HIV interventions to reach as many MSM as we could for HIV testing.

Biomedical and behavioural interventions, targeting both HIV-infected and HIV-uninfected MSM, should be used. In this regard, it will be essential to use interventions with proven efficacy, such as treatment as prevention, test and treat interventions, in combination with pre-exposure prophylaxis, and to implement effective behavioural interventions that prevent an increase in risky behaviours, all of these interventions must be integrated in a well-designed strategy of combination prevention, as it has been described in other studies [38]. Besides, in order to reduce the fraction of undiagnosed should be considered implementing and scaling up innovative approaches to promote greater access to and uptake of HIV testing by those most at risk, including community-based testing, home sampling, as well as indicator-condition-guided testing.

These results must be interpreted in light of several key methodological limitations. The use of the HIV Modelling Tool facilitated the standardisation of estimates for PLHIV, however available information is partial and not representative of the different subpopulations of migrants and MSM across all Catalonia. Despite this limitation, this analysis allowed us to calculate the first step of the HIV care cascade by region of origin and among MSM in Catalonia. The various subgroup analyses completed for this study may not necessarily explain complex differences in global HIV epidemic dynamics among migrants and MSM, but they do demonstrate that the key group sustaining HIV transmission is MSM living with undiagnosed HIV and that among migrants testing coverage will need to be intensified and increase to find those undiagnosed. Although the use of PISCIS cohort data improved the consistency of the estimates, we are unable to link surveillance and cohort datasets to maximise internal consistency, therefore we are unable to distinguish between those diagnosed and those linked to care (enrolled in the cohort), although linkage to care is expected to be high given the Catalan healthcare system characteristics and the high cohort coverage. Additionally,

using a single VL measurement may also over-estimate durable viral suppression, however, they provide a snapshot of the continuum in 2013 which is simple to interpret and communicate to policy-makers, as it has been described by other authors [7,39]. Finally, linking surveillance and cohort dataset to population migration and death registries is weak in Catalonia; therefore this information is poorly crossed between datasets; which it can lead to misclassification of vital status or out-migration that might over-estimate the number still alive and living in Catalonia. Also, lack of reliable in-migration data complicated modelling of HIV incidence and the separation of earlier infections from new infections occurring after arrival within Catalonia. This demonstrates the urgent need to systematically incorporate longitudinal linked data across the different registries in the HIV information system aimed at monitoring and evaluate the HIV epidemic and its response at the local level.

In conclusion, our study suggests that about 4,271 individuals living with HIV remained undiagnosed in Catalonia in 2013, with the greatest proportion among migrants and MSM from abroad and local. New screening strategies to further increase the offer and uptake of HIV testing and to reach out undiagnosed individuals are needed in order to reduce HIV transmission, targeting key population like migrants and MSM to ensure timely access to HIV care, to finally achieve global 90-90-90 targets to reduce HIV incidence and the number of persons remaining undiagnosed in Catalonia.

Acknowledgements

The authors would like to thank: The Catalan Public Health Agency, Catalan Government (Agència de Salut Pública de Catalunya, Generalitat de Catalunya), the PISCIS Study Group for contributions of the PISCIS Cohort to model parameters and to colleagues in CEEISCAT who contributed HIV surveillance data inputs (Alexandra Montoliu, Cinta Folch and Laia Ferrer).

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to disclose.

Authors' contributions

CNJC and JRU developed the concept of the manuscript. CNJC and JRU carried out the modelling analysis and JRU and NV the remaining analysis. AE has calculated the adjustment for delayed reporting. JRU wrote the first draft and responded to reviewers comments. All authors have read and approved the final manuscript.

Funding

Jose M. Miró JMM received a personal intensification research grant #INT15/00168 during 2016 from Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain and a personal 80:20 research grant from the Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain during 2017–19.

References

1. Hall HI, Frazier EL, Rhodes P, Holtgrave DR, Furlow-Parmley C, Tang T, et al. Differences in human immunodeficiency virus care and treatment among subpopulations in the United States. *JAMA Intern Med.* 2013;173(14):1337–44.
2. Marks G, Crepaz N, Janssen RS. Estimating sexual transmission of HIV from persons aware and unaware that they are infected with the virus in the USA. *AIDS* [Internet]. 2006 Jun 26 [cited 2015 Feb 18];20(10):1447–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16791020>
3. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Aug 11 [cited 2015 Jan 23];365(6):493–505. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3200068&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Marks G, Crepaz N, Senterfitt JW, Janssen RS. Meta-analysis of high-risk sexual behavior in persons aware and unaware they are infected with HIV in the United States: implications for HIV prevention programs. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005 Aug;39(4):446–53.
5. National AIDS Trust. Latest UK statistics [Internet]. London; 2013 [cited 2016 Sep 26]. Available from: <http://www.nat.org.uk/HIV-Facts/>
6. Pharris A, Quinten C, Noori T, Amato-Gauci AJ, van Sighem A. Estimating HIV incidence and number of undiagnosed individuals living with HIV in the European Union/European Economic Area, 2015. *Eurosurveillance* [Internet]. 2016;21(48):30417. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=22661>
7. Gourlay A, Noori T, Pharris A, Axelsson M, Costagliola D, Cowan S, et al. The HIV continuum of care in European Union countries in 2013: data and challenges. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017 Mar 20 [cited 2017 Apr 13]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28369283>
8. Gisslen M, Svedhem V, Lindborg L, Flamholc L, Norrgren H, Wendahl S, et al. Sweden, the first country to achieve the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)/World Health Organization (WHO) 90-90-90 continuum of HIV care targets. *HIV Med.* 2016;1–3.
9. van Sighem AI, Boender TS, Wit FWNM, Smit C, Matser A, Reiss P. Monitoring Report

2016. Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection in the Netherlands. 2016.
10. Mammone A, Pezzotti P, Regine V, Camoni L, Puro V, Ippolito G, et al. How many people are living with undiagnosed HIV infection? an estimate for Italy, based on surveillance data. *AIDS*. 2016 Jan;30(7):1131–6.
 11. England PH. HIV in the UK – Situation Report 2015 Incidence, prevalence and prevention. *Prot Improv Nations Heal* [Internet]. 2015;1(1):1–20. Available from: www.gov.uk/phe
www.facebook.com/PublicHealthEngland
 12. Supervie V, Ndawinz JDA, Lodi S, Costagliola D. The undiagnosed HIV epidemic in France and its implications for HIV screening strategies. *AIDS* [Internet]. 2014;28(12):1797–804. Available from: <http://www.mendeley.com/catalog/undiagnosed-hiv-epidemic-france-implications-hiv-screening-strategies-1/>
 13. Song R, Hall HI, Green TA, Szwarcwald CL, Pantazis N. Using CD4 Data to Estimate HIV Incidence, Prevalence, and Percent of Undiagnosed Infections in the United States. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2016;1. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00126334-900000000-97157>
 14. Campbell CN, Ambrosioni J, Miro JM, Esteve A, Casabona J, Navarro G, et al. The continuum of HIV care in Catalonia. *AIDS Care* [Internet]. 2015 Dec [cited 2016 Jan 6];27(12):1449–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26605781>
 15. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). HIV Modelling Tool [Internet]. Stockholm; 2016. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/aids/Pages/hiv-modelling-tool.aspx>
 16. van Sighem A, Nakagawa F, De Angelis D, Quinten C, Bezemer D, de Coul EO, et al. Estimating HIV Incidence, Time to Diagnosis, and the Undiagnosed HIV Epidemic Using Routine Surveillance Data. *Epidemiology* [Internet]. Wolters Kluwer Health; 2015 Sep [cited 2016 Jul 18];26(5):653–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26214334>
 17. Antinori A, Coenen T, Costagliola D, Dedes N, Ellefson M, Gatell J, et al. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV Med* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Apr 13];12(1):61–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20561080>
 18. Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les Infeccions de Transmissió Sexual i Sida de

Catalunya. Sistema integrat de vigilància epidemiològica de la SIDA/VIH/ITS a Catalunya (SIVES) [Internet]. Barcelona (Spain); 2015. Available from:
<http://www.cceiscat.cat/documents/sives2015.pdf>

19. Jaén Á, Casabona J, Esteve A, Miró JM, Tural C, Ferrer E, et al. Clinical-epidemiological characteristics and antiretroviral treatment trends in a cohort of HIV infected patients. The PISCIS Project. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2005 Apr;124(14):525–31. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775305717966>
20. Angelis, Paul J Birrell, O Noel Gill, Valerie C Delpech, Alison E Brown, Sarika Desai, Tim R Chadborn, Brian D Rice D De. HIV incidence in men who have sex with men in England and Wales 2001–10: a nationwide population study. *Lancet Infect Dis*. Elsevier; 2013;13(4):313.
21. EuroHIV. EuroHIV 2006 survey on HIV and AIDS surveillance in the WHO European Region. 2007;
22. European Centre for Disease Prevention and Control WRO for E. HIV/AIDS surveillance in Europe 2014 [Internet]. Stockholm, Sweden; 2015. Available from:
<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/hiv-aids-surveillance-in-Europe-2014.pdf>
23. De Coul ELMO, Schreuder I, Conti S, Van Sighem A, Xiridou M, Van Veen MG, et al. Changing patterns of undiagnosed HIV infection in the Netherlands: Who benefits most from intensified HIV test and treat policies? *PLoS One*. 2015;10(7):1–12.
24. Parés-Badell O, Espelt A, Folch C, Majó X, González V, Casabona J, et al. Undiagnosed HIV and Hepatitis C infection in people who inject drugs: From new evidence to better practice. *J Subst Abuse Treat* [Internet]. Elsevier Inc.; 2017;77:13–20. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jsat.2017.03.003>
25. Reyes-Urueña J, Campbell C, Hernando C, Vives N, Folch C, Ferrer L, et al. Differences between migrants and Spanish-born population through the HIV care cascade, Catalonia: an analysis using multiple data sources. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2017 Mar 8 [cited 2017 Mar 16];1–12. Available from:
https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0950268817000437/type/journal_article
26. Alvarez-Del Arco D, Monge S, Azcoaga A, Rio I, Hernando V, Gonzalez C, et al. HIV testing and counselling for migrant populations living in high-income countries: A systematic review. *Eur J Public Health*. 2013;23(6):1039–45.

27. Hoyos J, Fernández-Balbuena S, de la Fuente L, Sordo L, Ruiz M, Barrio G, et al. Never tested for HIV in Latin-American migrants and Spaniards: prevalence and perceived barriers. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Nov 20];16:18560. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3651516&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
28. Fernández-Dávila P, Folch C, Ferrer L, Soriano R, Díez M, Casabona J. Who are the men who have sex with men in Spain that have never been tested for HIV? *HIV Med* [Internet]. 2013 Oct [cited 2015 Nov 20];14 Suppl 3:44–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24033904>
29. Ferrer L, Furegato M, Foschia J-P, Folch C, Gonzalez V, Ramarli D, et al. Undiagnosed HIV infection in a population of MSM from six European cities: results from the Sialon project. *Eur J Public Health* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2017 Apr 24];25(3):494–500. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25161202>
30. Cinta Folch, Laia Ferrer, Alexandra Montoliu, Victoria González, Rafael Muñoz JC. Sexual behaviour and HIV prevalence among men who have sex with men in Catalonia, Spain. In *Sitges*; 2015.
31. Punyacharoensin N, Edmunds WJ, De Angelis D, Delpech V, Hart G, Elford J, et al. Modelling the HIV epidemic among MSM in the United Kingdom. *AIDS*. 2014 Dec;29(3):1.
32. van Sighem A, Vidondo B, Glass TR, Bucher HC, Vernazza P, Gebhardt M, et al. Resurgence of HIV Infection among Men Who Have Sex with Men in Switzerland: Mathematical Modelling Study. *PLoS One*. 2012;7(9).
33. Folch C, Munoz R, Zaragoza K, Casabona J. Sexual risk behaviour and its determinants among men who have sex with men in Catalonia, Spain. *Euro Surveill* [Internet]. 2009 Jan [cited 2014 Dec 4];14(47). Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19941806>
34. Folch C, Fernández-Dávila P, Ferrer L, Soriano R, Díez M, Casabona J. [High prevalence of drug consumption and sexual risk behaviors in men who have sex with men.]. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2014 Sep 22 [cited 2014 Dec 15]; Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25256434>
35. Aghaizu A, Wayal S, Nardone A, Parsons V, Copas A, Mercey D, et al. Sexual behaviours, HIV testing, and the proportion of men at risk of transmitting and acquiring HIV in

- London, UK, 2000-13: a serial cross-sectional study. *Lancet HIV* [Internet]. Elsevier Ltd; 2016;3(9):e431–40. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(16\)30037-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(16)30037-6)
36. Diaz A, Junquera ML, Esteban V, Martínez B, Pueyo I, Suarez J, et al. HIV/STI co-infection among men who have sex with men in Spain. *Euro Surveill* [Internet]. 2009 Jan [cited 2015 Nov 20];14(48). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20003899>
37. Mimiaga MJ, Biello KB, Robertson AM, Oldenburg CE, Rosenberger JG, O’Cleirigh C, et al. High Prevalence of Multiple Syndemic Conditions Associated with Sexual Risk Behavior and HIV Infection Among a Large Sample of Spanish- and Portuguese-Speaking Men Who Have Sex with Men in Latin America. *Arch Sex Behav* [Internet]. 2015 Oct [cited 2015 Sep 25];44(7):1869–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26159862>
38. Okano JT, Robbins D, Palk L, Gerstoft J, Obel N, Blower S. Testing the hypothesis that treatment can eliminate HIV: a nationwide, population-based study of the Danish HIV epidemic in men who have sex with men. *Lancet Infect Dis* [Internet]. Elsevier Ltd; 2016;3099(16):1–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309916300226>
39. Crepaz N, Tang T, Marks G, Mugavero MJ, Espinoza L, Hall HI. Durable Viral Suppression and Transmission Risk Potential among Persons with Diagnosed HIV Infection: United States, 2012-2013. *Clin Infect Dis*. 2016;63(7):976–83.

Table 1. Baseline epidemiological characteristics of people aware of their HIV infected people notified to the surveillance system by origin, Catalonia, 2001-2013.

	Spanish-born population	Migrants	Total	P value ^a
	n (%)	n (%)	n (%)	
HIV cases	6089 (59.9)	4061 (40.0)	10150 (100)	<0.001
Sex				<0.001
Men	5072 (83.3)	3061 (75.4)	7879 (80.2)	
Women	1016 (16.7)	999 (24.6)	1950 (19.8)	
Age (median)	37,00	33,00	35,00	<0.001 ^b
Age group				<0.001
<20	79 (1.3)	81 (2.0)	160 (1.6)	
20-39	3586 (58.9)	3058 (75.3)	6644 (65.4)	
40-49	1443 (23.7)	703 (17.3)	2146 (21.2)	
>=50	980 (16.10)	219 (5.4)	1200 (11.9)	
Risk population				<0.001
PWID	986 (16.2)	276 (6.8)	1263 (12.5)	
Heterosexual men	1206(19.8)	926 (22.8)	2132 (21.0)	
MSM	2618 (43.0)	1624 (40.0)	4243 (41.8)	
Heterosexual women	737 (12.1)	849 (20.9)	1586 (15.6)	
Unknown	542 (8.9)	386 (9.5)	928 (9.1)	
Late diagnosis	3069 (50.4)	2193 (54.0)	5262 (51.8)	<0.001
Advanced HIV	2003 (32.9)	1336 (32.9)	3339 (32.9)	0.933

PWID: people who inject drugs; MSM: men who have sex with men

^a Pearson's chi-squared test.

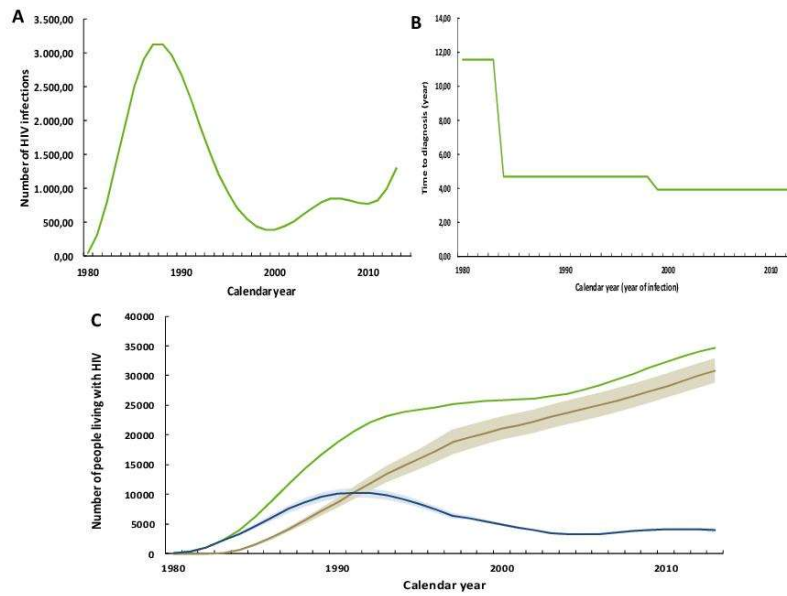
^b Student's t-test.

Table 2. Estimated annual number of new HIV infections and estimated average time from infection to HIV diagnosis by year of infection by origin in men who have sex with men, Catalonia, 2001-2013.

Year	Incidence			
	Spanish born MSM		Migrants MSM	
	N	IC95%	N	IC95%
2001	134	(108-159)	52	(39-69)
2002	151	(127-172)	74	(63-90)
2003	163	(138-181)	99	(87-113)
2004	172	(156-188)	126	(113-141)
2005	181	(164-196)	152	(137-167)
2006	191	(174-210)	176	(159-192)
2007	204	(190-222)	195	(178-212)
2008	222	(209-238)	209	(195-225)
2009	245	(231-260)	219	(205-237)
2010	274	(255-296)	225	(204-249)
2011	310	(275-347)	228	(196-261)
2012	353	(298-408)	228	(183-283)
2013	404	(322-480)	227	(163-310)

MSM: men who have sex with men; IC95%: Confidence interval

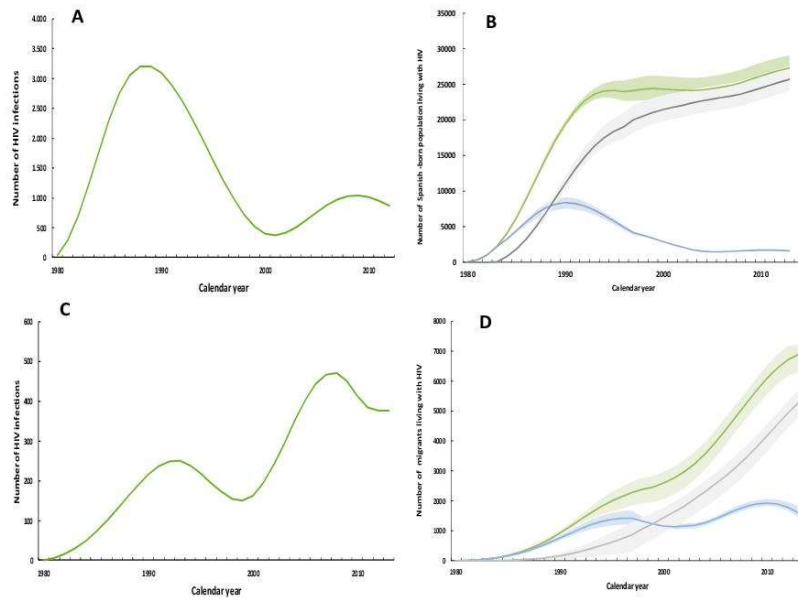
Figure 1. Model outcomes for the total population in Catalonia, 1980-2013. **A.** Annual number of new HIV infections, **B.** Average time from HIV infection to diagnosis by year of infection. **C.** Total number of people living with VIH, including diagnosed and undiagnosed HIV infections.



C. Total number of people living with VIH, including diagnosed and undiagnosed HIV infections:

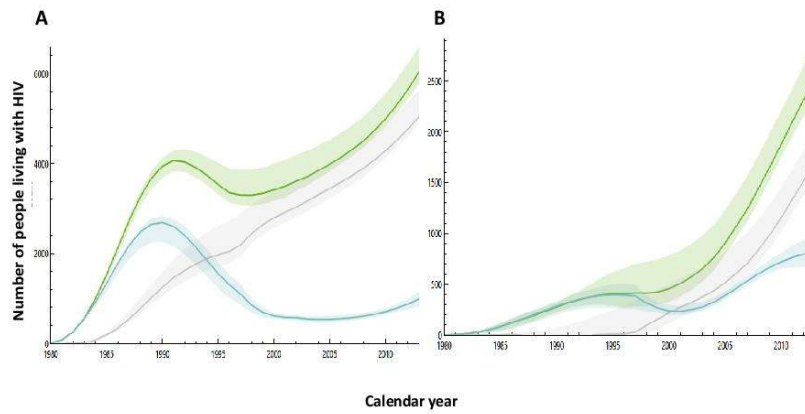
- Total number of people living with HIV in Catalonia
- Total number of people diagnosed with HIV in Catalonia
- Total number of people undiagnosed with HIV in Catalonia

Figure 2. Model outcomes by region origin in Catalonia, 1980-2013. **A.** Annual number of new HIV infections among Spanish born-population **B.** Total number of Spanish born people living with VIH, including diagnosed and undiagnosed HIV infections. **C.** Annual number of new HIV infections among migrants. **D.** Total number of migrants living with HIV, including diagnosed and undiagnosed HIV infections.



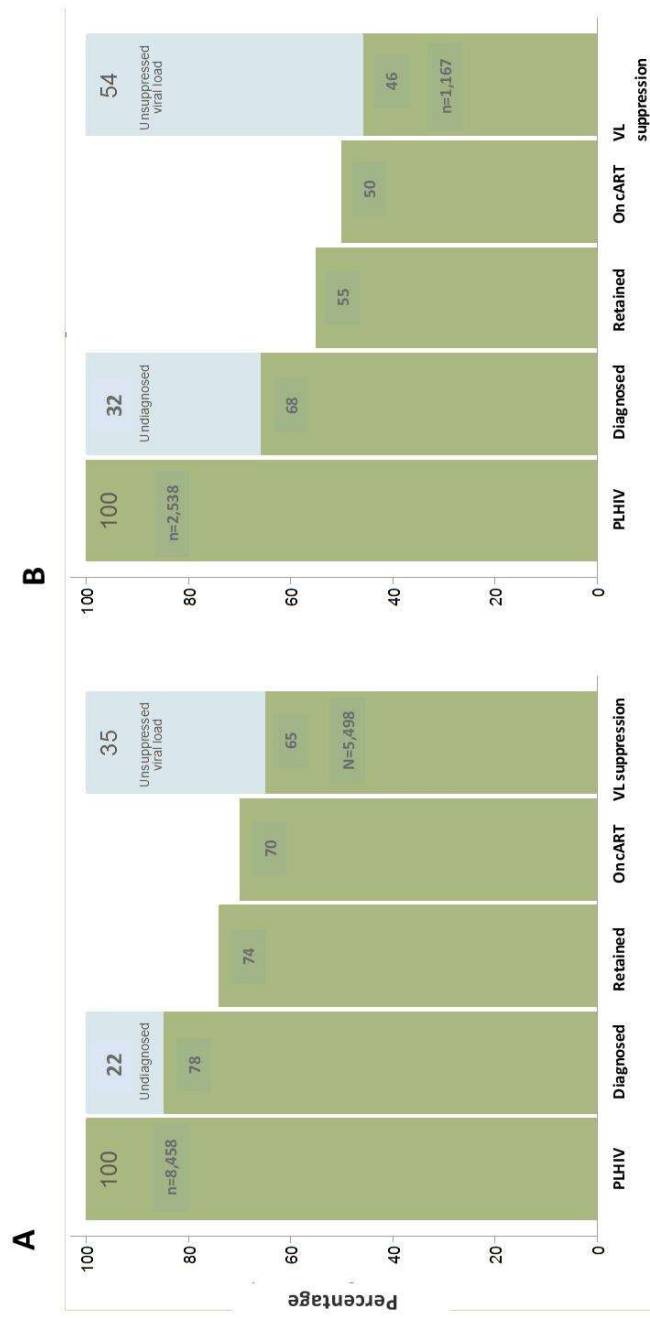
- Total number of people living with HIV by origin in Catalonia
- Total number of people diagnosed with HIV by origin in Catalonia
- Total number of people undiagnosed with HIV by origin in Catalonia

Figure 3. Model outcomes for the men who have sex with men by origin in Catalonia, 1980-2013. **A.** Total number of Spanish born men who have sex with men living with VIH, including diagnosed and undiagnosed HIV infections. **B.** Total number of migrant men who have sex with men living with VIH, including diagnosed and undiagnosed HIV infections.



- Total number of men who have sex with men living with HIV by origin in Catalonia
- Total number of men who have sex with men diagnosed with HIV by origin in Catalonia
- Total number of men who have sex with men undiagnosed with HIV by origin in Catalonia

Figure 4. Cascade of HIV care of men who have sex with men by region of origin in Catalonia, 2013. **A.** Spanish-born men who have sex with men **B.** Migrants men who have sex with men.



PLHIV: People living with HIV; cART: combined antiretroviral therapy; VL: Viral load.

DISCUSIÓN

I. Discusión global

Ya que la discusión específica de cada uno de los estudios que conforman esta tesis se encuentra en los artículos presentados previamente, a continuación, se presenta la discusión global de los resultados obtenidos.

En las últimas dos décadas, en Cataluña se ha producido un proceso de integración de los sistemas de información y vigilancia epidemiológica, que ha permitido generar información estratégica para describir la epidemia del VIH, dirigir programas de prevención, de promoción y de investigación, y ofrecer información para orientar las decisiones de políticas y programas. Sin embargo, la epidemia del VIH a nivel local no disminuye e incluso aumenta en grupos claves y vulnerables, siendo un problema de salud pública prioritario. Por tanto, uno de los grandes retos de la vigilancia epidemiológica a nivel local es la de mejorar la integración de las diferentes fuentes de información de una manera más eficaz, para centrar los recursos en las necesidades preventivas de estas poblaciones e impactar efectivamente en la epidemia.

Una de los grandes modificaciones, e incluso logros del sistema de vigilancia epidemiológico local, ha sido la aprobación del Decreto 67/2010, de 25 de mayo, por el cual se regula el sistema de notificación de enfermedades de declaración obligatoria y brotes epidémicos que incorpora la infección por el VIH como una enfermedad de notificación obligatoria en Cataluña. A partir de este cambio en la legislación se ha obtenido información más exhaustiva, ayudando a mejorar la evaluación de la escala y el alcance de la transmisión del VIH en la población y a visualizar mejor la situación endémica local. Además, con la notificación obligatoria de los nuevos diagnósticos es posible generar información con mayor calidad, cantidad y precisión ya que se puede recuperar los datos perdidos mediante vigilancia activa. Asimismo, desde la integración del VIH como EDO ha aumentado el número de casos notificados y claramente ha identificado al grupo de HSH y jóvenes menores de 30 años, como grupos prioritarios donde es preciso enfocar las estrategias tanto de prevención de la infección, como de diagnóstico precoz. El reto actual es disponer de sistemas

integrados de vigilancia que incluyan la infección por el VIH y la del evento sida como componentes esenciales de un sistema de vigilancia longitudinal de casos de infección por el VIH para poder usar el sistema de notificación de nuevos diagnósticos como una cohorte de seguimiento de pacientes.

Por otro lado, en Cataluña la monitorización de las conductas de riesgo en las poblaciones claves y a riesgo, ha sido implementada con éxito no solo por enfocarse en los diferentes grupos prioritarios, sino por vincular a la evaluación de indicadores de conductas, muestras biológicas. A partir de este sistema de vigilancia de segunda generación, se ha identificado subgrupos de población especialmente vulnerables, como son las PID, y aunque las prevalencias de las infecciones por VIH y el VHC se han mantenido estables en los últimos años en esta población, los usuarios de drogas siguen siendo considerados un grupo vulnerable frente a la infección por estos dos virus, por tanto es aún una de las poblaciones claves en donde se deben seguir orientado las diferentes intervenciones preventivas.

Los resultados de esta tesis coinciden con los de otros estudios a nivel local que sugieren que a pesar de la introducción de intervenciones preventivas, como son el cribado del VIH y el VHC, el asesoramiento, programas de intercambio de agujas y jeringuillas, programas de metadona y otros tratamientos para el abuso de sustancias, la transmisión persiste y la prevalencia de infecciones transmitidas por vía parenteral sigue siendo notable en este grupo. Una de las características identificadas y que debe tenerse en cuenta en la orientación de estrategias preventivas en este grupo, es la perspectiva de género. Ya que a partir de los datos de unos de los estudios que hacen parte de esta tesis, se identifico que las mujeres que consumen drogas tienen una mayor probabilidad de auto-reportar estar infectadas por el VIH, que los hombres. Esto puede estar explicado porque, las mujeres que usan drogas tienden a tener una mayor proporción de comportamientos sexuales de riesgo, como son mayor número de relaciones sexuales sin protección, suelen tener múltiples parejas sexuales, e intercambiar sexo por dinero o drogas, y además, usar una variedad más grande de drogas que los hombres, y estar en mayor riesgo de sufrir violencia y marginación. Aparte, las mujeres en las instalaciones de atención de drogas constituyen una

minoría, y sus necesidades específicas de género a menudo pueden pasar desapercibidas.

Otra de las poblaciones identificadas como clave, es la de los usuarios de drogas que niegan el consumo por vía parenteral. Primero, porque es una población que tiene una probabilidad más alta de iniciar el consumo de drogas por vía inyectada, y de asumir conductas sexuales de riesgo que la población general y por tanto mayor riesgo de infección por el VIH y el VHC, y segundo, porque tienen una mayor probabilidad de acceder tardíamente al cribado por estos virus, ya que se consideran población sana que no suele buscar asistencia sanitaria a menos que sea prioritario. Además, es considerada como una población puente entre la población general y las PID. En Cataluña no existe un sistema formal de vigilancia de conductas para los usuarios de drogas que no se inyectan, por lo que se debería considerar incluir a esta población como un grupo clave en el sistema de vigilancia conductual, con el fin de permitir la aplicación de intervenciones preventivas oportunas y evitar su infección. De hecho, la literatura describe que los sistemas de vigilancia de conductas que incluyen a esta población, dirigen de una manera más precisa los programas preventivos destinados a reducir la probabilidad de cambiar el consumo de drogas, de no inyectables a la inyección de drogas y además, crear programas de acercamiento de la prueba a esta población para evitar su diagnóstico tardío.

Como se ha descrito previamente, la migración se ha identificado como un factor clave de la epidemia del VIH, al unir epidemias separadas geográficamente e intensificar la transmisión mediante la introducción de comportamientos de riesgo que aumentan la vulnerabilidad a la misma. En Cataluña, al integrar diferentes fuentes de información, tanto de vigilancia conductual, como de registro de nuevos diagnósticos y estudios longitudinales, se ha identificado a los inmigrantes como una población no solo vulnerable a la infección por el VIH, sino a riesgo de acceder tardíamente al diagnóstico precoz, a la vinculación al sistema sanitario y al tratamiento ART. Las disparidades en salud son evidentes al comparar con los españoles, pero se asocian en gran medida al solapamiento de factores de riesgo y cambian según la región de la que provengan los inmigrantes. Por ende, los programas efectivos de detección y tratamiento del VIH en personas inmigrantes deben integrarse en un marco de

prevención combinado equilibrado que incluya intervenciones biomédicas, conductuales y estructurales que sean estables en el tiempo y aborden la compleja interacción de los determinantes subyacentes de la transmisión del VIH, adaptándose especialmente a las necesidades de esta población.

Finalmente, a partir de la información de casos notificados ha sido posible elaborar modelos de la epidemia basados en cálculos retrospectivos, determinado el número estimado de personas que viven con el VIH y el número de casos que desconocen su estado serológico. En Cataluña para el 2013, se ha estimado que el número total de personas viviendo en Cataluña en el 2013 fue de 34.729 (IC del 95%= 32.740 - 36.827), con un 12.3% (IC del 95%= 11.8 - 18.1) de personas infectadas no diagnosticadas. Esta proporción de personas infectadas que desconocen su estado serológico, es mayor cuando se estratifica por región de origen y se analiza por HSH. A partir de estas estimaciones se ha podido observar que la epidemia en Cataluña ha continuado expandiéndose durante la última década gracias a los HSH, que son el grupo clave que sostiene la transmisión del VIH, ya que una gran proporción que vive con el VIH, desconoce su estado serológico y se encuentra en la fase asintomática de la infección.

Asimismo, sigue siendo evidente que los inmigrantes, en este caso los HSH, también tienen una peor progresión a través de la cascada de atención del VIH, que los HSH españoles. Poniendo en evidencia la necesidad por un lado de incrementar las estrategias de cribado en esta población, disminuyendo las barreras de acceso al test, llegando a las sub-poblaciones ocultas a las cuales no estamos llegando con los métodos de cribado tradicionales, con el fin de controlar la cadena de transmisión, reducir el motor que genera la epidemia local e impactar efectivamente en la reducción de casos incidentes. Por otro lado es indispensable, asegurar un correcto y oportuno acceso a la atención sanitaria y al tratamiento ART a aquellas personas recién diagnosticadas, reduciendo las barreras de acceso al sistema especialmente en población de HSH inmigrante.

Finalmente, cabe destacar que la integración de las diferentes fuentes de información del sistema de vigilancia epidemiológica del VIH debe ser dinámico y debe

incorporar metodologías novedosas que permitan obtener resultados que no se podían obtener previamente utilizando solo el seguimiento de las tendencias. Por tanto, es muy importante que el sistema de vigilancia se vaya adaptando a los retos que implica el seguimiento de la epidemia, incorporando nuevos métodos de análisis, modelización y predicción para obtener información estratégica y de calidad que identifique de una manera más eficaz las necesidades preventivas de las poblaciones a riesgo y vulnerables, pudiendo impactar de una manera más efectiva en la epidemia local y controlarla definitivamente.

II.Limitaciones y fortalezas

- Las fuentes de información utilizadas tienen una proporción de datos incompletos, con información disponible parcial y no representativa de todas las diferentes sub-poblaciones claves y vulnerables, y además usan diferentes métodos de análisis, lo que dificulta la generalización de los datos a la población total. A pesar de esta limitación, estos son los primeros estudios que han utilizado tantas fuentes de información diferentes con base poblacional para describir las diferencias entre las poblaciones a riesgo y vulnerables a medida que avanza a través de la cascada de prevención y atención del VIH.
- Los diversos análisis de subgrupos realizados pueden no explicar necesariamente diferencias complejas en la dinámica de la epidemia de VIH global entre las diferentes sub-poblaciones, sin embargo sí demuestran que aun existen altas tasas de prevalencia de VIH entre los diferentes grupos, como son los inmigrantes y los HSH e identifican necesidades preventivas no descritas previamente.
- Es importante tener en cuenta que los resultados obtenidos no se pueden extrapolar a las diferentes poblaciones a riesgo, especialmente, en el caso de las personas usuarias de drogas, ya que el reclutamiento no fue aleatorio y fue realizado en centros de tratamiento ambulatorio de abuso de sustancias; centros de

reducción de daños y comunidades terapéuticas. Sin embargo, nuestros resultados no difieren al comparar con estudios que han realizado reclutamiento de participantes en la calle.

- En el caso de la encuesta de conductas no es posible hacer inferencias causales debido al diseño del estudio. Sin embargo, con el fin de lograr una evaluación más precisa de la asociación en este tipo de diseño se utilizó un modelo de regresión de Poisson.
- Es posible que la tasa de auto-reporte de infección del VIH y la VHC este subestimada, en primer lugar porque hubo una alta proporción de individuos que informaron no haber tenido una prueba serológica en los últimos seis meses y segundo porque se basó en el auto-reporte, por tanto los resultados de la encuesta están sujetos a sesgos de memoria y deseabilidad social. Con el fin de reducir este último, se le explico a los participantes que su anonimato estaba garantizado. Además, diferentes estudios han demostrado que los principales resultados en estudios transversales no se ven seriamente afectados por estas formas de sesgo, y que los resultados obtenidos pueden ser válidos a pesar de ser auto-reportados.
- Es importante mencionar que no fue posible confirmar el estado serológico de los participantes de la encuesta de conductas, ya que la encuesta no se asociaba a ninguna muestra biológica. Aún así, la prevalencia de la infección obtenida en este estudio no difiere mucho en comparación con otros estudios en personas que consumen drogas y que han asociado muestra biológica a la encuesta de comportamientos.
- El uso de la herramienta de modelización del VIH facilita la estandarización de las estimaciones, sin embargo la información disponible es parcial y no representativa de las diferentes sub-poblaciones de migrantes y HSH en toda Cataluña. A pesar de esta limitación, este análisis ha permitido calcular el primer paso de la cascada de atención del VIH por región de origen y entre HSH en Cataluña que antes no se tenía.

- Aunque el uso de datos de cohortes PISCIS mejoró la consistencia de las estimaciones, no fue posible la vinculación de las diferentes fuentes de información para identificar individuos, por lo que no fue posible distinguir entre los diagnosticados y los vinculados a la cohorte. En todo caso, la vinculación a la atención se espera que sea alta teniendo en cuenta las características del sistema de salud catalán y la alta cobertura de la cohorte PISCIS.
- La integración de datos de vigilancia, de estudios transversales y de de la cohorte, con fuentes de información que describen movimientos migratorios y con el registro de defunción es débil, esto puede conducir a una clasificación errónea del estado vital o del estado migratorio de los extranjeros, llevando a una sobreestimación del número de personas que viven con el VIH en Cataluña. Sin embargo como se ha dicho previamente esta es la primera estimación de población no diagnosticada que se ha calculado en Cataluña.

CONCLUSIONES

- La integración de las diferentes fuentes de información relacionadas con el VIH en Cataluña ha proporcionado durante las dos últimas décadas información vital que ha permitido describir las tendencias de la infección, definir grupos a riesgo, poblaciones vulnerables y comportamientos que generan riesgo de infección y transmisión en la comunidad.
- La notificación obligatoria del VIH ha permitido obtener información más exhaustiva y precisa de la situación endémica local, además, que ha concedido la posibilidad de generar información con mayor calidad y menor número de datos perdidos, ya que permite recuperar los datos faltantes mediante vigilancia activa.
- La epidemia local en Cataluña está centrada en grupos a riesgo y poblaciones vulnerables, entre estas se encuentran los HSH, las PID y los inmigrantes que aportan la mayoría de casos.
- Una de las características identificadas y que debe tenerse en cuenta en la orientación de estrategias preventivas en la población de PID, es la perspectiva de género, ya que las mujeres que consumen drogas tienen una mayor probabilidad de auto-reportar estar infectadas por el VIH, que los hombres.
- Los usuarios de drogas no inyectadas son una población clave y a riesgo de infección tanto por el VIH como por el VHC, ya que son una población puente con una alta probabilidad de iniciar el consumo de drogas por vía inyectada, y de asumir conductas sexuales de riesgo.
- Los inmigrantes son una población vulnerable a la infección por el VIH, y esta a riesgo de acceder tardíamente al diagnóstico precoz, a la vinculación al sistema sanitario y al tratamiento ART.

- Las disparidades en salud son evidentes al comparar los inmigrantes con los españoles, pero se asocian en gran medida al solapamiento de factores de riesgo y cambian según la región de la que provengan los inmigrantes.
- Existen diferentes barreras de acceso al cribado de VIH en la población inmigrantes, que varían en función del grupo a riesgo al cual pertenecen.
- En Cataluña para el 2013, se ha estimado que el número total de personas viviendo en Cataluña fue de 34.729 (IC del 95%= 32.740 - 36.827), con un 12.3% (IC del 95%= 11.8 - 18.1) de personas infectadas no diagnosticadas.
- La proporción de personas infectadas por el VIH que desconocen su estado serológico, varía por región de origen y entre los HSH. Así, los inmigrantes tienen una proporción estimada de no diagnosticados del 23,4%, pero si se estima en el subgrupo de HSH migrantes, la proporción de no diagnosticados aumenta al 32,3%.
- A partir de las estimaciones de población viviendo con el VIH y del total de población no diagnosticada se ha podido observar que la infección en Cataluña ha continuado expandiéndose durante la última década gracias a los HSH, grupo a riesgo que sostiene la transmisión del VIH, ya que tiene una gran proporción de personas que viven con el VIH que desconocen su estado serológico y se encuentran en la fase asintomática de la infección.
- Los inmigrantes, y especialmente los HSH migrantes, tienen una peor progresión a través de la cascada de atención del VIH, que los HSH españoles.

RECOMENDACIONES

- La vigilancia epidemiológica en Cataluña debe seguir integrando las diferentes fuentes de información pero de una manera más eficaz, que permita hacer un uso exhaustivo de la información, centrando los recursos en las necesidades preventivas de las poblaciones claves y vulnerables.
- Existe una necesidad urgente de incorporar sistemáticamente datos longitudinales enlazados entre los diferentes registros del sistema de información sobre el VIH. Por lo tanto, se recomienda explorar la posibilidad de incluir identificadores individuales en las diferentes fuentes de información que permitan vincular las fuentes de información de una manera más precisa y hacer seguimientos de individuos a lo largo del tiempo.
- Se recomienda seguir incorporando metodologías novedosas que permitan obtener resultados que no se podían obtener previamente, cuando solo se utilizaba el seguimiento de las tendencias del VIH, ya que el sistema de vigilancia epidemiológico del VIH en Cataluña se debe ir adaptando a los retos que implica el seguimiento de la epidemia, incorporando nuevos métodos de análisis, modelización y predicción para obtener información estratégica y de calidad.
- Se recomienda disponer de un sistema integrado de vigilancia que incluyan la infección por el VIH y la del evento sida como componentes esenciales de un sistema de vigilancia longitudinal de casos de infección por el VIH para poder usar el sistema de notificación de nuevos diagnósticos como una cohorte de seguimiento de pacientes.
- En las estrategias preventivas dirigidas a la PID se debe tener en cuenta la perspectiva de género, ya que las mujeres en las instalaciones de atención de drogas constituyen una minoría, y sus necesidades específicas de género a menudo pasan desapercibidas.

- En el sistema de vigilancia conductual de Cataluña no existe un sistema formal de vigilancia de los usuarios de drogas que no se inyectan, por lo que se debería considerar incluir a esta población como un grupo clave en el sistema de vigilancia conductual, con el fin de permitir la aplicación de intervenciones preventivas oportunas y evitar su infección, pudiendo dirigir de una manera más precisa los programas preventivos destinados a reducir la probabilidad de cambiar el consumo de drogas, de no inyectables a la inyección de drogas y además, crear programas de acercamiento de la prueba a esta población para evitar su diagnóstico tardío.
- Es fundamental crear programas efectivos de detección y tratamiento del VIH en personas inmigrantes que se integren en un marco de prevención combinada, que incluya intervenciones biomédicas, conductuales y estructurales que sean estables en el tiempo y aborden la compleja interacción de los determinantes subyacentes de la transmisión del VIH, adaptándose especialmente a las necesidades de esta población.
- Por otro lado es indispensable, asegurar un correcto y oportuno acceso a la atención sanitaria y al tratamiento ART a aquellas personas recién diagnosticadas, reduciendo las barreras de acceso al sistema, asegurando una atención continuada, especialmente en población inmigrante.
- Se ha demostrado que las estrategias preventivas destinadas no solo a evitar la infección por el VIH, sino a disminuir la proporción de personas no diagnosticadas entre los HSH no han sido efectivas a nivel local. Dada la limitación de recursos, es imprescindible enfocar las estrategias preventivas a mejorar el acceso al test y promover la prueba regularmente en esta población, llegando a las sub-poblaciones ocultas a las cuales no estamos llegando con los métodos de cribado tradicionales. Es indispensable en estas estrategias incluir una adaptación a la población de HSH inmigrantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Becerra JC, Bildstein LS, Gach JS. Recent Insights into the HIV/AIDS Pandemic. *Microb Cell* [Internet]. 2016;3(9):450–74. Available from: <http://microbialcell.com/researcharticles/recent-insights-into-hiv-aids-pandemic>
2. Hutchinson JF. The Biology and Evolution of HIV. *Annu Rev Anthropol* [Internet]. 2001 Oct [cited 2017 Apr 20];30(1):85–108. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.anthro.30.1.85>
3. Lloyd SB, Kent SJ, Winnall WR. The high cost of fidelity. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2014 Jan [cited 2017 Apr 20];30(1):8–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24180375>
4. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2011 Sep [cited 2017 Apr 20];1(1):a006841. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22229120>
5. Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato I, Vande Stouwe RA, Holzman RS, et al. An Outbreak of Community-Acquired *Pneumocystis carinii* Pneumonia. *N Engl J Med* [Internet]. 1981 Dec 10 [cited 2017 Apr 20];305(24):1431–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6975437>
6. Hymes KB, Cheung T, Greene JB, Prose NS, Marcus A, Ballard H, et al. Kaposi's sarcoma in homosexual men—a report of eight cases. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1981 Sep 19 [cited 2017 Apr 20];2(8247):598–600. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6116083>
7. Broder S, Gallo RC. A Pathogenic Retrovirus (HTLV-III) Linked to AIDS. *N Engl J Med* [Internet]. 1984 Nov 15 [cited 2017 Apr 20];311(20):1292–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6208484>
8. World Health Organization (WHO). WHO | HIV/AIDS [Internet]. WHO. World Health Organization; 2016 [cited 2017 Apr 20]. Available from: <http://www.who.int/gho/hiv/en/>
9. Pustil R. Global AIDS. [Internet]. Vol. 17 Suppl 4, *Aids*. 2016. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-15080170>
10. Barouch DH. Challenges in the development of an HIV-1 vaccine. *Nature* [Internet]. 2008 Oct 2 [cited 2017 Apr 20];455(7213):613–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18833271>
11. Hewson T, Lone N, Moore M, Howie S. Interactions of HIV-1 with antigen-presenting cells. *Immunol Cell Biol* [Internet]. 1999 Aug [cited 2017 Apr 20];77(4):289–303. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10457195>
12. Swanstrom R, Coffin J. HIV-1 Pathogenesis: The Virus. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2017 Apr 20];2(12):a007443–a007443. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23143844>

13. Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, Lasry A, Lansky A, Mermin J. Estimating per-act HIV transmission risk. *AIDS* [Internet]. 2014 Jun 19 [cited 2017 Apr 20];28(10):1509–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24809629>
14. Baggaley RF, White RG, Boily M-C. HIV transmission risk through anal intercourse: systematic review, meta-analysis and implications for HIV prevention. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2010 Aug 1 [cited 2017 Apr 25];39(4):1048–63. Available from: <https://academic.oup.com/ije/article-lookup/doi/10.1093/ije/dyq057>
15. Boily M-C, Baggaley RF, Wang L, Masse B, White RG, Hayes RJ, et al. Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2009 Feb [cited 2017 Apr 25];9(2):118–29. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309909700210>
16. Keele BF, Estes JD. Barriers to mucosal transmission of immunodeficiency viruses. *Blood* [Internet]. 2011 Jul 28 [cited 2017 Apr 25];118(4):839–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555745>
17. Baeten JM, Kahle E, Lingappa JR, Coombs RW, Delany-Moretlwe S, Nakku-Joloba E, et al. Genital HIV-1 RNA predicts risk of heterosexual HIV-1 transmission. *Sci Transl Med* [Internet]. 2011 Apr 6 [cited 2017 Apr 25];3(77):77ra29. Available from: <http://stm.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/scitranslmed.3001888>
18. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, et al. Viral Load and Heterosexual Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 Mar 30 [cited 2017 Apr 25];342(13):921–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200003303421303>
19. Ribeiro RM, Qin L, Chavez LL, Li D, Self SG, Perelson AS. Estimation of the initial viral growth rate and basic reproductive number during acute HIV-1 infection. *J Virol* [Internet]. 2010 Jun 15 [cited 2017 Apr 25];84(12):6096–102. Available from: <http://jvi.asm.org/cgi/doi/10.1128/JVI.00127-10>
20. Hughes JP, Baeten JM, Lingappa JR, Magaret AS, Wald A, de Bruyn G, et al. Determinants of per-coital-act HIV-1 infectivity among African HIV-1-serodiscordant couples. *J Infect Dis* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2017 Apr 25];205(3):358–65. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/jir747>
21. Cohen MS. Preventing sexual transmission of HIV. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2007 Dec 15 [cited 2017 Apr 25];45 Suppl 4(Supplement 4):S287-92. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/522552>
22. Hall HI, Holtgrave DR, Maulsby C. HIV transmission rates from persons living with HIV who are aware and unaware of their infection. *AIDS* [Internet]. 2012 Apr 24 [cited 2017 Apr 25];26(7):893–6. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22313960>
23. Marks G, Crepaz N, Janssen RS. Estimating sexual transmission of HIV from persons aware and unaware that they are infected with the virus in the USA. *AIDS* [Internet]. 2006 Jun 26 [cited 2015 Feb 18];20(10):1447–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16791020>
 24. Hollingsworth TD, Anderson RM, Fraser C. HIV-1 transmission, by stage of infection. *J Infect Dis* [Internet]. 2008 Sep 1 [cited 2017 Apr 25];198(5):687–93. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/590501>
 25. Aghaizu A, Wayal S, Nardone A, Parsons V, Copas A, Mercey D, et al. Sexual behaviours, HIV testing, and the proportion of men at risk of transmitting and acquiring HIV in London, UK, 2000-13: a serial cross-sectional study. *Lancet HIV* [Internet]. 2016;3(9):e431–40. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(16\)30037-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(16)30037-6)
 26. Hall HI, Holtgrave DR, Maulsby C. HIV transmission rates from persons living with HIV who are aware and unaware of their infection. *AIDS* [Internet]. 2012 Apr [cited 2016 Sep 26];26(7):893–6. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0002030-201204240-00017>
 27. Galvin SR, Cohen MS. The role of sexually transmitted diseases in HIV transmission. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2004 Jan [cited 2017 Apr 25];2(1):33–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15035007>
 28. Reis Machado J, da Silva MV, Cavellani CL, Antônia dos Reis M, Monteiro MLG dos R, Teixeira V de PA, et al. Mucosal Immunity in the Female Genital Tract, HIV/AIDS. *Biomed Res Int* [Internet]. 2014 [cited 2017 Apr 26];2014:1–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25313360>
 29. Sheffield JS, Wendel GD, McIntire DD, Norgard M V. Effect of genital ulcer disease on HIV-1 coreceptor expression in the female genital tract. *J Infect Dis* [Internet]. 2007 Nov 15 [cited 2017 Apr 26];196(10):1509–16. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/522518>
 30. Mirmonsef P, Krass L, Landay A, Spear GT. The role of bacterial vaginosis and trichomonas in HIV transmission across the female genital tract. *Curr HIV Res* [Internet]. 2012 Apr [cited 2017 Apr 26];10(3):202–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22384839>
 31. MARRAZZO JM, THOMAS KK, RINGWOOD K. A behavioural intervention to reduce persistence of bacterial vaginosis among women who report sex with women: results of a randomised trial. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2011 Aug 1 [cited 2017 Apr 26];87(5):399–405. Available from: <http://sti.bmj.com/cgi/doi/10.1136/sti.2011.049213>

32. Cohen MS, Hoffman IF, Royce RA, Kazembe P, Dyer JR, Daly CC, et al. Reduction of concentration of HIV-1 in semen after treatment of urethritis: implications for prevention of sexual transmission of HIV-1. AIDSCAP Malawi Research Group. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1997 Jun 28 [cited 2017 Apr 26];349(9069):1868–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9217758>
33. Lama J, Planelles V. Host factors influencing susceptibility to HIV infection and AIDS progression. *Retrovirology* [Internet]. 2007 Jul 25 [cited 2017 Apr 26];4(1):52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17651505>
34. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet* [Internet]. 2014 Jul 19 [cited 2017 Apr 26];384(9939):258–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24907868>
35. Pincus JM, Crosby SS, Losina E, King ER, LaBelle C, Freedberg KA. Acute human immunodeficiency virus infection in patients presenting to an urban urgent care center. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2003 Dec 15 [cited 2017 Apr 26];37(12):1699–704. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/379772>
36. Coffin J, Swanstrom R. HIV Pathogenesis: Dynamics and Genetics of Viral Populations and Infected Cells. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2017 Apr 26];3(1):a012526–a012526. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23284080>
37. Jung AC, Paauw DS. Diagnosing HIV-related disease: using the CD4 count as a guide. *J Gen Intern Med* [Internet]. 1998 Feb [cited 2017 Apr 26];13(2):131–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9502375>
38. Broder S. The development of antiretroviral therapy and its impact on the HIV-1/AIDS pandemic. *Antiviral Res* [Internet]. 2010 Jan [cited 2017 Apr 26];85(1):1–18. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166354209004896>
39. Kulpa DA, Chomont N. HIV persistence in the setting of antiretroviral therapy: when, where and how does HIV hide? *J virus Erad* [Internet]. 2015 Apr [cited 2017 Apr 26];1(2):59–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26448966>
40. Fernández Guerrero ML, Rivas P, Molina M, Garcia R, De Górgolas M. Long-term follow-up of asymptomatic HIV-infected patients who discontinued antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2005 Aug 1 [cited 2017 Apr 26];41(3):390–4. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/431487>
41. Ford N, Calmy A, Hurst S. When to start antiretroviral therapy in resource-limited settings: a human rights analysis. *BMC Int Health Hum Rights* [Internet].

- 2010 Mar 31 [cited 2017 Apr 26];10(1):6. Available from: <http://bmcinthealthhumrights.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-698X-10-6>
42. Deeks SG. Determinants of virological response to antiretroviral therapy: implications for long-term strategies. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2000 Jun 1 [cited 2017 Apr 26];30 Suppl 2(Supplement 2):S177-84. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/313855>
 43. Lee PK, Kieffer TL, Siliciano RF, Nettles RE. HIV-1 viral load blips are of limited clinical significance. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2006 May 20 [cited 2017 Apr 26];57(5):803–5. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkl092>
 44. Günthard HF, Saag MS, Benson CA, del Rio C, Eron JJ, Gallant JE, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults. *JAMA* [Internet]. 2016 Jul 12 [cited 2017 Apr 26];316(2):191. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27404187>
 45. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2015). 2015;101. Available from: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guiasclinicas-2015-tar.pdf>
 46. Franco RA, Saag MS. When to start antiretroviral therapy: as soon as possible. *BMC Med* [Internet]. 2013 Jun 14 [cited 2017 Apr 26];11(1):147. Available from: <http://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-11-147>
 47. Lahuerta M, Ue F, Hoffman S, Elul B, Kulkarni SG, Wu Y, et al. The Problem of Late ART Initiation in Sub-Saharan Africa: A Transient Aspect of Scale-up or a Long-term Phenomenon? *J Health Care Poor Underserved* [Internet]. 2013 Feb [cited 2017 Apr 26];24(1):359–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23377739>
 48. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Aug 11 [cited 2017 Apr 26];365(6):493–505. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1105243>
 49. Das M, Chu PL, Santos G-M, Scheer S, Vittinghoff E, McFarland W, et al. Decreases in community viral load are accompanied by reductions in new HIV infections in San Francisco. *PLoS One* [Internet]. 2010 Jan [cited 2015 Mar 12];5(6):e11068. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2883572&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 50. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, et al. Sexual

- Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA* [Internet]. 2016 Jul 12 [cited 2017 Apr 26];316(2):171. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.5148>
51. Okano JT, Robbins D, Palk L, Gerstoft J, Obel N, Blower S. Testing the hypothesis that treatment can eliminate HIV: a nationwide, population-based study of the Danish HIV epidemic in men who have sex with men. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2016;3099(16):1–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309916300226>
 52. Solomon SS, Mehta SH, McFall AM, Srikrishnan AK, Saravanan S, Laeyendecker O, et al. Community viral load, antiretroviral therapy coverage, and HIV incidence in India: a cross-sectional, comparative study. *lancet HIV* [Internet]. 2016 Apr [cited 2017 Apr 26];3(4):e183-90. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352301816000199>
 53. Hasse B, Ledergerber B, Hirschel B, Vernazza P, Glass TR, Jeannin A, et al. Frequency and determinants of unprotected sex among HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2010 Dec 1 [cited 2017 Apr 26];51(11):1314–22. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/656809>
 54. Gardner EM, McLees MP, Steiner JF, Del Rio C, Burman WJ. The spectrum of engagement in HIV care and its relevance to test-and-treat strategies for prevention of HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2011/03/04. 2011;52(6):793–800.
 55. Cornell M, Grimsrud A, Fairall L, Fox MP, van Cutsem G, Giddy J, et al. Temporal changes in programme outcomes among adult patients initiating antiretroviral therapy across South Africa, 2002–2007. *AIDS* [Internet]. 2010 Sep 10 [cited 2017 Apr 26];24(14):2263–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20683318>
 56. Stoto MA. Regionalization in local public health systems: variation in rationale, implementation, and impact on public health preparedness. *Public Health Rep* [Internet]. Jan [cited 2016 May 23];123(4):441–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2430640&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 57. Langmuir AD. The surveillance of communicable diseases of national importance. *N Engl J Med* [Internet]. 1963 Jan 24 [cited 2016 May 13];268:182–92. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM196301242680405>
 58. Langmuir AD. William Farr: founder of modern concepts of surveillance. *Int J Epidemiol* [Internet]. 1976 Mar [cited 2016 May 23];5(1):13–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/770352>
 59. Declich S, Carter AO. Public health surveillance: historical origins, methods and

- evaluation. Bull World Health Organ [Internet]. 1994 Jan [cited 2016 Mar 30];72(2):285–304. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2486528&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
60. Raska K. National and international surveillance of communicable diseases. WHO Chron [Internet]. 1966 Sep [cited 2016 May 23];20(9):315–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5976063>
 61. Castillo C, Mujica O, Loyola E. Módulos de principios de epidemiología para el control de enfermedades (MOPECE). Nac Salud Pública [Internet]. 2013 [cited 2017 May 5]; Available from: <http://rccp.udea.edu.co/index.php/fnsp/article/view/15281>
 62. Organización Panamericana de la Salud. Vigilancia de la infección por el VIH basada en la notificación de casos: recomendaciones para mejorar y fortalecer los sistemas de vigilancia del VIH. Washington, Estados Unidos; 2012.
 63. Pisani E, Lazzari S, Walker N, Schwartländer B. HIV surveillance: a global perspective. J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]. 2003 Feb [cited 2014 Nov 26];32 Suppl 1:S3-11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12571509>
 64. Supervie V, Ndawinz JDA, Lodi S, Costagliola D. The undiagnosed HIV epidemic in France and its implications for HIV screening strategies. AIDS [Internet]. 2014 Jul 31 [cited 2017 Apr 13];28(12):1797–804. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0002030-201407310-00010>
 65. Lodwick RK, Nakagawa F, van Sighem A, Sabin CA, Phillips AN. Use of surveillance data on HIV diagnoses with HIV-related symptoms to estimate the number of people living with undiagnosed HIV in need of antiretroviral therapy. PLoS One [Internet]. 2015 Jan 13 [cited 2015 Sep 14];10(3):e0121992. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0121992>
 66. van Sighem A, Nakagawa F, De Angelis D, Quinten C, Bezemer D, de Coul EO, et al. Estimating HIV Incidence, Time to Diagnosis, and the Undiagnosed HIV Epidemic Using Routine Surveillance Data. Epidemiology [Internet]. 2015 Sep [cited 2016 Jul 18];26(5):653–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26214334>
 67. Mammone A, Pezzotti P, Regine V, Camoni L, Puro V, Ippolito G, et al. How many people are living with undiagnosed HIV infection? an estimate for Italy, based on surveillance data. AIDS. 2016 Jan;30(7):1131–6.
 68. Song R, Hall HI, Green TA, Szwarcwald CL, Pantazis N. Using CD4 Data to Estimate HIV Incidence, Prevalence, and Percent of Undiagnosed Infections in the United States. JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]. 2016;1.

- Available from:
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00126334-900000000-97157>
69. Fellows IE, Morris M, Birnbaum JK, Dombrowski JC, Buskin S, Bennett A, et al. A New method for estimating the number of undiagnosed HIV infected based on HIV testing history, with an application to men who have sex with men in Seattle/King County, WA. *PLoS One*. 2015;10(7):1–11.
 70. World Health Organization (WHO). Guidelines for second generation surveillance: the next decade [Internet]. Geneva, Switzerland; 2000. Available from:
http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO_CDS_CSR_EDC_2000.5_spa.pdf?ua=1
 71. Rehle T, Lazzari S, Dallabetta G, Asamoah-Odei E. Second-generation HIV surveillance: better data for decision-making. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2004 [cited 2017 May 9];82(2):121–7. Available from:
http://www.scielo.org/scielo.php?pid=S0042-96862004000200009&script=sci_abstract&tIng=es
 72. Lansky A, Sullivan PS, Gallagher KM. HIV Behavioral Surveillance in the U . S . : A Conceptual Framework. 122:16–23. Available from:
<http://www.publichealthreports.org/issueopen.cfm?articleID=1799>
 73. World Health Organization (WHO). Sentinel surveillance for HIV infection: a method to monitor HIV infection trends in population groups. Geneva, Switzerland; 1998.
 74. Sullivan PS, Mckenna MT, Janssen RS. Progress toward implementation of integrated systems for surveillance of HIV infection and morbidity in the Unites States. *Public Heal Rep*. 2007;122(Suppl 1):18–20.
 75. Zaba B, Slaymaker E, Urassa M, Boerma JT. The role of behavioral data in HIV surveillance. *AIDS* [Internet]. 2005 May;19(Suppl 2):S39–52. Available from:
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002030-200505002-00006>
 76. Kay ES, Batey DS, Mugavero MJ. The HIV treatment cascade and care continuum: updates, goals, and recommendations for the future. *AIDS Res Ther* [Internet]. 2016;13(1):35. Available from:
<http://aidsrestherapy.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12981-016-0120-0>
 77. OPS/OMS. Marco de Monitoreo del Continuo de la Atención al VIH. Anexo al Inf Reun Consult Reg en América Lat y el Caribe sobre Inf epidemiológica la Infec por el VIH. 2014;42.
 78. Reyes-urueña J, Casabona J, Vives N, Esteve A, Campbel C, Folch C, et al. Sistemes d ' informació del VIH / sida a Catalunya : una història d ' informació estratègica. 2016;36–9.

79. Vilaseca J, Arnau JM, Bacardi R, Mieras C, Serrano A, Navarro C. Kaposi's Sarcoma and Toxoplasma Gondii brain abscess in a Spanish homosexual. *Lancet* [Internet]. 1982 Mar 6;319(8271):572. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673682920864>
80. Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les Infeccions de Transmissió Sexual i Sida de Catalunya. Sistema integrat de vigilància epidemiològica de la SIDA/VIH/ITS a Catalunya (SIVES) [Internet]. Barcelona (Spain); 2015. Available from: <http://www.ceeiscat.cat/documents/sives2015.pdf>
81. Jaén Á, Casabona J, Esteve A, Miró JM, Tural C, Ferrer E, et al. Clinical-epidemiological characteristics and antiretroviral treatment trends in a cohort of HIV infected patients. The PISCIS Project. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2005 Apr;124(14):525–31. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775305717966>
82. Hamers FF, Phillips AN. Diagnosed and undiagnosed HIV-infected populations in Europe. *HIV Med* [Internet]. 2008 Jul [cited 2015 Jan 19];9 Suppl 2:6–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18557863>
83. Ferrer L, Loureiro E, Meulbroek M, Folch C, Perez F, Esteve A, et al. High HIV incidence among men who have sex with men attending a community-based voluntary counselling and testing service in Barcelona, Spain: results from the ITACA cohort. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2015 Sep 2]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26136507>
84. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida (ONUSIDA). Acción acelerada para la prevención combinada. Geneva; 2015.
85. Chang LW, Serwadda D, Quinn TC, Wawer MJ, Gray RH, Reynolds SJ. Combination implementation for HIV prevention: moving from clinical trial evidence to population-level effects. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2013 Jan [cited 2017 May 24];13(1):65–76. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309912702736>
86. Marrazzo JM, Cates W. Interventions to Prevent Sexually Transmitted Infections, Including HIV Infection. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011 Dec 15 [cited 2017 May 24];53(suppl 3):S64–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22080271>
87. Laga M, Piot P. Prevention of sexual transmission of HIV: real results, science progressing, societies remaining behind. *AIDS* [Internet]. 2012 Jun 19 [cited 2017 May 24];26(10):1223–9. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0002030-201206190-00011>
88. 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* [Internet]. 2010 Dec 30 [cited 2017 May 24];363(27):2587–

99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21091279>
89. Juusola JL. The Cost-Effectiveness of Preexposure Prophylaxis for HIV Prevention in the United States in Men Who Have Sex With Men. *Ann Intern Med*. 2012;156(8):541.
90. 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 (London, England)* [Internet]. 2015 Sep 9 [cited 2015 Sep 14];387(10013):53–60. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4700047&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
91. Molina J-M, Capitant C, Charreau I, Meyer L, Spire B, Pialoux G, et al. On Demand PrEP With Oral TDF-FTC in MSM: Results of the ANRS Ipergay Trial. *Conf Retroviruses Opportunistic Infect* [Internet]. 2015 [cited 2016 Feb 3]; Available from: <http://www.mendeley.com/catalog/demand-prep-oral-tdftc-msm-results-anrs-ipergay-trial/>
92. Molina J-M, Pintado C, Gatey C, Ponscarme D, Charbonneau P, Loze B, et al. Challenges and opportunities for oral pre-exposure prophylaxis in the prevention of HIV infection: where are we in Europe? *BMC Med* [Internet]. 2013 Aug 23 [cited 2017 May 24];11(1):186. Available from: <http://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-11-186>
93. Ouellet E, Durand M, Guertin JR, LeLorier J, Tremblay CL. Cost effectiveness of “on demand” HIV pre-exposure prophylaxis for non-injection drug-using men who have sex with men in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol = J Can des Mal Infect la Microbiol médicale*. 2015;26(1):23–9.
94. Hankins C, Macklin R, Warren M. Translating PrEP effectiveness into public health impact: key considerations for decision-makers on cost-effectiveness, price, regulatory issues, distributive justice and advocacy for access. *J Int AIDS Soc*. 2015 Jul;18(4 (Suppl 3)).
95. Ong KJ, Desai S, Desai M, Nardone A, Hoek AJ van, Gill ON. Cost and cost-effectiveness of an HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) programme for high-risk men who have sex with men in England: results of a static decision analytical model. *Lancet* [Internet]. 2015 Nov [cited 2016 Jan 11];386:S16. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673615008545>
96. Gomez GB, Borquez A, Case KK, Wheelock A, Vassall A, Hankins C. The Cost and Impact of Scaling Up Pre-exposure Prophylaxis for HIV Prevention: A Systematic Review of Cost-Effectiveness Modelling Studies. Vol. 10, *PLoS Medicine*. 2013.
97. Suthar AB, Ford N, Bachanas PJ, Wong VJ, Rajan JS, Saltzman AK, et al. Towards universal voluntary HIV testing and counselling: a systematic review and meta-analysis of community-based approaches. *PLoS Med* [Internet]. 2013 Aug [cited

- 2014 Oct 23];10(8):e1001496. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3742447&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
98. Sharma M, Ying R, Tarr G, Barnabas R. Systematic review and meta-analysis of community and facility-based HIV testing to address linkage to care gaps in sub-Saharan Africa. *Nature* [Internet]. 2015 Dec 3 [cited 2017 May 24];528(7580):S77-85. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nature16044>
 99. Stromdahl S, Hickson F, Pharris A, Sabido M, Baral S, Thorson A. A systematic review of evidence to inform HIV prevention interventions among men who have sex with men in Europe. *Euro Surveill*. 2015;20(15).
 100. World Health Organization. Scaling up HIV testing and counseling in the WHO European Region as an essential component of efforts to achieve universal access to HIV prevention, treatment, care and support [Internet]. World Health Organization; 2010 [cited 2014 Oct 21]. Available from: http://www.who.int/hiv/pub/vct/hiv_testing_counseling/en/
 101. Deblonde J, De Koker P, Hamers FF, Fontaine J, Luchters S, Temmerman M. Barriers to HIV testing in Europe: a systematic review. *Eur J Public Health* [Internet]. 2010 Aug [cited 2014 Oct 21];20(4):422–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20123683>
 102. Nichols BE, Boucher CAB, van de Vijver DAMC. HIV testing and antiretroviral treatment strategies for prevention of HIV infection: impact on antiretroviral drug resistance. *J Intern Med* [Internet]. 2011 Dec [cited 2017 May 24];270(6):532–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21929723>
 103. Tully S, Cojocar M, Bauch CT. Sexual behavior, risk perception, and HIV transmission can respond to HIV antiviral drugs and vaccines through multiple pathways. *Sci Rep* [Internet]. 2015 Oct 28 [cited 2017 May 24];5:15411. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep15411>
 104. Tanser F, Bärnighausen T, Grapsa E, Zaidi J, Newell M-L. High coverage of ART associated with decline in risk of HIV acquisition in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Science* [Internet]. 2013 Feb 22 [cited 2017 May 24];339(6122):966–71. Available from: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.1228160>
 105. Jean K, Gabillard D, Moh R, Danel C, Fassassi R, Desgrées-du-Loû A, et al. Effect of early antiretroviral therapy on sexual behaviors and HIV-1 transmission risk among adults with diverse heterosexual partnership statuses in Côte d'Ivoire. *J Infect Dis* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2017 May 24];209(3):431–40. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/jit470>
 106. Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, Lasry A, Lansky A, Mermin J. Estimating per-act HIV transmission risk. *AIDS* [Internet]. 2014 Jun 19 [cited 2017 May

- 24];28(10):1509–19. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24809629>
107. Medley A, Garcia-Moreno C, McGill S, Maman S. Rates, barriers and outcomes of HIV serostatus disclosure among women in developing countries: implications for prevention of mother-to-child transmission programmes. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2004 Apr [cited 2017 May 24];82(4):299–307. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15259260>
108. Berg R. The effectiveness of behavioural and psychosocial HIV/STI prevention interventions for MSM in Europe: A systematic review. *Euro Surveill* [Internet]. 2009 Dec 3 [cited 2017 May 26];14(48). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20003895>
109. European Commission., European Centre for Disease Prevention and Control. EMIS 2010: the European men-who-have-sex-with-men internet survey: findings from 38 countries [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control; 2013 [cited 2017 May 26]. 217 p. Available from: <http://www.emis-project.eu/final-report.html>
110. Lorimer K, Kidd L, Lawrence M, McPherson K, Cayless S, Cornish F. Systematic review of reviews of behavioural HIV prevention interventions among men who have sex with men. *AIDS Care* [Internet]. 2013 Feb [cited 2017 May 26];25(2):133–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22774763>
111. (UNAIDS) JUNP on H. The Gap Report. Geneva: UNAIDS. 2014;
112. Organización Mundial de la Salud. Proyectos de estrategias mundiales del sector de la salud, 2016-2021 – VIH [Internet]. Vol. 19. 2015. 1-47 p. Available from: <http://www.who.int/hiv/strategy2016-2021/es/>