

# Profilaxis preexposición (PrEP) frente al VIH: eficacia, datos de coste/efectividad y posibilidades de implantación en nuestro medio

Matilde Sánchez Conde<sup>1,2</sup>, María Jesús Vivancos<sup>1,2</sup>, Santiago Moreno Guillén<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. <sup>2</sup>Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid. <sup>3</sup>Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid.

## Resumen

A pesar de la estabilización global del número de nuevas infecciones por VIH en los últimos años, se ha objetivado un incremento de nuevas infecciones en el grupo de hombres que tienen sexo con hombres (HSH). Este hecho indica la falta de eficacia de las medidas y campañas de prevención establecidas hasta el momento en dicho grupo. Es necesario por tanto implementar medidas preventivas alternativas, siendo la profilaxis farmacológica pre-exposición (PrEP) una de las opciones mejor evaluadas tanto en ensayos clínicos como en vida real, habiéndose demostrado tasas de protección superiores al 80% cuando se administra en los casos indicados y con buen cumplimiento terapéutico.

La estrategia ha demostrado además un perfil adecuado en seguridad, tolerancia y efectos adversos siendo además coste-efectiva en los estudios realizados para valorar este importante aspecto.

Desde el punto de vista práctico, para implementar esta estrategia sería necesario en primer lugar que formara parte de un plan de prevención global que incluya consejo asistido y formación, en segundo lugar los candidatos serían las personas pertenecientes a colectivos cuya incidencia de infección por el VIH sea mayor a 2 casos por 100 personas-año, en tercer lugar debería 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, y por último el lugar de prescripción y administración de la PrEP debería adaptarse a los recursos disponibles en cada comunidad siempre que cumplan los requisitos exigibles para el desarrollo adecuado del programa. Los fármacos a administrar serían la combinación de FTC (200 mg) y TDF (300 mg).

## Palabras clave:

Profilaxis pre-exposición. VIH.

## Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) against HIV: Efficacy, Cost-Effectiveness and Implementation

### Summary

Despite the global stabilization of the number of new HIV infections in recent years, there has been an increase in new infections among men who have sex with men. This fact indicates the lack of effectiveness of the measures and prevention campaigns established so far for this group. It is therefore necessary to implement alternative preventive measures for them. Pre-exposure pharmacological prophylaxis (PrEP) is one of the best evaluated options and has had high protection rates in both clinical and real-life trials. The strategy has also shown an adequate profile in terms of safety, tolerance, adverse effects and cost-effectiveness in the studies carried out to assess this important topic.

In order to implement this strategy, it would first be necessary to form a comprehensive prevention plan that includes assisted counseling and training; second, the candidates for PrEP would be people belonging to groups with high incidences of HIV infections; third, it should be prescribed and supervised by a practitioner with experience in HIV infection, antiretroviral use and STI management. The place from which to prescribe PrEP should be tailored to the resources available in each community if it meets the requirements for proper development of the program. The prescribed drugs must be a combination of FTC (200 mg) and TDF (300 mg).

## Key words:

Pre-exposure Prophylaxis. HIV.

**Correspondencia:** Matilde Sánchez Conde  
E-mail: msconde@gmail.com

## Introducción

Según los últimos datos presentados referentes al número de nuevas infecciones por VIH en mayores de 13 años, en el periodo 2008-2014 la incidencia global ha disminuido en los Estados Unidos. Sin embargo, al analizar las diferentes poblaciones en riesgo de adquisición, se ha objetivado un incremento de nuevas infecciones en el grupo de hombres que tienen sexo con hombres (HSH) de edades comprendidas entre 25 a 34 años así como en mayores de 55<sup>1</sup>. De forma similar, en España, según datos del Ministerio de Sanidad, se calcula que en 2014 se produjeron 9,34 nuevas infecciones por cada 100.000 habitantes siendo el 54% de ellos en HSH. Esto supone un incremento respecto a años anteriores en el grupo de población HSH de edades comprendidas entre los 20 a 30 años<sup>2</sup>.

Este incremento de nuevas infecciones en el grupo de HSH en un contexto de estabilidad global e incluso disminución en los nuevos casos durante los últimos años, es indicativo de la ausencia de eficacia de las medidas y campañas de prevención establecidas hasta el momento en dicho grupo. Es necesario por tanto implementar medidas preventivas alternativas, siendo la profilaxis farmacológica pre-exposición (PrEP) una de las opciones mejor evaluadas.

La base teórica de la PrEP se basa en la administración de antirretrovirales antes de que se produzca un contacto sexual que pudiera transmitir la infección por el VIH. A tener en cuenta, los resultados de los ensayos clínicos se han replicado de forma consistente en alguno de los lugares en los que se ha generalizado su uso en los casos indicados.

En este artículo haremos un breve repaso sobre los principales aspectos de esta estrategia, centrándonos fundamentalmente en la eficacia, incertidumbres y sus posibilidades de implantación incluyendo los datos de coste/efectividad disponibles.

## Estudios sobre la eficacia de la PrEP como estrategia de prevención de la infección por VIH

El primer estudio que demostró la eficacia de la PrEP oral como estrategia de prevención frente al VIH fue el estudio *iPrex* publicado en el año 2010<sup>3</sup>. En este estudio se incluyeron 2.499 varones HSH seronegativos o mujeres transgénero (MTG) que tenían relaciones sexuales con hombres. Todos ellos fueron aleatorizados a recibir una combinación de emtricitabina y tenofovir disoproxil difumarato (FTC/TDF) o placebo una vez al día. Tras un año de seguimiento se habían infectado por VIH 36 personas en el grupo FTC/TDF frente a 64 en el grupo placebo siendo la tasa

de reducción de las nuevas infecciones de un 44% (IC95% 15-63) en el grupo de PrEP respecto al placebo.

Tras este primer estudio se han ido realizando otros que han ido aportando más y mejores datos sobre la eficacia de esta estrategia de prevención. A continuación comentamos lo más relevante de ellos.

Otro de los estudios destacables, el estudio *TDF2*, en el que analizaba la utilización de FTC/TDF o placebo en mujeres y hombres seronegativos en Botswana y con relaciones sexuales de riesgo<sup>4</sup>. Durante el seguimiento se produjeron 9 infecciones en el grupo de tratamiento (1,2 infecciones/100 personas año de seguimiento) frente a 24 en el grupo placebo (3,1 infecciones/100 personas año de seguimiento); lo que arroja una eficacia de la PrEP del 62,2% en este estudio (IC95%: 21,5-83,4).

El estudio *Partners* realizado en Kenia y Uganda incluyó 4.757 parejas heterosexuales serodiscordantes que fueron aleatorizadas a recibir TDF sólo, FTC/TDF combinado o placebo<sup>5</sup>. Durante los 23 meses de seguimiento se produjeron 82 infecciones por VIH; 17 en el grupo TDF (0,65 episodios/100 personas año de seguimiento), 13 en el grupo FTC/TDF (0,50/100 personas año de seguimiento) y 52 en el grupo placebo (1,99/100 personas año de seguimiento). Por lo tanto el uso de TDF tuvo una protección del 67% respecto al grupo placebo (IC95% 44-81) y la protección fue del 75% (IC95% 55-87) para el grupo FTC/TDF.

A partir del año 2015 se comunicaron datos también de estudios realizados en Europa. Los dos más importantes fueron en primer lugar el estudio *PROUD*<sup>6</sup>. En él se incluyeron 544 HSH aleatorizados a recibir 1 comprimido diario de FTC/TDF de manera inmediata o a diferir su inicio 12 meses. Todos los participantes fueron instruidos con consejos para reducir el riesgo durante las relaciones sexuales y se suministraron preservativos durante todo el estudio. A lo largo del seguimiento, ambos grupos presentaron una alta incidencia de ITS y sin diferencias estadísticas entre ellos. El estudio fue suspendido por el comité de seguridad al comprobar que las personas en las que se difería el inicio de la profilaxis tenían un mayor riesgo de infección por VIH que las que lo hacían de manera inmediata. En el grupo de tratamiento inmediato se produjeron 3 infecciones, frente a 20 en el grupo diferido (9,0/100 personas-año) y con una reducción del 86% (IC90% 64-96). Según estos datos sería necesario dar la profilaxis a 13 personas para evitar una nueva infección por VIH. De las tres personas que se infectaron en el brazo de tratamiento inmediato, una entró en el estudio ya infectada (serología negativa pero PCR-VIH positiva en el basal); mientras que las otras dos habían dejado de tomar la profilaxis tiempo antes de la infección.

El segundo trabajo es el estudio *Ipergay*, realizado en Francia y Canadá, y en el que se incluyeron 400 varones HSH o mujeres

transgénero (MTG) no infectados por VIH y con alto riesgo de infección<sup>7</sup>. Tras la inclusión fueron aleatorizados a recibir profilaxis con FTC/TDF o con placebo. En este caso la profilaxis se realizaba a demanda con la administración de 2 comprimidos de FTC/TDF entre 2-24 horas antes de mantener una relación sexual, seguido de 1 comprimido a las 24 horas y otro a las 48 horas de dicha relación. En el caso que se siguieran teniendo relaciones sexuales se continuaba con 1 comprimido diario hasta las 48 horas de la última relación. Si con posterioridad se volvían a mantener relaciones sexuales, se iniciaba de nuevo la profilaxis con 2 comprimidos de FTC/TDF seguidos de 1 comprimido diario hasta 48 horas después de la última relación. El brazo control recibió el mismo esquema, aunque con un placebo. Al igual que en el estudio PROUD todos los participantes fueron instruidos para minimizar el riesgo durante las relaciones sexuales y se administraron preservativos durante todo el seguimiento. De nuevo la incidencia de ITS durante el seguimiento fue elevada lo que habla a favor del mantenimiento de relaciones de alto riesgo en ambos brazos del estudio. Al igual que en el estudio PROUD, el comité de seguridad suspendió el estudio a los 9 meses de su inicio, ya que durante el seguimiento se produjeron 2 infecciones por VIH en el grupo de estudio (0,91 infecciones/100 personas-año) frente a 14 en el grupo placebo (6,6/100 personas-año). La efectividad de la profilaxis fue del 86% (IC95% 40-98,  $p=0,002$ ), siendo necesario tratar a 18 personas para prevenir 1 nueva infección. De nuevo ninguna de las dos personas infectadas en el grupo FTC/TDF tenía niveles detectables de TDF en sangre.

El estudio *HPTN 067 / ADAPT (Alternative Dosing to Augment PrEP Pill-Taking)* es un ensayo clínico en fase II diseñado para comprobar si las pautas intermitentes de PrEP podrían facilitar su cumplimentación<sup>8</sup>. El estudio se llevó a cabo en 3 poblaciones diferentes: HSH de Bangkok, HSH de Harlem y mujeres heterosexuales de Ciudad del Cabo. En las tres ramas los participantes fueron aleatorizados a recibir 1 comprimido diario de TDF/FTC o 1 comprimido intermitente en función del tiempo (1 comprimido 2 veces por semana más 1 comprimido extra tras cada contacto sexual) o en función de la actividad sexual (1 comprimido antes y 1 comprimido después de cada contacto sexual). En los tres subgrupos la profilaxis diaria consiguió mejores tasas en la reducción de nuevas infecciones demostrando además una mejor adherencia. De forma global la cohorte de Harlem fue la que peor respuesta alcanzó (65% cohorte Harlem, 85% cohorte Bangkok, 75% cohorte Ciudad del Cabo).

Frente a estos trabajos que si han demostrado eficacia de la PrEP, se han comunicado otros realizados en mujeres en los que esta eficacia ha sido cuestionada. El estudio *FEM-Prep* incluyó 2.120 mujeres seronegativas en Kenia, Sudáfrica y Tanzania que

fueron aleatorizadas a FTC/TDF o placebo<sup>9</sup>. En total, 33 mujeres se infectaron en el grupo FTC/TDF (incidencia 4,7 infecciones/100 personas año seguimiento [pas]) frente a 35 en el grupo placebo (5 infecciones/100 pas) con un HR de protección del 0,94 (IC95% 0,59 - 1,52). En el estudio *Voice*, realizado en Sudáfrica, Zimbabue y Uganda se incluyeron 5.029 mujeres seronegativas que se aleatorizaron a TDF sólo, FTC/TDF, gel vaginal de TDF al 1% y dos grupos placebo uno de tratamiento oral y otro del gel vaginal<sup>10</sup>. En total se produjeron 312 infecciones con una incidencia de 5,7/100 pas. En esta ocasión, ninguno de los 3 brazos de estudio, resultaron protectores frente al placebo. La efectividad del TDF administrado como único fármaco solo fue de -49%, la de FTC/TDF fue de -4,4% y finalmente la del gel vaginal 14,5%, aunque en este último caso sin significación estadística.

En la mayoría de casos, las diferencias en la eficacia de la PrEP entre los diferentes estudios, estriban en las diferencias de cumplimientos terapéuticos. Por ejemplo, en el estudio *Voice*, que no demostró la eficacia de la PrEP, los niveles de TDF fueron detectados únicamente en el 30%, 29% y 25% de las pacientes aleatorizadas a recibir TDF, FTC/TDF o gel de TDF<sup>10</sup>. De igual manera, solo el 28% de las mujeres asignadas a FTC/TDF tenían niveles detectables de FTC en el estudio *FEM-PrEP*<sup>9</sup>. En un subanálisis del estudio *iPrex* cuando se comparaba aquellas personas aleatorizadas a recibir FTC/TDF que se infectaban por VIH con los que no se infectaban, aquellos tenían menores niveles de TDF, tanto en la visita de la seroconversión (8% vs 44%,  $p<0,001$ ), como en la de los 90 días previos (11% vs 51%,  $p<0,001$ )<sup>9</sup>. De hecho, en los que presentaban concentraciones de TDF superiores detectables en células de sangre periférica se demostró una reducción del 90% en el riesgo de adquisición de VIH.

Datos parecidos se encontraron en el estudio *PARTNERS*, en este caso entre las personas infectadas solo el 21% tenían niveles considerados como protectores (>40 ng/mL) frente al 71% de los no infectados<sup>5</sup>. Incluso, en aquellas personas que superaban dicha concentración la efectividad de la profilaxis fue del 88% (IC95% 60-96) para las que recibían TDF y 91% (IC95% 47-98) para las que recibían FTC/TDF.

Por último, en un estudio realizado en Bangkok entre *ADVP*, cuando el análisis se restringía a personas con buen cumplimiento terapéutico y que tuvieran niveles detectables de TDF, la eficacia subió hasta el 73,5% (IC95% 16,6-94)<sup>11</sup>.

Además de la baja adherencia como causa clara del fallo de la PrEP, algunos trabajos podrían indicar que hay también diferencias farmacológicas que explicaran estas discrepancias. Por ejemplo, tras la administración de PrEP se ha comprobado que los niveles de TDF en tejido rectal de varones son entre 10-100 veces mayores que los alcanzados en tejido cervicovaginal de

mujeres, lo cual podría hablar a favor de una peor eficacia de la PrEP entre las mujeres<sup>12</sup>.

## Datos de PrEP en la vida real

Tras los primeros ensayos clínicos publicados, la FDA aprobó en 2012 la utilización de la PrEP y en 2014 los CDC realizaron unas recomendaciones de su utilización<sup>13</sup>. En la actualidad se han comunicado diversos estudios sobre su uso en la vida real y no parece que en estas circunstancias los resultados se alejen mucho de lo comunicado en los ensayos clínicos. En datos comunicados del área de San Francisco dentro de la aseguradora Kaiser Permanente en el periodo entre julio/12 y febrero/15, tras la prescripción de PrEP a 657 personas con un seguimiento de 388 personas/año, y a pesar de presentar un alto porcentaje de diagnósticos de ITS (28% de las personas presentaron al menos una ITS durante el seguimiento), no hubo ningún caso de infección por VIH<sup>14</sup>.

En el estudio *DEMO Project* realizado en clínicas de San Francisco y Miami se administró PrEP a 557 HSH y MTG entre octubre/12 y enero/14<sup>15</sup>. Se produjeron un total de 5 infecciones por VIH; tres de las cuales fueron consideradas como primoinfecciones presentes en el momento de la inclusión y solo hubo 2 a lo largo del seguimiento (incidencia de 0,43/100 pas). Una vez más, ninguno de estos dos últimos participantes tenía niveles protectores de TDF en sangre en el momento de la infección.

Merece la pena resaltar el estudio *ATN 110* que analiza la utilización de PrEP en una población de 200 HSH entre 18-22 años<sup>16</sup>. En total se produjeron 4 episodios de infección VIH (3,29/100 pas). En uno de ellos se demostró que el paciente había iniciado su participación en el estudio ya infectado por VIH, en los otros 3 casos la adherencia al TDF fue nula en el momento en el que se produjo la infección (demostrada por niveles de TDF en sangre).

Por último, respecto a datos de eficacia en vida real hemos conocido muy recientemente la confirmación del descenso significativo de nuevas infecciones por VIH en HSH demostrada desde el año 2015 en 5 clínicas de Londres. Este descenso estaría justificado por una combinación de estrategias consistente en incrementar la utilización de la PrEP de forma paralela a la realización de un esfuerzo en el diagnóstico y tratamiento precoz de las nuevas infecciones<sup>17,18</sup>.

Todos estos datos vienen a confirmar los aportados previamente por los ensayos clínicos. Tras la prescripción de PrEP, la incidencia de infección VIH es baja en un colectivo en el que, a la vista de la alta incidencia de ITS, cabría esperar también una alta incidencia de nuevas infecciones por VIH. De igual manera

confirman la importancia que tiene el cumplimiento terapéutico ya que la PrEP es efectiva únicamente si hay una alta adherencia al tratamiento.

## Seguridad

Tanto TDF solo como en combinación con FTC son fármacos bien tolerados y poco asociados con el desarrollo de efectos adversos en el corto y medio plazo. Esta norma parece seguir cumpliéndose en el caso de la PrEP y tanto la tolerancia como la seguridad de los mismos pueden considerarse como satisfactoria. En la mayoría de los estudios analizados no existieron diferencias clínicamente significativas entre los grupos TDF o FTC/TDF y los grupos placebo respecto a aparición de cualquier efecto adverso, efectos adversos grado 3/4, trastornos gastrointestinales, diarrea o discontinuación del estudio por efectos adversos<sup>5,9</sup>.

A pesar de su buen perfil de seguridad y tolerancia hay que reseñar que las personas incluidas en los estudios de PrEP son individuos jóvenes, con pocas comorbilidades, mayoritariamente varones y que reciben el tratamiento durante periodos relativamente cortos de tiempo. Sin embargo, de los datos conocidos del uso de TDF durante el tratamiento antirretroviral sabemos que la toxicidad de TDF se produce en el largo plazo, afectando fundamentalmente al sistema renal y óseo y apareciendo normalmente por encima de 3-5 años de tratamiento. El estudio PARTNERS analizó específicamente la posible toxicidad renal<sup>19</sup>. Tras 18 meses de seguimiento se produjo un cambio del filtrado glomerular estimado de -0,22 en el grupo de FTC/TDF pero de forma global la caída del filtrado en >25% fue inferior al 1% en todos los grupos. Respecto a la posible toxicidad ósea un subestudio del TDF2 lo valoró de forma específica sin encontrarse diferencias en la incidencia de fracturas óseas entre grupos<sup>20</sup>.

En los pacientes en tratamiento con TDF la toxicidad además de aparecer más tardíamente lo hace fundamentalmente en personas que tienen comorbilidades añadidas como hipertensión o diabetes para la toxicidad renal y mujeres durante la menopausia para la pérdida de la densidad mineral ósea. Por estas razones, los datos de seguridad de esta estrategia deberá ser medida en el largo plazo y con un seguimiento más prolongado de los mismos.

## Datos sobre coste efectividad

Merece la pena destacar un estudio publicado recientemente en el que un grupo holandés elabora un modelo matemático a 40 años basado en datos epidemiológicos. El modelo concluye que la PrEP dirigida al grupo de HSH con relaciones de mayor riesgo sería coste-efectiva en los 10 primeros años.

El modelo contempla la PrEP de administración diaria con una eficacia del 80% y administrada a no más del 10% de los varones HSH. El estudio tiene en cuenta además el ahorro al evitar otras infecciones secundarias y contempla una disminución de los precios de los fármacos de la PrEP que ya se ha producido de hecho por la comercialización de fármacos genéricos (aunque esta disminución de precios no se muestra necesaria para demostrar coste-efectividad en la estrategia), mientras que la disminución global del TARGA no sería paralela ya que siempre hay pacientes que en diferentes situaciones (fracasos, toxicidad, interacciones) van a precisar TARGA de precio elevado. De acuerdo con estos datos, el precio completo de la PrEP para una persona sería de 7400 euros anuales en Holanda, mientras que el precio completo del tratamiento y monitorización de una persona con VIH es de 13.000 euros al año. Bajo las premisas antes descritas, un programa PrEP diaria podría suponer un ahorro de 25 millones de euros y un programa de PrEP a demanda supondría un ahorro de 101 millones de euros<sup>21</sup>.

## Posibilidades de implantación de la PrEP en nuestro medio

Hasta el momento actual la prescripción de la PrEP como estrategia preventiva frente al VIH no ha sido aprobada en nuestro país aunque ya lo está en países de nuestro entorno como Francia y diversos organismos internacionales entre los que se encuentra la OMS proponen esta estrategia como válida para la prevención de la adquisición de la infección por VIH en determinados contextos.

A este respecto, y dadas las limitaciones principales con las que podría encontrarse esta estrategia, fundamentalmente derivadas de a quién estaría indicado ofrecérsela, dónde debería prescribirse y dispensarse o los relativos al coste de la misma, el grupo de estudio del SIDA (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) ha elaborado un documento en el que se recogen los requisitos e indicaciones que debería cumplir un programa PrEP que se plantease implantar en nuestro medio<sup>22</sup>.

En resumen, según este documento, en primer lugar la PrEP debe prescribirse dentro de un plan de prevención global que incluya consejo asistido y formación dado que es la estrategia que en conjunto se ha demostrado más eficaz tal y como se refleja en los datos antes comentados de Reino Unido. En esta estrategia, los candidatos a recibir PrEP serían las personas pertenecientes a colectivos cuya incidencia de infección por el VIH sea mayor a 2 casos por 100 personas-año (Tabla 1). Respecto a quien debería prescribirla, el documento concluye que la PrEP debe ser prescrita

**Tabla 1. Principales grupos de personas que podrían beneficiarse de la PrEP.**

HSH o mujeres transgénero no infectadas por VIH en riesgo de adquisición de infección VIH definido por:
- Relaciones sexuales por vía anal sin protección en últimos 6 meses.
- Historia reciente de ITS.
Personas adictas a drogas por vía parenteral.
Parejas serodiscordantes que mantengan relaciones sin protección.

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 debería adaptarse a los recursos disponibles en cada comunidad y podría 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. Los fármacos a administrar serían la combinación de FTC (200 mg) y TDF (300 mg) en un único comprimido administrado preferentemente de forma continua, aunque es posible administrarlo a demanda en el grupo de HSH (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 deberá descartarse una infección ya presente por VIH ya que en ese caso se estaría iniciando un tratamiento antirretroviral subóptimo. Tras el inicio de la profilaxis debería realizarse un seguimiento estrecho que incluya el despistaje periódico de ITS y de una posible nueva infección por VIH. En todo caso, como hemos comentado en datos publicados, desde el inicio de un programa de PrEP un factor clave es la adherencia a la misma que debe trabajarse en cada visita.

## Controversias: fracaso de la PrEP, posibilidad de aparición de mutaciones de resistencia e incremento en el diagnóstico de ITS

Desde los inicios del tratamiento antirretroviral sabemos que el tratamiento con terapias subóptimas (mono o biterapias) se asocian con un alto índice de desarrollo de mutaciones de resistencia. Su posible aparición durante la PrEP, se ha considerado como uno de los inconvenientes mayores que se podrían presentar. Sin embargo, de los estudios realizados hasta el momento no

se ha demostrado un incremento en la aparición de resistencias en la utilización de la PrEP. En una revisión y analizando 10.045 personas incluidas en varios estudios, 305 personas se infectaron durante la profilaxis y de ellas, 18 (0,18% del total de incluidos) presentaron mutaciones de resistencia<sup>23</sup>. Sin embargo, la mitad de los que desarrollaron alguna mutación de resistencia eran sujetos que habían sido incluidos en el estudio durante su primoinfección. Teniendo en cuenta estos hechos, y excluyendo a este grupo, el desarrollo de resistencias fue de 0,09% del total de sujetos incluidos.

Recientemente se ha comunicado un caso de un individuo infectado por VIH mientras estaba tomando PrEP con buena adherencia demostrada mediante niveles de fármacos<sup>24</sup>. En este caso, tras realizar el análisis de resistencias se demostró la presencia de mutaciones a fármacos inhibidores de la integrasa (no incluidos en la PrEP) mientras no se encontraron mutaciones que confirieran resistencia al TDF, fármaco incluido en la PrEP y con niveles elevados demostrados en sangre. La conclusión por tanto de este caso ha sido que no se trata de un fallo en la PrEP, el individuo se expuso a un virus ya con mutaciones de resistencia que no pudieron ser evitadas a pesar del cumplimiento correcto de la PrEP.

Durante la primoinfección sabemos que la replicación vírica es muy alta y en estas circunstancias la mono o biterapia debe considerarse como subóptima y asociada con un alto desarrollo de mutaciones de resistencias. Se ha calculado que la aparición de mutaciones de resistencia en personas que entraron ya infectadas en los programas de PrEP es superior al 25%, cifra que contrasta con el 0,09% antes expuesto<sup>25</sup>. Como era de esperar las mutaciones más frecuentemente inducidas fueron la M184V/I y la K65R ambas en el gen de la transcriptasa inversa. Por esta razón, se debe realizar un seguimiento de los individuos que inician PrEP dado el posible riesgo de desarrollar mutaciones de resistencia en la fase precoz de una eventual seroconversión<sup>26,27</sup>.

Finalmente, dado que en ningún ensayo clínico ni estudio de vida real se ha demostrado una eficacia de la PrEP del 100%, no podemos dejar de comentar brevemente la posibilidad de que haya transmisión del VIH aunque la profilaxis se esté prescribiendo y tomando correctamente. Este hecho es tan inusual que la constatación de una infección por VIH en el contexto de PrEP adecuada en un único individuo ha merecido una comunicación reciente a la comunidad científica<sup>28</sup>. El caso al que hacemos referencia se ha objetivado en Amsterdam y se trata de un varón HSH con una media de 16 encuentros sexuales al mes practicando sexo anal sin utilización de preservativo siendo la media de parejas sexuales en cada uno de los encuentros de 3,7. Esta exposición reiterada a relaciones de alto riesgo sin protección

es la causa más probable de que se produjera la infección por VIH a pesar de una adecuada PrEP.

Otra de las posibles controversias que surgen en el seno de la implantación de la PrEP es el hecho de que dicha implantación puede conllevar un incremento en la transmisión de otras ITS. En un reciente metanálisis llevado a cabo en la Universidad de California (UCLA) a partir de 18 estudios de cohortes comparando población HSH recibiendo PrEP frente a HSH que no recibe PrEP, se muestra como el grupo de HSH en PrEP presenta un riesgo 45 veces superior de ser diagnosticado de tres ITS comunes (sífilis, *chlamydia* y gonorrea) respecto al grupo de HSH que no recibe PrEP<sup>29</sup>.

Queremos por tanto destacar que en los posibles riesgos a los que nos hemos referido: incremento del diagnóstico de ITS de forma paralela a la implementación de PrEP, posibilidad de contagio por cepas ya con mutaciones de resistencia, o posibles contagios por exposición reiterada a pesar de PrEP con adecuado cumplimiento, nos reafirman en la necesidad de no dejar de hacer cribados periódicos de ITS, VIH y hepatitis tal y como está recomendado por los CDC.

## Conclusiones

La PrEP es una estrategia eficaz y segura en la prevención de la infección por VIH en personas en riesgo de adquirir dicha infección. El cumplimiento terapéutico es de especial importancia para asegurar la eficacia de la misma. Sin embargo, quedan todavía por resolver diferentes cuestiones como mejorar su eficacia entre las mujeres, la seguridad a largo plazo o como evitar su utilización durante la primoinfección para evitar el acúmulo de mutaciones de resistencias.

## Bibliografía

1. Singh S, Song R, Johnson AS, McCray E, Hall I. HIV incidence, prevalence, and undiagnosed infections in men who have sex with men | CROI Conference. Retroconference Retroviruses Opportunistic Infect Febr. 13-17, 2017 Seattle [Internet]. 2017 [cited 2017 Apr 27]; Disponible en: <http://www.croiconference.org/sessions/hiv-incidence-prevalence-and-undiagnosed-infections-men-who-have-sex-men>
2. <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/InfografiaV124nov2016.pdf>
3. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. *N Engl J Med*. [Internet]. 2010 Dec 30 [cited 2017 Apr 27];363(27):2587–99. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21091279>
4. 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*. [Internet]. 2012 Aug 2 [cited 2017 Apr 27];367(5):423–34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22784038>
5. 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*. [Internet]. 2012 Aug 2 [cited 2017 Apr 27];367(5):399–410. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22784037>
  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*. [Internet]. 2016 Jan 2 [cited 2017 Apr 27];387(10013):53–60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26364263>
  7. Molina J-M, 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*. [Internet]. 2015 Dec 3 [cited 2017 Apr 27];373(23):2237–46. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26624850>
  8. Sivay MV, Li M, Piwowar-Manning E, Zhang Y, Hudelson SE, Marzinke MA, et al. Characterization of HIV seroconverters in a TDF/FTC PrEP study. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. [Internet]. 2017 Mar 22 [cited 2017 Apr 27];1. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28328548>
  9. 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*. [Internet]. 2012 Aug 2 [cited 2017 Apr 27];367(5):411–22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22784040>
  10. 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*. [Internet]. 2015 Feb 5 [cited 2017 Apr 27];372(6):509–18. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25651245>
  11. 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*. [Internet]. 2013 Jun 15 [cited 2017 Apr 27];381(9883):2083–90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23769234>
  12. Garcia-Lerma JG, Cong M -e., Mitchell J, Youngpairoj AS, Zheng Q, Masciotra S, et al. Intermittent Prophylaxis with Oral Truvada Protects Macaques from Rectal SHIV Infection. *Sci Transl Med*. [Internet]. 2010 Jan 13 [cited 2017 Apr 27];2(14):14ra4–14ra4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20371467>
  13. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States – 2014 Clinical Practice Guideline preexposure prophylaxis for the prevention of hiv infection in the United States -2014. [cited 2017 Apr 27]; Disponible en: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/prepguidelines2014.pdf>
  14. 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: Figure 1. *Clin Infect Dis*. [Internet]. 2015 Nov 15 [cited 2017 Apr 27];61(10):1601–3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26334052>
  15. Liu A, Cohen S, Vittinghoff E. Adherence, Sexual Behavior and HIV/STI Incidence Among MSM and Transgender Women in the US PrEP Demo Project. 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention. Julio 2015. Vancouver, Canada. Abstract TUAC0202.
  16. Hosek S, Rudy B, Landovitz R. ATN 110: An HIV PrEP Demonstration Project and Safety Study for Young Men who Have Sex with Men in the United States. 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention. Julio 2015. Vancouver, Canada. Abstract TUAC0204LB.
  17. Whitlock G, Patel S, Suchak T. Rapid initiation of antiretroviral treatment in newly diagnosed HIV: experience of a central London clinic. 23rd Annual Conference of the British HIV Association. Liverpool, April 4-7, 2017. Abstract O14.
  18. Delpech V. Towards elimination of HIV amongst gay and bisexual men in the United Kingdom. 23rd Annual Conference of the British HIV Association. Liverpool, April 4-7, 2017.
  19. Mugwanya KK, Wyatt C, Celum C, Donnell D, Mugo NR, Tappero J, et al. Changes in Glomerular Kidney Function Among HIV-1 – Uninfected Men and Women Receiving Emtricitabine – Tenofovir Disoproxil Fumarate Preexposure Prophylaxis. *JAMA Intern Med*. [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2017 Apr 27];175(2):246. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25531343>
  20. Kasonde M, Niska RW, Rose C, Henderson FL, Segolodi TM, Turner K, et al. Bone Mineral Density Changes among HIV-Uninfected Young Adults in a Randomised Trial of Pre-Exposure Prophylaxis with Tenofovir-Emtricitabine or Placebo in Botswana. Lama JR, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014 Mar 13 [cited 2017 Apr 27];9(3):e90111. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24625530>
  21. Nichols BE, Boucher CAB, van der Valk M, Rijnders BJA, van de Vijver DAMC. Cost-effectiveness analysis of pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention in the Netherlands: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. [Internet]. 2016 Dec [cited 2017 May 16];16(12):1423–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27665989>
  22. 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). [cited 2017 May 16]; Disponible en: [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2016-profilaxis\\_pre-exposicionVIH.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2016-profilaxis_pre-exposicionVIH.pdf)
  23. Spinner CD, Boesecke C, Zink A, Jessen H, Stellbrink H-J, Rockstroh JK, et al. HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): a review of current knowledge of oral systemic HIV PrEP in humans. *Infection*. [Internet]. 2016 Apr 15 [cited 2017 Apr 27];44(2):151–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26471511>
  24. Knox DC, Anderson PL, Harrigan PR, Tan DHS. Multidrug-Resistant HIV-1 Infection despite Preexposure Prophylaxis. *N Engl J Med*. [Internet]. 2017 Feb 2 [cited 2017 Apr 27];376(5):501–2. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28146652>
  25. Landovitz RJ. Preexposure Prophylaxis For HIV Prevention: What We Know and What We Still Need to Know for Implementation. *Top Antivir Med*. [Internet]. [cited 2017 Apr 27];23(2):85–90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26200708>
  26. Parikh UM, Mellors JW. Should we fear resistance from tenofovir/emtricitabine preexposure prophylaxis? *Curr Opin HIV AIDS*. [Internet]. 2016 Jan [cited 2017 Apr 27];11(1):49–55. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26633640>

27. Dimitrov DT, Boily M-C, Hallett TB, Albert J, Boucher C, Mellors JW, *et al.* How Much Do We Know about Drug Resistance Due to PrEP Use? Analysis of Experts' Opinion and Its Influence on the Projected Public Health Impact. Apetrei C, editor. *PLoS One*. [Internet]. 2016 Jul 8 [cited 2017 Apr 27];11(7):e0158620. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27391094>
28. Elske H, Godelieve J de B. Acute infection with a wild-type hiv-1 virus in prep user with high tdf levels. CROI Conf Febr 13-16, 2017 Seattle, Washington Abstr 953 [Internet]. [cited 2017 May 3]; Disponible en: <http://www.croiconference.org/sessions/acute-infection-wild-type-hiv-1-virus-prep-user-high-tdf-levels>
29. Harawa NT, Holloway IW, Leibowitz A, Weiss R, Gildner J, Landovitz RJ, *et al.* Serious concerns regarding a meta-analysis of preexposure prophylaxis use and STI acquisition. *AIDS* [Internet]. 2017 Mar 13 [cited 2017 May 3];31(5):739–40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28225452>