

Recomendaciones sobre Profilaxis Pre-Exposición en adultos para la Prevención de la Infección por VIH en España

Grupo de Estudio de Sida de la SEIMC (GeSIDA)

Comité de Redacción

Coordinadores:

Antonio Antela

Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela

Felipe García

Hospital Clínic. Barcelona.

Santiago Moreno

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Redactores:

Julia del Amo

Instituto de Salud Carlos III. Madrid

Vicente Boix

Hospital General Universitario. Alicante

Pep Coll

IrsiCaixa. Hospital Germans Trias i

Pujol. Barcelona

Claudia Fortuny

Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Juan L. Gómez Sirvent

Hospital Universitario. Tenerife

Félix Gutiérrez

Hospital General Universitario de Elche. Alicante

José A. Iribarren

Hospital Universitario Donostia. San Sebastián

Josep M. Llibre

Hospital Germans Trias i Pujol. Barcelona

Juan C. López Bernaldo de Quirós

Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Juan Emilio Losa

Hospital Universitario Fundación de Alcorcón.

Madrid

Ana Lozano

Hospital de Poniente. El Ejido. Almería

Michael Meulbroek

BCN Checkpoint. Barcelona

Julián Olalla

Hospital Costa del Sol. Marbella

Ferran Pujol

BCN Checkpoint. Barcelona

Federico Pulido

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Revisores:

Manuel Crespo Casal

Complejo hospitalario universitario de Vigo (CHUVI)

Juan González García

Hospital Universitario La Paz. Madrid

José López Aldeguer

Hospital Universitario La Fe. Valencia

Jose Pérez Molina

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Daniel Podzamczar Parler

Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona

Antonio Rivero Román

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Índice

Resumen	7
Introducción	9
Estado actual epidemia infección por VIH en España	11
Beneficios y riesgos de la Profilaxis preexposición	15
Desarrollo de un programa de PrEP	39
Adherencia a la PrEP	55
Visión comunitaria de la PrEP	60
Áreas de investigación futuras	65
Anexos	70

RESUMEN

Justificación. La epidemia de infección por el VIH sigue sin estar controlada en España. Este hecho se refleja en la elevada incidencia, tasa de infección oculta y proporción de diagnósticos tardíos; todo ello a pesar de las medidas preventivas puestas en marcha durante años. Son necesarias nuevas estrategias de prevención, especialmente en los colectivos de mayor incidencia. La profilaxis pre-exposición (PrEP), basada en el uso de fármacos antirretrovirales para prevenir la infección por VIH, ha mostrado su eficacia, seguridad y coste-eficacia en distintos grupos de población de riesgo. En el presente documento se presenta la evidencia que respalda el uso de la PrEP y se hace una propuesta para el desarrollo de un programa factible en España.

Evidencia de la eficacia y seguridad de la PrEP. La eficacia y seguridad de la PrEP se han demostrado en ensayos clínicos y se han confirmado en estudios observacionales tras la puesta en marcha de programas específicos en diferentes países. Los datos provienen de estudios llevados a cabo en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH), en parejas heterosexuales serodiscordantes, independientemente del miembro infectado, y en usuarios de drogas parenterales (UDP). Los estudios se han realizado casi exclusivamente con la combinación de emtricitabina (FTC) y tenofovir disoproxil fumarato (TDF), administrados de forma continua o en pautas intermitentes relacionadas con el contacto de riesgo. Los ensayos clínicos y los estudios observacionales han mostrado que la PrEP con FTC/TDF presenta grandes beneficios en cuanto a la prevención de la transmisión del VIH, con reducciones superiores al 85% en algunos estudios. La eficacia es muy dependiente de la adherencia a la pauta prescrita. Todos los estudios han analizado también los potenciales inconvenientes de la estrategia: 1) Toxicidad, con más intolerancia digestiva que el placebo, con pérdida significativa de la densidad mineral ósea y disminución del aclaramiento de creatinina, aunque estos efectos carecen de relevancia clínica durante el periodo observado y son reversibles tras la suspensión de los fármacos; 2) Desarrollo de resistencias, que ha sido excepcional entre los receptores de profilaxis que posteriormente adquieren la infección por VIH; 3) Incremento del desarrollo de infecciones de transmisión sexual (ITS), cuyo número y tipo no son mayores ni distintos de las que presentaban antes de la PrEP. Por tanto, los beneficios y riesgos evidenciados en los estudios de PrEP apoyan su administración a personas con elevado riesgo de adquisición del VIH.

Desarrollo de un programa de PrEP. La PrEP debe prescribirse dentro de un plan de prevención global que incluya consejo asistido y formación. Teniendo en cuenta el coste-eficacia de la estrategia, son candidatos a recibir PrEP las personas pertenecientes a colectivos cuya incidencia de infección por el VIH sea mayor a 2 casos por 100 personas-año. El inicio de la PrEP debe conllevar una evaluación individual del riesgo de infección por el VIH. Debe ser prescrita y supervisada por un facultativo con experiencia en la infección por el VIH, en el uso de antirretrovirales y en el manejo de las ITS. El lugar de prescripción y administración de la PrEP debe adaptarse a los recursos disponibles en cada comunidad y puede incluir las consultas hospitalarias de atención a pacientes con infección por el VIH, clínicas de ITS o centros comunitarios, siempre que cumplan los requisitos exigibles para el desarrollo adecuado del programa. En tanto que en España la medicación es de dispensación hospitalaria, deberían arbitrarse sistemas que permitan el acceso a los fármacos independientemente del lugar de prescripción. La PrEP se lleva a cabo con la combinación de FTC (200 mg) y TDF (300 mg) en un único comprimido administrado de forma continua, aunque en HSH se puede administrar de modo intermitente (2 comprimidos entre 2 y 24 horas previas a la exposición, 1 comprimido a las 24 horas de la primera toma y otro, 24 horas después). Antes de iniciar la PrEP se debe realizar una evaluación médica completa y analítica general, descartar que el candidato a profilaxis esté infectado por el VIH y proporcionar información orientada a disminuir el riesgo de infección (consejo asistido). Se debe realizar un seguimiento estrecho de la PrEP (cada 3 meses) que incluya la evaluación y refuerzo de la adherencia, la exclusión de infección por VIH y otras ITS y la detección de potenciales toxicidades asociadas a la medicación.

Otros aspectos a considerar. La PrEP ha demostrado ser coste-eficaz en diversos contextos que incluyen los grupos de población considerados candidatos en estas recomendaciones, con la pauta recomendada y al precio actual de los fármacos. Es preciso insistir que la adherencia es un factor clave en la efectividad de la PrEP y que cualquier programa de PrEP debe incluir medidas específicas destinadas a reforzar la adherencia a la medicación. En este aspecto la participación de centros comunitarios y el asesoramiento por pares juega un papel importante en el éxito de cualquier estrategia de PrEP.

Conclusión. La PrEP ha demostrado que disminuye la transmisión del VIH en grupos de riesgo elevado. El grupo de expertos de GeSida recomienda implantar esta estrategia preventiva en España y propone un modelo basado en los dispositivos asistenciales disponibles que garantice el beneficio y minimice los riesgos en la población en la que la PrEP está indicada.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los enormes avances en el control de la infección por el VIH, el número de personas que se infectan no ha dejado de crecer. Cada año siguen ocurriendo y diagnosticándose nuevas infecciones en todos los países del mundo, incluidos los industrializados donde se tiene acceso a medidas preventivas. Es evidente que el preservativo masculino y otros métodos de barrera, a pesar de su eficacia demostrada, no han tenido el efecto que se precisa para el control de la epidemia por lo que se requieren alternativas para prevenir la transmisión del VIH.

El tratamiento de la infección por el VIH no solo proporciona beneficio en la salud individual de la persona que lo recibe, sino que beneficia a la comunidad al haberse revelado como la manera más eficaz de evitar la transmisión del VIH. Sin duda, el diagnóstico de las personas infectadas y su tratamiento lo más precoz posible es la estrategia en la que más merece la pena invertir esfuerzos y recursos si se pretende controlar realmente la epidemia. Pero se ha demostrado que como única estrategia resulta insuficiente en este momento. Existe una elevada proporción de personas infectadas y no diagnosticadas (en España, más de la cuarta parte) que pueden transmitir el virus del VIH modo inadvertido y esta es la razón por la que la epidemia se mantiene a pesar de que la mayoría de las personas diagnosticadas están adecuadamente tratadas. Es preciso adoptar nuevas medidas para evitar la transmisión en caso de que una persona mantenga prácticas de riesgo que la expongan a la infección.

En este contexto de necesidad se ha investigado la profilaxis pre-exposición (PrEP) como una estrategia más de prevención. Se ha demostrado ampliamente que la administración de fármacos antirretrovirales a personas expuestas y no infectadas por el VIH puede reducir el riesgo de transmisión sin asociar inconvenientes significativos. Esta evidencia obliga a considerar su inclusión en un programa de prevención de la transmisión del VIH. Los que la defienden no la proponen como la única, ni siquiera la mejor, medida preventiva, sino como una herramienta adicional a las medidas en uso. El uso del preservativo, la formación y el consejo asistido y el tratamiento adecuado de las personas infectadas siguen siendo piezas clave en la lucha contra el VIH.

Organismos internacionales y locales en diversas partes del mundo, incluidas la Organización Mundial de la Salud y sociedades científicas, han evaluado la PrEP y la han propuesto como una estrategia de prevención válida en contextos variados. El Grupo de Estudio de SIDA

(GeSIDA) de la SEIMC se siente en la obligación de discutir y aportar su visión sobre este importante tema. El propósito de este documento es presentar la evidencia disponible acerca de la utilidad de la PrEP en la prevención de la transmisión del VIH. A la luz de los datos que avalan esta estrategia se enumeran los elementos que deberían integrar un programa de PrEP, cuyo desarrollo y puesta en marcha sea factible y viable en nuestro medio. Esperemos que, con el conjunto de medidas accesibles, la prevención de la transmisión sea una realidad y consigamos el control efectivo de la epidemia de VIH.

ESTADO ACTUAL DE LA EPIDEMIA DE INFECCIÓN POR EL VIH EN ESPAÑA

La aplicación de cualquier medida preventiva debe identificar la población de mayor riesgo a la que puede beneficiar. En España la caracterización de la epidemia de infección por el VIH se realiza a través de diferentes fuentes de información en el marco de la vigilancia epidemiológica realizada por las comunidades autónomas en colaboración con el Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III. La información de referencia proviene del Sistema de Información sobre nuevos diagnósticos de VIH (SINIVIH) y del Registro de casos de SIDA, ambos con implantación estatal¹. Además de las fuentes directas, desde el Área de Vigilancia Epidemiológica de VIH/SIDA y comportamientos de riesgo se realizan modelizaciones utilizando diferentes paquetes de simulación en colaboración con el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), EuroCoord (Red de Excelencia de VIH europea) y ONUSIDA que permiten obtener estimaciones del número de personas infectadas, así como de la prevalencia de infección oculta. Utilizamos todas estas fuentes para definir la población que puede beneficiarse en mayor medida de la PrEP.

Nuevos diagnósticos (incidencia) de infección por VIH (2009-2014)

En el año 2014 se notificaron al SINIVIH 3.366 nuevos diagnósticos de infección por VIH en España de los que el 85% eran hombres con una mediana de edad de 35 años. El 54% de los nuevos diagnósticos se produjo en HSH, el 26% en hombres y mujeres heterosexuales y el 3,4% en UDP¹.

La tasa estimada de nuevos diagnósticos de VIH en 2014, corregida por el retraso en la notificación, fue de 9,34 por 100.000 habitantes. La tendencia global de los nuevos diagnósticos de VIH para el periodo 2009-2014 es estable, si bien existen unas marcadas diferencias en función de categoría de transmisión y sexo¹. La tendencia es descendente en UDP y en mujeres heterosexuales, mientras que en HSH y en varones heterosexuales es estable. Sin embargo, cuando estratificamos la tendencia en HSH en función de la región de origen observamos diferencias: en HSH de origen español la tasa aumenta, mientras que se mantiene estable en HSH de origen extranjero. En los varones heterosexuales la tendencia es la contraria: estabilización entre los españoles y descenso en los extranjeros¹.

Existen pocos estudios que midan la incidencia de infección por el VIH. El estudio EPIVIH proporciona las mejores estimaciones a nivel estatal. El estudio estima una incidencia de 1 por 100 personas-año (IC95%, 0,9 a 1,1) entre las 30.679 personas que tuvieron una primera prueba negativa y al menos otra de seguimiento entre 2000 y 2009². El mayor riesgo de adquirir la infección se observó en los trabajadores sexuales masculinos, 3,0% (IC95%, 2,2 a 4,1), en los HSH, 2,5% (IC95%, 2,3 a 2,7) y en UDP, 1,6% (IC95%, 1,1 a 2,2) por 100 personas-año. En hombres y mujeres heterosexuales y en trabajadoras sexuales femeninas, la incidencia fue de 0,1 por 100 personas-año. La incidencia fue mayor en las personas más jóvenes, decrecía con la edad, aumentó desde 0,9 por 100 personas-año en 2000 hasta 1,7 por 100 personas-año en 2009 y fue mayor en las grandes ciudades (Madrid, Barcelona, Sevilla y Valencia)².

BCN Checkpoint es un centro comunitario de Barcelona de detección del VIH y otras ITS dirigido a HSH situado en el barrio gay. Desde el año 2009 al 2014, se diagnosticaron 306 seroconversiones en 5.488 HSH con al menos dos pruebas de VIH (la primera de las cuales debía ser negativa), estimando una incidencia de 2,5 por 100 personas-año, similar a la observada en el estudio EPIVIH. También se muestra la variabilidad de la incidencia para los distintos grupos de HSH y se definen las características que permiten identificar a los grupos de mayor riesgo: la mayor frecuencia de prácticas de riesgo medida por el número de parejas (>20 frente a >10), el tipo de práctica sexual (relaciones sexuales receptivas frente a insertivas), la frecuencia del uso del preservativo (ocasionalmente frente a habitualmente) y la presencia de ITS se asocian con una incidencia de infección claramente superior a 5 por 100 personas-año³.

Diferentes estudios nacionales e internacionales han documentado una mayor prevalencia de conductas de riesgo en los HSH. EMIS (*European MSM Internet Survey*) ha sido el mayor estudio de ámbito estatal enmarcado en un proyecto multicéntrico europeo que recogía información en 13.111 HSH a través de una encuesta online realizada en 2010^{4,5}. En la sección española de la encuesta se describe una elevada prevalencia de conductas sexuales de alto riesgo asociada al consumo de drogas de ocio y/o drogas para estimular las relaciones sexuales. El estudio EMIS identificó también una mayor frecuencia de prácticas de riesgo en los HSH que residen en municipios de menos de 500.000 habitantes y en aquellos cuyo entorno desconoce su identidad sexual⁵.

- A lo largo de 2014 se han notificado al SINIVIH un total de 3.366 nuevos diagnósticos de infección por VIH
- El 54% de los nuevos diagnósticos se produjo en HSH
- Entre los HSH españoles la tasa de incidencia ha aumentado en el período 2009-2014
- La tasa estimada de nuevos diagnósticos de VIH en 2014 fue de 9,34 por 100.000 habitantes
- La mayor incidencia de infección por el VIH se observa en los trabajadores sexuales masculinos, 3,0 por 100 personas-año. En los HSH se estima en 2,5 por 100 personas-año y en UDP, 1,6 por 100 personas-año. En hombres y mujeres heterosexuales y en trabajadoras sexuales femeninas la incidencia es de 0,1 por 100 personas-año
- El número de parejas sexuales, el tipo de práctica sexual y el diagnóstico de otras ITS permiten identificar a los HSH con mayor riesgo de infectarse por el VIH
- Entre los HSH se ha registrado una elevada prevalencia de conductas sexuales de alto riesgo asociadas al consumo de drogas de ocio y/o drogas para estimular las relaciones sexuales. También se observan más prácticas de riesgo en los HSH que residen en municipios de menos de 500.000 habitantes y en aquellos cuyo entorno desconoce su identidad sexual

Prevalencia de infección por VIH

Se estima que en 2014 en España había aproximadamente 150.000 personas infectadas por el VIH, lo que arrojaba una prevalencia en la población general del 0,4% (IC95%, 0,4% a 0,5%). Por otro lado se estima que la prevalencia de infección por VIH oculta era del 0,1%¹. La prevalencia de infección varía de forma muy marcada en los diferentes colectivos con prácticas de riesgo. En el estudio EPIVIH se muestra una prevalencia de VIH de 2,5% (IC95%, 2,4 a 2,6) en 145.337 personas que se realizan la prueba por primera vez durante el periodo 2000-2009². Esta prevalencia es claramente más elevada que el 0,4% estimado para el conjunto de España dado que la población que acude a los centros participantes en el estudio es la que se auto-identifica como a riesgo de infección. Por categorías de transmisión y situaciones de riesgo, la prevalencia más elevada se observa en las mujeres transexuales, 24,5% (IC95%, 20,4 a 29,0), trabajadores sexuales masculinos, 19% (IC95%, 10,5 a 24,5) y UDP 17% (IC95%, 13,3 a 21,2). En HSH la prevalencia fue del 7,6% (IC95%, 7,2 a 7,9), en hombres y mujeres heterosexuales del 0,9% y en trabajadoras sexuales femeninas del 0,8% (IC95%, 0,5 a 1,2)².

- La prevalencia de la infección por VIH entre la población general en España es del 0,4% y la de la infección oculta del 0,1%
- En el estudio EPIVIH, la prevalencia en mujeres transexuales es del 24,5%, en trabajadores sexuales masculinos del 19%, en UDP del 17%, en HSH del 7,6%, en hombres y mujeres heterosexuales del 0,9% y en trabajadoras sexuales femeninas del 0,8%

Referencias bibliográficas

1. 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. Plan Nacional sobre el Sida - S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología- Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII, Junio, 2015. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH_SIDA_2015.pdf (acceso 28.05.2016).
2. Diez M, Bleda MJ, Varela JR, Ordonana J, Azpiri MA, Vall M, et al. Trends in HIV testing, prevalence among first-time testers, and incidence in most-at-risk populations in Spain: the EPI-VIH Study, 2000 to 2009. *Euro Surveill* 2014;19:20971.
3. Meulbroek M, Dalmau-Bueno A, Pujol F, Pérez F, Taboada H, Carrillo A, et al. Cohort for MSM as a Useful Tool to Assure Cost Effectiveness during the Implementation of PrEP. 15th European AIDS Conference, Barcelona 21-24 Octubre 2015. 2015.
4. Folch C, Fernandez-Davila P, Ferrer L, Soriano R, Diez M, Casabona J. Alto consumo de drogas recreativas y conductas sexuales de riesgo en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres. *Med Clin (Barc)* 2015;145:102-7.
5. Folch C, Fernandez-Davila P, Ferrer L, Soriano R, Diez M, Casabona J. Conductas sexuales de alto riesgo en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres según tipo de pareja sexual. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32:341-9.

BENEFICIOS Y RIESGOS DE LA PROFILAXIS PRE-EXPOSICION

La utilización de fármacos antirretrovirales para prevenir la infección por el VIH en personas no infectadas con exposición de riesgo (profilaxis pre-exposición [PrEP]) se basó inicialmente en la eficacia demostrada en modelos animales ^{1,2}. En estos estudios el uso del nucleótido TDF y sobre todo su combinación con emtricitabina (TDF/FTC) conseguía evitar la infección de macacos expuestos al SIV por vía rectal.

La implementación de esta estrategia debe sustentarse en la evidencia científica aportada por los ensayos clínicos controlados. En este escenario es fundamental prestar atención tanto a la eficacia como a la seguridad de una intervención preventiva dirigida a población sana³.

La eficacia tiene que ser confirmada en poblaciones con distintas vías de transmisión, ya que la exposición a secreciones sexuales a través de mucosas, como la rectal o la vaginal, y el contacto directo con la sangre vía parenteral tienen grados de infectividad y características patogénicas diferentes. También es diferente la farmacocinética de los antivirales en los tejidos implicados, y su acceso al lugar de actuación para evitar la infección, lo que puede originar diferencias en su eficacia preventiva⁴.

Respecto a la seguridad, además de la tolerabilidad hay que analizar las posibles toxicidades relacionadas con su uso continuado a medio-largo plazo y el riesgo de selección de cepas resistentes a los antivirales en el caso de que se produzca la infección⁵.

Pero incluso con intervenciones seguras y altamente eficaces, su efectividad estará también determinada por factores sociales y culturales no siempre bien representados en los ensayos clínicos, y por factores operacionales relativos a su implementación en la población diana. En este sentido, el estudio observacional de los programas que ya se han puesto en marcha complementará la información necesaria para establecer recomendaciones de uso.

En este capítulo se presenta la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la PrEP en poblaciones expuestas a riesgo de transmisión del VIH por prácticas diferentes, procedente de ensayos clínicos controlados, haciendo también referencia a la información procedente de experiencias observacionales.

Ensayos clínicos en HSH

iPrEx (Iniciativa Profilaxis Pre-exposición). Publicado en 2010, fue el primer gran ensayo clínico en demostrar la eficacia de la PrEP en HSH⁶. Se llevó a cabo en 6 países de América, África y Asia.

El estudio incluyó 2.499 varones o mujeres transexuales que mantenían relaciones sexuales con varones, eran seronegativos para el VIH y tenían alto riesgo de infectarse. Para la selección de sujetos se consideró “alto riesgo” la detección de alguna de las siguientes situaciones en los 6 meses previos: 1) relación anal sin uso de preservativo con un varón VIH positivo o con serología desconocida; 2) contacto anal con más de 3 varones diferentes; 3) relaciones sexuales con un varón a cambio de dinero, regalos, protección o drogas; 4) diagnóstico de ITS en los 6 meses previos o en el momento de la inclusión; 5) pareja de un varón infectado por VIH sin uso de preservativo de forma consistente.

Se les aleatorizó 1:1 a recibir de forma ciega 1 comprimido diario de TDF/FTC o placebo. Todos ellos recibieron en cada visita información y consejo sobre el riesgo de transmisión, se les proporcionaron preservativos, se realizó diagnóstico y tratamiento de otras ITS y se proporcionó profilaxis post-exposición a los participantes que refirieron una exposición no protegida con una persona infectada por el VIH.

Tras una mediana de seguimiento de 1,2 años (máximo de 2,8 años) se diagnosticaron 64 infecciones por el VIH en el grupo de placebo (incidencia de 3,9 por 100 personas-año)⁷. En el grupo asignado a TDF/FTC se diagnosticaron 36 infecciones, lo que supone una reducción relativa del riesgo de infección por VIH del 44% (IC95%, 15 a 63%; p=0,005).

La eficacia se asoció con la adherencia al tratamiento. En los periodos de adherencia $\geq 90\%$ de los días (49% de las visitas) la eficacia fue del 73% (IC95%, 41 a 88; p <0,001). Al analizar longitudinalmente los niveles de fármaco en sangre se apreció que en el 31% de los sujetos asignados a TDF/FTC nunca se detectó fármaco, en el 30% se detectó siempre y en el 39% se detectó de forma inconsistente⁸. En los sujetos con niveles detectables de fármacos la reducción relativa del riesgo de infección con respecto a los que no tenían niveles de fármaco fue del 92% (IC95%, 40 a 99; p<0,001).

La eficacia fue mayor en los sujetos con mayor riesgo de infección por el VIH. Así, el número de pacientes que es necesario tratar (NNT) para evitar un caso de infección por el VIH, que en el estudio general era de 62 (IC95%, 44 a 147), fue más bajo en HSH y mujeres transexuales que mantenían relación sexual anal receptiva sin condón (NNT= 36), en los que utilizaban cocaína (NNT=12) o los que habían tenido una ITS reciente (NNT=41)⁷. En las mujeres transexuales

(n=339, 14% del total), pese a tener un riesgo más elevado de infección, no se pudo demostrar la eficacia de la intervención, lo que se ha relacionado con una mala adherencia⁹. Se realizó profilaxis post-exposición en 21 sujetos (8 en el grupo de TDF/FTC y 13 en el grupo de placebo).

Los sujetos que recibían TDF/FTC presentaron con mayor frecuencia náuseas (de grado 2 o mayor) que los que tomaban placebo (22 vs. 10 eventos, $p=0,04$), pero las diferencias se limitaron a las 4 primeras semanas de tratamiento. Hubo un descenso pequeño, pero estadísticamente significativo, en el aclaramiento de creatinina estimado en la rama que recibió TDF/FTC comparado con el placebo. El descenso se observó ya en la semana 4 (cambio medio: $-2,4$ vs. $-1,1$ ml/min; $p=0,02$), persistió mientras se mantuvo el tratamiento (cambio medio: $+0,3$ vs. $+1,8$ ml/min; $p=0,02$) y se resolvió tras suspender la PrEP (cambio medio: $-0,1$ vs. 0 ml/min; $p=0,83$)¹⁰. En 10 sujetos se interrumpió la medicación por elevación de creatinina (7 en el grupo de TDF/FTC), resolviéndose en todos los casos tras la suspensión del fármaco.

Se realizó también un subestudio de evolución de la densidad mineral ósea (DMO) en 498 participantes. En los aleatorizados a TDF/FTC se objetivó un descenso de DMO pequeño pero estadísticamente significativo, a las 24 semanas. Este descenso se objetivó tanto en columna ($-0,91\%$ [IC95%, $-1,44\%$ a $-0,38\%$]; $p=0,001$), como en cadera ($-0,61\%$ [IC95, $-0,96\%$ a $-0,27\%$], $p=0,001$)¹¹.

En ninguno de los sujetos asignados a TDF/FTC que se infectaron durante el seguimiento se detectaron mutaciones de resistencia en el genotipo poblacional, pese a que 8 de ellos tenían niveles detectables de fármaco. En un análisis de poblaciones minoritarias por ultrasecuenciación se encontró la mutación M184I, asociada con resistencia a FTC, en 2 de ellos. En ambos casos estaba presente en proporciones menores al 1%, por lo que es poco probable que este hallazgo tenga relevancia clínica¹².

Otro de los problemas teóricos que se podría originar con la PrEP es la posibilidad de que se incrementen las exposiciones de riesgo ante la aparente seguridad obtenida por el tratamiento. En el estudio iPrEx se constató una disminución de las prácticas de riesgo durante el seguimiento (menor número de contactos y mayor uso de preservativo) de forma similar en ambos grupos. Sin embargo, al tratarse de un estudio aleatorizado y ciego en el que los sujetos desconocían si tomaban o no el tratamiento preventivo, no es posible valorar adecuadamente el impacto de la PrEP en este aspecto. Para intentar solventar este problema, se analizó el cambio en la frecuencia de exposiciones de riesgo en función de la creencia de los participantes de estar tomando placebo o no. Aquellos sujetos que estaban convencidos de

estar recibiendo TDF/FTC no tuvieron un incremento en las prácticas de riesgo (relación anal receptiva sin preservativo) con respecto a sus prácticas previas¹³.

No hubo tampoco diferencias entre grupos en la incidencia de ITS a lo largo del seguimiento. El diagnóstico de un episodio de sífilis se asoció con alto riesgo de infectarse por el VIH y se sugiere que podría ser una indicación de recomendar PrEP¹⁴.

Un último aspecto a reseñar del estudio iPrEx es el diagnóstico de 10 seroconversiones durante el período de selección de los pacientes. Cinco de ellos presentaban síntomas compatibles con infección aguda en el período de inclusión y 2 los presentaron la semana siguiente. Otros 2 tenían leucopenia y el último presentaba una lesión infecciosa anal. Sin embargo, la infección aguda no se sospechó en ninguno y la sintomatología se atribuyó a otras causas. Estos sujetos se excluyeron del análisis de eficacia, pero ponen de relevancia la importancia de mantener un alto índice de sospecha de primoinfección antes de iniciar la PrEP y la conveniencia de demorarla en caso de duda.

PROUD. Es un ensayo clínico abierto y aleatorizado para establecer la efectividad de la PrEP con TDF/FTC en HSH con alto riesgo de infección por el VIH (HSH y mujeres transexuales seronegativos para el VIH que habían mantenido al menos una relación sexual anal sin protección en los 90 días previos)¹⁵. El diseño pretende ser lo más parecido posible a lo que sería la implementación de esta estrategia en clínicas de control de ITS. Por ello el diseño es abierto, permitiendo que los participantes sepan si toman la profilaxis, con intención de no modificar el impacto que el conocimiento de recibir una medicación preventiva pudiera tener sobre las prácticas sexuales.

Se excluyeron los sujetos que presentaban sintomatología compatible con infección viral aguda (que pudieran estar en proceso de primoinfección). Si no se disponía de una serología de VIH negativa en las 4 semanas previas, se realizaba un test rápido en el momento de la inclusión. Se aleatorizaron a recibir TDF/FTC 1 comp/día de forma inmediata (en la propia visita de selección) o a diferir su inicio hasta pasado 1 año. Todos los participantes recibieron además información y recomendaciones específicas sobre las prácticas de prevención y el uso de preservativo.

El estudio se planificó para incluir 5.000 sujetos, atendidos en clínicas de control de ITS de Inglaterra, con un análisis preliminar tras la inclusión de los primeros 500 participantes con el objetivo fundamental de evaluar la viabilidad del reclutamiento. Sin embargo, el análisis preliminar mostró un aumento significativo del riesgo de infección en la rama de tratamiento

diferido, por lo que el comité de seguimiento decidió finalizar el estudio ofrecer tratamiento a todos los participantes.

Finalmente, el estudio incluyó 544 sujetos. En el grupo asignado a diferir el tratamiento se infectaron 20, lo que supuso una incidencia de infección de 9 por 100 personas/año. Esta tasa de infección fue muy superior a la estimada por los organizadores del estudio y demuestra el alto riesgo de la población seleccionada, sobre todo si se tiene en cuenta que el estudio permitía utilizar pautas de profilaxis post-exposición tras contactos de riesgo, lo que ocurrió en 174 ocasiones en la rama de tratamiento diferido frente a 14 en la rama de tratamiento inmediato.

Entre los sujetos asignados a recibir tratamiento preventivo sólo se infectaron 3 (1,2 infecciones por 100 personas-año), lo que supuso una reducción relativa de riesgo del 86%, (IC90%, 64 a 96%, $p=0,0001$). Con esta efectividad el NNT estimado es tan sólo de 13 sujetos (IC90%, 9 a 23). De los 3 sujetos infectados en la rama asignada a tratamiento, uno se diagnosticó en la visita de la semana 4 y se sospecha que pudiera estar infectado en el momento de la inclusión. Las otras 2 personas se infectaron tras llevar varios meses sin recoger la medicación, lo que sugiere que no tomaban la profilaxis en ese momento.

En otros 2 sujetos de la rama de tratamiento se constató la infección en la serología confirmatoria extraída en el momento de la aleatorización, por lo que se excluyeron del análisis.

La adherencia (estimada por la recogida de medicación) fue del 88%, superior a otros ensayos clínicos de PrEP, lo que contribuye en parte a los buenos resultados del estudio PROUD. En un subgrupo de 52 participantes asignados a recibir tratamiento, y que afirmaban tomárselo, se confirmaron niveles adecuados de fármacos en todos ellos. Un 5% de los sujetos no recogieron medicación tras el primer mes.

La medicación se suspendió por intolerancia en 21 casos, aunque se volvió a reintroducir en 20 de ellos. Las causas más comunes fueron náusea, cefalea y artralgia. En 3 casos la interrupción se debió a elevaciones de la creatinina.

No se evidenciaron mutaciones de resistencia en los virus de los 2 sujetos infectados durante el seguimiento. Dos de los 3 participantes con seroconversión diagnosticada en el momento de la selección o en la semana 4 portaban la mutación M184I o V relacionadas con resistencia a FTC.

Uno de los objetivos fundamentales del estudio fue evaluar si la profilaxis se relacionaba con un incremento de prácticas de riesgo. Sin embargo, este aspecto no se pudo analizar de forma

directa debido a la escasa cumplimentación por los participantes de los diarios de registro de estas prácticas. La valoración de la incidencia de nuevas ITS (como indicador indirecto de la frecuencia de exposición de riesgo) no mostró diferencias significativas entre ambas ramas, lo que sugiere que no se produce un incremento de la exposición de riesgo en personas que reciben profilaxis en comparación con los que no la reciben.

IPERGAY. Realizado en Francia y Canadá¹⁶, utiliza una estrategia diferente, en la que el tratamiento preventivo se toma de forma intermitente, en función de la exposición de riesgo.

En este ensayo clínico, aleatorizado y doble ciego, se incluyeron HSH (incluyendo mujeres transexuales) seronegativos para el VIH con elevado riesgo de infección. Se definió el alto riesgo de infección como el antecedente de relaciones sexuales anales sin protección con al menos 2 personas diferentes en los últimos 6 meses. Se les asignó a recibir TDF/FTC o placebo en cada exposición sexual con el siguiente esquema: 2 comprimidos juntos entre 24 y 2 horas antes del contacto sexual, 1 comprimido 24 horas después de los primeros, y un cuarto comprimido 24 horas después del tercero. En el caso de contactos sexuales consecutivos, deberían seguir tomando un comprimido al día hasta el último contacto y luego tomar 2 comprimidos más separados 24 horas. Así mismo, si entre un contacto sexual y otro transcurría menos de 1 semana, sólo se tomaría 1 comprimido pre-exposición, y luego los 2 post-exposición. Todos los participantes recibieron formación sobre las medidas de prevención, se les proporcionó preservativos, se realizaron pruebas de detección de ITS y se indicó profilaxis post-exposición en el caso de contacto de riesgo.

Al igual que ocurrió en el estudio PROUD, el estudio IPERGAY planificó la inclusión de un número elevado de participantes (1.900) que deberían haber sido seguidos durante 1 a 3 años, pero un comité externo de seguridad paró la rama de placebo cuando se llevaban aleatorizados 414 sujetos, de los cuales 400 llegaron a recibir la intervención, con una mediana de seguimiento de 9,3 meses (rango intercuartílico 4,9 a 20,6 meses).

Dieciséis participantes se infectaron por el VIH durante el seguimiento: 2 en el grupo de tratamiento (incidencia 0,91 por 100 personas-año) y 14 en el grupo placebo (incidencia 6,6 por 100 personas-año), lo que supone una reducción relativa del riesgo de infección del 86% (IC95%, 40 a 98%; $p=0,002$). Los 2 infectados en el grupo de tratamiento tenían una adherencia, valorada por la medicación devuelta, prácticamente nula.

Por término medio cada participante tomó 15 comprimidos al mes (rango intercuartílico 11 a 21), aunque se apreció una alta variabilidad inter e intraindividual a lo largo del seguimiento.

En el 86% de los 113 primeros participantes (en los que se determinaron los niveles de fármaco) se detectó tenofovir en plasma. En un cuestionario informatizado en el que se preguntaba a los participantes sobre el uso de la profilaxis (o placebo) durante la última práctica sexual, 28% afirmaron no haber tomado la profilaxis, 29% tomaron menos comprimidos de los indicados, y un 43% tomaron el tratamiento de forma correcta. De los 400 participantes, 56 (14%): 31 en la rama de TDF/FTC y 25 en la de placebo ($p=0,37$) recibieron profilaxis postexposición.

Un 14% de los que recibieron TDF/FTC presentaron síntomas gastrointestinales (náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal u otros), frente a 5% en el grupo de placebo ($p=0,002$), pero en ningún caso se requirió la suspensión del tratamiento. Se detectaron elevaciones de creatinina en el 18% de los tratados con TDF/FTC y en el 10% de los que recibían placebo ($p=0,03$), pero en todos los casos, salvo uno, fueron elevaciones leves (grado 1) y ninguno requirió suspender la profilaxis.

Respecto a las prácticas sexuales no se evidenciaron cambios significativos durante el estudio comparando con las prácticas previas. Tampoco hubo diferencias entre los grupos en las prácticas de riesgo registradas ni en la incidencia de nuevas ITS. El diseño ciego controlado con placebo de la intervención no permite obtener conclusiones de este estudio con respecto al impacto de la profilaxis en un posible incremento de riesgo compensatorio.

HPTN 067 / ADAPT (Alternative Dosing to Augment PrEP Pill-Taking). Ensayo clínico fase II, aleatorizado y abierto con el objeto de evaluar si las pautas intermitentes (no diarias) de PrEP pueden facilitar la adherencia y su impacto sobre las prácticas sexuales de riesgo. El estudio no se diseñó para comparar la eficacia de las pautas, sino su factibilidad.

Tras un periodo de 5 semanas de tratamiento con TDF/FTC directamente observado y otra semana más sin medicación se realizaba una determinación de niveles de fármaco que servía como referencia para valorar la adherencia de cada participante a lo largo del estudio. Posteriormente se asignaron aleatoriamente a recibir una de estas 3 pautas de PrEP con TDF/FTC: 1. Dosificación diaria (1 compr/día); 2. Dosificación intermitente en función del tiempo (1 compr 2 veces por semana + 1 comprimido tras cada contacto sexual, con un máximo de 7 a la semana); y 3. Dosificación intermitente en función de las prácticas sexuales (1 comprimido antes y otro después del contacto sexual). Finalmente se mantienen en la rama de tratamiento profiláctico asignada hasta completar 34 semanas.

El ensayo se llevó a cabo en 3 poblaciones diferenciadas: HSH de Harlem (mayoritariamente de raza negra), HSH de Bangkok y mujeres de Ciudad del Cabo. Los resultados de estas 3 poblaciones se han comunicado por separado. En este apartado haremos referencia únicamente a las comunicaciones en HSH.

En el estudio de Harlem¹⁷ se aleatorizaron 179 sujetos. Se constató una mayor cobertura completa de los contactos sexuales (al menos 1 comprimido en los 4 días previos y otro posterior) en el grupo de tratamiento diario (66%) que en el grupo de tratamiento en función del tiempo (47%) o en función del número de relaciones sexuales (52%); $p=0,01$. La adherencia (relación entre el número de comprimidos teóricos requeridos y los realmente tomados) fue significativamente mayor en la rama de tratamiento diario (65% vs 46% vs 41% respectivamente). Los efectos adversos fueron más frecuentes también en la rama de tratamiento diario, pero sin que las diferencias alcanzasen significación estadística. Un participante en la rama de tratamiento diario, pero con evidencia de muy mala adherencia, se infectó durante el seguimiento, lo que supuso una incidencia de 1,2 por 100 personas-año.

En Bangkok¹⁸ se aleatorizaron 178 HSH. La cobertura completa de los contactos sexuales fue similar en la rama de tratamiento diario (85%) e intermitente en función del tiempo (84%), y superior a la del grupo de tratamiento en función de las relaciones sexuales (74%). En todos los casos fue superior a la registrada en Harlem. Algo parecido se observó con la adherencia, que fue superior en las ramas de tratamiento diario (85%) e intermitente por tiempo (79%) que en la intermitente por relación sexual (65%). También aquí las cifras de adherencia fueron muy superiores a las de Harlem.

- En el estudio iPrEx la PrEP se asoció a una reducción relativa del riesgo de infectarse del 44%.
- En el estudio PROUD entre los sujetos asignados a recibir tratamiento preventivo sólo 3 se infectaron por el VIH (1,2 infecciones por 100 personas-año), lo que supuso una reducción relativa de riesgo del 86%.
- En el ensayo IPERGAY, las incidencias de infección por el VIH fueron de 0,91 y 6,6 por 100 personas-año según los grupos de tratamiento o de placebo, lo que supuso una reducción relativa del riesgo de infectarse del 86%.

Ensayos clínicos en hombres y mujeres heterosexuales

Cinco ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo han evaluado la eficacia y seguridad de la PrEP con TDF oral, solo o combinado con FTC, en adultos heterosexuales, sexualmente activos y VIH-negativos con un alto riesgo de adquisición del VIH por vía sexual.

Partners-PrEP. Participaron 4.747 parejas serodiscordantes de Kenia y Uganda¹⁹. Los miembros seronegativos de cada pareja se asignaron aleatoriamente a recibir TDF, TDF/FTC o placebo durante 36 meses. El brazo del placebo fue suspendido prematuramente por el comité de seguridad debido al hallazgo de que ambas estrategias de profilaxis, TDF y TDF/FTC, reducían de forma significativa el riesgo de infección por el VIH respecto al placebo. De hecho, el uso de TDF y TDF/FTC disminuyó el riesgo de infección por el VIH en un 67% (IC95%, 44 a 81, $p < 0,001$) y 75% (IC95%, 55 a 87, $P < 0,001$) respectivamente (17 y 13 infecciones comparadas con 52 en el brazo del placebo). La eficacia del TDF fue del 71% en mujeres ($p=0,002$) y del 63% en hombres ($p=0,01$), y la de la combinación TDF/FTC fue del 66% en mujeres ($p=0,005$) y del 84% en hombres ($p < 0,001$). Las tasas de muerte, efectos adversos graves y alteraciones analíticas fueron bajas y similares en los tres brazos, y no hubo diferencias significativas de eficacia entre los dos brazos de tratamiento activo. La adherencia, estimada mediante el recuento de comprimidos devueltos, fue del 97%, y la estimada mediante la determinación de las concentraciones de TDF en muestras plasmáticas durante el seguimiento superó el 80%.

TDF2. Estudio efectuado en Botsuana en el que 1.219 adultos, hombres y mujeres, heterosexuales, sexualmente activos fueron aleatorizados a tomar TDF/FTC o placebo durante al menos 12 meses²⁰. La eficacia protectora global de la combinación TDF/FTC fue del 62,2% (IC95%, 21,5% al 83,4%; $p=0,03$). La reducción de la infección por el VIH se observó tanto en hombres como en mujeres, si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa en estas. La adherencia a la medicación fue similar en los dos brazos del estudio. Algunos efectos adversos, como náuseas (18,5% vs 7,1%; $p < 0,001$), vómitos (11,3% vs 7,1%; $p=0,008$) y mareos (15,1% vs 11%; $p=0,03$), ocurrieron con más frecuencia en el brazo de TDF/FTC que en el del placebo, pero las tasas de efectos adversos graves fueron similares en los dos brazos. Sin embargo, la alta tasa de abandono de este ensayo, de aproximadamente el 33% en ambos brazos, obligó al cierre anticipado del estudio y supone una importante limitación para la interpretación de los resultados.

En ambos ensayos queda patente la importancia de la adherencia a la medicación para mantener la eficacia de la PrEP. En los sujetos que se infectaron en los brazos de intervención de los dos ensayos, el Partners-PrEP y el TDF-2, la probabilidad de encontrar concentraciones plasmáticas detectables de TDF era menor que en los que permanecieron sin infectarse^{19,20}.

Sin embargo, no todos los ensayos que han evaluado la PrEP basada en TDF han obtenido los mismos resultados positivos, especialmente entre las mujeres.

FEM-PrEP. Se incluyeron 2.120 mujeres africanas sexualmente activas aleatorizadas a tomar TDF/FTC o placebo²¹. Fue suspendido prematuramente tras comprobarse la ausencia de efecto protector del tratamiento contra la infección por el VIH (4,7 infecciones por 100 personas-año frente a 5 en el brazo placebo)²². Además, el uso de TDF/FTC se asoció a tasas significativamente superiores de náuseas ($p=0,04$), vómitos ($p=0,001$) y aumento de la alaninaminotransferasa ($p=0,03$). Por otro lado, las mujeres en la rama de intervención presentaron tasas de embarazo mayores que las de las asignadas a placebo, lo que sugiere que se expusieron a más relaciones sexuales no protegidas. Por último, las tasas de adherencia en este estudio fueron bajas, con una toma reciente confirmada de la medicación en menos del 27% de las mujeres que se infectaron por el VIH, y en menos del 38% de sus controles pareados no infectados. Los autores del ensayo sugieren que las bajas tasas de adherencia pueden justificar parcialmente la falta de eficacia protectora de la combinación TDF/FTC en mujeres heterosexuales observada en el FEM-PrEP comparada con la eficacia observada en los ensayos Partners-PrEP y TDF2²³.

VOICE (Vaginal and Oral Interventions to Control the Epidemic). Es el segundo ensayo con mujeres que ha comunicado hallazgos similares²⁴. En él participaron 5.029 mujeres africanas que fueron aleatorizadas a cinco brazos: TDF oral, TDF/FTC oral, placebo oral, gel vaginal con tenofovir al 1% o gel vaginal con placebo. Ninguna de las medicaciones del estudio redujo de manera significativa el riesgo de adquisición del VIH. Los brazos de TDF oral solo y del tenofovir en gel tuvieron que ser suspendidos prematuramente por la falta de efecto protector frente a la infección. La combinación TDF/FTC tampoco demostró un efecto protector. Estos resultados son, al menos parcialmente, explicables por la baja adherencia, ya que durante todo el estudio el TDF solo fue detectable en el 25-35% de las muestras sanguíneas de las mujeres asignadas a los brazos de tratamiento activo.

Una hipótesis que se ha propuesto como explicación para la discordancia entre la falta de eficacia de la PrEP en los ensayos FEM-PrEP y VOICE y los resultados obtenidos en el iPrEx y el Partners-PrEP es que la eficacia puede ser menor en poblaciones con una alta incidencia de infección por el VIH. Para comprobar esta hipótesis se realizó un análisis dentro de los subgrupos de mayor riesgo participantes en el Partners-PrEP²⁵. En el subgrupo de mujeres de alto riesgo para la infección por el VIH (que presentaron una tasa de infección >5 por 100 personas-año en la rama del placebo comparada con una incidencia de 2 por 100 personas año en la rama de placebo global), la eficacia protectora del TDF o de la combinación TDF/FTC frente a la infección por el VIH se estimó en un rango entre 64% a 84% ($p<0,05$). En todos los subgrupos el TDF se detectó en $>70\%$ de las muestras plasmáticas extraídas aleatoriamente.

Estos hallazgos indican que cuando las tasas de adherencia son altas la PrEP es altamente efectiva, incluso entre los grupos heterosexuales de mayor riesgo. También que la baja adherencia a los regímenes en estudio entre las mujeres jóvenes y solteras con mayor riesgo de adquisición del VIH, de los ensayos FEM-PrEP y VOICE, explican probablemente la diferencia de resultados entre unos ensayos y otros. Aunque el uso de medicación diaria fue bien aceptado entre los miembros de las parejas serodiscordantes participantes en el Partners-PrEP, es posible que las mujeres jóvenes, solteras, desconocedoras del estatus VIH de sus parejas sexuales necesiten otras estrategias de prevención frente al VIH.

HPTN 067 / ADAPT (Alternative Dosing to Augment PrEP Pill-Taking). Como se ha dicho más arriba, este estudio no fue diseñado para evaluar la eficacia sino la viabilidad de diferentes pautas de PrEP con TDF/FTC²⁶. Incluyó a 179 mujeres de Ciudad del Cabo que se asignaron aleatoriamente a recibir una de las tres pautas de PrEP analizadas: diaria (1 comprimido al día), intermitente en función del tiempo (1 comprimido 2 veces por semana + 1 comprimido tras cada contacto sexual) e intermitente en función de la actividad sexual (1 comprimido antes y otro después del contacto sexual). Al igual que en la cohorte de Harlem¹⁷, la profilaxis diaria consiguió una mayor cobertura de los actos sexuales (75%, 63%, 53%, respectivamente, $p < 0,001$) y una mejor adherencia (76%, 65%, 53%, $p < 0,001$) que las pautas intermitentes en función del tiempo o en función de la actividad sexual. Los efectos adversos fueron poco frecuentes, especialmente en las dos ramas de profilaxis intermitente. Hubo 8 casos de infección por el VIH, tres durante la fase de tratamiento directamente observado y cinco tras la aleatorización, sin diferencias significativas entre las 3 ramas del estudio. Conviene destacar que la administración de PrEP a demanda, en relación a los actos sexuales, tal y como se define en el ensayo (un comprimido hasta 4 días antes del contacto sexual y otro durante las 24 horas posteriores al mismo) no ha sido validada como estrategia efectiva de PrEP. Los investigadores del ensayo concluyen que sus resultados apoyan las recomendaciones actuales de una posología diaria continua para la PrEP oral.

NEXT-PrEP. En este estudio, aleatorizado y doble ciego, se compara el maraviroc (MVC) solo o en combinación con FTC, con TDF, o con la combinación TDF/FTC en HSH y en mujeres con alto riesgo de infección por el VIH en Estados Unidos y en Puerto Rico²⁷. MVC fue bien tolerado, pero durante el ensayo se diagnosticaron 5 nuevas infecciones, todas en las ramas que llevaban MVC (4 con MVC y 1 con MVC + TDF). Los niveles de fármaco fueron subóptimos en 4 de los 5 pacientes, sugiriendo mala adherencia.

Ensayos clínicos en mujeres heterosexuales (profilaxis vaginal)

La administración tópica representa una intervención atractiva debido a su perfil de seguridad y a las altas concentraciones que se alcanzan en las mucosas genitales con las aplicaciones en gel comparadas con las formulaciones orales. Por ejemplo, el TDF oral alcanza unas concentraciones tisulares cérvico-vaginales que suponen el 1% de las que se alcanzan tras su aplicación tópica en gel⁴. Por el contrario, las concentraciones rectales de tenofovir tras su administración oral son mucho más altas, lo que posiblemente explicaría la eficacia del TDF oral en HSH.

Los tres ensayos disponibles que evalúan la profilaxis tópica también ofrecen resultados discrepantes.

CAPRISA 004. Ensayo aleatorizado y doble ciego que incluyó 889 mujeres sudafricanas seronegativas sexualmente activas, que fueron instruidas en la utilización de una formulación en gel vaginal de tenofovir al 1% o de placebo en las primeras 12 horas antes y después de una relación sexual²⁸. El riesgo de adquisición del VIH se redujo globalmente un 39% entre las mujeres asignadas al gel de tenofovir (5,6 infecciones frente a 9,1 por 1.000 personas-año) y un 54% en las mujeres con una adherencia superior al 80%. Además, el efecto protector del tenofovir fue evidente con independencia de otros factores de riesgo para la adquisición del VIH, como la conducta sexual, el uso del preservativo o la presencia de infección por el HSV-2. No hubo diferencias en la incidencia de efectos adversos entre los dos brazos del estudio ni evidencia de resistencia al tenofovir entre las mujeres que se infectaron durante la realización del ensayo.

El ensayo CAPRISA constituyó la primera demostración del beneficio de una formulación vaginal que las mujeres podían utilizar para protegerse contra la infección por el VIH a través de las relaciones sexuales, pero los resultados no han podido ser confirmados por otros dos estudios que han evaluado esta estrategia.

VOICE. Como ya se ha mencionado el brazo del tenofovir en gel de este ensayo²⁴ tuvo que ser prematuramente suspendido por falta de eficacia²⁹.

FACTS-001. Este estudio incluyó 2.059 mujeres asignadas a gel vaginal con tenofovir o con placebo³⁰. La incidencia de la infección por el VIH fue la misma en ambos grupos, 4 por 100 personas-año. Las participantes refirieron haber utilizado el gel de TDF en el 50-60% de las relaciones sexuales. El tenofovir se detectó en el 64% de las muestras. Entre las mujeres en las que el tenofovir era detectable, la tasa ajustada de riesgo fue del 0,48 (IC95%, 0,23 a 0,97; p=0,04).

Los motivos que explicarían estos resultados tan distintos no están claros, aunque la falta de adherencia evidenciada en el estudio VOICE limita cualquier posible demostración de la eficacia.

El estudio CAPRISA 004 evaluó un esquema posológico peri-coital que quizás sea preferible a la posología diaria del VOICE. Además, puede que distintos perfiles de adherencia contribuyan a explicar las diferencias de eficacia observadas.

- En el estudio Partners-PrEP el uso de TDF y TDF/FTC disminuyó el riesgo de infección por el VIH en un 67% y 75%, respectivamente.
- En el estudio TDF-2 la eficacia protectora global de la combinación TDF/FTC fue del 62,2%.
- El ensayo FEM-PrEP tuvo que ser prematuramente suspendido tras comprobarse la ausencia de efecto protector de TDF/FTC contra a la infección por el VIH, debido a una muy mala adherencia.
- En el ensayo VOICE ninguna de las medicaciones del estudio redujo de manera significativa el riesgo de infección por el VIH. Los brazos de TDF oral solo y del tenofovir en gel tuvieron que ser suspendidos por la falta protección contra la infección por el VIH. La combinación TDF/FTC tampoco demostró un efecto protector. Estos resultados son explicables, al menos parcialmente, por baja adherencia.
- En el ensayo CAPRISA-004 el riesgo de adquisición del VIH se redujo globalmente en un 39% entre las mujeres asignadas al gel de tenofovir y en un 54% en las mujeres con una tasa de adherencia superior al 80%.
- En el estudio FACTS-00130 la incidencia de la infección por el VIH fue la misma en las mujeres asignadas a la rama de tenofovir en gel que en las asignadas a placebo. En las mujeres en las que el tenofovir era detectable el riesgo se redujo en un 52%.

Ensayos clínicos en UDP

Bangkok Tenofovir Study. Incluyó a 2.413 hombres y mujeres VIH-negativos y UDP que fueron asignados de forma aleatoria a tratamiento diario con TDF o con placebo³¹. A todos los participantes se les ofreció asesoramiento sobre adherencia, sobre medidas para la reducción del riesgo de infección por el VIH, acceso a preservativos y tratamiento con metadona. La media de seguimiento fue de 4 años. A lo largo del estudio, 50 personas se infectaron por el VIH, 17 en la rama del TDF y 33 en la rama del placebo, lo que supuso una reducción de la incidencia de infección por el VIH del 48,9% (IC95%, 9,6% a 72,2%; p=0,01). Aunque la incidencia de náuseas fue mayor en la rama del TDF, la frecuencia de efectos adversos graves fue similar en los dos grupos. Además, en ambos brazos se redujeron el uso de drogas parenterales, el uso compartido de jeringuillas y los comportamientos sexuales de alto riesgo.

No se detectaron mutaciones de resistencia al TDF en los participantes que se infectaron durante el estudio y se disponía de muestra para estudio genotípico.

Un análisis de casos y controles anidado dentro de este estudio evaluó la correlación entre las concentraciones farmacológicas de TDF y su efecto protector frente al VIH. Se detectó TDF en el 39% de los 13 participantes que se infectaron y en el 67% de los controles negativos, lo que se corresponde con una reducción del riesgo de infección por el VIH del 70% (IC95%, 2,3 a 90,6) en aquellos participantes con niveles detectables de TDF.

Sin embargo, el efecto protector de la PrEP no fue evidente hasta pasados los tres primeros años de seguimiento, cuando ya se había producido un descenso en el uso de drogas parenterales y en el uso compartido de jeringuillas. De este modo, los datos disponibles hasta ahora en UDP, sugieren que la PrEP es segura y efectiva, aunque la explicación del efecto protector no está clara, ya que muchos de los participantes en el ensayo clínico, además del uso de drogas por vía parenteral también mantenían relaciones sexuales sin protección, de manera que resulta difícil evaluar la eficacia protectora contra la transmisión parenteral del VIH y la prevención de su adquisición por vía sexual³².

Estudios observacionales

Los buenos resultados de algunos de los ensayos clínicos han llevado a establecer cohortes de seguimiento observacional como continuación de los mismos. Además, la autorización por parte de la Agencia del Medicamento de Estados Unidos (FDA) para el uso de la PrEP en julio de 2012 ha permitido a diversos centros de ese país su aplicación fuera de ensayos clínicos. Esto está generando un número creciente de comunicaciones y publicaciones sobre la efectividad y seguridad de esta estrategia preventiva.

Por ejemplo, en el estado de Washington, en una encuesta de corte transversal que se realiza cada año desde 2009 durante la marcha del orgullo gay de Seattle, en una muestra de 2.168 HSH residentes en dicho estado y seronegativos para VIH, se constató un incremento exponencial del uso y conocimiento de la PrEP³³. El porcentaje de HSH con prácticas de alto riesgo de adquisición del VIH que afirmaban haber utilizado PrEP se incrementó del 5% in 2012 al 31% en 2015, mientras que en aquellos HSH con prácticas de bajo riesgo su utilización permaneció estable (entre 1 y 3% durante el período 2012-2015).

La reciente recomendación de la PrEP por parte de la Organización Mundial de la Salud en 2015 y el incremento de su uso permitirán disponer de más estudios que mejoren la evidencia disponible sobre la efectividad de la PrEP.

iPrEx-OLE (iPrEx Open Label Expansion). Una de las primera iniciativas observacionales es el estudio de una cohorte de HSH y mujeres transexuales generada a partir del estudio iPrEx³⁴. La cohorte incluyó 1.603 sujetos negativos, de los mismos centros que el ensayo, de los cuales 1.225 (76%) eligieron recibir PrEP con TDF/FTC en una pauta diaria. La incidencia de infección por VIH fue de 1,8 por 100 pacientes-año en el grupo que inició PrEP y de 2,6 infecciones por 100 pacientes-año en los que decidieron no iniciarla (HR 0,51, IC95%, 0,26 a 1,01, ajustado por conductas sexuales). Hay que remarcar que la incidencia entre los que no tomaron PrEP fue menor que la descrita en el ensayo iPrEx para los participantes que recibieron placebo. Hay que tener en cuenta que en este caso, al tratarse de un estudio no aleatorizado, se produce un sesgo debido a que los sujetos con menor riesgo rehusaron con mayor frecuencia el inicio de la PrEP. Esto se demuestra por el hecho de que declinaron iniciar la PrEP el 19% de los que reconocían relaciones anales sin preservativo frente al 25% de los que referían relaciones anales con preservativo ($p=0,003$). Al igual que en los ensayos clínicos, la incidencia de infección en los que recibían PrEP se relacionaba estrechamente con la adherencia al tratamiento, oscilando entre 4,7 infecciones por 100 pacientes-año si no se detectaba fármaco en las muestras de sangre, 2,3% si la concentración de fármaco sugería la toma de menos de 2 comprimidos/ semana, 0,6% si sugería la toma de 3-4 comprimidos/semana, y 0% en los que sugería que tomaban 4 o más comprimidos a la semana ($p<0,0001$). Menos de la mitad de los participantes que acudieron a las visitas de estudio y se les dispensó medicación tuvieron niveles de tenofovir compatibles con la toma de 4 o más comprimidos por semana³⁵. Los factores que se relacionaron con una mejor adherencia en esta cohorte fueron la mayor edad, mayor nivel educativo, reconocer contactos anales receptivos sin preservativo, mayor número de parejas sexuales y tener antecedentes de sífilis o herpes. Entre los sujetos que recibían PrEP, la proporción de los que mantenían contactos anales receptivos sin preservativo disminuyó de un 34% al inicio del estudio a un 25% durante el estudio, lo que, una vez más, contradice la teoría de un incremento de riesgo compensatorio en los que reciben profilaxis.

Con respecto a la tolerancia, hasta un 39% manifestaron síntomas potencialmente relacionados con el tratamiento, fundamentalmente durante el primer mes. A partir del tercer mes la frecuencia de síntomas disminuyó hasta niveles similares a los previos al inicio del tratamiento³⁶. La incidencia de sintomatología gastrointestinal durante el primer mes se relacionó con menor adherencia en ese periodo y con una proporción de adherencia

subóptima del 7%. A pesar de ello, sólo un 5% de los participantes discontinuaron la PrEP por problemas de tolerancia.

Demonstration Project. Este programa tiene interés por ser uno de los primeros en implementar la PrEP en vida real y ofrecer datos de efectividad³⁷. Se llevó a cabo desde octubre de 2012 en 2 clínicas de ITS en San Francisco y Miami y en un centro de salud comunitario de Washington, DC. En enero de 2016 han publicado la experiencia recopilada hasta febrero de 2015.

Se incluyeron HSH que en los 12 meses previos habían mantenido relaciones anales sin preservativo con al menos 2 parejas, o manifestaban 2 o más episodios de relaciones anales con una persona infectada por VIH, o habían tenido un diagnóstico de sífilis, gonorrea rectal o clamidia.

En el programa se proporciona de forma gratuita TDF/FTC para su administración diaria, además de información y seguimiento clínico.

De los 557 participantes que iniciaron PrEP, 437 (78,5%) mantuvieron seguimiento durante 48 semanas. Entre el 80% y el 85,6% tenían en las visitas de seguimiento niveles protectores de tenofovir (compatibles con la toma de 4 o más comprimidos/semana). Los sujetos que manifestaban al menos 2 relaciones anales sin preservativo en los últimos 3 meses tuvieron niveles protectores con mayor frecuencia (88,6%; $p=0,01$). El número medio de parejas con las que mantuvieron contacto anal disminuyó ligeramente durante el seguimiento (de 10,9 a 9,3). La proporción de los contactos en los que no se usaba preservativo (65,5%), así como la incidencia de ITS (90 por 100 personas-año) se mantuvieron estables a lo largo del período de observación. Dos participantes se infectaron por el VIH durante el seguimiento (incidencia de infección 0,43% [IC95%, 0,05 a 1,54]). Ambos tenían niveles de tenofovir que indicaban una toma de TDF/FTC inferior a 2 comprimidos/semana en el momento de la seroconversión. Esta incidencia es muy inferior a la esperada en la población seleccionada teniendo en cuenta el elevado número de contactos de riesgo y alta incidencia de ITS.

Cohorte de la Kaiser Permanente Medical Center. Esta cohorte de San Francisco ha publicado su experiencia entre octubre del 2012 y febrero del 2015³⁸. En ese periodo valoraron a 835 personas remitidas para PrEP, de las cuales 657 iniciaron PrEP (mediana de duración de uso de 7,2 meses). La mayoría de las personas incluidas eran HSH y solo 4 eran mujeres.

La razón más frecuente para no iniciar PrEP fue la valoración de un bajo riesgo de infección (35%), pero también influyeron el coste (15%), la dificultad para ajustarse al seguimiento (10%)

o el temor a los efectos adversos (2,8%). En pocos casos (2,8%) el motivo de exclusión se debió a razones médicas, incluyendo la detección de infección por el VIH durante la evaluación.

Durante el seguimiento (388 personas-año de uso de PrEP), no se diagnosticó ninguna infección por VIH (IC95%, 0% a 1%), mientras que al 50% se les diagnosticó al menos una nueva ITS. Una vez más, en esta cohorte no se evidencia un incremento de riesgo compensatorio.

The Partners Demonstration Project. Resultados similares de eficacia de la PrEP se han obtenido en este estudio prospectivo, aún no concluido, con parejas heterosexuales serodiscordantes de África³⁹. En él se ofrece tratamiento antirretroviral al miembro de la pareja infectado, independientemente del número de CD4, y PrEP con TDF/FTC al miembro no infectado hasta que su pareja infectada cumpla 6 meses de tratamiento antirretroviral. En el momento del análisis se disponía del seguimiento de 858 personas-año y habían ocurrido dos casos de transmisión del VIH. La reducción estimada del riesgo de transmisión del VIH fue del 96% (IC95%, 81% al 99%; $p < 0,0001$). En ambos casos, el miembro de la pareja inicialmente no infectado refirió haber interrumpido la PrEP y en las muestras plasmáticas obtenidas en el momento de la seroconversión no se detectó la presencia de TDF.

- En los estudios observacionales se confirma la eficacia de la PrEP en distintos escenarios, eficacia que se relaciona directamente con la adherencia a las pautas de profilaxis utilizadas.

Valoración global

Un número creciente de ensayos clínicos y estudios observacionales confirman la eficacia y efectividad de la PrEP basada en TDF/FTC en personas con elevado riesgo de infección por el VIH (Tabla 1). La eficacia depende de la adherencia a la pauta prescrita (Tabla 2), habiéndose establecido un umbral mínimo de 4 comprimidos/semana para mantener una eficacia elevada. Es posible también utilizar pautas intermitentes, asociadas al momento del contacto de riesgo, aunque probablemente sólo serán una alternativa en personas con una baja frecuencia de exposiciones de riesgo.

Existen resultados discordantes en la prevención de la transmisión heterosexual del VIH en mujeres, aunque son explicables por una tasa de adherencia muy baja en esta población. Son necesarios nuevos estudios que valoren la eficacia de la PrEP asociada a intervenciones que mejoren de forma significativa la adherencia en este grupo.

Uno de los riesgos que se ha invocado clásicamente en contra de la implementación de estrategias poblacionales de PrEP es el del incremento compensatorio del riesgo de exposición

derivado de la sensación de seguridad proporcionada por la medicación preventiva. Sin embargo, ni en los ensayos clínicos ni en los estudios observacionales se ha observado un aumento del riesgo de exposición. Por tanto, éste no debe ser un factor que limite la indicación de la PrEP.

La tolerancia de TDF/FTC generalmente es buena, pero puede asociarse durante las primeras semanas con molestias gastrointestinales que pueden originar una mala adherencia e incluso el abandono de la PrEP. Falta información sobre la seguridad de esta estrategia a largo plazo (fundamentalmente sobre la seguridad renal y ósea), por lo que será necesario un seguimiento más prolongado de las cohortes.

De la evidencia disponible tampoco se deriva una especial preocupación por la selección de resistencias a los antirretrovirales en los sujetos infectados durante el seguimiento. Probablemente esto es así porque las nuevas infecciones se producen preferentemente en personas que no toman la medicación profiláctica o la toman muy irregularmente. Sí se ha puesto de manifiesto que la resistencia a FTC (y 3TC) se puede seleccionar si no se descarta adecuadamente la presencia de una primoinfección en el momento de instaurar la profilaxis, por lo que se debe hacer especial énfasis en minimizar este riesgo valorando adecuadamente la posible clínica asociada a una seroconversión.

Una vez demostrada la eficacia de la PrEP, siguen siendo necesarios nuevos estudios que valoren la seguridad a largo plazo, la eficacia en poblaciones y áreas geográficas diferentes a las estudiadas hasta ahora y la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas que mejoren la tolerancia y faciliten la adherencia a la profilaxis, sin perder eficacia. En estos nuevos estudios será difícil justificar éticamente la inclusión de una rama con placebo y sería deseable que se utilizara la PrEP con TDF/FTC como control.

Tabla 1. Ensayos clínicos de PrEP oral basada en regímenes con TDF (con o sin FTC)

Estudio (año)	Población, lugares de reclutamiento	N	Diseño	Intervención	Infecciones VIH, N		Reducción en la tasa de infección por el VIH, % (IC 95%)
					PrEP	Placebo*	
iPrEx ⁶ (2010)	HSH y mujeres transexuales de 11 ciudades de EE.UU., Sudamérica, África y Tailandia	2499	Aleatorización 1:1 a TDF/FTC oral diario o placebo	TDF/FTC	36	64	44 (15 a 63)
PROUD ¹⁵ (2016)	HSH y mujeres transexuales de Inglaterra	544	Aleatorización 1: 1 a TDF/FTC oral diario inmediato o diferido	TDF/FTC inicio inmediato	3	20*	86 (IC90%, 64 a 96)
IPERGAY ¹⁶ (2015)	HSH y mujeres transexuales de Francia y Canadá	400	Aleatorización 1:1 a TDF/FTC "a demanda" o placebo	TDF/FTC	2	14	86 (40 a 98)
Partners PrEP ¹⁹ (2012)	Parejas serodiscordantes de Kenia y Uganda	4747 parejas	Aleatorización 1:1:1 a TDF, TDF/FTC o placebo	TDF	17	52	67 (44 a 81)
				TDF/FTC	13		75 (55 a 87)
TDF2 ²⁰ (2011)	Hombres y mujeres heterosexuales en Botsuana	1219	Aleatorización 1:1 a TDF/FTC oral diario o placebo	TDF/FTC	9	24	62 (21 a 83)
FEM-PrEP ²¹ (2012)	Mujeres sexualmente activas de Kenia, Sudáfrica y Tanzania	2120	Aleatorización 1:1 a TDF/FTC oral diario o placebo	TDF/FTC	33	35	6 (-34 a 41) HR 0,94 (0,59 a 1,52)
VOICE ²⁴ (2013)	Mujeres sexualmente activas de Sudáfrica, Uganda y Zimbabue	5029	Aleatorización 1:1:1:1 a TDF oral, TDF/FTC, oral, placebo oral, gel	TDF	52	35	-49 HR 1,49 (0,97 a 2,29)

			vaginal de TDF, gel vaginal de placebo	TDF/FTC	61	60	-4 HR 1,04 (0,73 a 1,49)
Thai IDU-Bangkok Study ³¹ (2013)	Voluntarios de 17 centros de tratamiento para usuarios a drogas por vía parenteral de Tailandia	2413	Aleatorización 1:1 a TDF oral diario o placebo	TDF	17	33	49 (10 a 72)

*El estudio PROUD fue un estudio abierto, y no se utilizó placebo en los participantes que no recibieron tratamiento.

Tabla 2. Relación entre la adherencia (determinada por la detección de niveles adecuados de tenofovir en sangre) y la eficacia de la PrEP basada en regímenes con TDF/FTC oral.

Estudio (año)	Adherencia*	Eficacia (mITT)
PROUD¹⁵	No disponible	86%
IPERGAY¹⁶	86%	86%
Partners PrEP¹⁹ (rama TDF/FTC)	81%	75%
TDF2²⁰	80%	62%
Thai IDU- Bangkok Study³¹	66%	49%
iPrEx⁶	51%	44%
FEM-PrEP²¹	26%	6%
VOICE²⁴	29%	-4%

mITT: Intención de Tratar modificada.

*Participantes aleatorizados a tomar TDF/FTC con concentraciones detectables de TFV y sin infección por el VIH

Referencias bibliográficas

1. Garcia-Lerma JG, Otten RA, Qari SH, Jackson E, Cong ME, Masciotra S, et al. Prevention of rectal SHIV transmission in macaques by daily or intermittent prophylaxis with emtricitabine and tenofovir. *PLoS medicine* 2008;5:e28.
2. Garcia-Lerma JG, Cong ME, Mitchell J, Youngpairaj AS, Zheng Q, Masciotra S, et al. Intermittent prophylaxis with oral truvada protects macaques from rectal SHIV infection. *Sci Transl Med* 2010;2:14ra4.
3. Kelesidis T, Landovitz RJ. Preexposure prophylaxis for HIV prevention. *Current HIV/AIDS reports* 2011;8:94-103.
4. Patterson KB, Prince HA, Kraft E, Jenkins AJ, Shaheen NJ, Rooney JF, et al. Penetration of tenofovir and emtricitabine in mucosal tissues: implications for prevention of HIV-1 transmission. *Sci Transl Med* 2011;3:112re4.
5. Spinner CD, Boesecke C, Zink A, Jessen H, Stellbrink HJ, Rockstroh JK, et al. HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): a review of current knowledge of oral systemic HIV PrEP in humans. *Infection* 2016;44:151-8.
6. 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;363:2587-99.
7. Buchbinder SP, Glidden DV, Liu AY, McMahan V, Guanira JV, Mayer KH, et al. HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men and transgender women: a secondary analysis of a phase 3 randomised controlled efficacy trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:468-75.
8. Liu A, Glidden DV, Anderson PL, Amico KR, McMahan V, Mehrotra M, et al. Patterns and correlates of PrEP drug detection among MSM and transgender women in the Global iPrEx Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;67:528-37.
9. Deutsch MB, Glidden DV, Sevelius J, Keatley J, McMahan V, Guanira J, et al. HIV pre-exposure prophylaxis in transgender women: a subgroup analysis of the iPrEx trial. *The lancet HIV* 2015;2:e512-9.
10. Solomon MM, Lama JR, Glidden DV, Mulligan K, McMahan V, Liu AY, et al. Changes in renal function associated with oral emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate use for HIV pre-exposure prophylaxis. *AIDS* 2014;28:851-9.
11. 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;61:572-80.
12. Liegler T, Abdel-Mohsen M, Bentley LG, Atchison R, Schmidt T, Javier J, et al. HIV-1 drug resistance in the iPrEx preexposure prophylaxis trial. *J Infect Dis* 2014;210:1217-27.
13. Marcus JL, Glidden DV, Mayer KH, Liu AY, Buchbinder SP, Amico KR, et al. No evidence of sexual risk compensation in the iPrEx trial of daily oral HIV preexposure prophylaxis. *PLoS One* 2013;8:e81997.
14. Solomon MM, Mayer KH, Glidden DV, Liu AY, McMahan VM, Guanira JV, et al. Syphilis predicts HIV incidence among men and transgender women who have sex with men in a preexposure prophylaxis trial. *Clin Infect Dis* 2014;59:1020-6.
15. 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* 2015.
16. 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;373:2237-46.
17. Mannheimer S, Hirsch-Moverman Y, Loquere A, Franks J, Hughes J, Ou SS, et al. Feasibility of intermittent PrEP among US MSM: Data from the Harlem site. *En IAS 2015, 19–22 July 2015; Vancouver, CA. Abstract: MOAC0305LB.*

18. Holtz TH, Chitwarakorn A, Curlin ME, Hughes J, Amico KR, Hendrix C, et al. A comparison of daily and nondaily pre-exposure prophylaxis dosing in Thai men who have sex with men, Bangkok. In IAS 2015, 19–22 July 2015; Vancouver, CA. Abstract: MOAC0306LB.
19. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012;367:399-410.
20. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med* 2012;367:423-34.
21. 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.
22. Stephenson J. Study halted: no benefit seen from antiretroviral pill in preventing HIV in women. *JAMA* 2011;305:1952.
23. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, et al. The FEM-PrEP Trial of Emtricitabine/Tenofovir DisoproxilFumarate (Truvada) among African Women. Presented at the 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, March 5-8, 2012. Abstract 32LB.
24. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodini N, Nair G, et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2015;372:509-18.
25. Murnane PM, Celum C, Mugo N, Campbell JD, Donnell D, Bukusi E, et al. Efficacy of preexposure prophylaxis for HIV-1 prevention among high-risk heterosexuals: subgroup analyses from a randomized trial. *AIDS* 2013;27:2155-60.
26. Wallace M, Bekker LG, Roux S, Atujuna M, Sebastian E, Dye B, et al. HPTN 067 ADAPT: “PrEP Ubuntu” and experiences with open-label PrEP among South African women. Program and abstracts of the 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; July 19-22, 2015; Vancouver, Canada. Abstract TUPEC515.
27. Gulick R, Wilkin T, Chen Y, Landovitz R, Amico KR, Young A, et al. HPTN 069/ACTG 5305: Phase II Study of Maraviroc-Based Regimens for HIV PrEP in MSM. Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI), February 22-25, 2016. Boston. Abstract 103.
28. 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.
29. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. New concepts in the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1993;328:327-35.
30. Rees H, Delany-Moretlwe SA, Lombard C, Baron D, Panchia R, Myer L, et al. FACTS 001 phase III trial of pericoital tenofovir 1% gel for HIV prevention in women. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 23-26, 2015; Seattle, Washington. Abstract 26LB.
31. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:2083-90.
32. Karim SS. HIV pre-exposure prophylaxis in injecting drug users. *Lancet* 2013;381:2060-2.
33. Hood JE, Buskin SE, Dombrowski JC, Kern DA, Barash EA, Katzi DA, et al. Dramatic increase in preexposure prophylaxis use among MSM in Washington state. *AIDS* 2016;30:515-9.
34. 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;14:820-9.
35. Glidden DV, Buchbinder SP, Anderson PL, McMahan V, Amico KR, Liu A, et al. PrEP Engagement for HIV Prevention: Results from the iPrEx Open Label Extension. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 23-26, 2015; Seattle, Washington. Abstract 970.

36. Glidden DV, Amico KR, Liu AY, Hosek SG, Anderson PL, Buchbinder SP, et al. Symptoms, Side Effects and Adherence in the iPrEx Open-Label Extension. *Clin Infect Dis* 2016;62:1172-7.
37. 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 internal medicine* 2016;176:75-84.
38. Volk JE, Marcus JL, Phengrasamy T, Blechinger D, Nguyen DP, Follansbee S, et al. No New HIV Infections With Increasing Use of HIV Preexposure Prophylaxis in a Clinical Practice Setting. *Clin Infect Dis* 2015;61:1601-3.
39. Baeten J, Heffron R, Kidoguchi L, Mugo N, Katabira E, Bukusi E, et al. Near elimination of HIV transmission in a demonstration project of PrEP and ART. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 23-26, 2015; Seattle, Washington. Abstract 24.

DESARROLLO DE UN PROGRAMA DE PROFILAXIS PRE-EXPOSICION

Los ensayos clínicos y los estudios observacionales de PrEP han mostrado que se trata de una estrategia eficaz para prevenir la transmisión del VIH, segura, bien tolerada y con escasos efectos negativos que son asumibles. En España existen grupos de población con alto riesgo de infectarse por VIH que podrían beneficiarse de un programa de PrEP. A pesar de estas premisas, el desarrollo de un programa que permita el acceso a la PrEP no está exento de dificultades y obliga a tener en cuenta una serie de requerimientos, objetivos y dificultades.

El objetivo central de la PrEP es la prevención de la infección por el VIH de un modo coste-efectivo. Para ello se deben tener en cuenta aspectos clave identificados en los ensayos clínicos, como son la elección de la población diana adecuada, asegurar en lo posible una adherencia óptima y promover el uso correcto y frecuente del preservativo. Todo ello junto a un reconocimiento de la importancia de la realización del despistaje y monitorización de otras ITS que podrían facilitar la transmisión del VIH.

Se ha de considerar la PrEP como una modalidad de prevención que abarque un enfoque general de salud sexual y salud pública. No debe ofrecerse como medida de intervención exclusiva para la prevención de la infección por el VIH, sino prescrita dentro de un plan de prevención global que incluya el consejo asistido y la formación.

Hay una serie de dificultades para la implementación de la PrEP. La mayoría se centran en definir quién debe recibir PrEP, en aspectos logísticos (dónde se debe prescribir y dispensar), en aspectos legales (limitación para dispensar la medicación antirretroviral fuera de los hospitales) y en aspectos económicos (coste de la medicación y financiación). Respecto al entorno en que deberá realizarse el control y seguimiento de sus usuarios, el exitoso trabajo desempeñado en el ámbito de la prevención durante los últimos años por algunos centros comunitarios donde se realiza la prueba de detección del VIH nos conduce a señalarlos como firmes candidatos a desempeñar este papel como se ha demostrado en la experiencia del centro comunitario Magnet (San Francisco, USA)¹. Estos aspectos, importantes a considerar y solucionar, no deben retrasar la puesta en marcha de medidas que han demostrado beneficios sobre la salud de la población.

Hay que tener en cuenta que la PrEP no se plantea como una intervención de por vida, sino como un método para mejorar la prevención durante periodos en los que las personas tienen un mayor riesgo de infectarse por el VIH.

Criterios para la prescripción de la PrEP

Quién debe recibir PrEP

Consideraciones previas

1. *No toda persona con prácticas de riesgo es candidata a incluirse en un programa de PrEP.* Se ha discutido previamente que las personas participantes en los ensayos clínicos y en los estudios observacionales, en los que se ha demostrado la eficacia de PrEP, tenían prácticas que los situaban en riesgo elevado de infectarse por el VIH. Atendiendo a criterios de efectividad, algunos organismos recomiendan la PrEP a colectivos con un riesgo anual de infección por encima de un dintel. La *International AIDS Society (IAS)* lo sitúa en una incidencia de 2 casos por 100-personas año² y la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 3 por 100 personas-año, incluidos los países de baja renta³. La incidencia puede ser muy diferente según países y colectivos y puede no estar cuantificada de modo adecuado. El inicio de la PrEP debe conllevar una evaluación previa de las prácticas de riesgo de cada individuo³. Para este propósito, el anexo I contiene una serie de preguntas breves que puede ayudar a evaluar el riesgo de infección por el VIH de HSH, hombres o mujeres que tienen relaciones heterosexuales o que son usuarios de drogas vía parenteral.

2. *No está establecida la eficacia y seguridad de la PrEP en todos los grupos de edad.* Hasta la fecha, los ensayos clínicos realizados en PrEP han sido en mayores de 18 años, sin que se tenga evidencia sólida de la eficacia de esta intervención en los más jóvenes⁴⁻¹⁰. Por otro lado, la mayor parte de la evidencia se ha generado con individuos por debajo de los 40 años de edad. Se debe insistir, por tanto, en la escasa evidencia disponible para personas jóvenes (menores de 18 años) o de más de 50 años y, en especial, en mujeres menopáusicas, en las que, por cambios fisiológicos, tanto la eficacia como la seguridad pudieran verse modificadas.

3. *La adherencia a la PrEP es un pilar fundamental en la eficacia de la misma.* Está justificado que se verifique la disposición a cumplir de modo adecuado las recomendaciones antes del inicio de la PrEP, siendo un factor fundamental la disposición del individuo a adherirse a un programa de seguimiento regular en el tiempo.

Recomendaciones

Se debe valorar la PrEP en las personas que solicitan o aceptan de modo voluntario la intervención y que cumplen los siguientes criterios:

1. Tener descartada la infección por el VIH. En caso de duda sobre una posible infección reciente (síndrome mononucleósico u otro criterio), no se debe recomendar PrEP hasta excluir de modo razonable la infección por el VIH.
2. Mostrarse dispuesto a cumplir de modo regular las recomendaciones y a adherirse a un programa de seguimiento en el tiempo.
3. No tener contraindicación clínica o analítica para recibir TDF o FTC.
4. Pertenecer a una de las poblaciones diana para recibir la PrEP

A. *Se debe recomendar* a las personas que tienen un riesgo elevado de infectarse por VIH. Se entiende por riesgo elevado pertenecer a un colectivo en el que el riesgo supere 2 casos por 100 personas-año **(AI)**:

- HSH y mujeres transexuales que en los 6 meses previos han tenido relaciones sexuales sin uso de preservativo y, además, uno de los siguientes:
 - Relaciones sexuales con más de 2 parejas
 - Diagnóstico de una o más ITS
 - Administración de profilaxis post-exposición
 - Uso de sustancias psicoactivas durante la relaciones sexuales

B. *Se debe considerar* en las personas que pueden tener un riesgo elevado o en los que hay cierta evidencia de beneficio

- Personas con pareja/s infectadas por VIH sin control clínico o virológico y sin utilizar preservativo **(BI)**
- Personas con relaciones sexuales no protegidas e intención transaccional (dinero, drogas, casa) **(BIII)**
- UDP que comparten jeringuillas **(BI)**
- Personas en situación de vulnerabilidad social expuestas a contactos sexuales no protegidas con alto riesgo de infección por VIH **(CIII)**

Quién debe prescribir la PrEP

La PrEP es una intervención médica que debe ser prescrita y supervisada por un facultativo. Como requisitos indispensables debe tener experiencia en el cuidado de pacientes infectados por el VIH, en el uso de antirretrovirales y ser experto en ITS¹¹ **(AIII)** .

Dónde se debe prescribir la PrEP

Consideraciones previas

1. Los centros responsables deben reunir las condiciones necesarias para poder llevar a cabo de modo adecuado los programas de PrEP: presencia de un facultativo con la experiencia descrita previamente, capacidad de excluir infección por el VIH y otras ITS en la evaluación inicial y en el seguimiento y capacidad para llevar a cabo las exploraciones necesarias para evaluar la toxicidad de la medicación y la selección de resistencias si ocurriera una infección. Idealmente, para comodidad de los usuarios, todas las condiciones deberían concretarse en un solo centro, pero pueden ser el resultado de un acuerdo entre dos o más centros.
2. La medicación utilizada para la PrEP es de dispensación hospitalaria. Esto podría condicionar que sólo las unidades hospitalarias dedicadas a la asistencia de pacientes infectados por el VIH tuviesen capacidad de prescribir la medicación. Es improbable que todas las unidades hospitalarias existentes dispongan de recursos suficientes para que puedan atender de modo adecuado el volumen de demanda de PrEP, y que todos los potenciales usuarios puedan acudir a un centro hospitalario para la prescripción y dispensación. Por ello, pueden ser necesarios dispositivos asistenciales adicionales de prescripción y dispensación.
3. Es importante garantizar que los centros encargados de la PrEP sigan criterios uniformes de correcta prescripción y seguimiento. En este sentido, sería conveniente que los centros tuvieran una evaluación y acreditación del dispositivo para poder acceder a prestar este servicio. De este modo se podría garantizar la idoneidad de las instalaciones, la existencia de personal cualificado, la trazabilidad de las prescripciones y la confidencialidad de la historia electrónica, entre otros aspectos importantes.

Recomendaciones

1. El desarrollo de un programa de PrEP debe llevarse a cabo en centros, únicos o asociados, que garanticen el correcto cumplimiento de todas las fases de la estrategia, incluyendo la

evaluación inicial y el seguimiento, además de la dispensación de la medicación. Debe contar, como elementos imprescindibles **(AIII)** con:

- Facultativo con experiencia en el manejo de la infección por VIH, fármacos antirretrovirales e ITS
- Capacidad de tener una historia clínica estandarizada
- Laboratorio para llevar a cabo el diagnóstico de la infección por el VIH, medición de carga viral y estudio de resistencias.
- Laboratorio para llevar a cabo la evaluación hematimétrica y bioquímica necesaria para el seguimiento de la toxicidad de la medicación.
- Capacidad para evaluar la presencia y diagnóstico de ITS.

2. Los centros participantes en programas de PrEP pueden ser variados y adaptarse a diferentes realidades. Se pueden considerar Unidades Hospitalarias de Infección por VIH, Centros de Atención a ITS, Centros de Salud Sexual y Reproductiva o Centros Comunitarios. Podría llegar a plantearse la creación de Centros específicos para el desarrollo de esta estrategia mientras sea necesaria **(AIII)**

3. Se deben buscar métodos que permitan acceder a la medicación a las personas que se le haya prescrito la PrEP en un centro no hospitalario **(AIII)**.

Qué medicación debe utilizarse

Las pautas y fármacos recomendadas a utilizar en la PrEP son las siguientes

1. Diaria. Administración diaria de un comprimido de la combinación de TDF 300 mg y emtricitabina 200 mg. En casos excepcionales de intolerancia o toxicidad por emtricitabina podría usarse TDF (monoterapia)^{7,9} **(AI)**

2. Intermitente. En HSH que prefieran reducir al mínimo las dosis de fármacos recibidas, la PrEP puede administrarse de forma intermitente. Se usará combinación de TDF/FTC, no pudiendo dar monoterapia en la pauta intermitente. El régimen es el siguiente: 2 comprimidos juntos entre 24 y 2 horas previas a la exposición, 1 comprimido a las 24 horas de la primera toma, otro comprimido diariamente mientras se mantenga la actividad sexual y otro, 24 horas después de la última relación sexual. El fármaco será la combinación de TDF/FTC en las dosis indicadas previamente. Obviamente, este régimen no está indicado si su seguimiento lleva a necesitar más de 7 comprimidos a la semana. La eficacia de esta posología sólo está demostrada en HSH por lo que no debería indicarse en otras situaciones clínicas. **(AI)**

Evaluación

Antes del comienzo de la PrEP

La evaluación previa al comienzo de la PrEP requiere una atención integral, que debe incluir aspectos clínicos, analíticos y consejo asistido. El objetivo es determinar si el usuario es candidato a recibirla. Se pretende excluir infección preexistente por el VIH, valorar el riesgo de infección y descartar causas que contraindiquen o limiten el uso de los fármacos recomendados.

Evaluación clínica y analítica

1. *Evaluación clínica.* Dado que la PrEP es una actuación médica, se debe realizar una historia clínica completa, que incluya hábitos tóxicos y adicciones, cuestionario de conducta sexual, antecedentes personales y específicamente de ITS y medicaciones concomitantes. Debe insistirse en los criterios para ser candidatos a PrEP.

2. *Evaluación analítica.* La PrEP incluye fármacos potencialmente nefrotóxicos y que además son activos frente al virus de la hepatitis B (VHB); antes de su prescripción se requiere una evaluación analítica con tres objetivos^{3,12}.

- a. Descartar infección pre-existente por el VIH. Debe descartarse que la persona a quien se va a prescribir la PrEP tenga una infección aguda, reciente o crónica por el VIH. Se deben valorar síntomas y signos de infección aguda y solicitar la serología del VIH. En caso de clínica compatible con síndrome retroviral agudo o sospecha fundada de infección reciente y serología negativa se solicitará carga viral plasmática de VIH y se pospondrá el inicio de la PrEP hasta que la infección haya sido razonablemente descartada¹³.
- b. Evaluar la situación serológica del virus de la hepatitis B (VHB). La infección crónica por VHB no contraindica la administración de PrEP, pero es importante conocer la situación serológica (véase más abajo). Si no hay infección crónica por VHB, las personas susceptibles deben ser vacunados frente a esta infección.
- c. Evaluar la función renal. El uso de TDF puede ocasionar alteraciones de la función renal, de manera que antes de prescribir la PrEP se debe descartar la existencia de insuficiencia renal. Se debe solicitar creatinina sérica, filtrado glomerular estimado (FGe) y fosfatemia; en orina un análisis sistemático (que incluya glucosuria), sedimento, y cociente proteínas/creatinina. Se contraindica la PrEP con TDF/FTC si el FGe es menor de 60 mL/min. Aunque la ficha técnica de la combinación a dosis fijas de

TDF/FTC sólo está contraindicada en personas con FGe menor de 50 ml/min, si el FGe está entre 50 y 60 ml/min requerirían de una monitorización muy estrecha de su función renal, que no sería compatible con el esquema propuesto de seguimiento de la PrEP.

3. Evaluación de ITS: La evaluación clínica previa a la PrEP debe completarse con un cribado completo de ITS, incluyendo la hepatitis C, aún en ausencia de síntomas.

Otras actuaciones

Su objetivo es proporcionar un cuidado integral a las personas que van a recibir la PrEP. Se incluyen en este apartado:

- Hemograma, para descartar citopenias.
- Serología frente al virus de la hepatitis A. En caso negativo, recomendar vacunación.
- En el caso de mujeres, debe descartarse embarazo y preguntar expresamente por el deseo gestacional. Hay que informar adecuadamente sobre las consecuencias del uso de TDF/FTC en el embarazo e implementar una adecuada planificación familiar.
- Valorar el compromiso de realizar bien la profilaxis e informar a la persona de la importancia de la adherencia para que la PrEP tenga éxito, y de los posibles efectos adversos asociados^{3,12}.

Tabla 1. Evaluación previa al inicio de PrEP

Evaluar indicación de la PrEP

- Serología del VIH, mediante ELISA de cuarta generación
- Serología del VHB (HBsAg, IgG e IgM anti-HBc, anti-HBs)
- Análisis de sangre que incluya hemograma, glucemia, ionograma, creatinina, fósforo y transaminasas
- Análisis sistemático de orina con sedimento de orina y cociente proteínas/creatinina
- Prueba de embarazo en mujeres
- Cribado de ITS

Evaluación integral de aspectos complementarios

- Serología del VHA
- Deseo gestacional en mujeres
- Valoración de la adherencia

Consejo asistido

Las personas que van a recibir la PrEP deben recibir información clara sobre aspectos importantes:

- La PrEP es una intervención preventiva frente al VIH, que se debe poner en contexto de otras intervenciones preventivas, incluyendo el uso del preservativo
- La PrEP no protege de otras ITS
- La PrEP no funciona si la adherencia es incorrecta y puede asociarse con toxicidad si no se vigila adecuadamente

Se debe además realizar un consejo asistido sobre salud sexual y un refuerzo de la adherencia. Sería conveniente tener la información más adecuada sobre las parejas sexuales del usuario y ofrecerle que puedan acudir a la consulta para descartar infecciones por VIH u otras ITS.

Incluso en el caso de que la persona no sea candidata a realizar la PrEP porque no tenga indicaciones o decline hacerlo, se le proporcionará información sobre los recursos disponibles donde puede encontrar información y consejo asistido sobre salud sexual y prevención del VIH y otras ITS. Además, si lo precisa, se procurará la derivación a diferentes servicios especializados como son la atención a la salud mental y adicciones.

Una vez que se ha decidido que la persona tiene indicación de PrEP, y antes de iniciarla, es importante proporcionar información sobre las visitas y analíticas que requiere la PrEP.

El Anexo II recoge una serie de listas de trabajo que pueden ser de utilidad para protocolizar la atención de la persona que busca este tipo de profilaxis y que resume lo expuesto. El proporcionar esta información da al clínico la oportunidad de formar a la persona que demanda la PrEP sobre riesgos, beneficios y otras opciones, mientras que le proporciona la oportunidad de discutir preferencias, necesidades y circunstancias individuales. Toda esta implicación de la persona en la toma de decisiones puede mejorar la adherencia.

Durante el seguimiento

Visita a las 2-4 semanas

Objetivo: Confirmar que el usuario no está infectado por el VIH, que cumple los criterios y no hay limitaciones para la prescripción de la PrEP.

Actuaciones:

- Evaluación de la analítica basal
- Consejo asistido, incluyendo un cuestionario sobre conductas sexuales
- Nuevo test de VIH, en caso de duda de infección reciente
- Prescripción de la medicación, si está indicado

Borrador para discusión

- Dar cita para 4-8 semanas, con petición de analítica
- Inmunizar de hepatitis B, si es preciso

Primera visita de seguimiento (a las 4-8 semanas)

Objetivo: Valorar la tolerancia y toxicidad de la medicación, así como la adherencia.

Actuaciones:

- Valoración de efectos adversos clínicos, consumo de otras medicaciones y drogas de abuso
- Valoración de la adherencia
- Dar cita para 3 meses, con petición de analítica.

Visitas posteriores (cada 3 meses)

Objetivo: Valorar la tolerancia y toxicidad de la medicación, el grado de adherencia, la infección por el VIH y otras ITS

Actuaciones:

- Valoración de efectos adversos clínicos, consumo de otras medicaciones y drogas de abuso
- Valoración de la adherencia
- Analítica con valoración de función renal (creatinina plasmática y cálculo del filtrado glomerular estimado: CKD-EPI, MDRD o Cockcroft-Gault), sistemático y sedimento de orina (que incluya glucosuria) y cociente de proteínas creatinina en orina
- Serología de VIH/PCR cualitativa de VIH
- Descartar otras ITS
- Prueba de embarazo
- Consejo asistido
- Prescribir medicación
- Dar cita para 3 meses, con petición de analítica

En el ANEXO III se detallan el seguimiento clínico y las pruebas a realizar en cada visita.

Situaciones especiales

Embarazo

La PrEP constituye una medida prometedora para prevenir la transmisión sexual de la infección por el VIH en mujeres en edad fértil, gestantes o no, en áreas con elevada prevalencia de infección por el VIH^{14,15}. La infección aguda por el VIH durante la gestación y post-parto, en las madres que amamantan a sus hijos, incrementa el riesgo de transmisión vertical y representa una de las limitaciones para conseguir erradicar esta transmisión del VIH^{16,17}.

La información disponible muestra que la exposición a TDF o TDF/FTC como parte del TAR en gestantes y sus recién nacidos no se ha asociado con malformaciones u otros defectos relevantes en los recién nacidos expuestos¹⁸⁻²⁰.

Las guías terapéuticas actuales recomiendan iniciar TAR en todas las personas infectadas por el VIH. En el caso de parejas serodiscordantes, se recomienda el tratamiento del miembro de la pareja infectado. Atendiendo a la información disponible, las relaciones sexuales periconcepcionales sin protección cuando el miembro infectado recibe TAR y mantiene una carga viral indetectable son razonablemente seguras²¹. Por consiguiente, en nuestro medio, la PrEP no ofrece una ventaja clara a las mujeres no infectadas, cuyas parejas infectadas reciben TAR y tienen suprimida la viremia.

En contraste con esta recomendación, los CDC contemplan la indicación de PrEP periconcepcional y recomiendan PrEP en mujeres cuya pareja infectada está recibiendo TAR y no tienen acceso a técnicas de reproducción asistida, o las rechazan. En ese caso, indican profilaxis con TDF/FTC un mes antes de la concepción y un mes después²².

Recomendaciones

- No se recomienda PrEP a mujeres con deseo de gestación que sea pareja de un hombre infectado por VIH que recibe TAR y tiene carga viral suprimida durante al menos 6 meses **(BI)**
- En caso de que la PrEP estuviera indicada en una mujer embarazada o si la mujer queda embarazada durante la PrEP debe informarse sobre riesgos y beneficios de la mujer y del feto, y la mujer debería decidir la actitud a seguir **(AIII)**

Hepatitis B, hepatitis C y otras ITS

Hepatitis B

En personas con indicación de PrEP que presenten además infección crónica por VHB la administración de TDF o de TDF/FTC debe realizarse inicialmente según las indicaciones y pautas establecidas para el tratamiento de VHB²³. Debido a que el tratamiento con entecavir en pacientes con infección por VIH puede conducir a la aparición de resistencias a lamivudina o a FTC²⁴, no es aconsejable iniciar tratamiento con este fármaco para tratar la infección crónica por VHB en personas candidatas a PrEP.

En los pacientes con infección crónica por VHB en los que no está indicado el tratamiento del VHB (generalmente pacientes en fase de “portador inactivo”) puede plantearse la

administración de PrEP. Estos pacientes deben continuar seguimiento específico de la infección VHB, según las pautas establecidas²³.

La suspensión del tratamiento con TDF en pacientes con infección crónica por VHB puede producir un incremento de replicación del VHB que puede, a su vez, acompañarse de manifestaciones clínicas graves²⁵. Por ello, en pacientes con infección crónica por VHB en los que se administre TDF o TDF/FTC, como estrategia de PrEP, se debe vigilar estrechamente la aparición de posibles brotes de reactivación del VHB si la PrEP se suspende.

Aunque el tratamiento continuado con TDF en pacientes con hepatopatía crónica por VHB no se asocia con la aparición de resistencias del VHB a este fármaco²⁶, no se dispone en el momento actual de información acerca de la aparición de mutaciones de resistencia del VHB a FTC en pacientes que reciben la combinación TDF/FTC. En relación a esto, se debe intentar conseguir una máxima adherencia al tratamiento con TDF/FTC en pacientes con infección crónica por VHB y PrEP para minimizar el riesgo teórico de aparición de resistencias del VHB a FTC.

Recomendaciones

- En pacientes con infección crónica por VHB que sean candidatos a PrEP se debe valorar en primer lugar la indicación de tratamiento para VHB y administrar idealmente TDF/FTC **(AI)**
- Los pacientes con infección crónica por VHB en los que no exista indicación de tratamiento pueden iniciar PrEP y deben continuar seguimiento clínico de la infección por VHB, con especial atención al momento en el que la PrEP se suspenda **(AIII)**
- En pacientes con infección crónica por VHB no se deben usar pautas basadas en la PrEP intermitente **(AIII)**

Hepatitis C

La infección crónica por VHC no contraindica la administración de PrEP, pero se debe tener en cuenta la posibilidad de interacciones entre PrEP y la medicación utilizada para el tratamiento del VHC. En el momento actual, la única interacción significativa es la elevación de los niveles de TDF en aquellos pacientes que reciben al mismo tiempo tratamiento con sofosbuvir y ledipasvir, lo que podría aumentar el riesgo de nefrotoxicidad causado por TDF en estos pacientes.

Recomendación

- La infección crónica por VHC no contraindica la administración de PrEP **(AIII)**

Infecciones de transmisión sexual

El diagnóstico y tratamiento de una ITS no contraindica la administración de PrEP. Su presencia constituye un criterio para la administración de PrEP.

Tanto la infección aguda por el VIH como la infección por *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* y *Treponema pallidum* pueden cursar de forma asintomática, por lo que ante el diagnóstico de una ITS se debe descartar la infección aguda por el VIH y la presencia de otras ITS.

Recomendaciones

- La presencia de una ITS no contraindica la administración de PrEP **(AIII)**
- Ante el diagnóstico de una ITS se debe descartar la infección aguda por el VIH y la presencia de otras ITS **(AIII)**

Insuficiencia renal

En pacientes con infección por el VIH el uso continuado de TDF puede llegar a producir toxicidad renal, que se manifiesta habitualmente como disfunción tubular proximal y, con menos frecuencia, como disminución del filtrado glomerular²⁷.

En los ensayos clínicos sobre PrEP realizados hasta el momento no se han detectado diferencias en la aparición de efectos adversos renales entre las personas que recibieron PrEP basada en TDF y las que recibieron placebo, pero el seguimiento de los participantes ha sido limitado en el tiempo y en algunos de estos estudios se ha constatado una disminución significativa, aunque sin trascendencia clínica, del FGe en el grupo de participantes que recibió TDF^{4 28-30}.

En el momento actual no se dispone de evidencia científica sobre efectos adversos ni sobre eficacia de PrEP basado en TDF en personas con FGe <60 ml/min, ya que todos los ensayos clínicos realizados hasta el momento han incluido únicamente a personas con valores de FGe superiores a esta cifra.

Recomendación

- No se debe administrar PrEP basado en TDF a personas con FGe < 60 ml/min **(AI)**

PrEP en el contexto de la profilaxis post-exposición

GeSIDA publicó en 2015 un documento de consenso que aborda el uso de la profilaxis post-exposición no ocupacional (PEP) en adultos y niños ³¹. En este documento se revisa la evidencia que sustenta su uso y se dan unas pautas claras para valorar si se inicia o no. En el momento en el que se valora la instauración de la PEP, se debe evaluar la posible indicación de PrEP, tanto si se decide como si no indicar PEP, como parte de un abordaje integral de prevención de ITS.

Recomendación

- Se debe evaluar la indicación de PrEP en todo individuo que acuda para ser evaluado para PEP **(AIII)**

Detección de infección por VIH previa o durante la PrEP

Como se ha insistido, antes de iniciar la PrEP debe descartarse una infección por VIH. Aunque la eficacia de la PrEP es muy alta, no es 100% segura, por lo que esta infección debe descartarse cada 3 meses en las visitas de seguimiento. Para ello se realizará una anamnesis encaminada a descartar síntomas y signos de síndrome retroviral agudo y se realizará la serología VIH mediante un ELISA de cuarta generación¹³.

En caso de detección de infección por VIH se debe derivar a centros especializados para valorar el inicio de tratamiento y seguimiento.

Recomendación

- En los sujetos que realizan PrEP se debe evaluar cada 3 meses la presencia de síntomas y signos de infección aguda por VIH y descartar la infección mediante serología/PCR **(AI)**

Finalización de la PrEP

Una limitación de nuestro conocimiento actual de la PrEP es la escasa experiencia en el largo plazo. El seguimiento realizado en los estudios se sitúa generalmente en torno a un año^{4-6,8}. Es probable que la implementación de la PrEP a largo plazo y en colectivos amplios arroje información sobre posible toxicidad a largo plazo. La información que generen estas cohortes de usuarios influirá sin duda en la definición y límites de la PrEP.

En el momento actual, se recomienda finalizar la PrEP en los siguientes casos:

1. Infección por el VIH, el diagnóstico de la infección debe conllevar la finalización de la PrEP y el inicio de los cuidados habituales en estos pacientes.
2. Infección por VHB que requiera tratamiento; se debe pasar al tratamiento específico de esta infección.
3. Abandono del seguimiento. En todos los ensayos de PrEP se realizaron controles regulares con vistas a descartar toxicidad, infección por VIH o presencia de otras ITS. Prolongar la PrEP sin realizar este tipo de controles puede suponer que un infectado por el VIH realice biterapia con TDF/FTC, o que aparezca una toxicidad no detectada. Además, la eficacia de la PrEP depende de una adherencia elevada, por eso no se debe dispensar medicación más allá del plazo definido para la visita de contacto con el sistema sanitario.
4. Toxicidad:
 - a. Toxicidad renal. La caída del FGe por debajo de 60 mL/min, el descenso progresivo del FGe sin otra causa conocida o la hipofosfatemia grave, deben llevar a la suspensión de TDF. También se debe contemplar su suspensión ante la sospecha de tubulopatía proximal.
 - b. Toxicidad ósea. El desarrollo de osteopenia, osteoporosis o fracturas no traumáticas, deben ser motivos de suspensión de TDF+FTC.
 - c. Cualquier otro tipo de toxicidad que condicione la adherencia del individuo a la PrEP

Recomendaciones

- Se recomienda interrumpir la PrEP si se da alguna de estas condiciones:
 - Abandono del seguimiento **(A-III)**
 - Infección por VIH **(A-I)**
 - Aparición de toxicidad limitante **(A-II)**
 - Incorrecta adherencia **(A-III)**

Referencias bibliográficas

1. Gibson S, Grant R, Hall C, Sachs M, Gagliano J, Freeborn K, et al. Launches PrEP Health Program in Community-Based Sexual Health Center. 2015 National HIV Prevention Conference. 6-9 december. Atlanta, Ga. Abstract ID 1834.
2. Marrazzo JM, Del Rio C, Holtgrave DR, Cohen MS, Kalichman SC, Mayer KH, et al. HIV Prevention in Clinical Care Settings: 2014 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA 2014;312:390-409.
3. Guideline on When to Start Antiretroviral Therapy and on Pre-Exposure Prophylaxis for HIV. Geneva: World Health Organization; 2015 Sep. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK327115/pdf/Bookshelf_NBK327115.pdf (consultada 01.06.2016).

4. 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;373:2237-46.
5. 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;363:2587-99.
6. 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;387:53-60.
7. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:2083-90.
8. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med* 2012;367:423-34.
9. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012;367:399-410.
10. 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.
11. Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. (Version 8.0, Octubre 2015). <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html> (consultada 01.06.2016).
12. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States -2014. A clinical practice guideline. 2014. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/PrEPguidelines2014.pdf> (Consultada el 01.06.2016).
13. Guía de recomendaciones para el diagnóstico precoz del VIH en el ámbito sanitario. 2014. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/GUIA_DX_VIH.pdf (Consultada 01.06.2016).
14. Moodley D, Esterhuizen TM, Pather T, Chetty V, Ngaleka L. High HIV incidence during pregnancy: compelling reason for repeat HIV testing. *AIDS* 2009;23:1255-9.
15. Mugo NR, Heffron R, Donnell D, Wald A, Were EO, Rees H, et al. Increased risk of HIV-1 transmission in pregnancy: a prospective study among African HIV-1-serodiscordant couples. *AIDS* 2011;25:1887-95.
16. Drake AL, Wagner A, Richardson B, John-Stewart G. Incident HIV during pregnancy and postpartum and risk of mother-to-child HIV transmission: a systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine* 2014;11:e1001608.
17. Moodley D, Esterhuizen T, Reddy L, Moodley P, Singh B, Ngaleka L, et al. Incident HIV infection in pregnant and lactating women and its effect on mother-to-child transmission in South Africa. *J Infect Dis* 2011;203:1231-4.
18. Wang L, Kourtis AP, Ellington S, Legardy-Williams J, Bulterys M. Safety of tenofovir during pregnancy for the mother and fetus: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2013;57:1773-81.
19. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral pregnancy registry international interim report for 1 January 1989 through 31 January 2015. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2015. www.APRegistry.com (consultado 16.12.2015).
20. Sibiude J, Mandelbrot L, Blanche S, Le Chenadec J, Boullag-Bonnet N, Faye A, et al. Association between prenatal exposure to antiretroviral therapy and birth defects: an analysis of the French perinatal cohort study (ANRS CO1/CO11). *PLoS medicine* 2014;11:e1001635.
21. Del Romero J, Castilla J, Hernando V, Rodriguez C, Garcia S. Combined antiretroviral treatment and heterosexual transmission of HIV-1: cross sectional and prospective cohort study. *BMJ* 2010;340:c2205.
22. Politch JA, Mayer KH, Welles SL, O'Brien WX, Xu C, Bowman FP, et al. Highly active antiretroviral therapy does not completely suppress HIV in semen of sexually active HIV-infected men who have sex with men. *AIDS* 2012;26:1535-43.

Borrador para discusión

23. Buti M, Garcia-Samaniego J, Prieto M, Rodriguez M, Sanchez-Tapias JM, Suarez E, et al. Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (2012). *Gastroenterol Hepatol* 2012;35:512-28.
24. Jain MK, Zoellner CL. Entecavir can select for M184V of HIV-1: a case of an HIV/hepatitis B (HBV) naive patient treated for chronic HBV. *AIDS* 2007;21:2365-6.
25. Chan HL, Chan CK, Hui AJ, Chan S, Poordad F, Chang TT, et al. Effects of tenofovir disoproxil fumarate in hepatitis B e antigen-positive patients with normal levels of alanine aminotransferase and high levels of hepatitis B virus DNA. *Gastroenterology* 2014;146:1240-8.
26. Marcellin P, Gane EJ, Flisiak R, Huy N. Trinh, Petersen J, Gurel S, et al. Long term treatment with tenofovir disoproxilfumarate for chronic hepatitis B infection is safe and well tolerated and associated with durable virologic response with no detectable resistance: 8 year results from two phase 3 trials. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Liver Meeting. Boston, November 7-12, 2014. Abstract 229.
27. Tourret J, Deray G, Isnard-Bagnis C. Tenofovir effect on the kidneys of HIV-infected patients: a double-edged sword? *Journal of the American Society of Nephrology* : *JASN* 2013;24:1519-27.
28. 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;372:509-18.
29. Martin M, Vanichseni S, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Gvetadze RJ, et al. Renal function of participants in the Bangkok tenofovir study--Thailand, 2005-2012. *Clin Infect Dis* 2014;59:716-24.
30. Solomon MM, Lama JR, Glidden DV, Mulligan K, McMahan V, Liu AY, et al. Changes in renal function associated with oral emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate use for HIV pre-exposure prophylaxis. *AIDS* 2014;28:851-9.
31. Grupo de expertos de la Secretaria del Plan Nacional sobre el S, Grupo de Estudio de S, Sociedad Espanola de Medicina y Seguridad del T, Sociedad Espanola de Medicina P, Salud Publica e H, Asociacion Espanola de Especialistas en Medicina del T, et al. Documento de Consenso sobre profilaxis postexposicion ocupacional y no ocupacional en relacion con el VIH, VHB y VHC en adultos y niños. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016;34:121 e1- e15.

ADHERENCIA A LA PrEP

Importancia de la adherencia a la PrEP

Es preciso insistir en que la correcta adherencia a la PrEP es un factor decisivo para que sea efectiva. En los estudios donde no se demostró eficacia de la PrEP, por ejemplo en el estudio FEM-PrEP¹, la falta de eficacia se atribuyó a la deficiente adherencia observada en una proporción importante de participantes. En contraste, en el estudio iPrEx OLE (extensión del estudio iPrEx)^{2,3} no se observó ninguna infección por VIH entre aquellos participantes que presentaban niveles de fármaco indicativos de estar tomando al menos 4 comprimidos por semana.

La pauta diaria puede ser más fácil de seguir que la intermitente. En esta última modalidad de PrEP (toma de los comprimidos antes y después de tener relaciones sexuales) podría haber mayor variabilidad en la adherencia al no ser rutinaria, ya que se requeriría cierta planificación y también podría haber mayor tendencia a olvidos de dosis. En un estudio realizado en HSH y trabajadoras sexuales en Kenia⁴ se observó una mejor adherencia en la modalidad de toma diaria, comparada con la toma dos veces por semana y la post-coital.

Es llamativo que en los estudios observacionales la adherencia es mayor que en los ensayos clínicos. En el estudio Kaiser⁵ no se produjo ninguna infección por VIH en 657 personas (99% HSH) seguidos durante dos años y medio, lo que indicaría una correcta adherencia a la PrEP. Esta observación podría explicarse por una mayor motivación para tomar la PrEP en personas que, conociendo sus beneficios, buscan y deciden tomarla, a diferencia de los participantes en un ensayo clínico, donde no se conoce plenamente su eficacia ni el participante sabe si está tomando el placebo o el fármaco.

La disposición de una persona a tomar la PrEP y ser adherente a ella dependerá en gran medida del conocimiento y percepción que tenga de ella. Si la ve como una opción efectiva y segura las probabilidades de adherencia serán mayores. El grado de aceptación social de la PrEP en su entorno es otro factor que va a influir en la decisión de tomarla. Una percepción social negativa podría provocar un estigma asociado a su uso. Así, podrían ser considerados como individuos más “irresponsables” quienes optan por esta opción preventiva. Esta estigmatización supondría una barrera para su implementación y adherencia, por lo que deberían añadirse medidas para eliminar o minimizar esta posible estigmatización, tanto entre la comunidad como entre los profesionales sanitarios⁶.

- La adherencia a la medicación es un requisito indispensable para que la PrEP sea efectiva
- En los estudios observacionales se observa una mayor adherencia que en los ensayos clínicos, lo que se traduce en una alta protección
- La modalidad de toma diaria facilita la adherencia respecto a la toma a demanda

Intervenciones para mejorar la adherencia a la PrEP

Las lecciones aprendidas sobre la adherencia al TAR y a los tratamientos de enfermedades crónicas pueden aportar información y ayuda para mejorar la adherencia a la PrEP. Estas estrategias, sin embargo, podrían ser solo parcialmente aplicables a los usuarios de PrEP. La motivación de una persona con infección por VIH que toma la medicación para controlar la infección puede ser diferente a la de una persona que la toma para prevenirla.

En estudios realizados sobre adherencia al TAR⁷ se demuestra la eficacia de diversas intervenciones para reforzar la adherencia. Como norma general se recomienda diseñar una estrategia a medida y centrada en la persona, requiriendo habitualmente diversas intervenciones. Al mismo tiempo, es importante identificar posibles barreras que dificulten la adherencia, como pueden ser problemas de salud mental, consumo de drogas, incluyendo el alcohol, falta de soporte social o movilidad geográfica.

Las principales intervenciones recomendadas para reforzar la adherencia a la PrEP en el uso diario pueden agruparse en:

1. *Educación sobre el significado de la PrEP y la importancia de la adherencia*, realizada por personal sanitario y comunitario.

Debe aportar información clara sobre la medicación. Cómo tomarla (cuándo, número de pastillas por toma), qué hacer si se olvida alguna dosis, posibles efectos adversos y qué hacer si aparecen. También sobre los signos y síntomas de la infección aguda por VIH, enfatizando la necesidad de acudir rápidamente al médico si aparecen. Puede ser útil disponer de material informativo escrito donde se recoja de forma clara y sencilla esta información.

Se utilizarán técnicas de consejo asistido para mejorar las habilidades de adherencia, realizado por personal sanitario y comunitario con experiencia en este campo. El consejo asistido entre pares en un entorno amigable y seguro para el usuario tendría especial relevancia, tal como demuestran algunas experiencias de prevención del VIH⁸.

Se recomiendan técnicas de entrevista motivacional para facilitar la adquisición y mantenimiento de determinadas conductas (en este caso la adherencia a la medicación) mediante una entrevista semi-estructurada, centrada en la persona.

Al empezar a hablar sobre adherencia a la medicación con el usuario, debe señalarse la normalidad de algún olvido de dosis, a fin de ayudar a generar un ambiente de confianza y que no se sienta juzgado, ya que podría inducir a que no comunique sobre posibles olvidos ocurridos. Es importante trazar un plan conjuntamente con el usuario para minimizar el riesgo de que se produzcan olvidos de dosis. Los CDC proponen esta serie de tres preguntas sencillas para abordarlo⁹:

- En las ocasiones en que has tomado alguna medicación ¿cómo lo hacías para acordarte de tomarla?
- Explícame algún problema que hayas tenido anteriormente al tomar las pastillas
- ¿Qué es lo que más te ayudó a acordarte de tomarlas?

A partir de aquí, debe establecerse un plan de adherencia que contemple estos aspectos:

- Adaptar la toma de la medicación a las actividades diarias habituales de la persona, de forma que se integre en su rutina diaria (por ejemplo asociándola al desayuno, o al cepillado de dientes, o alguna actividad que realice de forma rutinaria sin excepción)
- Usar sistemas de recordatorio para minimizar el riesgo de olvidos
- Considerar estrategias organizativas en caso de cambios en la rutina diaria (fines de semana, viajes, vacaciones)
- Identificar personas de su entorno que pueden apoyarlo en la adherencia, o barreras que puedan dificultarla (por ejemplo en aquellos casos en que la persona no quiere que se sepa que está tomando medicación y no existan condiciones de privacidad, o tenga miedo de que alguien de su entorno pueda asociar el medicamento a la infección VIH)

El hecho de que se haga un seguimiento periódico (habitualmente cada 3 meses) facilitará la continuidad y efectividad del consejo asistido.

2. *Sistemas de recordatorio*: pueden ser útiles las llamadas telefónicas (incluso a través de sistemas informatizados con voz electrónica) o mensajes de recordatorio a través de SMS, que además podrían servir para recordar las visitas de seguimiento. Existen también aplicaciones para smartphone, como MedMemo[®], EveryDoseEveryDay[®] (E2D2), Care4today[®], ExpertSalud[®] (aplicación desarrollada por el Servicio de Farmacia del Hospital Germans Trias i Pujol que permite además la monitorización del tratamiento por los profesionales sanitarios, disponible en www.expertsalud.com).

Para la monitorización de la adherencia puede utilizarse el recuento de comprimidos devueltos (antes de suministrar las siguientes dosis) y la auto declaración, teniendo en cuenta los sesgos inherentes a estas medidas (el usuario podría olvidar que ha fallado alguna dosis, podría eliminar pastillas no consumidas, o podría mejorar la adherencia en los días previos a la revisión).

Otros métodos, como la monitorización de niveles de fármaco, o sistemas electrónicos que registran cada apertura del bote de medicación, usados sobre todo en ensayos clínicos, no parecen opciones factibles en el caso de una implementación a gran escala de la PrEP.

Para reforzar la adherencia a la PrEP es necesario:

- Información completa sobre la PrEP. Qué significa, cómo tomarla, importancia de la adherencia, posibles efectos adversos, signos y síntomas de la infección aguda por el VIH
- Educación y consejo asistido multidisciplinario por parte de profesionales sanitarios y personal comunitario implicados en la PrEP en un clima de mutua confianza
- Diseño de un plan de adherencia teniendo en cuenta las posibles dificultades del usuario, adaptado a sus circunstancias
- Sistemas de recordatorio para la toma de medicación
- Monitorización de la adherencia en cada visita de seguimiento

Referencias bibliográficas

1. Corneli AL, McKenna K, Perry B, Ahmed K, Agot K, Malamatscho F, et al. The science of being a study participant: FEM-PrEP participants' explanations for overreporting adherence to the study pills and for the whereabouts of unused pills. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;68:578-84.
2. 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;363:2587-99.
3. 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;14:820-9.
4. Mutua G, Sanders E, Mugo P, Anzala O, Haberer JE, Bangsberg D, et al. Safety and adherence to intermittent pre-exposure prophylaxis (PrEP) for HIV-1 in African men who have sex with men and female sex workers. *PLoS One* 2012;7:e33103.
5. Volk JE, Marcus JL, Phengrasamy T, Blechinger D, Nguyen DP, Follansbee S, et al. No New HIV Infections With Increasing Use of HIV Preexposure Prophylaxis in a Clinical Practice Setting. *Clin Infect Dis* 2015;61:1601-3.
6. Haire BG. Preexposure prophylaxis-related stigma: strategies to improve uptake and adherence - a narrative review. *Hiv/Aids* 2015;7:241-9.
7. Amico KR, Harman JJ, Johnson BT. Efficacy of antiretroviral therapy adherence interventions: a research synthesis of trials, 1996 to 2004. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41:285-97.

8. Garcia J, Parker C, Parker RG, Wilson PA, Philbin MM, Hirsch JS. "You're Really Gonna Kick Us All Out?" Sustaining Safe Spaces for Community-Based HIV Prevention and Control among Black Men Who Have Sex with Men. PLoS One 2015;10:e0141326.

9. Preexposureprophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States -2014. A clinicalpractice guideline. 2014. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/PrEPguidelines2014.pdf> (Consultada el 01.06.2016).

VISIÓN COMUNITARIA DE LA PrEP

El problema

Los datos epidemiológicos muestran que en España la prevalencia de las infecciones por el VIH se mantiene estable, aunque alta. No existe una sola epidemia de VIH, sino un conjunto de epidemias dispersas entre los diversos grupos clave, encabezados por el colectivo HSH e incluyendo también la población de migrantes y los usuarios de drogas parenterales. No podemos fijarnos únicamente en el conjunto, porque sin los detalles más concretos se obtiene una imagen inexacta de la situación actual de la epidemia y, en consecuencia, una planificación de estrategias e intervenciones sub-óptimas e inadecuadas para reducir la incidencia de nuevas infecciones.

El sistema de información sobre nuevos diagnósticos de VIH (SINIVIH) nos indica globalmente que la transmisión en HSH es la más frecuente, 53,9%¹. El seguimiento de una cohorte de HSH, VIH negativos, nos permite tener una cifra de incidencia que refleja de forma directa la situación en este grupo. En este sentido, los datos obtenidos a través de la Cohorte BCN Checkpoint han permitido calcular una incidencia de infección por el VIH en HSH de 2,51% (IC95%, 2,25 a 2,81) durante el periodo 2009-2014². Es más, de los casos diagnosticados en BCN Checkpoint en 2014, el 37,4% presentaba una infección inferior a seis meses y el 64,2% inferior a 12 meses³. En otras palabras, de todas las personas que van a ser diagnosticadas en esta población el año próximo, más de la mitad aún no están infectadas en este momento. Un factor a tener en cuenta son las infecciones agudas y recientes por tratarse del momento de mayor riesgo de transmisión. Según datos de la Cohorte Suiza del VIH, la fracción media de transmisión que ocurre a partir de pacientes con infecciones recientes (primer año después de la seroconversión) es del 43,7% (41-56%)⁴.

Estas cifras ponen en evidencia la necesidad de incorporar nuevas herramientas de prevención, como la PrEP, a las ya existentes. Dos estudios de Reino Unido y los Países Bajos calcularon que la PrEP podría prevenir un gran número de nuevas infecciones por VIH si otras estrategias claves ya existentes, la prueba del VIH y el tratamiento para las personas con VIH, son ampliadas y mejoradas de forma simultánea^{5,6}.

- La incidencia de infección en HSH en estudios nacionales la sitúa en los niveles en los que la PrEP se considera una medida de prevención efectiva

Valoración de riesgos y beneficios percibidos de la PrEP.

La aprobación de la PrEP en los Estados Unidos en 2012 no fue acompañada de una implementación rápida y ágil, debido a la controversia generada en la sociedad en general y específicamente en la comunidad de HSH⁷. En Europa, la EMA⁸ y el ECDC han sido desde el principio muy reacios a la aprobación de la PrEP, centrando sus preocupaciones básicamente en dos aspectos. El primero, el impacto negativo que podría tener globalmente sobre la salud sexual; en concreto, sobre el uso del condón y, como consecuencia, el temor a un incremento de las otras infecciones de transmisión sexual. El segundo, su coste-efectividad.

En cuanto al potencial menor uso del preservativo asociado a la PrEP, lo que en realidad debería preocuparnos es si esta nueva herramienta disminuye el riesgo de infección en personas que no lo usan por distintas razones. Aunque estudios como PROUD e Ipergay no mostraron un menor uso del condón, dos tercios de los HSH que participaron en una encuesta en entornos urbanos de los Estados Unidos declararon haber tenido relación sexual anal sin condón al menos una vez durante el último año y un cuarto haber tenido relaciones anales receptivas sin condón la última vez que tuvieron relación con otro hombre⁹. Sin embargo, también hay evidencias de que el uso del condón en HSH puede variar considerablemente dependiendo del propio estado serológico, del de las parejas sexuales, de si se está en tratamiento, de si se trata de una pareja sexual ocasional o estable y del rol en el sexo. Por lo tanto, a la hora de abordar el uso del condón hay que tener en cuenta este conjunto de variables que introducen una mayor complejidad a esta cuestión, y que no se suelen tener en cuenta en los estudios de conductas.

Por lo que se refiere a la preocupación sobre el impacto de la PrEP en la salud sexual, y más concretamente a un hipotético aumento de otras ITS, cabe subrayar que el grupo de los HSH ya presenta una elevada prevalencia de gonorrea e infección por clamidia en recto y faringe, entre un 6 y un 10%, siendo asintomáticas en el 80% de los casos¹⁰. El aumento de las ITS, por lo tanto, no podría imputarse a la introducción de la PrEP sino que es el resultado de la ausencia de programas adecuados de su prevención, cribado y tratamiento. Bien al contrario, los controles preceptivos que conlleva la implementación de la PrEP deberían ser percibidos como una oportunidad para introducir estos programas y hacerlos extensivos a las parejas sexuales de las personas diagnosticadas.

El segundo aspecto que se argumenta en contra de la implementación de la PrEP es de naturaleza económica. Diversos estudios demuestran que la PrEP es coste-efectiva, a pesar del elevado precio de los fármacos aprobados para este uso, especialmente en aquellas personas

que tienen una alta adherencia y, sobre todo, si se prioriza su uso en grupos de población con una elevada incidencia. En este aspecto, la Cohorte BCN Checkpoint ha evidenciado que la incidencia de infección por el VIH puede variar entre el 8,4 y 24,7 % personas-año cuando no siempre se usa condón, se ha sido diagnosticado de una ITS y se han tenido más de 10 parejas sexuales en los últimos 6 meses, independientemente del rol en las relaciones anales². Por otro lado, un grupo de investigadores y activistas comunitarios (EuroPrEP) ha solicitado una reducción significativa del precio de los fármacos antes de que expire su patente, lo cual facilitaría un acceso a la PrEP mucho más amplio en la Unión Europea¹¹.

Pero hay otros factores positivos importantes a tener en cuenta. No debe ignorarse el modo en que el uso de la PrEP incide sobre la percepción que los usuarios tienen sobre sus relaciones sexuales. En este sentido, consideran que la PrEP les proporciona un incremento del placer que puede tener múltiples dimensiones: una mayor intimidad, espontaneidad, aventura y una unión más estrecha con sus parejas¹². Todo ello, va ligado también al hecho de que la PrEP actúa también reduciendo el miedo a infectarse por VIH, que muy a menudo acompaña y condiciona negativamente las relaciones sexuales. Sirva como ejemplo de ello una encuesta realizada entre HSH de la ciudad de Nueva York según la cual el 49% declaraba pensar en el VIH casi siempre o siempre durante el sexo¹³. No cabe duda de que debemos considerar estos dos factores psicológicos como beneficios adicionales del uso de la PrEP, más allá de los directamente relacionados con la prevención de la propia infección por VIH.

- La PrEP supone una oportunidad de prevención para las personas en riesgo que no utilizan preservativos
- Lejos de suponer un problema, la incidencia de otras ITS podrían controlarse mejor con las medidas de vigilancia que acompañan a la PrEP
- La PrEP puede tener un impacto psicológico beneficioso al mejorar las condiciones de las relaciones sexuales y reducir el miedo a la infección

Otras consideraciones para la implementación de la PrEP.

Para que la introducción de la PrEP pueda tener un impacto real en la reducción de nuevas infecciones deben identificarse aquellas barreras que, más allá de su coste, puedan dificultar la implementación de esta nueva herramienta.

En Estados Unidos, la PrEP chocó con la oposición de parte de los especialistas responsables de su prescripción debido a su falta de conocimiento de la misma o a ciertos prejuicios morales.

Unas barreras que han podido ser superadas mediante la creación de programas de educación y sistemas de derivación adecuados.

En el caso de España, el hecho de que los fármacos para la PrEP actualmente sólo puedan ser dispensados en farmacias hospitalarias previsiblemente supondrá una dificultad añadida a la hora de hacerla accesible.

También se deberá tener en cuenta que algunas organizaciones LGTBI y VIH/sida acogieron con muchas reservas la aparición de la PrEP tras su aprobación en Estados Unidos. Sin embargo, la presentación de los resultados de los estudios PROUD e Ipergay y las acciones de sensibilización y pedagogía llevadas a cabo por algunas organizaciones europeas y españolas a favor de la PrEP (recogida de firmas “PrEP in Europe”, satélite comunitario SEISIDA 2015, sesiones informativas dirigidas a ONG y a la comunidad gay, creación de la Plataforma Gais Contra el VIH con el objetivo de promover el acceso a la PrEP a nivel estatal) han propiciado su mayor conocimiento y aceptación.

La introducción de la PrEP también debe ir acompañada de un replanteamiento de la terminología usada hasta ahora para referirnos a la salud sexual. Para empezar, “sexo desprotegido” no podrá ser utilizado como sinónimo de “sexo sin condón”, no solo por su connotación negativa sino por la existencia de esta nueva herramienta de prevención. Así mismo, el “sexo seguro” no debería limitarse al uso del condón sino incluir también el tratamiento como prevención y la propia PrEP.

- Las personas VIH negativas no frecuentan hospitales y no están habituadas a hacerlo
- Frente a los recursos sanitarios habituales, algunas organizaciones comunitarias tienen:
 - Facilidad para establecer un diálogo entre “iguales” sin tabúes ni miedo al estigma y los prejuicios sobre el (no) uso del condón y la percepción y reducción del riesgo
 - Dilatada experiencia en la prueba rápida del VIH (Ac y PCR) y de otras ITS
 - Experiencia en la promoción de la prueba periódica del VIH entre las personas en mayor riesgo
 - Experiencia en alcanzar a poblaciones de difícil acceso
 - Largo recorrido y estrecha colaboración con instituciones clínicas y médicos que cuidan de personas con VIH
 - Experiencia en la preparación del paciente para el tratamiento antirretroviral y su adherencia

Referencias bibliográficas

1. 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. Plan Nacional sobre el Sida - S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología- Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII, Junio, 2015. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH_SIDA_2015.pdf (acceso 28.05.2016).
2. Meulbroek M, Dalmau-Bueno A, Pujol F, Pérez F, Taboada H, Carrillo A, et al. Cohort for MSM as a Useful Tool to Assure Cost Effectiveness during the Implementation of PrEP. 15th European AIDS Conference, Barcelona 21-24 Octubre 2015. 2015.
3. Pujol F, Pérez F, Dalmau-Bueno A, Saz J, Taboada H, Marazzi G, et al. El 33% de las casi 1.000 infecciones por VIH en HSH detectadas en BCN Checkpoint son infecciones recientes. XVII Congreso Nacional sobre el Sida e ITS. San Sebastián Mayo 2015. Abstract CO4.2.
4. Marzel A, Shilaih M, Yang WL, Boni J, Yerly S, Klimkait T, et al. HIV-1 Transmission During Recent Infection and During Treatment Interruptions as Major Drivers of New Infections in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2016;62:115-22.
5. Punyacharoensin N, Edmunds WJ, De Angelis D, Delpach V, Hart G, Elford J, et al. Effect of pre-exposure prophylaxis and combination HIV prevention for men who have sex with men in the UK: a mathematical modelling study. *The Lancet HIV* 2016;3:e94-e104.
6. Ratmann O, van Sighem A, Bezemer D, Gavryushkina A, Jurriaans S, Wensing A, et al. Sources of HIV infection among men having sex with men and implications for prevention. *Sci Transl Med* 2016;8:320ra2.
7. New York Times Opinion Page. Is PrEP a Good Way to Fight HIV Infections? *New York Times*, 2014 June 17.
8. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the nonclinical and clinical development for oral and topical HIV preexposure prophylaxis (PrEP). EMA/171264/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/03/WC500124054.pdf (consultado el 6.06.2016).
9. Benjamin R. Gay men are using condoms less, but their use varies based on context. *POZ*, January 22, 2016. <https://www.poz.com/article/CDC-risk-report-28308-1232> (acceso 6.06.2016).
10. Coll J, Andreu A, Jané M, Meulbroek M, Cruz I, Mansilla R, et al. Prevalence study of asymptomatic sexually transmitted infection among men who have sex with men in a non-clinical setting in Barcelona. 29th European Conference on Sexually Transmitted Infections, Barcelona 24-26 sept, 2015. Abstract P091.
11. Ask Gilead to reduce the price of PrEP to support HIV prevention in Europe. www.change.org/p/gilead-sciences-ask-gilead-to-reduce-the-price-of-prep-to-support-hiv-prevention-in-europe (consultado el 5.06.2016).
12. Grant RM, Koester KA. What people want from sex and preexposure prophylaxis. *Current opinion in HIV and AIDS* 2016;11:3-9.
13. Golub S, Radix A, Hilley A, Marazzo S, Catalanotti A. Developing and Implementing a PrEP Demonstration/Implementation Hybrid in a Community-Based Health Center. 9th IAPAC; June 8-10, 2014; Miami, Florida, USA. Abstract 409.

AREAS DE INVESTIGACION FUTURA

La evidencia disponible sobre la eficacia de la PrEP en diferentes situaciones es sólida. Sin embargo, existen todavía interrogantes sobre cómo utilizar esta estrategia de una forma eficiente y segura en la práctica. En el momento actual, son numerosos proyectos que están evaluando la aplicación de la PrEP en la vida real, y están en marcha las fases de extensión de los ensayos clínicos, cuyos resultados ayudarán a entender mejor los riesgos y beneficios de la PrEP fuera del marco de la investigación clínica. Las prioridades de investigación deberían incluir los siguientes temas: efectividad de la PrEP en la vida real, modelos de servicios sanitarios para la prescripción, dispensación y seguimiento, adherencia a largo plazo en la vida real, minimización de riesgo de adquisición de otras infecciones de transmisión sexual, resistencias, seguridad a largo plazo, eficacia y seguridad en poblaciones especiales y nuevas estrategias.

Efectividad de la PrEP en la vida real. Modelos de servicios sanitarios para la prescripción, dispensación y seguimiento

Para maximizar los beneficios de la PrEP es importante determinar su impacto en términos de salud pública cuando se usa en la vida real en diferentes condiciones de prescripción, dispensación y adherencia. La eficacia observada en los ensayos clínicos y en algunos programas piloto de aplicación en la vida real puede estar sobrestimada, debido en parte a una adherencia inicial alta y a unas condiciones de prescripción y dispensación ideales. La eficacia y seguridad a largo plazo de la PrEP probablemente requerirá algo más que la dispensación de los medicamentos. Existe el temor de que en ciertos entornos la retención de los usuarios del programa sea inferior al esperado e incluso de que una adherencia subóptima reduzca drásticamente su efectividad y favorezca el uso inadecuado de los fármacos antirretrovirales. De hecho en algunos de los ensayos clínicos para evaluar la PrEP en mujeres africanas no se ha demostrado ningún beneficio, debido a falta de adherencia^{1,2}. Será importante generar conocimiento sobre las barreras y factores que determinan la retención en los programas y su efectividad en diferentes condiciones de aplicación. Es necesario determinar qué modelo de servicios sanitarios y qué cualificación profesional se requiere para llevar a cabo con la mayor eficiencia la prescripción, dispensación y seguimiento de los usuarios, con qué frecuencia deben seguirse y cuál es la estrategia óptima de cribado para asegurar la detección temprana de posibles infecciones y/o toxicidad de los fármacos, y evaluar si son necesarios programas de

refuerzo de la adherencia, todo ello con el fin de maximizar la efectividad y la seguridad de la PrEP en la vida real y seleccionar las estrategias más coste-efectivas.

Riesgos de adquisición de otras infecciones de transmisión sexual

Existe la preocupación de que el uso amplio de PrEP en la vida real favorezca la adquisición y difusión de otras ITS, la así llamada compensación de riesgo, que podría contrarrestar los beneficios de la PrEP. Por este motivo, todos los organismos que han publicado recomendaciones sobre el uso de la PrEP han recomendado firmemente mantener además el uso de condones. En contra de lo esperado, la mayoría de los ensayos clínicos y los programas piloto de aplicación en la vida real no han documentado un aumento en la frecuencia de ITS, probablemente debido a que, al menos en los HSH, los usuarios de PrEP han sido personas que tenían ya de forma habitual relaciones sexuales no protegidas. Sin embargo, de manera similar a lo que ocurre con la adherencia, la mayoría de la información disponible sobre la compensación de riesgo procede de los ensayos clínicos aleatorizados. En muchos de ellos, las conductas de riesgo auto-reportadas por los participantes se han reducido durante los estudios, quizás en parte como resultado de los servicios de reducción de riesgo ofrecidos a los participantes en el marco de las investigaciones y por el hecho de que, en los ensayos enmascarados controlados con placebo, los pacientes pueden haber adoptado una conducta sexual conservadora ante la incertidumbre de no saber si recibían fármacos activos. La probabilidad de que se produzca la llamada compensación de riesgo podría ser mayor con la aplicación de la PrEP en la vida real, ya que los pacientes tendrán la certeza de que reciben medicación activa para prevenirla infección por el VIH y, por otro lado, los servicios de reducción de riesgos podrían no ser del mismo nivel que los ofrecidos en los ensayos clínicos. Es por tanto esencial realizar estudios epidemiológicos rigurosos para determinar si con el uso amplio de PrEP se producen cambios en la incidencia de otras ITS y en la conducta sexual de los participantes en los programas de PrEP. Desde el punto de vista de salud individual, es necesario determinar qué servicios de apoyo para la reducción de riesgos son más coste-efectivos y con qué frecuencia debe hacerse el cribado de ITS.

Resistencias

El uso extenso de fármacos antirretrovirales en profilaxis podría potencialmente favorecer la diseminación de resistencias. Sin embargo, se dispone ya de datos de múltiples estudios que han mostrado que en general el riesgo de desarrollo de resistencias es muy bajo, aunque es

una preocupación importante en los pacientes que inician la PrEP durante una infección aguda no diagnosticada³⁻⁵. En un estudio reciente, se ha observado que las mutaciones de resistencia seleccionadas en estos casos decaen rápidamente hasta ser indetectables incluso con técnicas ultrasensibles⁶. No obstante, hay que reconocer que se desconoce si las mutaciones seleccionadas en estos casos podrán tener consecuencias clínicas durante el TAR. Se necesitan estudios de seguimiento de personas infectadas que inician tratamiento antirretroviral tras haberse infectado por el VIH mientras recibían PrEP, con el fin de determinar si el desarrollo de resistencia en las fases tempranas de la infección tiene impacto sobre las opciones futuras de tratamiento. Es también importante establecer la frecuencia de cribado para detectar precozmente nuevas infecciones y evitar la exposición a PrEP en los pacientes con infección oculta.

Seguridad a largo plazo

Existe una dilatada experiencia con el uso de los fármacos antirretrovirales recomendados actualmente para PrEP en pacientes con VIH, si bien la información sobre la seguridad a largo plazo en pacientes no infectados es todavía muy limitada. Los datos de los ensayos clínicos y de los programas piloto de aplicación de la PrEP sugieren que la tolerancia es buena y la incidencia de acontecimientos adversos es baja, pero se necesitan estudios longitudinales en los que se confirme que los beneficios obtenidos en prevención compensan los riesgos de toxicidad a largo plazo.

Eficacia y seguridad en poblaciones especiales

Los estudios de profilaxis pre-exposición se han llevado a cabo en HSH y hombres y mujeres heterosexuales de más de 18 años. Se carece de información sobre la PrEP en grupos de características especiales que pudieran condicionar su eficacia y seguridad. Aspectos particulares de las personas transexuales (incluidas en algunos ensayos de HSH) y de los adolescentes indican la necesidad de investigar en ellos de forma específica la mejor estrategia de PrEP.

Nuevas estrategias

Algunos de los retos de la PrEP, en particular la adherencia a largo plazo, podrían resolverse en parte con la incorporación de estrategias farmacológicas innovadoras que permitan la

administración tópica o espaciada de los medicamentos, con el fin de limitar la exposición sistémica minimizando el riesgo de toxicidad y/o facilitar el cumplimiento. Este es el caso de las formulaciones en geles de tenofovir que permiten la administración rectal o vaginal del fármaco y de los anillos vaginales de tenofovir y de dapivirina, y el de las formulaciones en nanopartículas de rilpivirina y cabotegravir que permiten administrar los medicamentos cada 1 o 2 meses por vía parenteral.

En contra de lo esperado, las expectativas de la aplicación de tenofovir en gel son bastante limitadas después de conocerse los resultados del estudio FACTS 001, un gran ensayo clínico realizado en mujeres africanas en el que la aplicación vaginal peri-coital de gel de tenofovir al 1% no redujo las infecciones por el VIH en las pacientes asignadas a recibir el fármaco⁷. En un primer estudio en fase I, los anillos vaginales de tenofovir fueron seguros y bien tolerados y se obtuvieron concentraciones del fármaco en las mucosas superiores a las asociadas con protección frente al VIH⁸. Estos resultados son prometedores, pero no hay todavía ningún dato de eficacia clínica.

Los estudios Ring y ASPIRE (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01617096>) son dos ensayos clínicos en fase III en los que se ha evaluado la eficacia y seguridad de un anillo vaginal de dapivirina, que se auto-inserta mensualmente en la vagina y libera lentamente el fármaco^{9,10}. Los resultados muestran que esta forma de dispensación ofreció entre un 27%-32% de protección, con amplia variabilidad dependiendo de la edad de las participantes y de la adherencia. Por último, las formulaciones en nanopartículas de algunos fármacos antirretrovirales, como rilpivirina y cabotegravir, que actualmente están evaluándose en ensayos clínicos en fase III en pacientes infectados^{11,12}, podrían en el futuro ser candidatos a estrategias de PrEP de acción prolongada, si se confirma su seguridad y eficacia. Estas y otras innovaciones futuras que contemplen la diversidad en la vida sexual de las personas, las distintas necesidades de profilaxis y las barreras para la adherencia, podrían hacer que el futuro la PrEP sea más aceptable, viable y efectiva en las poblaciones de riesgo.

Referencias bibliográficas

1. 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.
2. 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;372:509-18.
3. Liegler T, Abdel-Mohsen M, Bentley LG, Atchison R, Schmidt T, Javier J, et al. HIV-1 drug resistance in the iPrEx preexposure prophylaxis trial. *J Infect Dis* 2014;210:1217-27.

4. Lehman DA, Baeten JM, McCoy CO, Weis JF, Peterson D, Mbara G, et al. Risk of drug resistance among persons acquiring HIV within a randomized clinical trial of single- or dual-agent preexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2015;211:1211-8.
5. Grant RM, Liegler T, Defechereux P, Kashuba AD, Taylor D, Abdel-Mohsen M, et al. Drug resistance and plasma viral RNA level after ineffective use of oral pre-exposure prophylaxis in women. *AIDS* 2015;29:331-7.
6. Weis JF, Baeten JM, McCoy CO, Warth C, Donnell D, Thomas KK, et al. Preexposure prophylaxis-selected drug resistance decays rapidly after drug cessation. *AIDS* 2016;30:31-5.
7. Rees H, Delany-Moretlwe SA, Lombard C, Baron D, Panchia R, Myer L, et al. FACTS 001 phase III trial of pericoital tenofovir 1% gel for HIV prevention in women. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 23-26, 2015; Seattle, Washington. Abstract 26LB.
8. Keller MJ, Mesquita PM, Marzinke MA, Teller R, Espinoza L, Atrio JM, et al. A phase 1 randomized placebo-controlled safety and pharmacokinetic trial of a tenofovir disoproxil fumarate vaginal ring. *AIDS* 2016;30:743-51.
9. Baeten JM, Palanee-Phillips T, Brown ER, Schwartz K, Soto-Torres LE, Govender V, et al. Use of a Vaginal Ring Containing Dapivirine for HIV-1 Prevention in Women. *N Engl J Med* 2016;(Epub ahead of print).
10. Nel A, Bekker LG, Bukusi E, Hellström E, Kotze P, Louw C, et al. Safety, Acceptability and Adherence of Dapivirine Vaginal Ring in a Microbicide Clinical Trial Conducted in Multiple Countries in Sub-Saharan Africa. *PLoS One* 2016;11:e0147743.
11. Margolis DA, Brinson CC, Smith GH, de Vente J, Hagins DP, Eron JJ, et al. Cabotegravir plus rilpivirine, once a day, after induction with cabotegravir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (LATTE): a randomised, phase 2b, dose-ranging trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1145-55.
12. Margolis DA, Boffito M. Long-acting antiviral agents for HIV treatment. *Current opinion in HIV and AIDS* 2015;10:246-52.

ANEXOS

ANEXO I (adaptado de PREEXPOSURE PROPHYLAXIS FOR THE PREVENTION OF HIV INFECTION IN THE UNITED STATES – 2014- CDC Guidelines)

EVALUACIÓN DE COMPORTAMIENTOS DE RIESGO EN HSH

En los últimos 6 meses:

- ¿Has tenido sexo con hombres, mujeres o ambos?
- Si lo has tenido con hombres o ambos sexos, ¿con cuántos hombres has tenido sexo?
- ¿Cuántas veces has tenido sexo anal receptivo sin utilizar un preservativo?
- ¿Cuántas de tus parejas sexuales eran VIH positivas?
- Si alguna era positiva, ¿cuántas veces tuviste sexo insertivo sin utilizar preservativo?
- ¿Has tenido alguna enfermedad de transmisión sexual?
- ¿Has realizado profilaxis post-exposición?
- ¿Has utilizado algún tipo de drogas recreativas durante las relaciones sexuales?

EVALUACION DE COMPORTAMIENTOS DE RIESGO EN HOMBRES Y MUJERES HETEROSEXUALES

En los últimos 6 meses:

- ¿Has tenido sexo con hombres, mujeres o ambos?
- Si lo has tenido con alguien del sexo contrario o ambos sexos, ¿con cuántos hombres/mujeres has tenido sexo?
- ¿Cuántas veces has tenido sexo vaginal o anal sin utilizar un preservativo?
- ¿Cuántas de tus parejas sexuales eran VIH+?
- Si alguna era positiva, ¿cuántas veces tuviste sexo vaginal o anal sin utilizar preservativo?

EVALUACIÓN DE COMPORTAMIENTOS DE RIESGO EN USUARIOS DE DROGAS VIA PARENTERAL

- ¿Te has inyectado alguna vez drogas no prescritas por un médico?
- Si lo has hecho, ¿cuándo fue la última vez que te inyectaste?
- En los últimos 6 meses, ¿has utilizado agujas, jeringas o algún otro equipo que haya sido usado previamente por otra persona?

Nota: la expresión “tener sexo” se usa coloquialmente por “tener relaciones sexuales”

ANEXO II. Lista de trabajo para la prescripción de la PrEP (adaptado de GUIDANCE FOR THE USE OF PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS (PrEP) TO PREVENT HIV TRANSMISSION: New York State Department of Health) (39)

PRE-PRESCRIPCIÓN: Lista de trabajo PARA EVALUAR AL SOLICITANTE

- Síntomas de infección aguda por VIH
 - Fiebre o síndromes gripales o mononucleosis en los últimos 6 meses
- Medicación
 - Evaluar posibles interacciones medicamentosas
- Abuso de otras sustancias y salud mental
 - Esto no debe ser un problema para administrar PrEP. La identificación es importante para referir al paciente a servicios especializados si lo precisa, así como ofrecerle un plan personalizado. Hay que tener en cuenta que el abuso de sustancias y los problemas de salud mental pueden ser un problema para la adherencia.
- Conocimiento sobre la PrEP
 - Lo que entiende el solicitante por PrEP
 - Malentendidos sobre la PrEP
- Facilidades y voluntad de realizar correctamente la PrEP
 - Barreras potenciales para la adherencia
- ¿Tiene el paciente un médico de atención primaria?
- Información sobre la pareja
 - Determinar si saben que la/s pareja/s están infectadas por VIH
 - Si la pareja está infectada, preguntar:
 - ¿Está la pareja recibiendo ART?
 - ¿tiene efectuado un perfil de resistencias?
- En el caso de las mujeres preguntar sobre planes sobre la reproducción y proporcionar consejo asistido si se necesita
 - ¿Está utilizando algún método anticonceptivo?, Si no ¿está interesada en utilizar algún método hormonal u otro tipo de método además del preservativo?
 - ¿Está intentado quedar embarazada?
 - ¿Está embarazada actualmente?
 - ¿Está lactando?

PRE-PRESCRIPCIÓN: Lista de trabajo para la formación de PACIENTES

- **Cómo funciona la PrEP**
 - Explicar cómo funciona en un lenguaje entendible
 - Explicar cómo funciona PREP en el contexto de un plan de prevención
- **Limitaciones de la PrEP**
 - La eficacia es dependiente de la adherencia
 - La PREP reduce, pero no elimina la transmisión por VIH
 - La PREP no protege frente a otras ITS
- **Uso de la PrEP**
 - Dosis y necesidad de adherencia diaria
 - Número de dosis secuenciales para alcanzar un efecto protector
 - Qué hacer cuando se pierde una dosis y reformar la utilización del preservativo si hay un periodo en que no se toma
- **Efectos secundarios comunes**
 - Cefalea, dolor abdominal, pérdida de peso: en general se resuelven o mejoran tras el primer mes
- **Seguridad a largo plazo de la PrEP**
 - Los estudios realizados a 24 meses sugieren que es segura en personas no infectadas por VIH
- **Explicar las pruebas que se tienen que realizar y el calendario**
 - Pruebas que necesitan realizarse antes de comenzar PrEP
 - Explicar el seguimiento, las pruebas necesarias, incluyendo una prueba de VIH cada 3 meses
- **Criterios para discontinuar la PrEP**
 - Serología/PCR de VIH positiva
 - Desarrollo de una enfermedad renal
 - Falta de adherencia a la medicación o a las visitas
 - Cambio en la conducta sexual (y la PrEP no se necesita)
- **Posibles síntomas de seroconversión: Instruir a los usuarios para que contacte con su médico si experimenta algún síntoma propio de seroconversión.**
- **En caso de mujeres:**
 - Evaluar los beneficios: disminución del riesgo de adquisición de infección aguda por VIH durante el embarazo.
 - Potenciales toxicidades: los datos actuales sugieren que TDF/FTC no aumenta el riesgo de defectos en el nacimiento, pero no se puede excluir del todo.
 - Para mujeres que quedan embarazadas durante la PrEP, la continuación de la PrEP durante el embarazo es una decisión individualizada que se debe tomar

Borrador para discusión

según la persistencia de riesgo de infección por VIH durante el embarazo.

PRE-PRESCRIPCIÓN: PRUEBAS DE LABORATORIO

- Serología VIH mediante ELISA de cuarta generación; en caso de duda de primoinfección, realizar carga viral de VIH
- Serología del VHB (HBsAg, IgG e IgM anti-HBc, anti-HBs)
- Análisis de sangre que incluya hemograma, glucemia, ionograma, creatinina, fósforo y transaminasas
- Análisis sistemático de orina con sedimento de orina y cociente proteínas/creatinina
- Prueba de embarazo en mujeres
- Cribado de ITS
- Serología de hepatitis A (Ac totales) y hepatitis C

ANEXO III. PrEP: RECOMENDACIONES PARA LA PRESCRIPCIÓN DE PrEP

La prescripción no se debe realizar si no se confirma que el paciente tiene una prueba negativa para VIH (Si no se dispone de un resultado negativo inmediato, se debe citar al paciente para otro día o confirmar telefónicamente el resultado antes de comenzar la medicación)

Visita M0. Pre-prescripción

- Discutir uso de PrEP y solucionar dudas
- Evaluación de la indicación
- Consejo asistido (estudio de contactos, conducta sexual)
- Laboratorio
- Test de VIH
 - Analítica sangre/orina
 - ITS y hepatitis
 - Test embarazo

Visita M1. Prescripción

- Primoinfección
- Evaluación de la analítica-
- Consejo asistido (incluye cuestionario conductas sexuales)
- Nuevo test VIH
- Iniciar PrEP

Visita M3 y siguientes. Prescripción

- Valoración de efectos adversos clínicos, otra medicación, consumo de drogas
- Valoración de la adherencia
- Analítica con valoración de función renal y proteinuria
- Serología VIH/PCR cualitativa VIH
- Otras infecciones de transmisión sexual
- Prueba de embarazo
- Consejo asistido con cuestionario conductas sexuales.
- Suministrar PrEP

El seguimiento implica

- Al menos 8 visitas anuales (analítica y visita; más si se diagnostica una ITS)
- Valoración de la adherencia y consejo asistido en cada visita
- Valoración de VIH y función renal
- Valoración de efectos adversos
- Prescribir la medicación
- ITS: realizar cribado de ITS y si es positivo, localizar telefónicamente para tratamiento