



MEDIKUNTZA
ETA ERIZAINZTA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE MEDICINA
Y ENFERMERÍA

50
URTE
AÑOS

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado

Revisión bibliográfica de la profilaxis preexposición para la prevención de la infección por el VIH

Pros y contras para su implementación en España

Egilea /Autor:

Mikel Oteiza Fernández

Zuzendaria / Director/a:

Josu Mirena Baraia-Etxaburu Artetxe

Zuzendarikidea / Co-Director/a:

Miren Basaras Ibarzabal

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Josu Baraia-Etxaburu, por el gran asesoramiento e implicación proporcionado, adaptándose a mi movilidad externa con una comunicación inmejorable.

A la Dra. Miren Basaras, por su inestimable y tan eficaz ayuda en estos tiempos excepcionales.

A la asociación sin ánimo de lucro Bizkaisida; por haberme invitado a su jornada “Nuevas estrategias de prevención para el VIH” donde pude conocer y contactar de primera mano a expertos en la materia, por haberme facilitado bibliografía y por su apoyo y asistencia a colectivos afectados por el VIH durante todos estos años.

A mi hermano Julen, por haberme formado en el programa Word y así poder mantener la cordura al adaptar el trabajo al formato requerido.

Por último, a todas las asociaciones LGTBI+, porque gracias a su presión se han sacado todos los tratamientos para el VIH e impiden que caiga en el olvido la indiferencia al sufrimiento de tantos.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
PrEP	Profilaxis Preexposición
PPE	Profilaxis Postexposición
TDF	Tenofovir Disoproxil Fumarato
FTC	Emtricitabina
ONUSIDA	Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA
GeSIDA	Grupo de estudio del SIDA
SEIMC	Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
FDA	Agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos
EMA	Agencia Europea del Medicamento
CDC	Centro de Prevención y de Control de Enfermedades de Estados Unidos
OMS	Organización Mundial de la Salud
HSH	Hombres que tienen Sexo con Hombres
UDVP	Usuarios de Droga por Vía Parenteral

ITS Infecciones de Transmisión Sexual

CR Compensación de Riesgo

RRR Reducción Relativa de Riesgo

NNT Número Necesario a Tratar

OR Odds Ratio

IC Intervalo de Confianza

ELISA Enzimo Inmunoanálisis de Adsorción

RESUMEN

IMPORTANCIA: Se diagnostican alrededor de 4.000 nuevas infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana en España todos los años. La combinación de dos antirretrovirales como parte de tratamiento, ha demostrado poder prevenir nuevas infecciones si se toma como profilaxis. Sin embargo, no se ha implementado dicha profilaxis en España hasta el 2019.

OBSERVACIONES: Se consultaron distintas plataformas en la red para realizar una revisión bibliográfica en esta materia. Se encontraron numerosos estudios relativamente nuevos de los cuales destacaron 4 ensayos clínicos, 2 estudios observacionales y 2 metaanálisis que se resumen en este trabajo para poder hacer una valoración global posterior. Dichos estudios observaron una reducción significativa en el número de nuevas infecciones entre distintos grupos poblacionales con una considerable susceptibilidad de adquisición del virus. La eficacia fue estrechamente relacionada con el grado de adherencia al tratamiento profiláctico, pudiendo superar el 90% de eficacia en aquellos usuarios que presentaban una buena adherencia. Los estudios analizaron la toxicidad y concluyeron que una monitorización de la función renal era necesaria. La generación de resistencias a los antirretrovirales fue infrecuente, y solo ocurrió entre aquellos usuarios con una infección primaria no diagnosticada previo al comienzo del programa que pasó desapercibida. Las infecciones de transmisión sexual fueron frecuentes entre aquellos usuarios de esta estrategia, suponiendo un reto en el que destinar esfuerzos a la vez que una oportunidad inmejorable para detectar estas infecciones precozmente y poder tratarlas a tiempo y detener la cadena de transmisión. Se ha intentado asociar el beneficio preventivo proporcionado por esta medida preventiva con unos comportamientos sexuales de mayor riesgo de adquisición de dichas infecciones, pero no se dispone de evidencia científica para demostrarlo.

CONCLUSIONES Y RELEVANCIA: El uso de los antirretrovirales como medida de prevención para el virus de la inmunodeficiencia humana es seguro y eficaz. Se requieren métodos para garantizar su accesibilidad y maximizar la adherencia.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. OBJETIVO.....	4
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	4
4. RESULTADOS.....	5
4.1. ENSAYOS CLÍNICOS.....	6
4.1.1. Iprex.....	6
4.1.2. Proud.....	7
4.1.3. Ipergay.....	8
4.1.4. HPTN067/ADAPT.....	9
4.1.5. Caprisa004.....	10
4.2. ESTUDIOS OBSERVACIONALES.....	11
4.2.1. Iprex-OLE.....	11
4.2.2. Demonstration Project.....	12
4.3. METAANÁLISIS.....	13
4.3.1. <i>Fonner et al</i>	14
4.3.2. <i>Traeger et al</i>	16
5. DISCUSIÓN.....	19
5.1. EFICACIA.....	19
5.2. SEGURIDAD.....	21
5.2.1. Riesgo de toxicidad de los fármacos.....	21
5.2.2. Riesgo de desarrollo de resistencias en los que adquieren la infección por VIH.....	22
5.3. EFECTO EN LAS PRÁCTICAS SEXUALES.....	23
5.4. EFECTO EN LAS ITS.....	25
5.5. VALORACIÓN GLOBAL.....	29
6. CONCLUSIONES.....	31
7. BIBLIOGRAFÍA.....	32

1. INTRODUCCIÓN

En el 2014, el Programa Conjunto de las Naciones Unidas ONUSIDA (1) se propuso eliminar la epidemia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que supone una amenaza para la salud pública a nivel mundial, para el 2030. Para ello, estableció un objetivo intermedio para el 2020 denominado 90-90-90, es decir, que el 90% de las personas con el VIH estén diagnosticadas de la infección por VIH, el 90% de las personas diagnosticadas estén en tratamiento antirretroviral, y que el 90% de las personas en tratamiento estén con carga viral suprimida o indetectable. Recientemente, se le ha añadido un cuarto 90, con el objetivo de que el 90% de las personas con carga viral indetectable tenga una buena calidad de vida en referencia a su salud. ONUSIDA considera que si se cumple el 90-90-90, un 73% de las personas que viven con VIH tendría una carga viral indetectable. Así considera que se podría afirmar que se le ha puesto fin al VIH como amenaza para la salud pública.

Según el último estudio de la unidad de vigilancia de VIH y las conductas de riesgo del Centro Nacional de Epidemiología (2), se estima que en el año 2016 en España 146.500 personas vivían con el VIH, lo que supone una prevalencia del 0,37%. Un 86,2% conocía su estado serológico y de éstos un 93,4% recibía tratamiento antirretroviral. De los pacientes tratados, un 90,4% tenía la carga viral suprimida. En conclusión, un 72,8% del total de las personas que vivían con el VIH en España alcanzaron la supresión viral. Estos datos sitúan a España en una muy buena posición y muy cerca de alcanzar el objetivo marcado de llegar a un 73% de supresión viral entre las personas que viven con el VIH establecido por ONUSIDA.

La mayoría de los esfuerzos para erradicar el VIH se han centrado una vez realizado el diagnóstico, pero antes del diagnóstico siempre es fundamental realizar una buena prevención. En relación con la prevención, ONUSIDA estableció para el 2020 como objetivo necesario para la erradicación de la epidemia del VIH conseguir una reducción del 75% en los nuevos diagnósticos de infección por el virus comparado con el 2010 (1). Sin embargo, en España, la tasa de nuevas infecciones del VIH en

lugar de reducirse se ha mantenido estable desde el 2003 (3). Esto indica que algo está fallando a la hora de prevenir la infección por VIH a pesar de los esfuerzos y recursos que se están destinando a reducir los aproximadamente 4.000 nuevos diagnósticos que se están produciendo anualmente. Además, actualmente se cree que el objetivo de alcanzar el 73% de supresión viral entre las personas que viven con el VIH para poder erradicar la epidemia del VIH es insuficiente para que haya una repercusión real en la misma y, además, es inalcanzable para la mayoría de los países (4).

En este contexto de necesidad de reducir el número de nuevas infecciones por VIH ha irrumpido recientemente la estrategia de profilaxis preexposición (PrEP). La PrEP es una intervención biomédica que tiene como objetivo la prevención de la adquisición del VIH en personas seronegativas y principalmente, en aquellos individuos de alto riesgo. Se basa en la toma diaria de la combinación de dos fármacos, Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y Emtricitabina (FTC), previamente a la exposición al VIH, la cual tiene como objetivo impedir la replicación del virus en el organismo una vez expuesto. Además, la toma de este medicamento se acompaña de otras medidas para garantizar la adherencia al tratamiento, monitorizar sus efectos secundarios y enfatizar en salud sexual.

La irrupción de la PrEP ha llevado a diferentes países a regular esta estrategia y a considerar su inclusión en los programas específicos de prevención del VIH que se vienen desarrollando desde el año 2012. La PrEP ha sido valorada por los organismos internacionales de la salud y las sociedades científicas, y ambos consideran su inclusión no solo válida, sino estratégica a la hora de prevenir el VIH. La FDA (5) y la EMA (6) recomiendan la profilaxis preexposición con tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina como herramienta adicional de prevención para aquellas personas con riesgo substancial de infección por el VIH, como son los hombres que tienen sexo con hombres (HSH), los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) y las personas VIH negativas en parejas serodiscordantes. En España, la aprobación de la implementación de la PrEP como estrategia de prevención tuvo lugar el 1 de noviembre del 2019, mucho más tarde que en los países vecinos europeos, lo cual probablemente obedece a diferentes motivos, entre los que destaca una escasa iniciativa política (7).

El Grupo de estudio del Sida (GeSIDA) (8) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) estableció ya en el 2016, a través de unas guías clínicas, la indicación y el manejo de la PrEP en España. Según la guía, los individuos susceptibles de beneficiarse de la PrEP son aquellas personas seronegativas al VIH que fallan en el uso consistente del preservativo y que pertenecen a un subgrupo poblacional con una incidencia de infección superior a 2 casos por 100 personas-año, lo cual incluye principalmente a HSH y a mujeres transexuales. Además, deben cumplir como mínimo uno de los siguientes criterios en los últimos 6 meses: tener al menos 2 parejas sexuales, historial de infecciones de transmisión sexual (ITS), haber recibido profilaxis postexposición (PPE) o haber mantenido relaciones sexuales bajo el efecto de drogas.

Un estudio reciente realizado en un centro de VIH e infecciones de transmisión sexual de Madrid estimó el impacto en reducción de nuevas infecciones por VIH que supondría haber incluido la PrEP junto al resto de medidas preventivas durante los años 2014 y 2016 en ese centro siguiendo las indicaciones de GeSIDA (9). El estudio concluyó que se podrían haber evitado el 73,7% de las nuevas infecciones por VIH producidas en su centro durante ese periodo, es decir, un total de 168 seroconversiones.

La PrEP supone una alternativa preventiva útil para las personas que no usan el preservativo sistemáticamente, ampliando el abanico de recursos disponibles y proporcionando más opciones a las personas para adaptar la prevención a las necesidades individuales que cambian a lo largo de la vida. Así, se podrían reducir el número de los aproximadamente 4.000 nuevos diagnósticos de VIH que se producen cada año en España y acercarnos a los objetivos previamente mencionados establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Sin embargo, la estrategia de la PrEP también tiene aspectos que pueden resultar negativos y que pueden contrarrestar los beneficios mencionados, lo cual supone un motivo de preocupación. Entre las cuestiones que se deben tener en cuenta se encuentran: la seguridad, el potencial incremento de ITS, su influencia en los hábitos sexuales y otros.

En lo que se refiere a la seguridad, existe preocupación de si la PrEP puede provocar efectos secundarios que pongan en riesgo la balanza riesgo/beneficio como la afectación de la función renal y la disminución de la densidad mineral ósea. Por otro lado, también se valora la posible generación de resistencias que revertirían la eficacia de la PrEP.

Aun así, la mayor preocupación entre los profesionales de la salud ha sido la teoría de la compensación de riesgo (CR) (10). Según esta teoría, los individuos evalúan tanto los beneficios como los riesgos potenciales de las acciones que pueden influenciar su salud y seguridad y recalibran sus acciones dependiendo de ello, aceptando un nivel de riesgo subjetivo. El punto clave sobre la CR es que los beneficios de una medida de seguridad (como la PrEP) pueden ser superados por los comportamientos de riesgo que los individuos pueden desarrollar por una percepción de seguridad que esa medida les proporciona. El concepto sugiere que la medida puede fallar a no ser que ese nivel aceptable de riesgo sea minimizado por la educación, motivación o incentivación de un comportamiento más prudente. En el caso de la PrEP, existe riesgo real de que la sensación de seguridad proporcionada por la medida provoque un menor uso del preservativo y así una subida en la tasa de infecciones de transmisión sexual.

2. OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es la revisión de los estudios existentes en la literatura médica sobre la profilaxis preexposición (PrEP) para evitar la adquisición del VIH, haciendo una descripción y un análisis objetivo de los mismos en el que se valoren los beneficios y los riesgos de su implementación como estrategia preventiva en España.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

El trabajo consta de dos partes principales; por un lado, se revisan los estudios más importantes respecto a la PrEP y se destacan los puntos más relevantes de cada uno para la valoración global posterior. Este apartado se divide en los diferentes diseños de estudio: ensayos clínicos, estudios observacionales y metaanálisis. Cada tipo de estudio aporta información más o menos relevante respecto a los diferentes factores

a tener en cuenta a la hora de analizar los efectos de la PrEP. Por otro lado, se han discutido los diferentes factores sobre la PrEP para poder hacer un balance riesgo-beneficio. Se ha extrapolado la información de los estudios incluidos en la primera parte del trabajo para analizar la eficacia y seguridad de la PrEP, así como su relación con los comportamientos sexuales e ITS.

Para la búsqueda de los estudios se han consultado las principales bases biomédicas Pubmed, Cochrane, Medline y Scielo. La búsqueda se ha realizado principalmente en inglés, utilizando las palabras clave “HIV”, “Prevention”, “PrEP”, “Efficacy”, “STD”, “Risk Compensation”, “Toxicity” y “Resistance”; combinando dichas palabras con los conectores “AND” y “OR”. Asimismo, también se han consultado Guías Clínicas de Hospitales y Salud Pública y páginas web de instituciones u organismos expertos en materia (OMS, EMA, Ministerio de Sanidad, ONUSIDA, GeSIDA). Se incluyeron artículos que incluían los siguientes criterios:

- Ensayos clínicos aleatorizados o abiertos, estudios longitudinales observacionales y metaanálisis realizados sobre la PrEP.
- Artículos que describían y comparaban la situación de la PrEP en diferentes países europeos y EEUU.
- Artículos que describían la relación de la PrEP con las ITS.
- Al ser una estrategia relativamente nueva, no hubo que filtrar los artículos por año de publicación.

Se excluyeron artículos que incluían los siguientes criterios:

- Estudios descontextualizados y sesgados, con conclusiones precipitadas de dudoso rigor científico criticados por otros estudios.

4. RESULTADOS

En el siguiente apartado se resume la información de los estudios más relevantes llevados a cabo en los últimos años en referencia a la PrEP. Por una parte, se resumen los ensayos clínicos que aportan información sobre la eficacia, efectos secundarios y toxicidad y generación de resistencias. Dichos ensayos también analizan la adherencia y la influencia de la PrEP en el comportamiento sexual,

aunque por las características del estudio, esta información no es tan fiable por su inferior validación externa. En ese sentido, se resumen a su vez los principales estudios observacionales realizados que se asemejan más a un escenario naturalístico y aportan información sobre parámetros socioculturales que en los ensayos clínicos no se incluyen y también ejercen un impacto en la efectividad de la PrEP. Así, se valora si realmente la PrEP se asocia a un cambio en el comportamiento de los usuarios en relación a las prácticas sexuales a la vez que se mide la adherencia al tratamiento en el mundo real. Estos estudios son más escasos, ya que la estrategia ha sido aprobada hace relativamente poco y su implementación está siendo lenta. Por último, se resumen a su vez dos metaanálisis que valoran globalmente los aspectos comentados previamente acerca de la PrEP. Esta información es más limitada por la heterogeneidad de los estudios y la diferencia de los parámetros usados en ellos. En la **Tabla 1** se resumen los distintos estudios.

4.1. ENSAYOS CLÍNICOS

4.1.1. Iprex (11)

Uno de los primeros ensayos clínicos en demostrar la eficacia de la PrEP en HSH a gran escala; incluye a 2.499 hombres y mujeres transexuales que mantenían relaciones sexuales con hombres. Se realizó en el 2010 en 6 países diferentes de África, Asia y América.

El criterio de elegibilidad de los/las participantes en el estudio se basó en el riesgo de adquisición del VIH, medido por los siguientes parámetros en relación al último año en pacientes VIH negativo: relación anal sin el uso del preservativo con varón VIH positivo/serología desconocida; contacto anal con más de 3 varones diferentes sin métodos de barrera; relaciones sexuales a cambio de dinero, extorsión, drogas o protección; diagnóstico de ITS en los últimos 6 meses o en el momento de inclusión en el estudio y relación afectiva-sexual estable con una pareja serodiscordante y sin que el uso del preservativo fuera constante.

Se aleatorizó a los/las participantes ciegamente en dos grupos, uno recibiendo un comprimido de TDF/FTC al día y el otro placebo, observando 36 y 64 seroconversiones respectivamente. La reducción relativa de riesgo (RRR) fue del 44%. La eficacia se asoció fuertemente a dos factores: por una parte, a la adherencia,

ya que en aquellos usuarios con niveles de fármaco objetivados la RRR con respecto a usuarios en los que no se detectó el fármaco por baja adherencia fue del 92%; y por otro lado, al riesgo de infección por el VIH: el número necesario a tratar (NNT) para prevenir una seroconversión al VIH resultó ser 62 en el estudio general, mientras que el NNT fue de 36 en HSH y mujeres transexuales con bajo uso del preservativo.

Respecto a los efectos secundarios, se observó un empeoramiento significativo del aclaramiento de creatinina en el grupo TDF/FTC comparado con el placebo. Este descenso en la función renal fue revertido al suspender la toma del fármaco. También se vio un descenso mínimo, pero estadísticamente significativo de la densidad mineral ósea en el grupo TDF/FTC a las 24 semanas del inicio del fármaco: tanto en columna, como en cadera.

Por otro lado, en lo que se refiere al desarrollo de resistencias al fármaco, se detectó una mutación M184I que se asocia a resistencias al FTC en 2 pacientes. Sin embargo, ésta se halló en una proporción menor al 1% por lo que se dedujo que no tuvo repercusión clínica.

Se quiso analizar el hipotético cambio conductual de los usuarios de la PrEP fomentado por la sensación de seguridad atribuible al fármaco y su posible asociación a una mayor asunción de riesgo. Para poder llevarlo a cabo, al ser un estudio ciego, se midió el cambio de frecuencia de las denominadas prácticas de riesgo (medido por la cantidad de contactos y por el uso del preservativo) según la creencia de los participantes de estar tomando el fármaco o el placebo. No se observó ningún incremento significativo en aquellos pacientes que estaban seguros de estar tomando el fármaco respecto a sus prácticas previas. A su vez, tampoco se observó ninguna diferencia entre los dos grupos en la incidencia de nuevas ITS.

4.1.2. Proud (12)

A diferencia del estudio previo, éste es un ensayo clínico abierto con el fin de no influenciar en el impacto del conocimiento de si están tomando la PrEP o placebo con respecto a sus prácticas sexuales. Así, se quiso asemejar en la medida de lo posible a la implantación de la PrEP como estrategia de prevención del VIH en el sistema de salud y valorar la efectividad de la PrEP. Para ello, se seleccionaron 544

participantes con alto riesgo de adquisición del VIH y con una relación sexual anal sin preservativo en los últimos 90 días en el Reino Unido. Se dividió el estudio en 2 grupos: uno con tratamiento preventivo desde el primer día de la consulta del médico y un segundo grupo con tratamiento preventivo al año. Al ser la tasa de infección muy elevada en el segundo grupo se decidió por dar tratamiento a todos los/las participantes.

En el grupo asignado a recibir tratamiento inmediato se observaron 3 adquisiciones del VIH, mientras que en el grupo diferido hubo 20. Esto supuso una RRR del 86%. Con estos datos se calculó un NNT 13 sujetos, muy inferior a la calculada en el iPrex. Se usó la recogida del medicamento como medida de adherencia, estimándose en un 88%. En lo que respecta a las 3 seroconversiones, uno se diagnosticó en los primeros 30 días del comienzo del estudio, por lo que se dedujo que estaba en el periodo de ventana de la infección cuando se le incluyó en el estudio. Los otros 2 usuarios de la PrEP se infectaron por la baja adherencia al tratamiento, ya que no se les objetivó niveles de fármaco detectables en sangre.

Respecto a los efectos secundarios, se observaron cefaleas, náuseas, artralgias y elevaciones de creatinina, pero no se pudo asociar a uso de la PrEP. No se evidenció ninguna mutación que le adquiriera carácter resistente al virus en ninguna de las 2 seroconversiones en el seguimiento.

Se valoró a su vez el posible cambio conductual y la asociación entre la PrEP y las prácticas de riesgo. No se pudo calcular directamente por la escasa información aportada por los usuarios, pero se usó la incidencia de ITS como parámetro de prácticas sexuales de riesgo. Con este indicador indirecto, no se observó ningún aumento estadísticamente significativo.

4.1.3. Ipergay (13)

La aproximación de este estudio fue diferente a las anteriores. Se basa en un ensayo clínico aleatorio doble ciego con la particularidad de administrar la PrEP intermitentemente a demanda en base a la exposición del riesgo, con el fin de valorar si la adherencia, y consecuentemente la eficacia, es mayor en el régimen diario. Así, se incluyeron 400 HSH y mujeres transexuales en Francia y Canadá considerados de

alto riesgo de infección por haber practicado sexo anal desprotegido con más de dos contactos en los 6 meses previos.

Se empezó dividiendo el ensayo en 2 grupos: placebo v.s. PrEP en cada exposición sexual. El estudio tuvo que cancelar el uso del placebo cuando entre los usuarios de este grupo llevaban 14 seroconversiones, comparados con las 2 seroconversiones del grupo PrEP. Se observó una RRR de adquisición del virus del 86% exactamente igual que en el estudio Proud.

Respecto a la adherencia, la media de la toma del comprimido mensual fue de 15 tanto en el grupo con tratamiento activo como en el del placebo. El patrón de toma del comprimido mostró una gran variabilidad intra/interpaciente en el seguimiento. Se estimó que la adherencia de las dos personas seroconvertidas durante el estudio fue nula valorada por la cantidad de la medicación devuelta. Además, se realizó un cuestionario para recoger datos respecto al compromiso con el tratamiento, y se observó que un 43% tomó la cantidad de comprimidos correcta, un 28% afirmó no haber tomado ningún comprimido y un 29% tomó menos comprimidos de los indicados.

No hubo diferencias significativas en los distintos grupos respecto a la incidencia global de efectos secundarios pero sí que hubo una mayor incidencia significativa de molestias gastrointestinales leves y elevación de creatinina en plasma. No se observó ninguna mutación que generara resistencias.

No se observaron cambios en el comportamiento sexual durante el estudio entre los dos grupos medido directamente por el número total de episodios sexuales en las 4 semanas previas a la visita y la proporción de episodios de relaciones sexuales anales receptivas sin preservativo; e indirectamente por la proporción de nuevas ITS.

4.1.4. HPTN067/ADAPT (14)

Estudio de factibilidad para comparar qué pauta de toma de la PrEP se asocia a una mayor adherencia. Ensayo clínico aleatorizado y abierto, donde los participantes se dividieron en 3 grupos en función de su régimen: dosificación diaria, dosificación intermitente en función del tiempo y dosificación intermitente en función de las prácticas sexuales. El estudio se dividió en 3 poblaciones y se observó a lo largo de

34 semanas: HSH de Harlem con 179 participantes, HSH de Bangkok con 178 participantes y 179 mujeres de Ciudad del Cabo.

En la cohorte de Harlem la adherencia en el grupo diario (66%) fue mayor que en los grupos intermitentes en función de las prácticas sexuales (52%) y en función del tiempo (47%). Se observó que los efectos secundarios eran también mayores en el grupo diario, pero no hubo ningún incremento estadísticamente significativo. Se registró una seroconversión en un participante con muy mala adherencia al tratamiento.

En la cohorte de Bangkok la adherencia resultó muy superior a la de Harlem: un 85% en el grupo del tratamiento diario, 79% en el grupo en función del tiempo y un 65% en función de las relaciones sexuales.

Finalmente, en la cohorte de Ciudad del Cabo, la profilaxis diaria consiguió una cobertura del 76%, un 65% en el grupo en función del tiempo y un 53% en el grupo en función de las relaciones sexuales. Se registraron 8 seroconversiones, 5 tras la aleatorización y 3 durante el tratamiento directo.

4.1.5. Caprisa 004 (15)

Ensayo clínico aleatorizado y doble ciego incluyendo a 889 mujeres Sudafricanas con tenofovir en gel al 1% y placebo que debían de aplicarse en las 12 horas previas y posteriores a la relación sexual. El único ensayo clínico con tenofovir en gel 1% en el que se observó una reducción del riesgo de adquisición del VIH gracias a la PrEP. Se observaron 38 seroconversiones en el grupo con tenofovir y 60 en el placebo, suponiendo una reducción del riesgo de adquirir el VIH del 39%. Estratificando por adherencia, en el subgrupo poblacional con una adherencia mayor al 80% la reducción del riesgo fue del 54%. En el subgrupo poblacional con una adherencia entre el 50-80%, se redujo un 38% el riesgo de adquisición del VIH y un 28% en aquel subgrupo poblacional donde la adherencia fue inferior al 50%.

No hubo diferencias significativas globales respecto a los efectos secundarios entre el grupo con tratamiento activo y placebo. Sin embargo, se observó un aumento significativo de diarrea en aquellas usuarias del tratamiento activo comparado con placebo.

La frecuencia coital, la adherencia al gel y el uso del preservativo fueron similares entre los dos grupos de estudio. Curiosamente, la frecuencia coital disminuyó significativamente en los dos grupos a lo largo del estudio comparando con el inicio.

No se observó ninguna mutación que generara resistencia al fármaco a lo largo del estudio.

4.2. ESTUDIOS OBSERVACIONALES

4.2.1. Iprex-OLE (16)

Es uno de los primeros estudios observacionales que surgió de una cohorte del estudio iPrEx (11) anteriormente comentado. En la cohorte se incluyeron 1.603 HSH y mujeres transexuales, de los cuales un 76% decidió tomar TDF/FTC diaria. Este estudio observacional no fue un estudio aleatorizado, por lo que los/las participantes pudieron decidir si tomar PrEP o no. Por ello, es probable que el estudio contenga algún sesgo, ya que los participantes con menor cantidad de prácticas sexuales de riesgo reconocidas fueron los que en mayor parte decidieron no tomar PrEP, pudiendo influenciar en la incidencia.

Se registraron 41 nuevos diagnósticos de VIH, 13 en el grupo no PrEP y 28 en el grupo PrEP. Se observó que en el grupo que accedió a tomar la PrEP hubo la mitad de incidencia de seroconversiones que se produjo en el grupo que decidió no tomarla suponiendo una RRR del 51%. También tuvieron la mitad de incidencia de infección de VIH comparado con el grupo placebo del estudio iPrEx (RR 49%). Uno de los puntos más relevantes del estudio fue que una vez más, la efectividad de la PrEP se asocia estrechamente con la adherencia, ya que se observó que en el subgrupo poblacional donde la toma de la PrEP era menor a 2 dosis semanales, no hubo una RRR significativa. Sin embargo, la eficacia de la PrEP ascendía al 84% si la toma de la PrEP era de 2 o 3 a la semana, siendo del 100% si se tomaba 4 veces por semana. Solo un tercio de los/las participantes consiguieron este nivel de fármaco, dejando en evidencia la importancia de la adherencia para la utilidad de la PrEP.

Los factores que se asociaron a una mejor adherencia fueron un mayor nivel educativo, la edad cercana a los 30 años, reconocer contacto anal sin preservativo, mayor número de contactos sexuales e historial de sífilis o herpes. Asimismo se

observó que la creencia de si la PrEP funciona o no influyó en la adherencia. Durante el estudio, se vio un aumento significativo de la adherencia en una población después de que la eficacia de la PrEP se publicara en las noticias.

Las relaciones sexuales de riesgo medidas por la recepción anal sin preservativo disminuyeron de un 34% al inicio del estudio a un 25% durante el estudio entre los usuarios de la PrEP, mientras que en el grupo no PrEP empezó en un 27% y disminuyó a un 20% al final del estudio. También se midió la incidencia de sífilis como medida independiente de exposición al riesgo y se observó que no hubo diferencias significativas entre el grupo PrEP y no PrEP: un 7,2% por año y un 5,4% por año respectivamente.

4.2.2. Demonstration Project (17)

Este fue otro de los primeros estudios observacionales que midieron la efectividad de la PrEP en la población real. En el mismo, se evaluó la adherencia al fármaco, la resistencia, las prácticas sexuales, seguridad y la otras ITS en 3 áreas urbanas fuertemente afectadas por la infección del VIH: San Francisco, Miami y Washington. Incluyó en el estudio a 557 HSH y mujeres transexuales que reportaron relaciones anales sin preservativo con dos o más hombres, dos episodios o más de sexo anal con una pareja seropositiva u otras infecciones de transmisión sexual en los últimos 12 meses.

Se observaron solamente 2 seroconversiones durante el seguimiento del estudio, presentando los dos niveles de fármaco inferiores a 2 comprimidos semanales, es decir, una baja adherencia. Ninguno de ellos desarrolló mutaciones que generaran resistencias.

Se determinó la toma de 4 píldoras a la semana como valores suficientes de fármaco para garantizar la protección frente a la adquisición del VIH. Los resultados de la adherencia fueron muy buenos, ya que el 80% de los usuarios presentaron dichos niveles de fármaco. En el ensayo, 69 participantes decidieron interrumpir indefinidamente la toma de la PrEP por los efectos secundarios o una baja percepción de riesgo de contraer el virus. Se correlacionaron ciertos aspectos socioculturales con la participación y la adherencia en este estudio, destacando entre ellos la educación y

el conocimiento previo sobre la PrEP, la percepción de riesgo de adquisición del VIH y los comportamientos sexuales de riesgo. Así, se observó que la participación entre aquellos individuos con conocimientos previos sobre la PrEP y con más de una relación sexual anal sin protección con una pareja seropositiva en los últimos 12 meses fue significativamente superior al resto.

Respecto a las prácticas sexuales, no hubo ninguna diferencia significativa en las cohortes de Miami y Washington, ya el número de las relaciones sexuales anales sin preservativo en los últimos 3 meses se mantuvo estable e incluso el número de las relaciones sexuales anales totales (tanto sin preservativo como con preservativo) disminuyó a costa de los últimos. No ocurrió lo mismo en la cohorte de San Francisco, donde se observó un ligero pero significativo aumento de la proporción de las relaciones sexuales anales sin preservativo, de un 71,3% a un 75,5%. Por otro lado, la media de las parejas con las que mantuvieron sexo anal receptivo en los últimos 3 meses disminuyó ligeramente desde el comienzo del estudio a la semana 48 en las 3 cohortes.

Por otra parte, se observó una alta prevalencia de ITS al comienzo del estudio: un 26,4% de los/las participantes dio positivo para *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* y/o presentó sífilis primaria. A su vez, el 50,9% de los/las participantes fue diagnosticado de dichas infecciones durante el seguimiento al menos una vez. La incidencia de las ITS por 100 personas y año fue de un 48 para *C. trachomatis*, 43 para la *N. gonorrhoeae* y 12 para sífilis, siendo 90 el global de incidencia por 100 personas y año. Sin embargo, esta incidencia global se mantuvo estable durante todo el estudio, y por tanto, no varió con el uso de la PrEP.

4.3. METAANÁLISIS

Hasta la fecha, se han realizado pocos metaanálisis que han estudiado la influencia de la PrEP en diferentes aspectos. En este trabajo se incluyen los dos metaanálisis más relevantes. El primero, evalúa la eficacia de la PrEP, la seguridad, resistencia al fármaco antirretroviral y los comportamientos sexuales medidos por el uso del preservativo y el número de parejas sexuales (aunque esta información no es tan fiable). El segundo metaanálisis estudia la influencia de la PrEP en la incidencia de

las ITS. Así, los dos metaanálisis proveen información valiosa que será comentada en el apartado de discusión.

4.3.1. *Fonner et al* (18)

Este es uno de los metaanálisis más exhaustivos realizados sobre la PrEP. En él se incluyeron 15 ensayos clínicos aleatorizados y 3 estudios observacionales. El análisis se condujo estratificando por el diseño del estudio (ensayo aleatorizado o estudio observacional) y el control. Siete de los 15 ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego compararon un grupo con tratamiento activo con un grupo control y 2 estudios aleatorios compararon la toma inmediata de la PrEP con la retardada. Otros ensayos clínicos compararon el esquema de dosis diaria con el esquema de dosis intermitente pre/post-exposición sexual. Dos ensayos clínicos compararon distintos regímenes de dosificación sin ningún grupo placebo control. Debido a la heterogeneidad de la población de estudio, se realizaron análisis de subgrupos teniendo en cuenta el sexo biológico, edad (<25/>25), potencial método de transmisión del VIH (exposición del pene/anal/vaginal), nivel de adherencia, dosis de PrEP (diario o intermitente) y el régimen (TDF solo o combinado con FTC). Los análisis de subgrupos se realizaron entre los estudios que presentaban la información estratificada. La adherencia se midió con los niveles del fármaco en sangre en los análisis que se realizaron a los sujetos, también a los/las seroconvertidos/as. Los estudios que no presentaban análisis de sangre para medir los niveles de la medicación fueron excluidos. La adherencia fue definida como alta (>70%), moderada (41-70%) y baja (<41%). Cabe mencionar que la adherencia fue excepcionalmente baja en 2 estudios: FEM-PrEP (19) y VOICE (20), que comprometieron su capacidad de determinar la efectividad de la PrEP.

En este metanálisis, se estudiaron en total 19.491 participantes, de los cuales 11.901 tomaron PrEP con un seguimiento desde las 24 semanas, hasta los 5 años. Se incluyeron parejas serodiscordantes, usuarios de drogas por vía intravenosa, HSH, mujeres cis/transsexuales y hombres y mujeres heterosexuales.

Respecto a la eficacia, la RRR de adquisición del VIH en los ensayos clínicos de la PrEP controlados por placebo fue del 51%. Los resultados de la meta-regresión

sugirieron que hubo un moderador relevante en la efectividad de la PrEP: la adherencia. Estratificando por adherencia, la RRR de la PrEP ascendió al 70%. Por otro lado, en el subgrupo con baja adherencia la PrEP no produjo ningún efecto protector frente a la adquisición del VIH. La RRR se mantuvo similar al estratificar los subgrupos por el modo de adquisición: la RRR comparando la PrEP al placebo en la exposición anal fue del 66% y 46% en la exposición penénea/vaginal. No se observaron diferencias significativas en la eficacia estratificando por sexo, regímenes y dosificación.

Diez ensayos clínicos controlados por placebo informaron sobre efectos adversos de cualquier tipo. A lo largo de estos estudios, la proporción de eventos adversos comparando PrEP con placebo se mantuvo similar, no hubo diferencias estadísticamente significativas. Aun así, algunos estudios observaron un empeoramiento subclínico en la función renal, hepática y densidad mineral ósea entre los usuarios de la PrEP que resultó reversible al retirar el medicamento. No se observaron diferencias significativas estratificando por el modo de adquisición, adherencia, sexo, régimen o edad.

Se observaron 6 infecciones de VIH por resistencias al fármaco post-aleatorización entre un total de 533 seroconversiones que hubo en los estudios incluidos en el metaanálisis. Parcialmente influenciado por la poca cantidad de infecciones que hubo, el metaanálisis no observó ninguna diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de adquirir dichas resistencias entre el grupo PrEP y el grupo placebo.

Ocho ensayos clínicos (5 PrEP-placebo y 3 PrEP-no PrEP) y un estudio observacional recogieron información respecto al uso del preservativo con la PrEP, pero no se pudo realizar un metaanálisis debido a las diferencias entre los parámetros empleados para medirlo. Aun así, ninguno de los ensayos clínicos observó ninguna diferencia en el uso del preservativo entre los grupos PrEP y placebo durante el estudio; incluso un estudio informó un aumento de su uso durante el ensayo. Tampoco se observó ninguna diferencia entre los grupos PrEP- no PrEP en los estudios correspondientes, que reflejan más precisamente el escenario de la vida real. Por otro lado, 8 ensayos controlados con placebo, 2 ensayos comparando PrEP a no-PrEP y 3 estudios observacionales analizaron el número de parejas sexuales con el

uso de la PrEP. Tampoco se pudo realizar un metaanálisis por los diferentes parámetros de medida entre los estudios, pero al igual que con el uso del preservativo, los estudios no encontraron diferencias significativas en la cantidad de parejas sexuales con el uso de la PrEP; tanto controlando con placebo y comparando PrEP-no PrEP se observó una disminución no significativa de parejas sexuales o ningún cambio a lo largo del estudio. Los estudios observacionales arrojaron datos similares.

4.3.2. *Traeger et al* (21)

Este segundo metaanálisis se enfoca en la influencia de la PrEP en la incidencia de las ITS y los comportamientos sexuales. No se pudo realizar un metaanálisis de los comportamientos sexuales por los diferentes parámetros de medición, por lo que se realizó una síntesis cualitativa.

Para valorar la influencia de la PrEP en las ITS incluyó 15 estudios observacionales y 2 ensayos clínicos, por lo que en principio el escenario se asemeja más a la vida real. En total se estudiaron 6.671 participantes. El resultado global de diagnóstico de cualquier ITS en cualquier región anatómica en usuarios de la PrEP fue no significativa (OR 1,24; IC, 95% 0,99-1,54 $p=0,59$). Aun así, el uso de la PrEP sí que se asoció a un aumento significativo del diagnóstico de cualquier ITS rectal (OR 1,39; IC 95%, 1,03-1,87; $p=0,03$) y clamidia rectal (OR, 1,59; IC 95%, 1,19–2,13; $p=0,002$). No fue significativo, sin embargo, en el caso de gonorrea (OR, 1,13; IC 95%, 0,78–1,64; $p=0,515$) y sífilis (OR, 1,12; IC 95%, 0,86–1,47; $p=0,41$) en cualquier región anatómica. Cabe destacar, que la heterogeneidad a lo largo de los estudios fue moderada ($I^2 = 50\%$; χ^2 , $p=0,052$). Se observó que el factor que más influyó en la asociación entre la PrEP y las ITS fue la fecha de recogida de datos, ya que el diagnóstico de cualquier ITS entre usuarios de la PrEP entre estudios cuyas fechas de recogida de datos fue a partir del 2016 fue significativa (OR 1,47; IC 95% 1,05-2,05 $p=0,02$).

Por otro lado, se realizó una síntesis cualitativa sobre el comportamiento sexual entre usuarios de la PrEP para valorar si hubo CR. Para ello, se incluyeron 13 estudios con información sobre los cambios en el comportamiento sexual de 5.008 participantes. Se usaron 2 parámetros como medida: la proporción de los/las participantes que

afirmaron tener relaciones sexuales sin preservativo y el número de parejas con las que tuvieron relaciones sexuales anales sin preservativo. No se observó en ninguno de los estudios un aumento significativo de la proporción de HSH afirmando haber tenido relaciones sexuales sin preservativo durante el seguimiento. Sí que se observó en algunos estudios, sin embargo, un aumento significativo de la proporción de los participantes con más de 10 parejas sexuales con las que tuvieron sexo anal sin preservativo. Contrariamente, un estudio observó un descenso en la proporción de los/las participantes afirmando haber tenido relaciones sexuales anales receptivas sin el uso del preservativo.

Tabla1. Eficacia y adherencia estimada de la profilaxis con TDF/FTC en los distintos tipos de estudio.

Estudio	Población	Diseño	Eficacia (RRR),%, IC 95%	Adherencia, %
iPrex , 2010	2.499 HSH y mujeres TXN*	Ensayo Clínico doble ciego aleatorizado TDF/FTC oral con placebo	44	50
PROUD , 2016	544 HSH en Reino Unido	Ensayo clínico abierto con TDF/FTC oral	86	100
Ipergay , 2015	400 HSH y mujeres TXN en Francia y Canadá	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado TDF/FTC oral con placebo a demanda	86	86
ADAPT study , 2016,	536 mujeres cis y TXN y HSH en Cape Town, Harlem y Bangkok	Estudio de factibilidad de TDF/FTC oral para comparar adherencia diaria con a demanda	X	A diario: 75,6 A demanda: 56,6
Caprisa004 , 2010	889 mujeres cis en Sudáfrica	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado con TDF gel y placebo	39	50-80
iPrex-OLE , 2014	1.603 HSH y mujeres TXN	Estudio observacional longitudinal de cohorte	51	39
Demo Project , 2016	557 HSH y mujeres TXN en San Francisco, Miami y Washington	Estudio observacional longitudinal de cohorte	X	80
Fonner et al. 2016	19.491 HSH, mujeres cis y TXN, UDVP, parejas serodiscordantes	Metaanálisis de 15 ensayos clínicos y 3 estudios observacionales	51	X

*Abreviatura: **TXN** Transexuales. La metodología para calcular la adherencia varía a lo largo de los estudios, siendo de especial interés los cambios en la eficacia dependiendo del nivel de adherencia. En la tabla se muestran las medias globales de adherencia de los estudios que la reportaron.

5. DISCUSIÓN

En este apartado se discuten los aspectos más importantes de la PrEP para realizar un balance riesgo-beneficio: la eficacia de la PrEP en la prevención de la transmisión del VIH, la seguridad, el efecto de la PrEP en las prácticas sexuales y en otras ITS y otros aspectos. Para ello, se hace uso de los estudios mencionados anteriormente y de un metaanálisis que incluye dichos estudios.

5.1. EFICACIA

La eficacia de la PrEP para la prevención de la adquisición del VIH es irrefutable: la reducción relativa del riesgo (RRR) global de la PrEP es del 51% (18). Como ha sido comentado anteriormente, el factor que más influencia tiene en la eficacia de la PrEP es la adherencia. Así, la RRR producida por la combinación de TDF/FTC varía dependiendo del estudio, desde un 44% en el primer ensayo clínico controlado con placebo (11) hasta un 86% en otro ensayo clínico abierto donde los/las participantes podían elegir tomar la PrEP o no (12). Esta variación en la eficacia de la PrEP puede deberse a que en el ensayo abierto los participantes tenían la seguridad de tomar la PrEP y no el placebo como en el ensayo clínico, aumentando así la adherencia por tener un mayor incentivo de tomarlo. Además, la mayor eficacia en el estudio abierto invalida las preocupaciones sobre el grado de eficacia fuera del ensayo clínico ya que el diseño del estudio abierto se asemeja más al escenario de la vida real donde el usuario de la PrEP tiene la certeza de estar tomándola.

Teniendo en cuenta la adherencia, la eficacia global de la PrEP en aquellos participantes con buena adherencia (más de 4 píldoras semanales) es del 70% (18). En general, el nivel de eficacia de la PrEP a lo largo de los estudios era similar a la proporción de los/las participantes del estudio del brazo activo con un nivel de fármaco detectable en sangre. Por otro lado, los ensayos clínicos con una baja adherencia (19,20) no consiguieron una reducción estadísticamente significativa subrayando una vez más la relación entre la adherencia y la eficacia de la PrEP. No hay diferencias significativas en la eficacia teniendo en cuenta otros factores como el

sexo, los regímenes de fármaco (TDF o TDF/FTC) y la dosificación (toma diaria o intermitente).

Los estudios observacionales corroboran los datos sobre la eficacia de los ensayos clínicos e indican que la PrEP es eficaz cuando se usa: entre los/las usuarios/as de la PrEP con una adherencia superior a 4 píldoras semanales (umbral establecido para tener niveles protectores de fármaco en sangre) no hubo ninguna seroconversión (16,17). Dichos estudios observaron una alta, pero mejorable, adherencia entre los usuarios, siendo éste el reto principal para optimizar la PrEP. La edad fue el factor moderador más importante en la adherencia: fue significativamente inferior en menores de 25 y mayores de 45 años. Por otro lado, aquellos individuos con unas prácticas sexuales de mayor riesgo de adquisición del VIH tuvieron una significativa mayor adherencia a la PrEP. El ajuste de la toma de la PrEP en función de las prácticas sexuales demuestra que los individuos pueden tomar decisiones responsables y apropiadas en su propio beneficio. Además, se ha demostrado que la toma de la PrEP en estos usuarios de mayor riesgo de adquisición del VIH maximiza la relación coste-eficacia y el impacto en la salud pública de la PrEP (17). Otro de los factores asociados a la adherencia de la PrEP fue el conocimiento previo sobre la profilaxis y la credibilidad en su eficacia, y remarca la importancia de la difusión del conocimiento de la herramienta. El comienzo de la implementación de la PrEP fue lento, pero a medida que fueron saliendo más estudios hubo un aumento significativo del interés en la participación de programas de la PrEP y aquellos sujetos informados previamente sobre la PrEP tuvieron una mejor adherencia. A pesar de los buenos datos de la adherencia aún queda mucho margen de mejora y se requieren estrategias adicionales para aumentar la toma de la PrEP a nivel comunitario. La incorporación de la PrEP en campañas de promoción de la salud sexual dentro de la diversidad de diferentes opciones preventivas supondría una herramienta adicional para la lucha contra el VIH así como dirigirlas a poblaciones clave que serían aquellas con mayor riesgo de adquisición del virus.

Hasta la fecha, el preservativo es el método más eficaz para prevenir la transmisión del VIH ya que su uso constante reduce sustancialmente el riesgo de infección de VIH. Aun así, ese riesgo no se elimina por completo y es por ello que, cuando no se puede asegurar el uso del preservativo en las relaciones sexuales de riesgo, la

combinación de su uso con el de la PrEP sería la estrategia óptima para prevenir la cadena de transmisión del VIH y acercarse a los objetivos establecidos por ONUSIDA (1) comentados previamente. Cabe mencionar que, aunque el uso combinado sería el más eficaz, su uso separado aún ofrece beneficio preventivo independiente ante el VIH. Es decir, la PrEP previene de la infección del VIH al inhibir su replicación una vez que ha entrado en el organismo; y aunque el preservativo supone la primera línea de defensa al impedir la entrada al virus por ejercer como barrera física, la no utilización del preservativo no invalida la eficacia de la PrEP. La Sanidad Pública debería proporcionar información comprensible a la ciudadanía en relación a la eficacia relativa de la PrEP y el preservativo para que los/las pacientes tengan todas las herramientas a la hora de tomar decisiones educadas y conscientes sobre su salud sexual.

5.2. SEGURIDAD

5.2.1. Riesgo de toxicidad de los fármacos

El uso del TDF se ha asociado a nefrotoxicidad en aquellos pacientes VIH positivos en tratamiento retroviral con dicho fármaco, con una incidencia de 1,09 personas por 1000 personas y año (22). Este daño se produce por la interferencia del TDF en la síntesis del DNA mitocondrial de las células tubulares proximales del riñón. Es por ello que una de las principales preocupaciones sobre la seguridad de la PrEP sea el empeoramiento de la función renal. En el ensayo clínico Iprex (11) se detectó un pequeño descenso del aclaramiento de creatinina en el grupo PrEP, aunque estadísticamente significativo, comparado con el grupo placebo. Sin embargo, el resultado global del metaanálisis concluyó que no existe diferencia significativa en el empeoramiento de la función renal entre usuarios de la PrEP comparado con placebo (18). Cabe destacar que la nefrotoxicidad entre los/las pacientes VIH positivos en tratamiento con TDF ocurre tardíamente, con una media de 55 meses en tratamiento (22). La mayoría de los estudios incluidos en el metaanálisis no duran tanto, por lo que se podría explicar ese resultado del metaanálisis. Por otro lado, los descensos subclínicos observados entre los/las usuarios/as de la PrEP a lo largo de diferentes estudios fueron revertidos al retirar la PrEP, por lo que con una monitorización de la

función renal cada 3 meses la seguridad renal está vigilada (18). Todos los programas de implementación de la PrEP en los distintos países incluyen una revisión de la función renal periódica para detectar esta posible afectación renal y así valorar la continuación del uso de la PrEP.

El uso del TDF como tratamiento en pacientes VIH positivos también se ha asociado a una reducción en la densidad mineral ósea debido a las alteraciones producidas por el fármaco en la expresión de genes de los osteoblastos (23). Como en la toxicidad renal, a pesar de que algunos estudios reportan una pequeña reducción en la densidad mineral ósea con el uso de la PrEP, el resultado global del metaanálisis concluye que no existe diferencia significativa en la reducción de la densidad mineral ósea entre usuarios de la PrEP comparado con placebo (18). Esta reducción no significativa ocurre dentro de las primeras 24 semanas y no avanza una vez pasado dicho periodo. La PrEP presenta un balance riesgo/beneficio positivo respecto a la densidad mineral ósea teniendo en cuenta, primero, que las infecciones por el VIH en ausencia de la PrEP requieren un tratamiento antirretroviral crónico que se asocia a una pérdida de densidad ósea de 3 a 4 veces mayor que la producida en la PrEP (24), y segundo, que el VIH también tiene un efecto negativo sobre el hueso (25).

5.2.2. Riesgo de desarrollo de resistencias en los que adquieren la infección por VIH.

Otra de las preocupaciones fue la posible generación de resistencias al VIH por el uso del TDF/FTC en aquellos pacientes que finalmente se infectaron por el VIH a pesar de la PrEP. En las personas que se infectan por VIH la falta de un tercer fármaco antirretroviral en la doble combinación nucleósido (TDF/FTC) de la PrEP que constituye la triple terapia que se utiliza en el tratamiento de la infección puede generar mutaciones que confieren resistencia al VIH. En los estudios realizados (18), el riesgo de adquirir mutaciones que generen resistencias entre los/las usuarios/as de la PrEP es bajo o inexistente entre aquellos usuarios adherentes al tratamiento (RR= 3,14, 95% IC: 0,53-18,52, p=0,21). Sin embargo, entre los/las usuarios/as de la PrEP con infección aguda por el VIH pero resultado serológico negativo en el screening (es decir, con carga viral pero preseroconversión), el riesgo de adquirir dichas mutaciones y consecuentemente generar resistencias es significativamente mayor

comparando con placebo (RR=3,72, 95% IC: 1,23-11,23, p=0,02). La mayoría de las resistencias ocurrieron al FTC y no al TDF. Aun así, el riesgo de adquirir resistencias al VIH por el uso de la PrEP tiene que ser contrastado con los beneficios generales aportados por la PrEP. Si no se hubiera suministrado la PrEP se hubieran dado más infecciones por el VIH, cuyo tratamiento es de por vida con un riesgo anual de generación de resistencias entre el 5 y 20% (26).

Resumiendo, el uso adecuado de la PrEP no genera resistencias; el problema reside en el fallo en la detección del VIH en aquellos pacientes con una infección aguda en el screening previo al suministro de la PrEP. Se deberían dedicar más esfuerzos para mejorar el diagnóstico de infecciones agudas o establecidas del VIH en el screening antes de prescribir la PrEP, recogiendo la historia sexual de los individuos y poniendo especial atención en detectar los síntomas de la infección aguda por el VIH como fiebre, rash, faringoamigdalitis o adenopatías. En aquellos individuos con sospecha de primoinfección por el VIH basada en la historia sexual y/o síntomas compatibles, se recomienda el uso de técnicas más modernas como el enzimo inmunoanálisis de adsorción (ELISA) de cuarta generación sin un periodo de ventana tan largo como en las técnicas de tercera generación. Por otro lado, se debería fomentar la adherencia al tratamiento entre aquellos usuarios de la PrEP sin una infección aguda en el screening para no generar ninguna resistencia postaleatorización. Aún no se conoce la influencia de la implementación de la PrEP a gran escala en la generación resistencias, por lo que se recomienda una vigilancia activa.

5.3. EFECTO EN LAS PRÁCTICAS SEXUALES

La mayor preocupación entre los profesionales de la salud ha sido la mencionada teoría de la compensación de riesgo, donde los individuos, ante una medida preventiva que proporciona mayor seguridad, modifican sus acciones y aceptan un mayor nivel de riesgo debido al beneficio obtenido por dicha medida. En este caso, la teoría sugiere que la sensación de seguridad preventiva del VIH obtenida por la PrEP, se asociaría con unas prácticas sexuales de mayor riesgo de adquisición de otras ITS por el posible menor uso del preservativo. Así, el beneficio de la prevención del VIH obtenido por la PrEP podría ser contrarrestado por los

potenciales comportamientos de riesgo que los usuarios de la PrEP podrían desarrollar, a no ser que ese nivel de riesgo fuera minimizado por la educación o promoción de un comportamiento más prudente y seguro.

La asociación de la PrEP, ha sido y sigue siendo la mayor preocupación expresada por los/as profesionales sanitarios/as, pero han sido muy pocos los estudios que la han analizado. Debido a la falta de compatibilidad en los parámetros para medir la influencia de la PrEP en las prácticas sexuales en los diferentes estudios, no se ha podido realizar ningún metaanálisis hasta la fecha (18, 21). La CR fue expresada de diferentes maneras en los estudios incluidos en los metaanálisis mencionados, por lo que no fue posible unificar las medidas del uso del preservativo y el intervalo en el que fue medido.

Por otra parte, los datos de los ensayos clínicos no son muy fiables por el hecho de que los/las participantes desconocen si están tomando PrEP o no. Por el contrario, la información de los estudios observacionales provee mejor evidencia con respecto a la compensación de riesgo debido a que estos reflejan un escenario más similar a la vida real, donde los/las usuarios/as son conscientes de estar tomando el fármaco. Las conclusiones de los estudios observacionales, sin embargo, no son consistentes: el estudio Iprex-OLE (16) observó un descenso en la frecuencia de relaciones sexuales sin preservativo una vez comenzada la PrEP, pero el estudio Demonstration Project (17) observó un aumento significativo de la compensación de riesgo en la cohorte de San Francisco (al contrario que las otras cohortes) con el uso de la PrEP. Esta falta de congruencia deja en evidencia que hacen falta más estudios para valorar la influencia de la PrEP en las prácticas sexuales de los/las usuarios/as.

Aunque los cambios en los hábitos sexuales varían a lo largo de los estudios, la mayoría de los casos reflejan un aumento de parejas sexuales sin el uso del preservativo o un aumento del número total de relaciones sexuales sin preservativo, más que un cambio en el porcentaje de HSH participando en relaciones sexuales sin preservativo (21). Un ejemplo claro de ello es que hay evidencia de transición en el subgrupo de HSH que no usaba el preservativo regularmente a no usarlo nunca una vez comenzada la PrEP. Este hallazgo sugiere que la CR es más frecuente en aquellos HSH que antes de comenzar la PrEP ya tenían relaciones sexuales de riesgo

para la adquisición del VIH y les hacía susceptibles de beneficiarse del fármaco. En definitiva, la mayoría de los individuos siguen con los mismos patrones de comportamiento sexual una vez que han empezado a tomar la PrEP: aquellos individuos con una buena adherencia al preservativo antes de comenzar la PrEP continúan usando el preservativo consistentemente, mientras que la subpoblación con una baja adherencia al preservativo antes de comenzar a PrEP continúa sin usar el preservativo. Es esta última subpoblación la que más se beneficiaría de una herramienta como la PrEP para prevenir la adquisición del VIH ya que ha demostrado fallar al uso sistemático del preservativo.

Sin embargo, urge mantener cautela a la hora de analizar los datos. La llegada de la PrEP coincide con una era donde el uso del preservativo ya estaba disminuyendo, por lo que sería muy simplista atribuir las tendencias del uso del preservativo solamente a la PrEP (27). Muchos usuarios de la PrEP son candidatos a la profilaxis porque por una parte, antes de la PrEP no usaban el preservativo y no cambian el comportamiento una vez comenzada la profilaxis. Por otro lado, el hecho de que no se haya podido realizar un metaanálisis para valorar la asociación de la PrEP con la compensación de riesgo por las diferentes medidas del uso del preservativo, pone en evidencia que hace falta definir parámetros claros y significativos para investigar las prácticas sexuales en los usuarios de la PrEP. La compensación de riesgo se exhibe de distintas maneras entre los usuarios de la PrEP, y es por eso que los/las futuros investigadores/as deberían ampliar el espectro de comportamientos sexuales sobre los que recogen información: estudios descriptivos sobre otros comportamientos de riesgo, como la participación en sexo grupal o la carga viral de las parejas VIH positivas, podrían ayudar a entender la respuesta conductual a la PrEP y cómo se afectarían las tendencias de las ITS.

5.4. EFECTO EN OTRAS ITS

Una de las principales preocupaciones sobre la PrEP es su influencia en un posible cambio en las prácticas sexuales que lleve a la disminución del uso del preservativo y así a un aumento de otras infecciones de transmisión sexual, ya que la PrEP solo

protege ante la infección del VIH. Las tendencias de las ITS entre HSH llevan en aumento desde hace décadas (28), atribuible en gran parte a un descenso del uso del preservativo paralelo que se ha observado en diferentes estudios (28-30). La influencia de la introducción de la PrEP en estas tendencias, permanece sin embargo, incierta. En los ensayos clínicos de la PrEP entre HSH se han observado altas tasas de ITS, pero no se han observado diferencias significativas en las tasas entre los usuarios de la PrEP, no usuarios de la PrEP y placebo (12,13,18). Esto significa que los/las participantes de los ensayos clínicos presentaban alto riesgo para la adquisición del VIH y que la PrEP no produjo CR.

Los estudios observacionales, sin embargo, demostraron un escenario algo diferente, y son estos estudios los que más se asemejan a la implementación de la PrEP en el mundo real. Según este metaanálisis de 17 estudios observacionales (21), existe asociación, pero no significativa, entre el uso de la PrEP y el diagnóstico de una ITS en cualquier región anatómica. Aun así, leyendo más profundamente se observa que la PrEP se asocia significativamente al diagnóstico de cualquier ITS rectal, siendo especialmente fuerte la asociación con clamidia. La revisión interpreta este dato como un posible aumento de las relaciones sexuales anales receptivas sin preservativo una vez comenzada la PrEP, sobre todo entre aquellos HSH con un uso inconsistente del preservativo previo a la PrEP. Aun así, el estudio fue incapaz de medir la compensación de riesgo por la falta de estandarización de parámetros. Un dato importante es la fecha en la que se recogen los estudios, ya que se observa que la asociación es más fuerte en estudios más recientes. Los autores del estudio sugieren que esto se debe a un aumento en la confianza en la comunidad de que la PrEP es eficaz para no adquirir el VIH y a una consecuente normalización del uso de la PrEP como medida preventiva del VIH. Así, advierten de que los diferentes estadios de normalización de la PrEP pueden influenciar los resultados de las ITS o de la misma compensación de riesgo.

Estos hallazgos subrayan la importancia de controlar la transmisión de las ITS entre los usuarios de la PrEP y sus parejas sexuales a la vez que la promoción del uso del preservativo, sobre todo en las relaciones sexuales anales. Para ello, el programa de la PrEP abarca un screening de ITS trimestral para poder detectar aquellas

infecciones asintomáticas que de otra manera permanecerían desapercibidas y un tratamiento exhaustivo de las ITS de alta prevalencia en la población HSH como la sífilis, clamidia y gonorrea. Así, las consultas trimestrales del programa de la PrEP integran la monitorización de la función renal comentada previamente, el testaje de ITS y educación sobre la salud sexual y uso del preservativo.

Cómo promocionar el uso del preservativo entre los usuarios potenciales de la PrEP sigue siendo cuestión de debate (31). El objetivo es proveer asesoramiento basado en la evidencia, teniendo en cuenta las decisiones individuales sobre el uso del preservativo y las opciones acordes al contexto. Una manera de abordar el uso del preservativo y la PrEP sería la siguiente: (1) la PrEP no pretende sustituir el preservativo, pero tomándolo rigurosamente como está prescrita, la PrEP en solitario provee el mismo nivel de protección respecto a la adquisición del VIH que el preservativo; (2) la combinación de la PrEP y el preservativo provee la protección máxima respecto a la infección del VIH y otras ITS; (3) el uso consistente del preservativo provee un alto nivel de protección frente al VIH y otras ITS y la PrEP puede no ser necesaria en este caso. Es importante mantener el papel fundamental del preservativo a la hora de realizar un programa de prevención del VIH y otras ITS, sobre todo con la introducción de nuevas herramientas eficaces como la PrEP. El uso consistente del preservativo ha prevenido millones de infecciones en todo el mundo a lo largo de todas las poblaciones, incluyendo la población HSH. A pesar de que la adherencia al preservativo ha disminuido en los últimos años, la promoción del uso del preservativo debería continuar en combinación a la implementación de la PrEP, obteniendo la mayor protección posible frente al VIH y las ITS. Se recomienda a su vez más investigación para evaluar nuevas estrategias biomédicas para prevenir las ITS como la PrEP con antibióticos (32) y el uso de antisépticos (33,34).

Se puede afirmar que existe evidencia científica que asocia la PrEP con las ITS, pero como se ha comentado previamente, aún hacen falta más estudios para definir dicha relación ya que no se ha podido demostrar que la PrEP produzca una compensación de riesgo directamente. Se han publicado artículos con sendos sesgos de diseño de estudio disuadiendo la consideración del uso de la PrEP como estrategia de prevención del VIH basándose en una potencial relación causal de las ITS (27). Un ejemplo claro de ello es el metaanálisis llevado a cabo por *Kijama et al.* (35), que fue

mencionado por el metaanálisis resumido previamente (21) para informar de que los HSH en programas de PrEP tenían entre 11,2-44,6 veces más riesgo de diagnosticarse de cualquier ITS que otra cohorte de HSH no-PrEP. En el estudio, se han encontrado al menos 3 explicaciones diferentes a la compensación de riesgo para justificar las altas tasas de ITS en usuarios de la PrEP, que pueden reproducirse en otros estudios (36). Primero, las diferentes frecuencias de realización de revisiones de ITS en los estudios. La frecuencia de screening de ITS fue mayor en las cohortes de usuarios de la PrEP de los estudios incluidos, por lo que es de esperar que la incidencia de ITS sea mayor. Sin embargo, en el metaanálisis no ajustaron las diferencias de la monitorización de las ITS de las dos cohortes y obviaron su influencia a la hora de presentar las cifras de las ITS. Segundo, hubo sesgo de selección: las cohortes PrEP de los estudios incluidos requerían de recientes comportamientos sexuales de alto riesgo de adquisición de ITS para su selección en el estudio, mientras que las cohortes no usuarias de la PrEP consistían principalmente de participantes con criterios de inclusión de menor riesgo de adquisición de ITS . Como se ha comentado previamente, muchos de los/las participantes en los programas de PrEP son candidatos/as a la profilaxis justamente porque su uso del preservativo es inconsistente de entrada, y esta diferencia debería ser ajustada al analizar los datos. Por último, cabe destacar que las tasas de ITS llevan en aumento desde hace varios años, con un patrón de aceleramiento en el año 2008 (27). Las cohortes de PrEP incluidas en el metaanálisis provenían de estudios más recientes, por lo que es más probable que las cifras de ITS fueran más altas a su vez. En este sentido, en otro estudio (10) los autores concluyeron que “la salud pública puede ponerse en peligro” al considerar la PrEP como una alternativa para tener prácticas sexuales seguras justificando las cifras ascendentes de ITS en HSH desde la aprobación de la PrEP en los EEUU (2013-2016), sin matizar que la tendencia de las ITS ya estaba al alza desde 1997. Urge que los informes con resultados sobre la relación PrEP-ITS sean científicamente correctos y debidamente contextualizados.

Por último, el suministro de la PrEP puede tener beneficios secundarios a largo plazo sobre la salud sexual, ya que el acceso al medicamento requiere asesoramiento sobre ello y controles regulares de ITS que, de otra manera, quizás no se realizarían. Estos controles periódicos pueden facilitar diagnósticos precoces de ITS, lo que supondría

un tratamiento más rápido y la limitación de la transmisión de la infección. De hecho, un estudio calculó que la implementación de la PrEP según las guías del CDC (con screening de ITS bianual) reduciría significativamente un 42% las infecciones por *N. gonorrhoeae* y un 40% las infecciones por *C. trachomatis* en una década solamente por cumplir con los controles regulares de ITS y su tratamiento (37). Esto se debe a la capacidad de dicho programa de detectar las infecciones precozmente e incluso en fase asintomática. El estudio añade que incluso al duplicar la CR la implementación de la PrEP resultaría en una prevención de ITS neta comparando con no-PrEP. Se calculó que el screening bianual (recomendado en las guías de la CDC) de la PrEP produciría un aumento absoluto del 16% en el tratamiento de infecciones rectales asintomáticas. A su vez, calcula que un screening trimestral (modelo de los países europeos) reduciría un 50% más la incidencia de ITS. Además, la atención sanitaria en relación a la PrEP proporciona una oportunidad inmejorable para la educación sexual y la promoción del preservativo que se ha comentado previamente. Así, contempla el programa PrEP no solamente como medicación antirretroviral, sino como una herramienta de prevención combinada ante infecciones por el VIH y otras ITS.

La PrEP está siendo posicionada en las estrategias preventivas comunitarias como una herramienta integral para reducir la transmisión del VIH, y el posible aumento a corto plazo de las ITS a causa de una potencial CR aún no demostrada, tiene que ser contrastada con el considerable número de infecciones por el VIH evitadas y el impacto preventivo de ITS a largo plazo por el screening periódico.

5.5. VALORACIÓN GLOBAL

Las tasas de incidencia de infección de VIH siguen siendo inaceptablemente altas, sobre todo entre HSH, y los programas de prevención actual no parecen ser suficientes para controlar la epidemia. La PrEP puede tener el potencial de cambiar el escenario debido a su alta eficacia en la prevención de la adquisición del VIH observada en un número muy alto de ensayos clínicos y estudios observacionales. La eficacia está estrechamente relacionada con la adherencia, considerando adherencia mínima la toma de 4 comprimidos semanales para que la PrEP sea eficaz. La eficacia en los estudios con mujeres heterosexuales no es tan buena, debido a la baja

adherencia observada. La promoción de la adherencia es uno de los mayores retos en la PrEP, y se recomienda más investigación en intervenciones que la mejoren de manera significativa.

La tolerancia y la seguridad son una de las principales preocupaciones actuales en relación a la PrEP. Generalmente, la tolerancia al TDF/FTC es buena, aunque se han documentado disminuciones puntuales significativas de la función renal que exigen monitorización rutinaria e individualizar la recomendación de la PrEP a aquellos individuos con una buena función renal. De todas maneras, hacen falta estudios longitudinales a largo plazo para confirmar que el beneficio de prevención supera los riesgos de los efectos de la PrEP en la toxicidad renal y ósea.

Respecto a la generación de resistencias a los antirretrovirales (ART), la evidencia científica concluye que no hay motivos de preocupación especial en los individuos infectados por el VIH durante el seguimiento, en los que la infección ocurre por una baja adherencia a la PrEP. Sin embargo, es de suma importancia descartar una primoinfección por el VIH a la hora de comenzar la PrEP, ya que existe alto riesgo de generación de resistencias si los individuos que comienzan la PrEP están infectados por el VIH. Se recomienda poner especial atención en aquellos individuos que presentan una clínica compatible con la infección primaria del VIH en el screening previo al comienzo de la toma del medicamento a su vez que a aquellos asintomáticos pero con una historia clínica compatible.

Sin ninguna duda, la posibilidad de abstinencia del uso del preservativo por la sensación de seguridad proporcionada por la profilaxis ha sido uno de los argumentos en contra de la implementación de la PrEP. Sin embargo, este incremento de riesgo de exposición no ha sido observado ni en los ensayos clínicos ni en los estudios observacionales hasta la fecha, por lo que el uso de la PrEP no debería estar limitado por este factor. Por otro lado, sí se ha asociado la PrEP con una alta tasa de ITS, pero la asociación entre dos variables no implica ni es sinónimo de una relación causa-efecto, sobre todo cuando la compensación de riesgo no ha sido demostrada. La población HSH ya presentaba alta prevalencia de ITS antes de la implementación de la PrEP debido a una falta de programas adecuados de prevención, cribado y tratamiento de las mismas. La introducción de la PrEP podría

suponer una oportunidad para abordar conjuntamente la prevención de la infección del VIH y el diagnóstico y tratamiento precoz de las ITS por el screening periódico.

La evidencia acumulada sobre la eficacia de la PrEP y la ausencia de un daño neto real en la salud pública hacen que el balance riesgo-beneficio salga a favor de la implementación de la PrEP, pudiendo ser clave para alcanzar los objetivos de prevención establecidos por ONUSIDA. Este trabajo propone alejarse de la teoría de la compensación de riesgo y poner el foco en los retos para optimizar esta novedosa herramienta: urge la investigación de técnicas que mejoren la adherencia y facilitar la accesibilidad a aquella población más susceptible de adquisición del VIH. Hacen falta más estudios observacionales que valoren la seguridad a largo plazo y estrategias para minimizar el riesgo de adquisición de otras infecciones de transmisión sexual.

6. CONCLUSIONES

- Hacen falta nuevas estrategias como la PrEP para prevenir la infección por el VIH para poder aproximarse a los objetivos preventivos establecidos por ONUSIDA.
- La PrEP proporciona una eficacia muy alta si la adherencia es buena, siendo el factor más asociado y donde se deben enfocar los esfuerzos.
- El beneficio preventivo de las infecciones por el VIH de la PrEP supera los riesgos potenciales que la profilaxis pudiera producir.
- La PrEP es segura con una monitorización periódica de la función renal y un buen despistaje de primoinfección por el VIH previo al comienzo del programa para evitar la generación de resistencias.
- No hay suficiente evidencia científica que asocie la PrEP con la compensación de riesgo. Sí hay evidencia científica que asocia la PrEP con las ITS, pero hace falta más investigación para establecer causalidad.
- El screening de ITS de la PrEP podría ser clave para diagnosticar y tratar las ITS precozmente, incluso pudiendo suponer una herramienta preventiva de ITS a largo plazo.

- La PrEP no exime del uso del preservativo. Es necesaria la promoción de la combinación del preservativo y la PrEP, que presenta un beneficio doble: proporciona una eficacia óptima y previene de las otras ITS.
- Hace falta más investigación sobre la influencia de la PrEP a largo plazo tanto en los efectos secundarios como en los comportamientos sexuales.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. ONUSIDA: 90-90-90 an ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic [online]; 2014. [Consultado el 17 de diciembre de 2019]. Disponible en:
https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en.pdf
2. ISCIII. CNdE. Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2017: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Madrid: Plan Nacional sobre el Sida, D.G. de Salud Pública, Calidad e Innovación; 2019.
3. ISCIII CNdE. Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2017: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Madrid: Plan Nacional sobre el Sida, D.G. de Salud Pública, Calidad e Innovación; 2018.
4. Levi J, Raymond A, Pozniak A, Vernazza P, Kohler K, Hill A. Can the UNAIDS 90-90-90 target be achieved? A systematic analysis of national HIV treatment cascades. *BMJ Global Health* 2016;1:e000010

5. U.S. Department of Health & Human Services/U.S. Food & Drug Administration. Truvada for PrEP Fact Sheet: Ensuring Safe and Proper Use. Julio 2012.
6. First medicine for HIV pre-exposure prophylaxis recommended for approval in the EU. Truvada to enhance existing HIV prevention strategies. EMA.;1; 2016.
7. Garcia LM, Iniesta C, Garrido J, Fuster MJ, Pujol F, Meulbroek M, et al. Profilaxis preexposición al VIH en España: situación política y administrativa. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2019;37(10):656-660.
8. Grupo de Estudio de Sida de la SEIMC (GeSIDA). Recomendaciones sobre profilaxis pre-exposición en adultos para la prevención de la infección por VIH en España. Guías clínicas 2016
9. Ayerdi Aguirrebengoa O, Vera Garcia M, Portocarrero Nunez JA, Puerta Lopez T, Garcia Lotero M, Escalante Garcia C, et al. Implementing pre-exposure prophylaxis could prevent most new HIV infections in transsexual women and men who have sex with men. *Rev Clin Esp.* 2019;219(7):360-366.
10. Alaei K, Paynter CA, Juan SC, Alaei A. Using preexposure prophylaxis, losing condoms? Preexposure prophylaxis promotion may undermine safe sex. *AIDS.* 2016;30(18):2753-2756
11. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med.* 2010;363(27):2587-2599.
12. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection

- (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet*. 2016;387(10013):53-60.
13. Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-demand preexposure prophylaxis in men at high Risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2237-2246.
 14. Grant RM, Mannheimer S, Hughes JP, Hirsch-Moverman Y, Loquere A, Chitwarakorn A, et al. Daily and nondaily oral preexposure prophylaxis in men and transgender women who have sex with men: the human immunodeficiency virus prevention trials network 067/ADAPT study. *Clin Infect Dis*. 2018;66(11):1712-1721.
 15. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, Grobler AC, Baxter C, Mansoor LE, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science*. 2010;329:1168-74.
 16. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, Liu A, Amico KR, Mehrotra M, et al. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014 Sep;14(9):820-829.
 17. Liu AY, Cohen SE, Vittinghoff E, Anderson PL, Doblecki-Lewis S, Bacon O, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection integrated with municipal- and community-based Sexual health services. *JAMA Intern Med*. 2016;176(1):75-84.
 18. Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, Baggaley R, O'Reilly KR, Koechlin FM, et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *AIDS*. 2016;30(12):1973-1983.

19. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med*. 2012;367:411-22.
20. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodhi N, Nair G, et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med*. 2015;372(6):509-518.
21. Traeger MW, Schroeder SE, Wright EJ, Hellard ME, Cornelisse VJ, Doyle JS, et al. Effects of pre-exposure prophylaxis for the prevention of human immunodeficiency virus infection on sexual risk behavior in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2018;67(5):676-686.
22. Medland NA, Chow EP, Walker RG, Chen M, Read TR, Fairley CK. Incidence of renal Fanconi syndrome in patients taking antiretroviral therapy including tenofovir disoproxil fumarate. *Int J STD AIDS*. 2018(3):227-236.
23. Grigsby IF, Pham L, Mansky LM, Gopalakrishnan R, Carlson AE, Mansky KC. Tenofovir treatment of primary osteoblasts alters gene expression profiles: implications for bone mineral density loss. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;394(1):48-53.
24. Mulligan K, Glidden DV, Anderson PL, Liu A, McMahan V, Gonzales P, et al. Effects of Emtricitabine/Tenofovir on bone mineral density in HIV-negative persons in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2015;61(4):572-580.
25. Glesby MJ. Bone disorders in human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2003;37 Suppl 2:S91-5.

26. Supervie V, Garcia-Lerma JG, Heneine W, Blower S. HIV, transmitted drug resistance, and the paradox of preexposure prophylaxis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(27):12381-12386.
27. Calabrese SK, Underhill K, Mayer KH. HIV Preexposure prophylaxis and condomless sex: disentangling personal values from public health priorities. *Am J Public Health*. 2017;107(10):1572-1576.
28. European Centre for Disease Prevention and Control. STI and HIV prevention in men who have sex with men in Europe. Stockholm: ECDC; 2013.
29. Jansen IA, Geskus RB, Davidovich U, Jurriaans S, Coutinho RA, Prins M, et al. Ongoing HIV-1 transmission among men who have sex with men in Amsterdam: a 25-year prospective cohort study. *AIDS*. 2011;25(4):493-501.
30. Paz-Bailey G, Mendoza MC, Finlayson T, Wejnert C, Le B, Rose C, et al. Trends in condom use among MSM in the United States: the role of antiretroviral therapy and seroadaptive strategies. *AIDS*. 2016;30(12):1985-1990.
31. Reyniers T, Hoornenborg E, Vuylsteke B, Wouters K, Laga M. Pre-exposure prophylaxis (PrEP) for men who have sex with men in Europe: review of evidence for a much needed prevention tool. *Sex Transm Infect*. 2017;93(5):363-367.
32. Molina JM, Charreau I, Chidiac C, Pialoux G, Cua E, Delaugerre C, et al. Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the ANRS IPERGAY trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):308-317.

33. Fairley CK, Hocking JS, Zhang L, Chow EP. Frequent transmission of gonorrhoea in men who have sex with men. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(1):102-104.
34. Chow EPF, Walker S, Hocking JS, Bradshaw CS, Chen MY, Tabrizi SN, et al. A multicentre double-blind randomised controlled trial evaluating the efficacy of daily use of antibacterial mouthwash against oropharyngeal gonorrhoea among men who have sex with men: the OMEGA (Oral Mouthwash use to Eradicate GonorrhoeA) study protocol. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):456-017-2541-3
35. Kojima N, Davey DJ, Klausner JD. Pre-exposure prophylaxis for HIV infection and new sexually transmitted infections among men who have sex with men. *AIDS.* 2016;30(14):2251-2252.
36. Harawa NT, Holloway IW, Leibowitz A, Weiss R, Gildner J, Landovitz RJ, et al. Serious concerns regarding a meta-analysis of preexposure prophylaxis use and STI acquisition. *AIDS.* 2017;31(5):739-740.
37. Jenness SM, Weiss KM, Goodreau SM, Gift T, Chesson H, Hoover KW, et al. Incidence of Gonorrhoea and Chlamydia Following Human Immunodeficiency Virus Preexposure Prophylaxis Among Men Who Have Sex With Men: A Modeling Study. *Clin Infect Dis.* 2017;65(5):712-718

