

# Profilaxi preexposició: una eina per aturar la transmissió del VIH

Anna Jiménez<sup>1\*</sup>, Martí Esteban<sup>1\*</sup>, Pep Coll<sup>2</sup>, Josep M. Llibre<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unitat Docent Germans Trias i Pujol de Badalona. Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona; <sup>2</sup>Fundació Lluita contra la SIDA i Servei de Malalties Infeccioses. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.

\*Nota: ambdós autors han contribuït per igual al present treball.

## Resum

La profilaxi preexposició (PrEP) al virus de la immunodeficiència humana (VIH) s'inclou en un programa integral per a la prevenció de la transmissió del VIH que ha demostrat ser altament efectiu en diversos assaigs clínics i estudis de cohorts. Consisteix en l'administració d'un tractament antiretroviral (fumarat de disoproxil de tenofovir en combinació amb emtricitabina [TDF/FTC]) en individus amb un risc d'adquirir la infecció pel VIH  $\geq 3$  persones/any i és altament cost-efectiva. Inclou un programa de seguiment mèdic per a descartar infecció pel VIH i infeccions de transmissió sexual (ITS).

Els efectes adversos derivats de la PrEP amb TDF/FTC són infreqüents, s'observen majoritàriament el primer mes de tractament i es resolen espontàniament. En la comparació TDF *versus* alafenamida de tenofovir (TAF) no es van veure diferències en reaccions adverses.

La PrEP pot portar a la percepció d'un menor risc d'adquisició d'ITS i a la reducció de l'ús d'altres mesures preventives, com ara l'ús del preservatiu.

Existeixen programes de salut pública en diverses ciutats i països del món que han implementat l'administració de PrEP a gran escala i han obtingut resultats favorables, demostrant una reducció significativa en el nombre de nous casos d'infecció pel VIH.

## Introducció

Per a prevenir la transmissió de la infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH) en subjectes no exposats es disposa de l'educació sanitària sobre promoció de les conductes sexuals segures a les poblacions de risc, que inclou l'ús del preservatiu i la profilaxi preexposició (PrEP)<sup>1-3</sup>. En individus ja exposats es disposa del tractament antiretroviral (TAR) profilàctic immediat postexpo-

sició. Finalment, en ja infectats el tractament antiretroviral supressor bloqueja la transmissió a gent no infectada, tant per via sexual com parenteral o vertical<sup>4,5</sup>. L'ús del preservatiu pot ser poc freqüent en determinades persones o situacions, malgrat l'educació sanitària sobre promoció de conductes sexuals més segures.

## Epidemiologia del VIH a Espanya i a Catalunya

L'any 2017, fins al 30 de juny, a Espanya es van notificar 3.381 nous casos d'infecció pel VIH, el 84,6% dels quals eren homes<sup>6</sup>. El mateix any, a Catalunya van ser 578 casos nous, dels quals el 54% eren homes que tenen sexe amb homes (HSH), el 15% homes heterosexuales, el 12% dones heterosexuales i el 5% usuaris de drogues per via parenteral (UDVP)<sup>7</sup>.

## Què és la PrEP contra el VIH?

Consisteix en administrar un TAR (de moment fumarat de disoproxil de tenofovir [TDF] en combinació amb emtricitabina [FTC]) a individus no infectats pel VIH —HSH, parelles heterosexuales serodiscordants (on el membre amb VIH no està en TAR o encara no té el virus indetectable), homes i dones heterosexuales, dones transgènere i UDVP— que tenen un risc molt elevat d'adquirir la infecció, amb l'objectiu d'evitar el seu contagi.

Aquesta estratègia s'inclou en un programa integral per a la prevenció de la transmissió del VIH que ha d'incloure: ús de preservatiu, iniciar el TAR de forma immediata en persones infectades i aconseguir que totes tinguin una càrrega viral indetectable (estratègia U = U: *undetectable = untransmissible*). Finalment, cal buscar activament els clústers de transmissió (grups de població que tenen virus amb seqüències genètiques similars i, per tant, es contagien entre ells)<sup>8</sup>.

Actualment, la PrEP només arriba a prop de 500.000 usuaris a tot el món, molt per sota dels 1,8 milions de nous infeccions anuals. A més, la immensa majoria d'usuaris de la PrEP pertanyen als països de renda alta, en lloc dels països de l'Àfrica subsahariana on es localitza la major càrrega d'incidència del VIH<sup>3,8</sup>.

Correspondència: Josep M. Llibre  
Servei de Malalties infeccioses  
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol  
Ctra. de Canyet s/n  
08916 Badalona  
Adreça electrònica: jmllibre@flsida.org

## Evidència científica de la PrEP

### Assaigs clínics

L'estudi iPrEx va ser el primer assaig clínic que va demostrar la seva eficàcia. En un disseny amb cegament doble es va administrar un comprimit diari de TDF/FTC o placebo. Va incloure 2.499 HSH i dones transgènere VIH-seronegatiu i va demostrar una reducció respecte al grup placebo del 44% en la incidència d'infecció pel VIH (IC 95%: 15 a 63;  $p = 0,005$ )<sup>9</sup>.

Posteriorment, s'han dut a terme molts altres assaigs clínics<sup>10</sup> (Figura 1), majoritàriament a l'Àfrica. Destaquen, entre els portats a terme a Europa, els estudis IPERGAY i PROUD.

L'assaig clínic aleatoritzat amb cegament doble IPERGAY va comparar el règim intermitent de PrEP amb TDF/FTC amb placebo en 414 HSH. L'administració comprenia dos comprimits durant les 24 hores que precedeixen a l'activitat sexual, un comprimit a les 24 h i, finalment, un altre comprimit a les 48 h. Va demostrar una reducció relativa de la incidència d'infecció pel VIH del 86% (IC 95%: 40 a 98;  $p = 0,002$ )<sup>11</sup>.

L'assaig clínic obert aleatoritzat PROUD va incloure 544 HSH de diferents centres de salut sexual d'Anglaterra. Es van establir dos grups, un va rebre la PrEP de forma immediata i un de forma diferida al cap d'un any. Els resultats van demostrar una reducció relativa del risc d'infecció pel VIH

amb la PrEP del 86% (IC 90%: 64 a 96;  $p = 0,0001$ ), amb una diferència absoluta entre els dos grups d'infeccions pel VIH de 7,8/100 persones/any. La incidència al grup diferit va ser molt elevada, de 9 casos/100 persones/any (IC 90%: 6,1 a 12,8)<sup>12</sup>. Aquests dos estudis van fer saltar una alarma sobre les taxes de noves infeccions entre els HSH amb activitat sexual d'alt risc a Europa.

Finalment, l'assaig clínic multicèntric aleatoritzat DISCOVER, amb cegament doble, ha comparat TDF/FTC amb TAF/FTC per a PrEP en 5.387 HSH a Europa i els Estats Units (el 10% dels quals eren d'ètnia negra). És el primer estudi de PrEP que ja no inclou una branca tractada amb placebo, ja que no és ètic no administrar cap tractament una vegada demostrada la seva eficàcia en individus d'alt risc. La incidència en el grup que prenia TDF/FTC va ser de 0,34 infeccions per any de seguiment, i la de TAF/FTC de 0,16 (IC 95%: 0,19 a 1,15); es va demostrar la no inferioritat de TAF/FTC. Malgrat que aquesta combinació rebrà l'aprovació per a PrEP, la marcada diferència de preu actual fa improbable que rebi finançament públic per a aquesta indicació, a excepció dels pacients amb patologia òssia o renal<sup>13</sup>.

Tots els estudis han confirmat que és cabdal una bona adherència al tractament per a obtenir una cobertura completa enfront de la transmissió. Les taxes de reducció de risc d'infecció són inversament proporcionals als percentatges d'adherència a la medicació<sup>3,9,11,12</sup>.

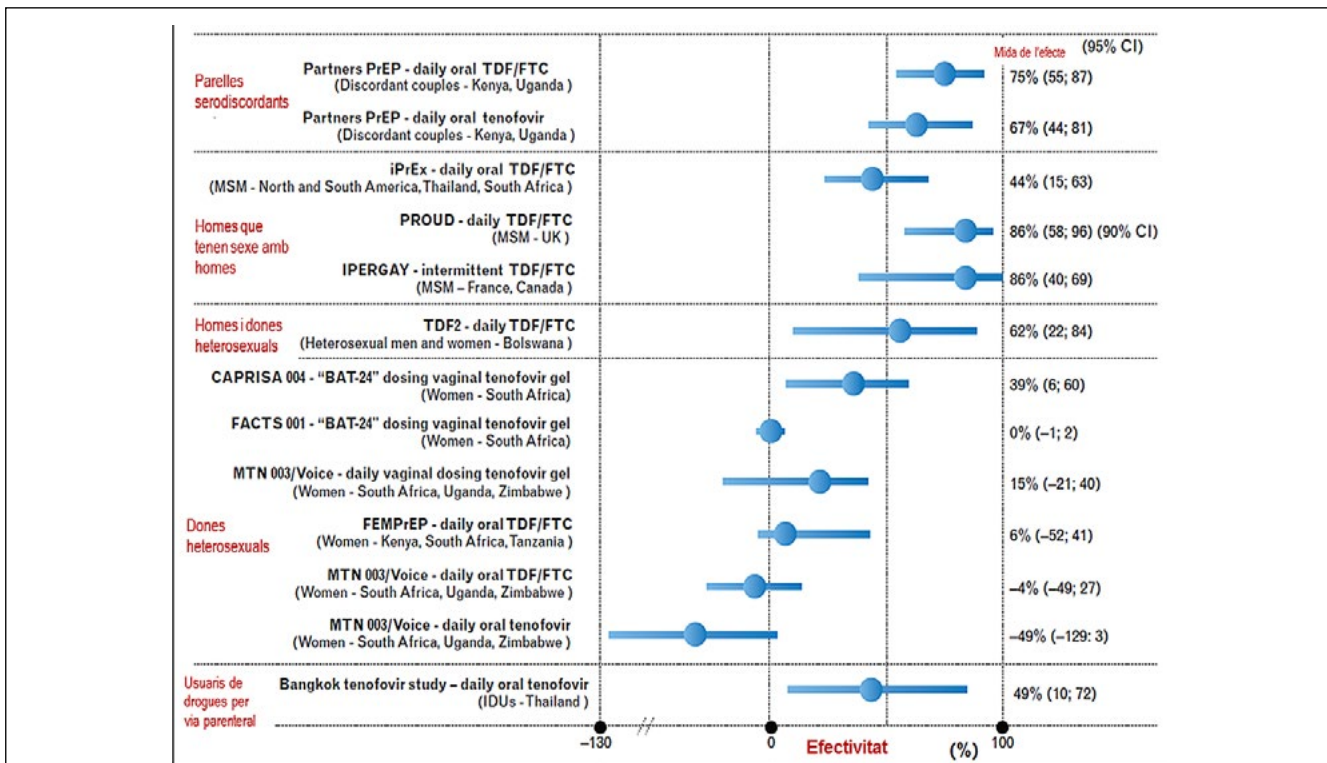


FIGURA 1. Efectivitat segons la pauta i la via d'administració de la profilaxi preexposició en assaigs clínics. Font: figura modificada de Mayer, et al. Curr Opin HIV AIDS, 2015, modificada d'Abdool Karim, et al. AVAC Report, 2013<sup>10</sup>.

## Estudis de cohorts

La implementació de la PrEP en HSH a New South Wales (Austràlia)<sup>14</sup> ha confirmat ser una mesura molt eficaç per reduir el nombre de nous diagnòstics de VIH, tot i que també es va associar a un augment de pràctiques sexuals anals sense condó i a un augment de diagnòstics de gonorrea i infeccions per *Chlamydia*. Els diagnòstics de VIH en HSH a New South Wales es van reduir de 295, en els 12 mesos anteriors al desplegament del PrEP, a 221 en els dotze mesos posteriors (reducció del risc relatiu [RRR]: 25,1%; IC 95%: 10,5 a 37,4). Hi va haver un descens tant en les infeccions recents del VIH (de 149 a 102; RRR: 31,5%; IC 95%: 11,3 a 47,3) com en altres diagnòstics de VIH (de 146 a 119; RRR: 18,5%; IC 95%: 4,5 a 36,6).

## Altres règims en desenvolupament

1. Fàrmacs parenterals de llarga durada. Són injectables o implantables subcutàniament, o impregnats en anells vaginals. Pretenen millorar l'adherència respecte els règims diaris.
  - Cabotegravir: és un inhibidor de la integrasa del VIH d'administració per via intramuscular cada 2 mesos. Té una semivida de 40-65 dies gràcies a les modificacions moleculars fetes amb nanotecnologia. Hi ha dos estudis en marxa en HSH i dones heterosexuales (HPTN 083 i 084, respectivament). Actualment hi ha una recomanació de no prescriure dolutegravir en dones durant el període periconcepcional per associació amb defectes del tub neural en el fetus. Es desconeix si aquesta limitació afectarà també al cabotegravir<sup>15</sup>.
  - Anticossos monoclonals: són anticossos d'ampli espectre d'activitat amb semivides modificades per a la seva administració trimestral, o fins i tot més espaiada, dirigits contra estructures de l'embolcall del VIH o el correceptor CD4. De moment, els estudis AMP (*Antibody Mediating Prevention*) han superat la xifra diana de persones incloses en l'estudi, han tingut una bona adherència i no s'han observat efectes adversos importants.
2. Anells vaginals de dapivirina: són anells vaginals de silicona flexibles que s'insereixen mensualment i alliberen a poc a poc el fàrmac antiretroviral. Van demostrar que disminuïa el risc d'infecció per VIH-1 en un 30% en dos assaigs clínics de fase 3 entre dones de 18 a 45 anys<sup>16,17</sup>. Aquestes taxes van ser inferiors a les esperades, en gran part degut a una baixa adherència de les dones, especialment les dones joves.
3. Implants subcutanis d'antiretrovirals: d'acció de llarga durada; es plantegen implants reabsorbibles de PrEP juntament amb anticonceptius. Lesquema

és similar a l'utilitzat amb antipsicòtics o antidepressius d'alliberació retardada. Actualment es troba en estudi. L'alafenamida de tenofovir (TAF) és un dels fàrmacs estudiats.

## Qui hauria de rebre PrEP?

A Europa, les recomanacions són l'administració de PrEP a grups amb alt risc d'infecció<sup>2</sup>. Segons l'Organització Mundial de la Salut, la PrEP està indicada si la incidència en el col·lectiu és  $\geq 3$  casos per 100 persones/any. A Europa aquesta incidència inclou HSH i dones transgènere que han tingut relacions sexuals sense condó durant els 6 mesos previs més un dels criteris següents (nivell d'evidència IA): relacions sexuals amb més de dues parelles, diagnòstic de  $\geq 1$  infecció de transmissió sexual (ITS), administració de profilaxi postexposició o ús de substàncies psicoactives durant les relacions sexuals (*Chem-sex*). S'ha de considerar també en individus amb parella infectada per VIH que no segueix cap tractament o el fa irregularment i que no utilitzen condó (IB), individus que participen en relacions sexuals comercials transaccionals (IIIB), i UDVP que comparteixen xeringues (IB). Finalment, s'ha de valorar la indicació de PrEP en tots els individus a qui es prescriu una profilaxi postexposició (IIIA).

## Qui i on s'hauria de prescriure PrEP?

La PrEP l'ha de prescriure un metge amb experiència en ITS i infecció pel VIH en centres amb servei de farmàcia capaç de supervisar els fàrmacs corresponents, laboratori per diagnosticar la infecció per VIH i mesurar la càrrega viral, laboratori per avaluar paràmetres sanguinis i bioquímics, i capacitat per diagnosticar ITS i proporcionar consell en l'adherència i educació sanitària (evidència IIIA).

El centre no ha de ser necessàriament un hospital amb unitat de VIH, sinó que també poden ser centres d'atenció a ITS, centres de salut sexual i reproductiva, o centres de reducció de danys per UDVP.

## Règims de prescripció PrEP

El TDF/FTC va rebre l'aprovació per a PrEP de l'FDA (US Food and Drug Administration) el 2012 i de l'EMA (European Medicines Agency) el 2016. L'única dosificació aprovada per l'EMA és l'administració d'un comprimit diari de TDF 300 mg / FTC 200 mg.

S'estima que pres de manera correcta la seva eficàcia és del 86% - 100% entre HSH, dones transgènere i homes heterosexuales i del 84% en UDVP<sup>3</sup>.

L'administració intermitent a demanda de TDF/FTC en relació amb l'activitat sexual (esquema IPERGAY) no té encara l'aprovació oficial en aquesta dosificació. Si hi ha més d'un contacte sexual encadenat de risc es mantindria la darrera pastilla durant tants dies com duri l'exposició de risc<sup>11</sup>. Aquest règim intermitent no està indicat si es requereix

reixen > 7 pastilles en una setmana i l'eficàcia només ha estat demostrada en HSH; per tant, en les altres poblacions no es podrà recomanar (IA).

## Seguiment en la PrEP

L'administració de PrEP requereix un protocol estandaritzat de seguiment.

### Abans d'iniciar el tractament

Avaluació bàsica:

1. Avaluació clínica: cal fer una valoració clínica completa, que inclogui el consum de substàncies i/o tòxics, informació detallada sobre l'activitat sexual, antecedents patològics (sobretot d'ITS) i història farmacològica.
2. Avaluació de laboratori:
  - a. Descartar infecció del VIH preexistent mitjançant serologies. Està indicat mesurar la càrrega viral en aquells pacients amb alta sospita d'infecció recent per VIH amb serologies negatives.
  - b. Serologies dels virus de l'hepatitis A, B i C (VHA, VHB i VHC). Vacunació contra VHA/B en casos susceptibles.
  - c. Avaluació de la funció renal per la potencial nefrotoxicitat del TDF.
3. Avaluació d'ITS: s'ha de fer un cribratge complet de les ITS, que inclogui l'hepatitis.
4. Avaluacions addicionals:
  - a. Test d'embaràs i anamnesi sobre desig gestacional en dones.
  - b. Compromís del pacient amb l'adherència i bon compliment del TAR.

### Durant el tractament

1. Visita a les 2-4 setmanes: confirmar que no està infectat pel VIH i que compleix tots els criteris per començar la PrEP. Vacunacions que calguin i tractament d'ITS.
2. Primera visita de seguiment (4-8 setmanes): avaluació de la tolerància i la toxicitat dels fàrmacs i l'adherència.
3. Visites de seguiment (cada 3 mesos): descartar la infecció pel VIH i ITS. Reavaluar la persistència de criteris de manteniment de PrEP. Se suspendrà si es confirma infecció pel VIH o desapareix el risc que va motivar la seva prescripció, o si hi ha mala adherència al tractament/seguiment. Si apareix un filtrat glomerular renal  $\leq 60$  mL/min (o una davallada progressiva per sota de 90 mL/min) caldrà substituir TDF/FTC per TAF/FTC.

## Riscos i efectes adversos de la PrEP

Els efectes adversos derivats de la PrEP amb TDF/FTC són infreqüents, s'observen majoritàriament el primer mes

de tractament i habitualment es resolen espontàniament. No són efectes adversos greus ni que requereixin l'aturada de la PrEP, excepte en casos excepcionals.

El tractament amb TDF s'associa a llarg termini amb toxicitat tubular renal i sobre la mineralització òssia<sup>17</sup>. En el cas de la PrEP cal tenir en compte que s'administra sense un tercer fàrmac i que no hi ha infecció pel VIH, pel que el seu perfil de seguretat és més elevat que en el TAR crònic.

En la comparació entre TDF i TAF no es van veure diferències en reaccions adverses de grau 3-4, reaccions adverses greus, fractures òssies, insuficiència renal o toxicitat específicament relacionada amb el fàrmac<sup>13</sup>.

## Situacions especials

### Embaràs

Els estudis de PrEP no han inclòs dones embarassades; per tant, no hi ha informació referent a aquest grup de població. En aquests casos no estaria justificada la PrEP. En canvi, cal ser especialment vigilant al llarg de tot l'embaràs si la parella és seropositiva i té una càrrega viral indetectable per tal de reduir el risc de transmissió.

### Infecció crònica activa per virus de l'hepatitis B

En casos d'infecció crònica pel VHB, la suspensió del tractament amb TDF/FTC pot induir un rebot de la replicació i càrrega viral del VHB. Cal plantejar un tractament alternatiu si se suspèn el tractament amb TDF/FTC (IIA). Tot i que no està aprovat per l'FDA per al tractament de la infecció crònica pel VHB, la combinació TDF/FTC es pot utilitzar simultàniament com a PrEP i com a tractament per a la infecció per VHB.

### Insuficiència renal

La PrEP basada en TDF no s'ha d'administrar en individus que tinguin un filtrat glomerular  $< 60$  mL/min per la nefrotoxicitat que pot causar el TDF (IA). En aquesta situació, si l'índex de filtrat glomerular és  $\geq 30$  mL/min es pot utilitzar PrEP amb TAF/FTC (no aprovada encara per les agències reguladores)<sup>13</sup>.

Les dades acumulades suggereixen que un cribratge de creatinina més freqüent pot ser adequat en persones de > 50 anys d'edat.

## Cost i cost-efectivitat de la PrEP

La PrEP basada en TDF/FTC és altament cost-efectiva donat que el medicament és actualment genèric.

Al Regne Unit, amb un cost estimat de de 500 \$/any, es va analitzar el cost/eficàcia d'un programa de PrEP que inclogués HSH que haguessin mantingut sexe anal sense condó en els tres mesos previs. Si s'iniciés la PrEP en uns 4.000 HSH el primer any i gairebé 40.000 al final del quinzenè any, suposaria un estalvi total de costos de mil milions

de £, s'evitarien el 25% de les noves infeccions per VIH (el 42% de les quals serien directament a causa de la PrEP) i es guanyarien 40.000 anys de qualitat de vida ajustada (QALY)<sup>18</sup>. Aquest resultat va ser especialment curós amb el termini escollit, el cost dels medicaments antiretrovirals (pel TAR i la PrEP) i la tendència subjacent del sexe sense preservatiu<sup>19</sup>.

## Problemes que planteja la PrEP

### Disminució en l'ús del preservatiu i increment d'ITS

La PrEP pot portar a la percepció de menor risc d'adquisició d'ITS i la reducció de l'ús d'altres mesures preventives com l'ús del preservatiu. Per això, es recomana que quan s'implementi la PrEP es faci juntament amb campanyes d'educació sobre els beneficis de la prevenció combinada (PrEP + ús de condó) i es realitzi un monitoratge del comportament dels individus que rebien la PrEP. L'objectiu és implementar la PrEP i mantenir els percentatges d'ús de condó<sup>20,21</sup>.

Cal tenir en compte que la PrEP s'administra en persones que presenten alt risc de patir qualsevol ITS; per tant, la incidència ja és alta basalment tot i no administrar PrEP. En una metanàlisi publicada el 2017<sup>3</sup>, que va incloure 16 estudis observacionals i un estudi aleatoritzat obert, es va reportar en 13 estudis, que incloïen 5.008 participants, una reducció en l'ús de preservatiu i en 8 estudis, que n'incloïen 4.388, un augment de prevalença d'ITS. Tot i així, els resultats globals no mostren un augment significatiu quant al nombre d'ITS relacionades amb l'ús de PrEP (Figura 2). No obstant això, tot i que els resultats

fossin significatius, no seria una raó per no donar PrEP, ja que la indicació d'aquesta és la reducció de la infecció de VIH, infecció crònica que, a diferència de les altres ITS, no té tractament curatiu i requereix tractament de per vida. A més, el seguiment de la PrEP inclou cribratge regular d'ITS, fet que permet un diagnòstic i tractament precoç, i contribueix així a trencar la cadena de transmissió.

S'ha observat un augment del risc d'adquisició de VHC en almenys un estudi en HSH amb PrEP. L'adquisició de l'hepatitis per VHC és més freqüent en persones que practiquen sexe anal desprotegit (OR = 3,53) i *slamming* (pràctica sexual que combina sexe i drogues per via endovenosa) (OR 5,01).

### Iniciatives Getting to zero

El Departament de Salut i Serveis Socials dels Estats Units inclou la PrEP dins dels quatre pilars bàsics per acabar amb l'epidèmia del VIH<sup>8</sup>:

- Diagnosticar tots els individus amb VIH el més precoçment possible.

- Tractar tots els individus infectats de forma efectiva i precoç, per tal d'aconseguir la supressió de la càrrega viral.

- Prevenir l'adquisició de la infecció del VIH en pacients en risc, incloent l'ús de la PrEP.

- Detectar, i respondre de forma ràpida, els clústers de transmissió.

Existeixen programes de salut pública en diverses ciutats i països del món que han implementat l'administració de PrEP a gran escala i han obtingut resultats favorables. Aquestes estratègies de salut pública s'han dut a terme a San Francisco, Nova York, Austràlia i el Regne Unit<sup>8</sup>.

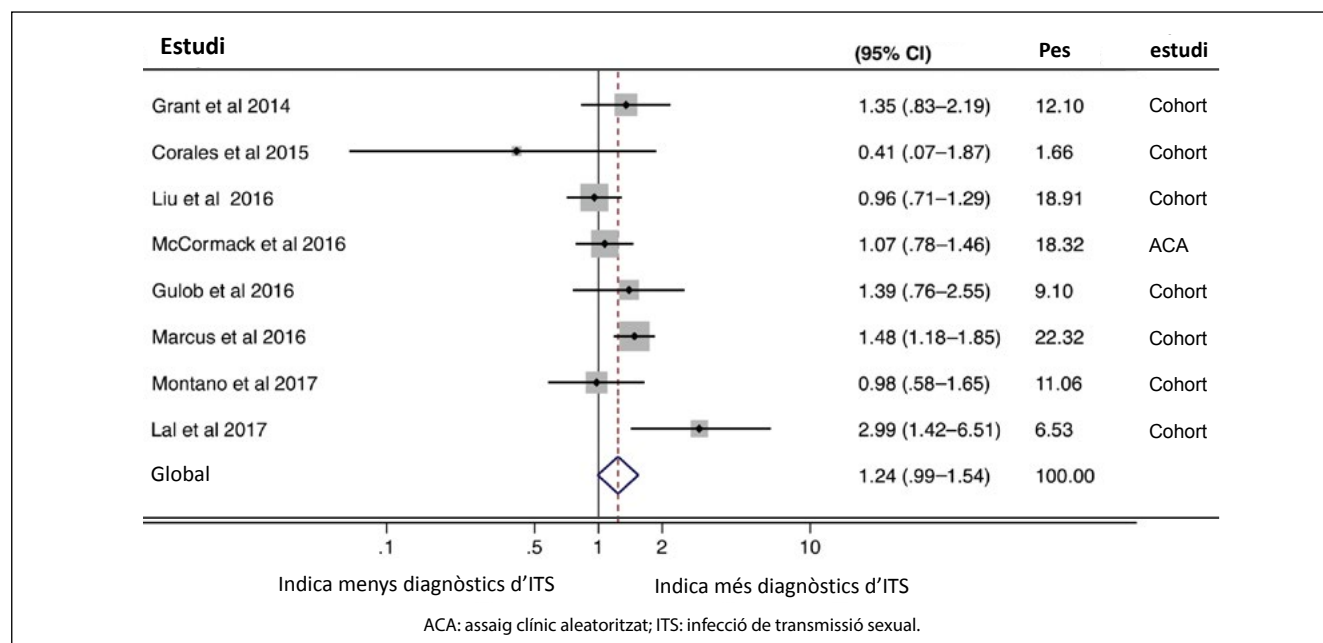


FIGURA 2. Relació entre utilització de la profilaxi preexposició (PrEP) i nous diagnòstics d'infeccions de transmissió sexual. Font: figura modificada de Traeger et al.<sup>3</sup>.

Els resultats, estadísticament significatius, demostren una disminució en els nous diagnòstics de VIH quan s'implementa massivament la PrEP en població de risc.

## Conclusió

En grups de població amb alta incidència d'infecció pel VIH, la PrEP confereix una alta protecció contra la infecció pel VIH. El tractament és senzill, segur i cost-efectiu. No hi ha evidència clara d'un augment associat en altres ITS ni d'efectes adversos greus.

L'evidència exposada recolza fortament l'addició de PrEP als programes de prevenció de la infecció pel VIH en grups de risc, que inclouen HSH i dones transgènere, UDVP i homes i dones heterosexuals amb pràctiques sexuals d'alt risc.

## REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. New York State Department of Health AIDS Institute. PrEP to Prevent HIV Acquisition Clinical Guidelines Program; 2017. Consultable a: [www.hivguidelines.org](http://www.hivguidelines.org).
2. Moreno S, Antela A, García F, del Amo J, Boix V, Coll P et al. Executive summary: Pre-exposure prophylaxis for prevention of HIV infection in adults in Spain: July 2016. *Enferm Infecc Microbiol Clin* (English ed). 2017;35(6):377–83.
3. Traeger MW, Schroeder SE, Wright EJ, Hellard ME, Cornelisse VJ, Doyle JS et al. Effects of pre-exposure prophylaxis for the prevention of human immunodeficiency virus infection on sexual risk behavior in men who have sex with men: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2018;67(5):676–86.
4. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med*. 2016;375(9):830–9.
5. 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(9883):2083–90.
6. Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2017: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida. Madrid: Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII; 2018. Consultable a: [https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/InformeVIH\\_SIDA\\_2018\\_21112018.pdf](https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/InformeVIH_SIDA_2018_21112018.pdf).
7. Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les Infeccions de Transmissió sexual i Sida de Catalunya. Vigilància epidemiològica de la infecció pel VIH i la SIDA a Catalunya. Informe anual 2017. Badalona: CEEISCAT; 2018. Consultable a: [http://canalsalut.gencat.cat/web/contenut/\\_A-Z/S/sida/enllasos/anual\\_VIH.pdf](http://canalsalut.gencat.cat/web/contenut/_A-Z/S/sida/enllasos/anual_VIH.pdf).
8. Fauci A, Redfield R, Sigounas G, Weahkee M. Ending the HIV epidemic. A plan for the United States. *JAMA*. 2019;321(9):844–5.
9. Rm G, Jr L, Pl A. Supplementary Appendix: Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. 2010;363(27):2587–99.
10. Mayer KH, Ramjee G. The current status of the use of oral medications to prevent HIV transmission. *Curr Opin HIV AIDS*. 2015;10(4):226–32.
11. Molina JM, Capitán C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I et al. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2237–46.
12. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R et al. PrEP: Why are we waiting? *Lancet HIV*. 2015;2(10):e401.
13. Hare B, Coll P, Ruane P, Molina JM, Mayer K, Hessen H et al. The phase 3 DISCOVER study: Daily F/TAF or F/TDF for HIV pre-exposure prophylaxis. A: Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA.; 2019. p. #104LB.
14. Grulich AE, Guy R, Amin J, Jin F, Selvey C, Holden J et al. Population-level effectiveness of rapid, targeted, high-coverage roll-out of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men: the EPIC-NSW prospective cohort study. *Lancet HIV*. 2018;5(11):e629–37.
15. Zash R, Jacobson DL, Diseko M, Mayondi G, Mmalane M, Essex M et al. Comparative safety of dolutegravir-based or efavirenz-based antiretroviral treatment started during pregnancy in Botswana: an observational study. *Lancet Glob Health*. 2018;6(7):e804–10.
16. 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;375:2121–32.
17. Nel A, van Niekerk N, Kapiga S, Bekker L, 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.
18. Pilkington V, Hill A, Hughes S, Nwokolo N, Pozniak A. How safe is TDF/FTC as PrEP? A systematic review and meta-analysis of the risk of adverse events in 13 randomised trials of PrEP. *J Virus Erad*. 2018;4(4):215–24.
19. 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(1):85–94.
20. Holt M, Lea T, Mao L, Kolstee J, Zablotska I, Duck T et al. Community-level changes in condom use and uptake of HIV pre-exposure prophylaxis by gay and bisexual men in Melbourne and Sydney, Australia: results of repeated behavioural surveillance in 2013–17. *Lancet HIV*. 2018;5(8):e448–56.
21. Traeger MW, Cornelisse VJ, Asselin J, Price B, Roth NJ, Willcox J et al. Association of HIV preexposure prophylaxis with incidence of sexually transmitted infections among individuals at high risk of HIV infection. *JAMA*. 2019;321(14):1380.