

FORMACIÓN CONTINUADA - ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA DE FAMILIA

El papel de las intervenciones biomédicas en la prevención del VIH: la profilaxis preexposición (PrEP)



E.A.M. Zioga^a, J. Arias-de la Torre^{b,c,d,*}, E. Patera^e, B. Borjabad^f, L. Macorigh^g y L. Ferrer^a

^a Departamento de Medicina Interna, Hospital Dos de Mayo, Barcelona, España

^b Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Barcelona, España

^c CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España

^d Instituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León, León, España

^e Departamento de Medicina Interna, Hospital Comarcal Sant Jaume de Calella, Calella, Barcelona, España

^f Departamento de Medicina Interna, Hospital de Sant Joan Despi Moisès Broggi, Sant Joan Despi, Barcelona, España

^g Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario de Granollers, Granollers, Barcelona, España

Recibido el 24 de abril de 2019; aceptado el 23 de junio de 2019

Disponible en Internet el 5 de agosto de 2019

PALABRAS CLAVE

Virus de inmunodeficiencia humana;
Profilaxis preexposición;
Prevención;
Salud pública

Resumen La transmisión del VIH sigue siendo un importante problema de salud pública en todo el mundo. Estrategias tradicionales de prevención como la educación sexual, el cribado y el inicio precoz de tratamiento antirretroviral, a pesar de ser efectivas, resultan insuficientes para el control de las nuevas infecciones. En este contexto, se ha propuesto la profilaxis preexposición (PrEP) como estrategia preventiva. Actualmente, se ha demostrado ampliamente que la administración de fármacos antirretrovirales en personas expuestas y no infectadas por VIH puede reducir el riesgo de transmisión sin asociarse a inconvenientes significativos. A pesar de haber demostrado su eficacia para la prevención de nuevas infecciones, la PrEP sigue siendo un tema controvertido, especialmente su coste-efectividad, y no se ha conseguido acceso unánime a los grupos de mayor riesgo de infección. Por ello, y basándonos en la evidencia actual, planteamos que el debate no debería ser si la PrEP es coste-eficaz, sino las posibles repercusiones de implementarla.

© 2019 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jariasdelatorre@gencat.cat (J. Arias-de la Torre).

KEYWORDS

Human immunodeficiency virus;
Pre-exposure prophylaxis;
Prevention;
Public health

The role of biomedical interventions in HIV prevention: Pre-exposure Prophylaxis (PrEP)

Abstract HIV infection remains an important public health problem worldwide. The traditional preventive measures, such as sexual education, screening, and early antiretroviral treatment initiation, despite having shown their effectiveness, are not enough to control new infections. In this context, Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) has been investigated as a preventive measure. Currently, it has been extensively documented that the administration of antiretroviral treatment in an HIV exposed, but not infected population, could reduce the risk of transmission without significant drawbacks. Despite its high efficacy for HIV prevention, the use of PrEP remains a controversial measure, particularly its cost-effectiveness. For this reason, the access to PrEP is not available for all the HIV risk groups. Therefore, and based on the evidence found, the current approach must be the repercussions of not to implement PrEP, more than its cost or its effectiveness.

© 2019 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción. Necesidad de ampliación de medidas de prevención

A pesar de los importantes avances realizados en el tratamiento del VIH, la transmisión de la infección sigue siendo un importante problema de salud pública en todo el mundo, con aproximadamente 2 millones de nuevos diagnósticos en el año 2016¹. En el mismo año, en España se notificaron 3.353 nuevos casos de infección por VIH, lo que supone una tasa de 8,6/100.000 habitantes (tras corregir por el retraso de la notificación), cifra similar a los años anteriores². La transmisión en hombres que mantienen contactos sexuales con hombres (HSH) fue la más frecuente (53,1%), seguida de la heterosexual (26,5%) y la que se produce en usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) (3,6%), siendo el 46% de los nuevos diagnósticos tardíos². Estos diagnósticos tardíos, junto con la población seropositiva que desconoce su estatus, hace que una buena parte de la población infectada funcione como «fuente» de nuevas infecciones. De este modo, se ha estimado que el riesgo de transmisión por cada 10.000 exposiciones es aproximadamente 138 para el sexo anal receptivo, 8 para el sexo vaginal receptivo y 63 para el uso compartido de jeringuillas entre los UDVP³.

En este contexto, y dada la persistencia de la epidemia, se han implementado en grupos de riesgo varias medidas preventivas generalizadas como son la educación sexual, la circuncisión masculina, el cribado de VIH y otras infecciones de transmisión sexual (ITS), así como el inicio de tratamiento antirretroviral (TAR) precoz^{4,5}. El TAR no solo ha demostrado beneficios para la salud a nivel individual, sino también a nivel comunitario al haberse revelado como la manera más eficaz de evitar la transmisión del VIH. Sin embargo, en vista de la incidencia de enfermedad, se evidencia que estas estrategias, a pesar de ser efectivas, resultan insuficientes para el control de las nuevas infecciones. En este contexto de necesidad, se ha investigado la profilaxis preexposición (PrEP) como estrategia preventiva. Hoy en día, 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 asociarse a inconvenientes significativos ni a un aumento de infecciones sexuales más allá de la tasa de incremento esperada según el grupo de población⁶.

Eficacia y efectividad de la profilaxis preexposición (PrEP), efectos adversos e importancia de la adherencia

El razonamiento para el uso de la PrEP como medida de prevención de la transmisión de la infección por el VIH se basa fundamentalmente en estudios en modelos animales. Un estudio demostró que la combinación de tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (TDF/FTC) podría prevenir la transmisión de SHIV a través de la mucosa rectal en macacos⁷. Además, también en el año 2010, se publicó el ensayo clínico iPrEX, que fue el primer gran ensayo clínico que demostró la eficacia de la PrEP en HSH⁸. En este estudio, se objetivó una reducción del riesgo relativo (RRR) de seroconversión del 44% (IC 95%, 15 a 63%; $p=0,005$), siendo esta significativamente mayor (RRR 92%) en los sujetos con niveles detectables de los fármacos (IC 95%, 40 a 99%; $p>0,001$), subrayando al mismo tiempo y por primera vez la importancia de la adherencia para la eficacia de la PrEP. Posteriormente en 2012, el estudio Partners aleatorizó 4.747 parejas heterosexuales serodiscordantes a recibir placebo, TDF solo o TDF/FTC⁹. Se observó una RRR del 75% (IC 95%, 55 a 87%; $p<0,001$) en el grupo de TDF/FTC en comparación con el grupo placebo, sin diferencias estadísticamente significativas entre los dos sexos en cuanto a los efectos protectores de la PrEP. De este modo, basándose en los resultados de estos dos estudios, en el año 2012 la PrEP fue aprobada por la FDA para uso en pacientes con alto riesgo de adquisición de VIH, incluyendo HSH, hombres y mujeres heterosexuales con múltiples parejas sexuales y uso errático de barreras de protección, y UDVP.

Durante los siguientes años, la eficacia de la PrEP ha sido claramente establecida en varios ensayos clínicos. El

estudio PROUD fue un estudio clínico abierto y aleatorizado, con un diseño que pretendía tener la mayor validez ecológica posible, es decir, ser lo más parecido posible a lo que sería la implementación de esta estrategia en clínicas de control de ITS. Con esta finalidad el diseño fue abierto, permitiendo a los participantes (HSH) saber si tomaban o no la profilaxis, con intención de no modificar el impacto que el conocimiento de recibir una medicación preventiva pudiera tener sobre las prácticas sexuales¹⁰. El estudio logró demostrar una RRR del 86%, con solo 2 casos diagnosticados: uno en la rama de PrEP continua con TDF/FTC relacionado con una mala adherencia y el otro caso diagnosticado a la semana 4 tras el inicio del ensayo, sospechándose que podría haber estado infectado en el momento de la inclusión. Además, el estudio IPERGAY, otro ensayo clínico aleatorizado y doble ciego que evaluó la PrEP intermitente en HSH, demostró una RRR del 86% (IC 95%, 40 a 98%; $p=0,002$) con también solo 2 casos diagnosticados en el grupo de la PrEP, los cuales presentaron una adherencia al tratamiento nula¹¹.

En la población heterosexual, aparte del estudio Partners en 2012⁹, se han llevado a cabo los estudios TDF2, VOICE y FEM-PrEP¹²⁻¹⁷, los cuales han mostrado en general una eficacia menor que los realizados en población de HSH, pudiendo esta diferencia ser debida a diferentes motivos. En el estudio TDF2, la eficacia protectora de la combinación TDF/FTC versus placebo fue del 62,2% (IC 95%, 21,5 a 83,4%; $p=0,03$), no observándose diferencias significativas en reducción de la tasa de infección entre los dos sexos. Sin embargo, la tasa de abandono de este ensayo fue de aproximadamente el 33% en ambos brazos, motivo por el cual el estudio se cerró de forma anticipada, siendo esto una importante limitación para la interpretación de los resultados¹². Por su parte, los estudios VOICE y FEM-PrEP no han conseguido demostrar una clara eficacia de la PrEP. El estudio VOICE aleatorizó 3.019 mujeres africanas a recibir TDF/FTC oral, TDF en monoterapia oral, o placebo; la incidencia de VIH por año fue del 6,0, 4,3 y 4,2%, respectivamente¹⁷. El FEM-PrEP también aleatorizó 2.129 mujeres africanas a recibir TDF/FTC oral diario versus placebo y la incidencia observada fue del 4,7 y 4,8%, respectivamente. Sin embargo, los niveles protectores del medicamento se consiguieron solamente en entre un 28 y un 37% de las pacientes¹⁶.

Los ensayos clínicos demuestran que la eficacia de la PrEP está directamente relacionada con la adherencia^{13,17,18}, siendo esta especialmente importante para las mujeres. Tal como se ha demostrado, el TDF tiene una vida media más corta en el tejido vaginal y cervical comparado con la mucosa colorrectal¹⁷. En el tejido rectal, las concentraciones de TDF y de su molécula activa son detectables durante 14 días y son 100 veces más elevadas que las concentraciones en tejido vaginal y cervical. Además, los niveles protectores intracelulares en el tejido de la vagina pueden no producirse hasta el día 21 del TAR en comparación con el día 7 en hombres^{13,18}. Sin embargo, en análisis post-hoc de los estudios iPrEX y TDF2, se ha observado una RRR mayor del 90% en mujeres con niveles de medicamentos que mostraban uso diario.

Cabe destacar la adherencia más alta con relación al nivel de percepción de riesgo en HSH respecto a otros grupos, algo que puede tener implicaciones en la forma y la efectividad de los programas PrEP en la práctica clínica. Para mejorar

dicha adherencia se están llevando a cabo estudios con pautas más fáciles de administración, como administración de cabotegravir inyectado (medicación con vida media larga) y dapivirina intravaginal, entre otros^{19,20}. Dichos estudios evaluaron el papel de los efectos adversos en la adherencia mostrando que no limitaron su uso. Estos efectos adversos consistieron principalmente en molestias gastrointestinales y pérdida de peso, afectación renal y disminución de densidad ósea (sin aumento del riesgo de fracturas), efectos adversos ampliamente conocidos y establecidos debidos al uso de TDF⁶. Por todo ello, en el año 2015, la Organización Mundial de la Salud (OMS) amplió las indicaciones tanto de cabotegravir inyectado como de dapivirina intravaginal a toda persona con riesgo de infección por el VIH.

Implementación de los programas de profilaxis preexposición (PrEP): problemas y consideraciones

A pesar de haber demostrado una eficacia mayor del 90% para la prevención de infección por el VIH en grupos de riesgo sin efectos adversos considerables ni aumento de resistencia⁶, en la actualidad solo el 40% de los países del mundo han implementado su uso, siendo los Estados Unidos y países de África los primeros en haber adoptado dichos programas. Además, diferentes estudios han sugerido, a partir de modelos predictivos, que la PrEP podría jugar un papel significativo en la prevención global del VIH, dependiendo su eficacia de la habilidad de priorizar los grupos de riesgo y manejar los costes^{21,22}.

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 diferentes requerimientos y objetivos. La mayoría de ellos se centran en definir quién debe recibir la 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)²³. Al mismo tiempo, no se deben olvidar los aspectos sociales, como es el estigma asociado a determinados tratamientos, la percepción subjetiva como «paciente con riesgo» y la visión comunitaria de cara a la implementación debido a que, sin esta visión general, la profilaxis y la adherencia global podrían verse perjudicadas afectando a los resultados derivados de la medida.

Quién: aspectos de interés en poblaciones especiales y difusión en la sociedad

Atendiendo a criterios de efectividad, algunos organismos recomiendan la PrEP a poblaciones con un riesgo anual de infección determinado. En este sentido, la *International AIDS Society* (IAS) lo recomienda en poblaciones con una incidencia de 2 o más casos por 100 personas-año y la OMS en 3 o más casos por 100 personas-año.

Los criterios de elegibilidad deben asegurar la correcta identificación de personas en situación de alto riesgo de infección por el VIH. Estos criterios se deben adaptar al contexto de cada país. Según datos epidemiológicos, el grupo que más se beneficiaría de recibir la PrEP en España y Europa

es el grupo de HSH y personas transexuales, sin dejar de considerar otros grupos de alto riesgo²⁴. El grupo de HSH ha demostrado mayor adherencia a la PrEP, probablemente por autoidentificación como personas de alto riesgo de adquirir la infección por el VIH. Estos serían los *early adopters* de la teoría de difusión de innovaciones²⁵, teoría que sugiere que la difusión de una nueva tecnología empieza con una pequeña proporción de la población que la acepta. Este concepto tiene importancia para la eficacia del programa en España, ya que la adherencia está directamente relacionada con los resultados protectores.

Considerando los grupos de riesgo, cabe mencionar que no todos ellos se autodefinen como tal, mostrando evidencia de ello el análisis de percepción de riesgos de los estudios VOICE y FEMPrEP¹³⁻¹⁵. Además, en países con mayor experiencia, como los Estados Unidos, se ha valorado que determinados grupos de alto riesgo como los afroamericanos y latinos, que presentan el 45 y 24% respectivamente de las nuevas infecciones en Estados Unidos, solamente han recibido PrEP un porcentaje del 10 y 12%. Igualmente, solo el 8% de las prescripciones han sido realizadas a adolescentes/mujeres jóvenes, que comprenden el 20% de las nuevas infecciones, subrayándose también infraprescripción en zonas con incidencias altas, como son las zonas del sur. Además, como resultado de estos estudios, cabe destacar en Estados Unidos un grupo de alto riesgo, los HSH de raza negra, en el cual se observó una aversión hacia el sistema de salud pública, relacionado con falta de confianza y preocupación por posible racismo hacia sus personas. En este grupo, pocos conocían la PrEP y varios de los casos fueron escépticos cuando se les preguntó acerca de si aceptarían una prescripción²⁶. Sin embargo, en áreas donde se han implementado programas educativos para la población y los usuarios, parece que se ha observado una mejora notable. En Nueva York, en el año 2017, por primera vez se observó un descenso en la incidencia de nuevas infecciones, con el objetivo de cero infecciones para el año 2020²⁷.

Dónde y cómo: dispensación de medicación y marco legal en España

Los programas de PrEP idealmente deben realizarse en centros, ya sea de manera individual o en asociación con otros, en los cuales se asegure la calidad de las diferentes fases del proceso que compone el programa: primera evaluación, dispensación de tratamientos, educación en adherencia y salud sexual y seguimiento. Estos centros pueden tener características diferentes para adaptarse a las realidades de los diferentes entornos en los que se implementen, pudiendo ser entre otros unidades de VIH de hospitales, centros de atención primaria o unidades de reducción de daño, planteándose la posibilidad de desarrollo de esta estrategia cuando se detecte la necesidad en cualquier tipo de centro siempre y cuando exista en el mismo un facultativo especialista en VIH e ITS. Dicho facultativo sería el encargado de prescribir y monitorizar el uso de la PrEP dentro de una intervención preventiva integral de reducción de riesgos, incluyendo promoción de comportamientos sexuales seguros y educación sanitaria relacionada con los mismos. En este sentido, cabe mencionar la importancia de la formación de

los propios especialistas para aumentar su conocimiento y evitar posibles estereotipos y prejuicios relacionados con la misma²³.

Respecto a la implementación de la PrEP en el contexto español, es necesario tener en cuenta la normativa legal vigente y sus posibles implicaciones. Cabe mencionar que según el Real Decreto 1345/20071, y la ficha técnica de los medicamentos autorizados para tratamiento de infección por VIH, la PrEP solamente puede ser prescrita y administrada en hospitales, pudiendo esto ser una limitación a la hora de acceder a ella por parte de potenciales usuarios. Además, esta normativa limitaría la dispensación del fármaco, así como el seguimiento de los usuarios de PrEP ya que esta podría dispensarse solo en hospitales.

Coste-efectividad: financiación y problemas

En los últimos años se han publicado numerosos estudios de coste-efectividad en diversas poblaciones y diferentes regiones, con diferentes resultados según la población y el modelo realizado²⁸⁻³¹.

La mayor parte de estos estudios han comparado los costes y beneficios de introducir o no la PrEP y utilizan varios indicadores de resultado, tales como las infecciones por el VIH evitadas, los años de vida ajustados por calidad (AVAC) o los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD). Los resultados han sido diversos según el grupo poblacional de riesgo y la pauta de administración, siendo en todos ellos muy importante el papel de la adherencia. En los estudios sobre PrEP en HSH, mientras algunos de ellos calcularon que la PrEP a demanda ahorraría costes a lo largo de la vida²⁸, otros, como el estudio de Chen y Dowdy²⁹, estiman que la PrEP sería coste-efectiva si se usa en grupos con alta prevalencia y elevada adherencia, pero este coste-efectividad disminuiría en grupos de parejas monógamas y en parejas serodiscordantes cuando la persona seropositiva sigue el TAR.

Teniendo en cuenta los costes actuales de la PrEP, tal como se ha estimado, esta sería coste-efectiva en un plazo de 40 o más años³⁰. Sin embargo, se ha estimado que una disminución de su coste actual superior al 80% convertiría la PrEP en una intervención coste-efectiva en un periodo de 20 años. En los estudios realizados en parejas serodiscordantes³¹, a pesar de que la PrEP sería coste-efectiva en un plazo de 20 años, la utilización del preservativo y el tratamiento como prevención continuarían siendo la estrategia con un mayor coste-efectividad. De todo ello se deduce que, para que la PrEP sea coste-efectiva, hay una serie de condiciones a tener en cuenta: que su efectividad depende de forma significativa de la adherencia; que el precio de los fármacos tendría que bajar para que sea coste-efectiva a medio plazo (menor de 20 años), y que la población receptora de la intervención sea la adecuada (alta incidencia de VIH)²⁴.

Dado el alto coste inmediato, podría ser adecuada la realización de más estudios de coste-efectividad que justifiquen la necesidad de adoptar esta medida preventiva. El alto coste de los medicamentos antirretrovirales a corto plazo ya ha supuesto problemas en Estados Unidos, motivo por el cual se ha negado la cobertura por parte de varias compañías de seguros médicos²⁷. Es por ello que disponer

de datos que nos permitan estimar el coste-efectividad de la PrEP, tanto en el contexto de salud individual como en el contexto de salud pública, podría aportar beneficios a largo plazo en la población general.

Marco social: reflexiones y conclusiones

A pesar de haber demostrado una alta eficacia para la prevención de la infección por VIH, la PrEP sigue siendo un tema controvertido, tanto a nivel de comunidad como a nivel del ámbito sanitario y estatal, y no se ha conseguido un acceso unánime a los grupos de riesgo de infección por VIH. Sigue siendo un problema substancial que hasta que no se demuestre el coste-efectividad, y a pesar de su efectividad para los grupos de riesgo, existirán barreras sociales y por parte del sistema de salud para su implementación. Por otra parte, continúa existiendo la percepción de gran parte de la población de que el uso de PrEP podrá ser el detonante para relaciones sexuales desprotegidas y brote de todas las demás ITS. Si bien es cierto que en algunos estudios se ha mostrado un aumento de relaciones desprotegidas, la incidencia de ITS ha seguido las cifras de aumento ya presentes los últimos años. Además, una PrEP correctamente administrada sugiere controles clínicos de todas las ITS, educación sexual por parte de los profesionales sanitarios cada 3 meses, y tratamiento precoz en caso de contraer dichas infecciones.

Como es evidente, la PrEP por sí sola no será capaz de cambiar la evolución de la epidemia de VIH, como no lo han conseguido las demás medidas de prevención. Sin embargo, el establecimiento de la PrEP ha demostrado la reducción de nuevas infecciones por VIH. Además, como ocurre con toda nueva tecnología sanitaria, es necesario un cambio en la percepción social para que se pueda adoptar y mantener como medida de prevención. Por todo ello y dada la evidencia disponible, consideramos que el debate actual debería pasar de enfocarse en el coste o la eficacia de la PrEP, a centrarse en cuál es el coste de no implementarla.

Autoría

Todos los autores han contribuido en todas las fases de desarrollo del presente manuscrito. Desde la concepción de la idea original, hasta la revisión y aprobación de la versión final, pasando por un proceso iterativo de redacción y revisiones.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses relacionado con este manuscrito.

Bibliografía

- World Health Organization. World Health Statistics. 2017. Monitoring health for the SDGs [portal en Internet]. [consultado 15 Jun 2019]. Disponible en <http://www.who.int/gho/publications/world.health.statistics/2017/en/.2017>
- Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Vigilancia Epidemiológica del VIH y Sida en España 2016. Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH. Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida. Madrid; 2017.
- Patel P, Borkowf C, Brooks J, Lasry A, Lansky AMJ. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. *AIDS*. 2014;28:1509–19, <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000000298>.
- WHO. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. 2016 Update. WHO Guide 2014.
- Martín Guerra JM, Martín Asenjo M, Monteagudo Nogueira B, Hinojosa Mena-Bernal C, Rodríguez Martín C. Reflexiones sobre el infradiagnóstico y la primoinfección por VIH. *Semergen*. 2017;43:1–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semereg.2016.10.008>.
- Fonner VA, Dalgligh SL, Kennedy CE, Baggaley R, O'Reilly KR, Koechlin FM, et al. Effectiveness and safety of oral HIV pre-exposure prophylaxis for all populations. *AIDS*. 2016;30:1973–83, <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000001145>.
- García-Lerma JG, Cong ME, Mitchell J, Youngpairoj AS, Zheng Q, Masciotra S, et al. Intermittent prophylaxis with oral truvada protects macaques from rectal SHIV infection. *Sci Transl Med*. 2010;2:14ra4, <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3000391>.
- Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al., iPrEx Study Team. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. 2010;363:2587–99, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1011205>.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1108524>.
- 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, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00056-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00056-2).
- 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*. 2015;373:2237–46, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1506273>.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1110711>.
- Hanscom B, Janes HE, Guarino PD, Huang Y, Brown ER, Chen YQ, et al. Brief report: Preventing HIV-1 infection in women using oral preexposure prophylaxis: A meta-analysis of current evidence. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;73:606–8, <http://dx.doi.org/10.1097/QAI.0000000000001160>.
- Van der Straten A, Stadler J, Montgomery E, Hartmann M, Magazi B, Mathebula F, et al. Women's experiences with oral and vaginal pre-exposure prophylaxis: The VOICE-C qualitative study in Johannesburg, South Africa. *PLoS One*. 2014;9:e89118, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0089118>.
- Corneli AL, McKenna K, Headley J, Ahmed K, Odhiambo J, Skhosana J, et al. A descriptive analysis of perceptions of HIV risk and worry about acquiring HIV among FEM-PrEP participants who seroconverted in Bondo, Kenya, and Pretoria, South Africa. *J Int AIDS Soc*. 2014;17:1–8, <http://dx.doi.org/10.7448/IAS.17.3.19152>.

16. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, et al. Pre-exposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med*. 2012;367:411–22, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1202614>.
17. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodini N, Nair G, et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *Obstet Gynecol Surv*. 2015;70:444–6, <http://dx.doi.org/10.1097/01.ogx.0000466878.37011.6f>.
18. Patterson KB, Prince HA, Kraft E, Jenkins AJ, Nicholas J, Rooney JF, et al. Implications for prevention of HIV-1 transmission. *Sci Transl Med*. 2011;3:112re4, <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3003174>.
19. Markowitz M, Frank I, Grant RM, Mayer KH, Elion R, Goldstein D, et al. Safety and tolerability of long-acting cabotegravir injections in HIV-uninfected men (ECLAIR): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2a trial. *Lancet HIV*. 2017;4:e331–40, [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30068-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30068-1).
20. Nel A, van Niekerk N, Kapiga S, Bekker LG, Gama C, Gill K, et al. Safety and efficacy of a dapivirine vaginal ring for HIV prevention in women. *N Engl J Med*. 2016;375:2133–43, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1602046>.
21. Cremin I, Alsallaq R, Dybul M, Piot P, Garnett G, Hallett TB. The new role of antiretrovirals in combination HIV prevention: A mathematical modelling analysis. *AIDS*. 2013;27:447–58, <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e32835ca2dd>.
22. Gomez GB, Borquez A, Case KK, Wheelock A, Vassall A, Hankins C. The cost and impact of scaling up pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: a systematic review of cost-effectiveness modelling studies. *PLoS Med*. 2013;10:e1001401, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001401>.
23. Grupo de Estudio de Sida de la SEIMC (GeSIDA). Recomendaciones sobre Profilaxis Pre-Exposición en adultos para la Prevención de la Infección por VIH en España.
24. Plan Nacional Sobre el Sida-Grupo de Expertos PrEP. Documento de consenso. Profilaxis Preexposición al VIH en España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2018.
25. Rogers EM, Shoemaker F. *Diffusion of innovation: a cross-cultural approach*; 1983.
26. Cahill S, Taylor SW, Elsesser SA, Mena L, Hickson D, Mayer MD. Stigma, medical mistrust, and perceived racism may affect PrEP awareness and uptake in black compared to white gay and bisexual men in Jackson, Mississippi and Boston, Massachusetts. *AIDS Care*. 2017;29:1351–8, <http://dx.doi.org/10.1080/09540121.2017.1300633>.
27. Goldstein R, Streed CG, Cahill SR. Being PrEPared - preexposure prophylaxis and HIV disparities. *N Engl J Med*. 2018;379:1293–5, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1804306>.
28. Ouellet E, Durand M, Guertin JR, LeLorier J, Tremblay CL. Cost effectiveness of 'on demand' Hiv pre-exposure prophylaxis for non-injection drug-using men who have sex with men in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2015;26:23–9, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/964512>.
29. Chen A, Dowdy DW. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men: Risk calculators for real-world decision-making. *PLoS One*. 2014;9:e108742, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0108742>.
30. Cambiano V, Miners A, Dunn D, McCormack S, Ong KJ, Gill ON, et al. Cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men in the UK: a modelling study and health economic evaluation. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:85–94, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30540-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30540-6).
31. Mitchell KM, Lépine A, Terris-Prestholt F, Torpey K, Khamofu H, Folayan MO, et al. Modelling the impact and cost-effectiveness of combination prevention amongst HIV serodiscordant couples in Nigeria. *AIDS*. 2015;29:2035–44, <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000000798>.