



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Estrategias preventivas farmacológicas para la infección por el VIH en el Hospital Clínic de Barcelona: Profilaxis Pre-Exposición y Tratamiento como Prevención

Ainoa Ugarte Ramos

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA



**ESTRATEGIAS PREVENTIVAS FARMACOLÓGICAS PARA  
LA INFECCIÓN POR EL VIH EN EL HOSPITAL CLÍNIC DE  
BARCELONA:  
PROFILAXIS PRE - EXPOSICIÓN Y TRATAMIENTO COMO  
PREVENCIÓN.**

*Memoria de Tesis Doctoral presentada por*

**Ainoa Ugarte Ramos**

*para optar al grado de doctora en Medicina por la Universidad de Barcelona*

*Dirigida por*

**Montserrat Laguno Centeno.** Profesora asociada. Universidad de Barcelona.

**Berta Torres Murillo.** Profesora asociada. Universidad de Barcelona.

Programa de Doctorado de Medicina e Investigación Traslacional.

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud.

Universitat de Barcelona

Enero del 2024

*A mi familia y a Alex,  
por estar siempre*

## AGRADECIMIENTOS

Uno de los momentos más desafiantes de esta Tesis Doctoral ha sido encontrar las palabras adecuadas para expresar mi profundo agradecimiento a todas las personas que habéis sido pilares fundamentales en este largo camino. Escribir estos agradecimientos es un recordatorio de la importancia de cada uno de vosotros en mi vida y en este proyecto.

Me gustaría empezar agradeciendo a Montse y a Berta, mis directoras de Tesis, por su dedicación en mí y por hacer posible que este trabajo saliera adelante. Gracias Montse por ser mi guía desde el día en que llegué a la Unidad y por ser tan "*pepito grillo*" como dices tú, ya que tu insistencia en que todo salga perfecto ha hecho que esta Tesis Doctoral sea tan especial. A ti Berta, es de admirar tu motivación y dedicación en todo lo que haces, gracias porque siento que he aprendido mucho de ti. Muchas gracias a las dos por ser como sois, por vuestro cariño y ayuda, os aprecio mucho tanto en lo personal como en lo profesional y os agradezco el esfuerzo que habéis dedicado en mi.

Quiero agradecer de forma especial a Pep Mallolas su confianza en mí desde el primer momento en el que formé parte de la unidad, también a todos los compañeros del Hospital de Día por acogerme y enseñarme todo lo que sé sobre el VIH. Especialmente a María, por tu dulzura y cariño, y por la pasión que le pones a tu trabajo. A Alexy, por todos tus consejos y buenos momentos. A Elisa, porque tu trabajo ha sido imprescindible en esta Tesis Doctoral. Y a Lore, la mejor compañera de trabajo y sobre todo, una gran amiga. Gracias por tu cariño, por tu ayuda y por hacerlo todo tan fácil, es un privilegio tenerte cerca.

Gracias también a todo el Servicio de Medicina Interna, especialmente al Dr. López Soto por sus sabios consejos. A mis queridos coRs, Andre, Cris y Joan, porque mi camino en Bcn empezó con vosotros y siempre habéis sido un gran apoyo para mí, os tengo especial cariño. A todos mis resis pequeños (especialmente a Ana por estar siempre que la necesito, Marifeli, Juli, Alma, Nacho, Fonci, Joan, Anna, Adri y Manu) y a mis resis mayores (en particular a Carles, Javi, Gemma, Martina, Adri y Richie), por todos los momentos dentro y fuera del hospital, he tenido la gran suerte de compartir con vosotros muchas vivencias que son difíciles de olvidar. A Pedro y a Sara, por vuestra dulzura y humanidad, y al resto del equipo de la AVI por hacer que mis guardias sean mucho más agradables y llevaderas. A Felipe, el responsable de mi interés por el VIH y la investigación, quien me ayudó en mis inicios y me enseñó mucho durante el tiempo que estuve a su lado.

Agradecer a mis compañeros de la domi, los que me aguantan cada día. A todos, pero con especial cariño a Celita por tu ayuda incondicional, a Nic por nuestra conexión, y a Vero por cuidarme tanto. A David por confiar en mí, y a Lito por aguantar mis bromas sin rechistar. A Marta por tu dulzura y por la tranquilidad que me transmites, gracias. A Irene por tu cariño y ayuda. Y a Laura, Eva, Maribel y Adolfo porque es un lujo trabajar con vosotros.

Me gustaría agradecer también a una persona muy especial para mí, Núria. Has sido un pilar fundamental durante mis años en Bcn y estoy segura que siempre lo seguirás siendo, gracias por tanto. A Aina, Laura, Laia y Alex por todos los momentos, viajes y risas juntos.

Aunque esta Tesis Doctoral tiene lugar en Bcn, mi vida empezó en Oñati donde conservo a mis amigas de toda la vida. *Zueri, eskerrik asko emuten doztazuen berotasun danaatik, tartian distantzia haundixa egon arren beti gertu sentiarazten doztazuelako. Bizittako momentu danaatik, asko gura zauet, "pako bat". Bereziki, zueri Mirei, Lide eta Olatz, bizitza danian zuengandik jaso doten maittasun danaatik.*

A mis padres, porque son los mejores padres que me han podido tocar. *Eskerrik asko ama eta aita beti nere albuari egotiatik, emundako danaatik, hau dana lortzian parte haundi bat zuei esker da. Irakutzitako balore bakoitzaatik eta neregan jarritako konfiantziazatik, milla esker, asko maitte zauet.* Y como no, a mi hermano pequeño Mikel, porque aunque se lo diga muy pocas veces, le tengo una admiración especial. *Zentzu askotan desberdiñak izan arren, sakrifiziuan baloria komuna da. Nik hau lortu baldin badot, ziur nau zuk be zure helburuak laister lortuko dittuzula. Asko maitte zauet.* Y al resto de mi familia, a los que están y a los que ya se han ido, *eskerrik asko* por la suerte que he tenido.

Y para terminar, un agradecimiento muy especial a Alex. Necesitaría todas las páginas de esta Tesis Doctoral para darte las gracias por tu apoyo incondicional, por creer y confiar en mí más de lo que yo misma hago. Gracias por estar todos los días acompañándome en este camino. El mérito de esta Tesis Doctoral es sin duda tuyo también. Espero devolvarte todo el tiempo perdido y que sigamos aprendiendo y disfrutando de la vida juntos. Muchas gracias, te quiero mucho. Gracias también por hacerme parte de tu familia que me hace sentir como en casa.

A todos vosotros, muchas gracias de corazón por ser parte de mi vida y de este proyecto.



## ÍNDICE:

<b>ABREVIATURAS:</b> .....	<b>12</b>
<b>I. ARTÍCULOS SELECCIONADOS</b> .....	<b>15</b>
<b>II. RESUMEN</b> .....	<b>21</b>
<b>III. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>27</b>
<b>1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR EL VIH</b> .....	<b>29</b>
1.1. Historia natural y situación actual de la epidemia del VIH.....	29
1.2. Transmisión de la infección por el VIH.....	33
<b>2. GENERALIDADES DE LAS ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN DEL VIH</b> .....	<b>36</b>
2.1. Estrategias conductuales.....	37
2.2. Estrategias biomédicas.....	38
2.3. Estrategias estructurales.....	41
<b>3. PROFILAXIS PRE-EXPOSICIÓN</b> .....	<b>42</b>
3.1. Definición y situación actual.....	42
3.2. Evidencia científica.....	45
3.3. Pauta de PrEP oral y alternativas.....	47
3.4. Cascada de continuidad asistencial de la PrEP.....	48
3.5. Abordaje integral de los usuarios de PrEP: manejo general, ITS, prácticas de riesgo y seroconversiones del VIH.....	50
3.6. PrEP en subgrupos en situación de vulnerabilidad: chemsex, personas transgénero, trabajadoras/es sexuales, adolescentes y personas que se inyectan drogas.....	60
<b>4. PROFILAXIS POST-EXPOSICIÓN</b> .....	<b>69</b>
4.1. Indicación y pautas recomendadas.....	69
4.2. Manejo global de los usuarios de profilaxis post-exposición.....	72
4.3. Variables relacionadas con el éxito de la profilaxis post-exposición.....	73
<b>5. TRATAMIENTO COMO PREVENCIÓN</b> .....	<b>75</b>
5.1. Inicio precoz del tratamiento antirretroviral.....	76
5.2. Estrategia “Test and Treat” .....	78
<b>IV. HIPÓTESIS</b> .....	<b>83</b>
<b>V. OBJETIVOS</b> .....	<b>87</b>
<b>VI. MATERIAL Y MÉTODOS, Y RESULTADOS</b> .....	<b>91</b>
ARTÍCULO 1.....	93
ARTÍCULO 2.....	101
ARTÍCULO 3.....	113
ARTÍCULO 4.....	135
<b>VII. DISCUSIÓN</b> .....	<b>167</b>
<b>VIII. CONCLUSIONES</b> .....	<b>191</b>
<b>IX. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>197</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS:

<b>Figura 1.</b> Distribución mundial de las personas que viven con VIH, 2021 .....	<b>30</b>
<b>Figura 2.</b> Tendencia de las nuevas infecciones por el VIH a nivel mundial y objetivo para el año 2025 .....	<b>31</b>
<b>Figura 3.</b> Evolución de la incidencia del VIH en España, distribuido por sexo y vías de transmisión .....	<b>31</b>
<b>Figura 4.</b> Objetivos de ONUSIDA alcanzados en el año 2021 .....	<b>32</b>
<b>Figura 5:</b> Vías de adquisición del VIH .....	<b>33</b>
<b>Figura 6:</b> Oportunidades para la prevención del VIH y las diferentes estrategias en cada situación .....	<b>36</b>
<b>Figura 7.</b> Estrategias combinadas de prevención del VIH .....	<b>37</b>
<b>Figura 8.</b> Países que adoptaron la PrEP dentro de las guías nacionales de prevención en el año 2021 .....	<b>43</b>
<b>Figura 9.</b> Situación global del número de personas que han recibido la PrEP al menos una vez en el año 2020 .....	<b>44</b>
<b>Figura 10.</b> Los 9 pasos de la continuidad asistencial de la PrEP .....	<b>49</b>
<b>Figura 11.</b> Evolución de las ITS en España .....	<b>54</b>
<b>Figura 12.</b> Comparación del uso de drogas específicas, policonsumo y chemsex entre los gbHSH seronegativos de Londres y Brighton en los años 2013-2014 y 2015-2016 .....	<b>58</b>
<b>Figura 13.</b> Distribución europea del uso de chemsex .....	<b>61</b>
<b>Figura 14.</b> Efectos sexuales esperados tras el consumo de drogas .....	<b>63</b>



## ÍNDICE DE TABLAS:

<b>Tabla 1.</b> Riesgo de infección en caso de que la persona fuente esté infectada por VIH .	<b>35</b>
<b>Tabla 2.</b> Indicaciones de PrEP en España .....	<b>43</b>
<b>Tabla 3.</b> Ensayos clínicos más relevantes en relación a la PrEP .....	<b>46</b>
<b>Tabla 4.</b> Esquema de seguimiento de los usuarios incluidos en el programa de PrEP ...	<b>53</b>
<b>Tabla 5.</b> Características de las drogas más consumidas entre el colectivo gbHSH .....	<b>59</b>
<b>Tabla 6.</b> Riesgo de transmisión en exposiciones no-ocupacionales .....	<b>70</b>
<b>Tabla 7.</b> Indicaciones de PPE .....	<b>71</b>
<b>Tabla 8.</b> Pautas preferentes de PPE .....	<b>72</b>
<b>Tabla 9.</b> Cronograma del seguimiento de los usuarios de PPE .....	<b>73</b>
<b>Tabla 10.</b> Principales estudios de “Test and Treat” en África Subsahariana .....	<b>80</b>

## ABREVIATURAS:

<b>ATV/r</b>	Atazanavir/ritonavir
<b>BIC</b>	Bictegravir
<b>CAB</b>	Cabotegravir
<b>CDC</b>	Centers for Disease Control
<b>CV</b>	Carga viral
<b>DOR</b>	Doravirina
<b>DPV</b>	Dapivirina
<b>DRV/c</b>	Darunavir/cobicistat
<b>DRV/r</b>	Darunavir/ritonavir
<b>DTG</b>	Dolutegravir
<b>ELV/c</b>	Elvitegravir/cobicistat
<b>EMA</b>	Agencia Europea del Medicamento
<b>FDA</b>	Administración de Alimentos y Medicamentos
<b>FTC</b>	Emtricitabina
<b>gbHSH</b>	Gais, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres
<b>INI</b>	Inhibidores de la integrasa
<b>IP</b>	Inhibidores de la proteasa
<b>ITIAN</b>	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos
<b>ITINN</b>	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos
<b>ITS</b>	Infecciones de transmisión sexual
<b>ISL</b>	Islatravir
<b>LEN</b>	Lenacapavir
<b>LPV/r</b>	Lopinavir/ritonavir
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>ONUSIDA</b>	El programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (UNAIDS)
<b>PID</b>	Personas que se inyectan drogas
<b>PPE</b>	Profilaxis post - exposición

<b>PrEP</b>	Profilaxis pre - exposición
<b>RAL</b>	Raltegravir
<b>RPV</b>	Rilpivirina
<b>Sida</b>	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
<b>SIPrEP</b>	Sistema de Información de Programas de Profilaxis Preexposición al VIH en España
<b>SIV</b>	Virus de la inmunodeficiencia del simio
<b>TAF</b>	Tenofovir alafenamida
<b>TAR</b>	Tratamiento antirretroviral
<b>TDF</b>	Tenofovir disoproxil
<b>TFV</b>	Tenofovir gel
<b>TasP</b>	Tratamiento como Prevención
<b>VHA</b>	Virus hepatitis A
<b>VHB</b>	Virus hepatitis B
<b>VHC</b>	Virus hepatitis C
<b>VPH</b>	Virus papiloma humano
<b>VIH</b>	Virus de la inmunodeficiencia humana
<b>ZDV</b>	Zidovudina
<b>3TC</b>	Lamivudina



## **I. ARTÍCULOS SELECCIONADOS**



## TESIS EN FORMATO DE COMPENDIO DE PUBLICACIONES

### Artículos que componen la Tesis Doctoral:

La Tesis Doctoral consta de 4 objetivos y 4 artículos. El artículo 1 corresponde al primer objetivo, el artículo 2 corresponde al segundo objetivo, el artículo 3 corresponde al tercer objetivo y el artículo 4 corresponde al cuarto objetivo.

A continuación enumeramos los artículos seleccionados para la Tesis Doctoral:

#### **ARTÍCULO 1**

Laguno M, **Ugarte A**, Martínez-Rebollar M, Sobrino Y, Font G, de Lazzari E, de la Mora L, Torres B, Chivite I, Riera J, Ambrosioni J, Inciarte A, González-Cordón A, Rojas J, Cordón E, Blanco JL, Martínez E, Mallolas J.

**PrEP program experience in a hospital HIV unit. Description of baseline user profile and identification of opportunities for improvement.**

*Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2021; S0213-005X(21)00178-6.

doi: 10.1016/j.eimc.2021.04.005.

Factor de Impacto: 1,731

Cuartil: Q3

#### **ARTÍCULO 2**

De La Mora L (\*), **Ugarte A** (\*), Martínez-Rebollar M, De Lazzari E, García-Hernández D, Font G, De Loredó N, Solbes E, Miquel L, Blanch J, Torres B, Riera J, Chivite I, Ambrosioni J, Inciarte A, González-Cordón A, Martínez E, Blanco JL, Mallolas J, Laguno M.

**Chemsex Practices in PrEP: Beyond Addiction and Risk Toward a Healthy Sex Life-Baseline Experiences from a Hospital-Based PrEP Program in Barcelona, Spain.**

*AIDS Behav*. 2022; 26(12):4055-4062.

doi: 10.1007/s10461-022-03730-5. Epub 2022 Jun 22.

Factor de Impacto: 4,852

Cuartil: Q1

(\* ) Co-primeras: ambas autoras han contribuido de la misma forma.

### **ARTÍCULO 3**

**Ugarte A**, de la Mora L, García D, Martínez-Rebollar M, de Lazzari E, Torres B, Inciarte A, Ambrosioni J, Chivite I, Solbes E, de Loredó N, Del Carlo GF, González-Cordón A, Blanco JL, Martínez E, Mallolas J, Laguno M.

**Evolution of Risk Behaviors, Sexually Transmitted Infections and PrEP Care Continuum in a Hospital-Based PrEP Program in Barcelona, Spain: A Descriptive Study of the First 2 Years' Experience.**

*Infect Dis Ther.* 2023; 12(2):425-442.

doi: 10.1007/s40121-022-00733-6. Epub 2022 Dec 15.

Factor de Impacto: 6,119

Cuartil: Q1

### **ARTÍCULO 4**

**Ugarte A**, de la Mora L, de Lazzari E, Chivite I, Fernández E, Solbes E, Berrocal L, Inciarte A, González-Cordón A, Martínez-Rebollar M, Laguno M, Foncillas A, Ambrosioni J, Calvo J, Blanco JL, Martínez E, Mallolas J, Torres B.

**Rapid Initiation of Bictegravir / Emtricitabine / Tenofovir Alafenamide as First - Line Therapy in HIV infection. A Prospective Study.**

Enviado a *J Antimicrob Chemother.* 2024.

Factor de Impacto: 5,2

Cuartil: Q1







## **II. RESUMEN**



La Unidad de VIH del Hospital Clínic lleva años trabajando en la prevención de la infección por el VIH, siendo la principal línea de investigación en este ámbito el estudio de diferentes fármacos antirretrovirales para la profilaxis post-exposición. Recientemente se han sumado dos estrategias preventivas farmacológicas relevantes. La primera es la profilaxis pre-exposición (PrEP), la cual combina el tratamiento antirretroviral (TAR) profiláctico con intervenciones conductuales, con el fin de evitar la infección en personas seronegativas que podrían exponerse al VIH. La segunda intervención es una estrategia de prevención secundaria denominada “Tratamiento como prevención” (TasP), dirigida a las personas que viven con el VIH, para conseguir la indetectabilidad de la carga viral y así evitar la transmisión del virus. La puesta en marcha de un programa de PrEP en nuestro hospital, la experiencia de nuestra unidad en el tratamiento precoz de las personas que viven con el VIH y nuestro interés en la investigación de la prevención del VIH han derivado en esta Tesis Doctoral que se centra en concreto en estas dos estrategias de prevención farmacológicas.

El programa de PrEP de nuestro hospital fue uno de los pioneros a nivel nacional. Con el objetivo de conocer el perfil de los usuarios de nuestro centro y la experiencia del primer año de funcionamiento del programa se diseñó un estudio descriptivo retrospectivo (**artículo 1**). Se incluyeron a 190 usuarios (177 hombres y 12 mujeres transexuales) de 35 años de edad media, la mayoría gays, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres y la mitad procedente de España. Identificamos a 17 trabajadores sexuales. La media de parejas sexuales trimestrales fue de 10, el 60% no se protegía para el sexo anal, el 63% era usuario de chemsex, el 21% practicaba policonsumo y el 8% utilizaba drogas endovenosas. Un tercio fue diagnosticado de al menos una infección de transmisión sexual (ITS). La mitad de la cohorte expresó preocupación y un cuarto necesidad de ayuda. Este estudio permitió describir la situación basal de nuestro programa, identificar los factores de vulnerabilidad de los usuarios y fortalecer la necesidad de equipos multidisciplinares que proporcionen una atención integral.

La alta tasa de chemsex observada en el primer artículo, así como nuestra visión integral del fenómeno, condujeron al análisis detallado de la práctica dentro de la misma cohorte basal de PrEP. El **artículo 2** es un estudio descriptivo transversal que tiene como objetivo identificar las conductas y necesidades de los usuarios de PrEP que practican chemsex. El 63% de la cohorte basal de PrEP explicó uso de drogas en contexto sexual. El policonsumo

(21%), el uso de drogas inyectables (8%) y el sexo en grupo (64%) fueron frecuentes. El 10% no tuvo relaciones sobrias en el último semestre. Las experiencias negativas y la preocupación por el fenómeno fueron descritas casi por la mitad de los usuarios. El consumo de metanfetamina, mefedrona y GHB/GBL, así como las prácticas sexuales de mayor riesgo fueron significativamente más frecuentes en los usuarios que practicaban chemsex que en aquellos que no lo hacían; las ITS no difirieron en ambos grupos. El estudio puso de manifiesto la elevada prevalencia e importancia del fenómeno en nuestra cohorte de PrEP y detectó la necesidad de un abordaje holístico y multidisciplinar.

Tras identificar las características basales de nuestra cohorte, se llevó a cabo un tercer estudio con el fin de conocer el impacto de la estrategia en las conductas de riesgo, ITS y nuevas infecciones por VIH tras un año de seguimiento, así como para obtener datos sobre la continuidad asistencial de la PrEP. El **artículo 3** detalla un estudio descriptivo retrospectivo realizado en nuestro centro entre noviembre del 2019 y junio del 2021. Las características demográficas de los 295 participantes fueron similares a las descritas en el primer artículo. Se evidenció descenso en la protección para el sexo anal, sin aumento del resto de las conductas de riesgo ni ITS. Se identificó una seroconversión de VIH. El consejo proporcionado ayudó a resolver las preocupaciones de los usuarios. La adherencia fue moderada (80%) y la retención en la atención fue subóptima (57%) a consecuencia de la alta tasa de discontinuaciones y pérdidas de seguimiento. Estos resultados confirman la eficacia preventiva de la PrEP, descartan la compensación de riesgo en la mayoría de las conductas de riesgo e ITS, y resaltan la necesidad de mejorar la adherencia y retención en la atención de nuestra cohorte.

El inicio de un ensayo clínico (octubre 2020 – mayo 2022) dirigido a 100 personas que viven con VIH naïve al TAR derivó al **artículo 4**, el cual evalúa la estrategia TasP en nuestra unidad mediante el inicio de bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida (BIC/FTC/TAF) dentro de los 7 días posteriores a su primer contacto hospitalario, sin disponer de los resultados basales. El objetivo primario era determinar en la semana 4, la proporción de pacientes con al menos una condición que hacía que otras pautas recomendadas diferentes a BIC/FTC/TAF fueran menos adecuadas como estrategia de inicio inmediato. Según las guías europeas y americanas del 2019, el 72% (IC 95% 62; 81) presentaba alguna limitación para el uso de otros regímenes recomendados; con las guías del 2023, la tasa disminuyó al 11% (IC 95% 6;

19). El 92% (IC 95% 86; 98) alcanzó la supresión virológica en la semana 48, se detectaron 5 eventos adversos serios y hubo 16 discontinuaciones. Este estudio permitió conocer el perfil de pacientes naïve al TAR que se atienden en nuestro centro, demostró que la estrategia es factible en nuestro entorno y confirmó la eficacia y seguridad de BIC/FTC/TAF. La alta tasa de pérdidas de seguimiento (n=11) resaltó la necesidad de implementar estrategias complementarias que ayuden a mejorar la retención en la atención, con el fin de lograr el máximo beneficio del inicio inmediato del TAR.





### **III. INTRODUCCIÓN**



# 1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

## 1.1. Historia natural y situación actual de la epidemia del VIH

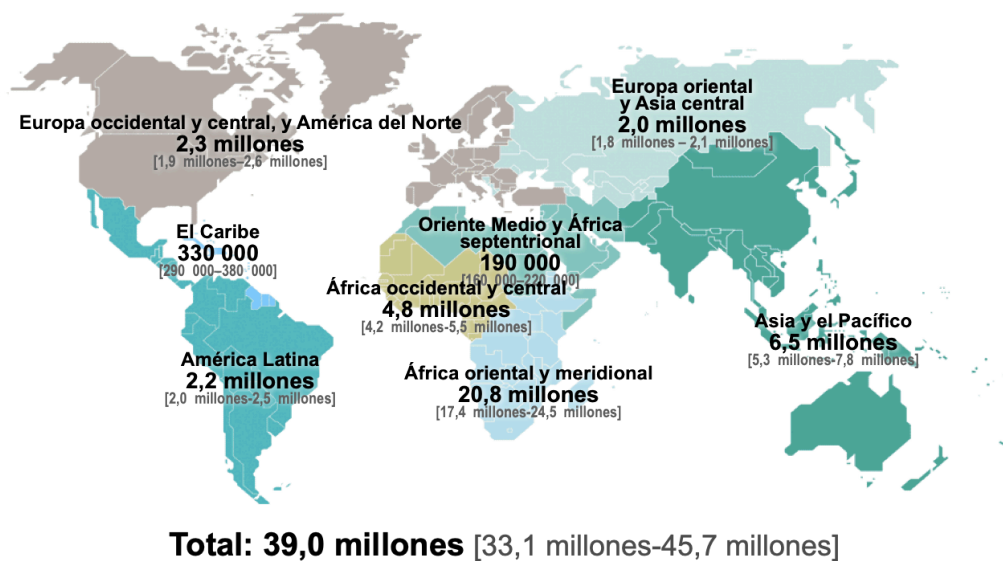
El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se diagnosticó por primera vez en humanos a principios de la década de los 80, sin embargo, los estudios indican que el virus de la inmunodeficiencia del simio o SIV (la variante del virus presente en chimpancés de Centro-África) realizó el salto interespecie a finales del año 1800 <sup>(1,2)</sup>, pudiendo haber llegado a los humanos del continente americano en la década de los 70 <sup>(3)</sup>.

En verano del año 1981, Michael S. Gottlieb y sus colaboradores alertaron de 5 casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* (actualmente *Pneumocystis jirovecii*) en 3 localizaciones de Los Ángeles <sup>(4,5)</sup>, todos ellos en 5 hombres sin previa inmunodepresión que como característica común pertenecían al colectivo de gays, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres (gbHSH) <sup>(6)</sup>. Meses más tarde se agregaron en otras regiones de Estados Unidos más casos de neumonía por *P. carinii*, además de otras infecciones oportunistas propias de estados de inmunodepresión celular grave y cánceres de tipo Sarcoma de Kaposi, nuevamente en hombres previamente sanos <sup>(7,8)</sup>. En 1982, a pesar de que se desconocía el agente causal que ocasionaba la inmunodepresión que desarrollaban las personas afectadas, el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) denominó Síndrome de la Inmunodepresión Adquirida (Sida) a la entidad clínica que en aquel momento sumaba 593 casos de neumonía por *P. carinii* y/o Sarcoma de Kaposi con una tasa de mortalidad del 41% <sup>(9)</sup>. En 1983 los investigadores del Instituto Pasteur de París aislaron el retrovirus causante del Sida <sup>(10)</sup>, el que años más tarde se conocería con el nombre de VIH <sup>(11)</sup>. A partir de la identificación del virus, se desarrollaron test diagnósticos serológicos que hicieron posible la implementación de estrategias de prevención <sup>(12)</sup>. A finales del año 1986 el virus se había expandido a 85 países de los 5 continentes y la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó 38.401 casos de Sida <sup>(13)</sup>.

Los casos iniciales de Sida afectaron al colectivo gbHSH, sugiriendo que se trataba de una infección de transmisión sexual (ITS) <sup>(7,8)</sup>. No obstante, meses más tarde se demostró la transmisión mediante sangre y productos sanguíneos en individuos que recibieron transfusiones (niños y pacientes con hemofilia) y en personas que se inyectaban drogas (PID)

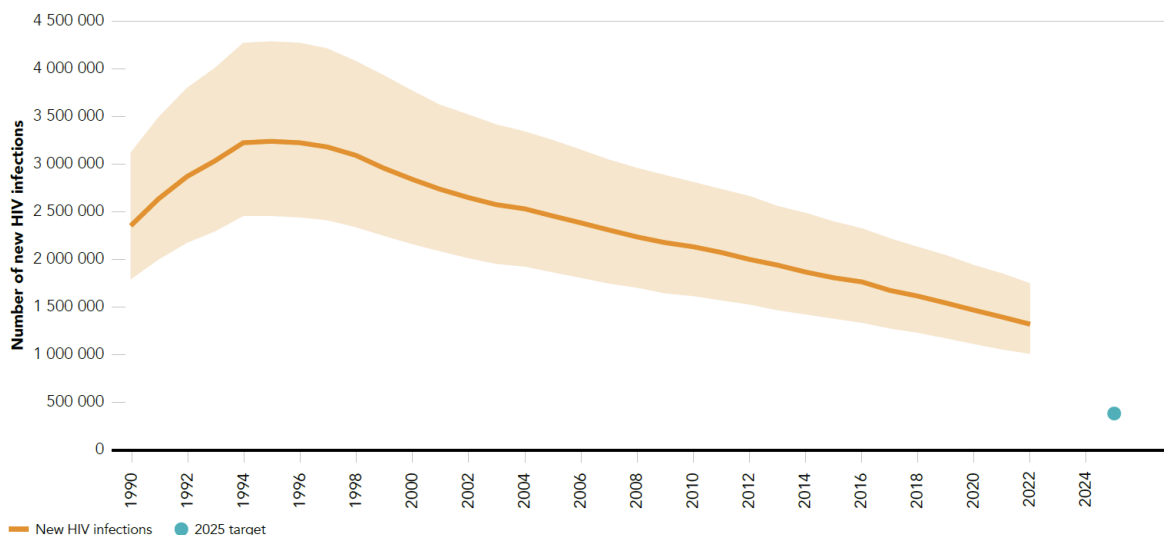
<sup>(14,15)</sup>, además de la transmisión vertical de madres a hijos <sup>(16)</sup> y la transmisión heterosexual (HTX) en parejas sexuales femeninas de hombres con Sida <sup>(17)</sup>.

Más de 40 años después del inicio de la epidemia se estima que 40.4 millones de personas (32.9 - 51.3 millones) han fallecido a consecuencia del Sida, concretamente 630.000 personas (480.000 – 880.000 personas) en el año 2022 <sup>(18)</sup>. Según los datos de la OMS, a finales del año 2022, 39 millones de personas (33.1 – 45.7 millones) vivían con el VIH <sup>(18)</sup>. La epidemia afecta de forma desproporcionada a África, ya que más de dos terceras partes de las personas que viven con VIH, aproximadamente 25.6 millones, se concentran en la región sur y oeste de este continente (Figura 1) <sup>(18,19)</sup>. Además, en estas localizaciones a diferencia de la distribución mundial, la mayoría de las nuevas infecciones ocurren en niños o adolescentes y mujeres <sup>(19)</sup>. Concretamente las mujeres y niñas representan el 53% de todas las personas que viven con VIH a nivel mundial <sup>(19)</sup>.



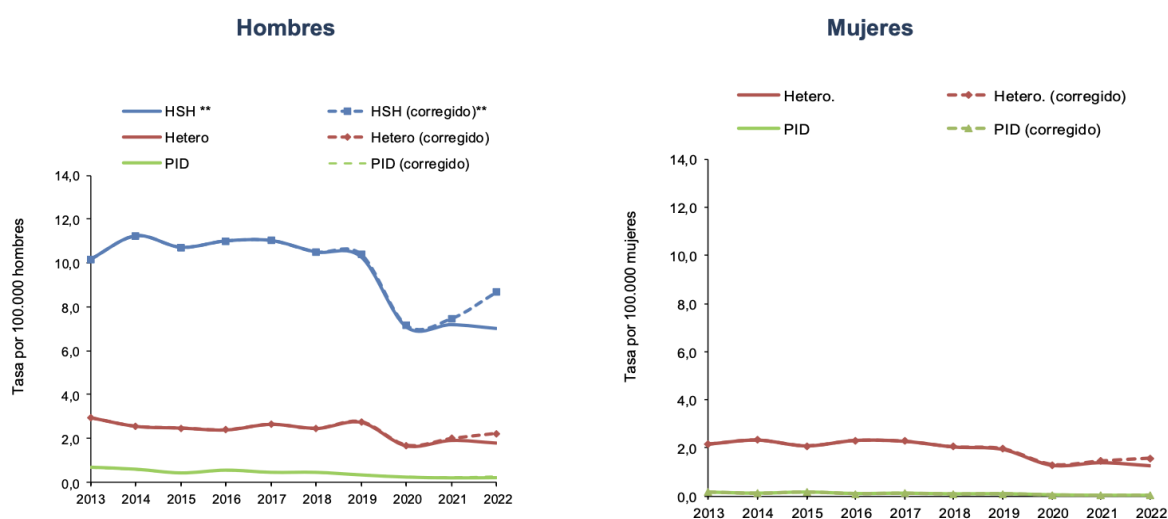
**Figura 1.** Distribución mundial de las personas que viven con VIH, 2022. Extraído de UNAIDS Update, 2023 <sup>(19)</sup>.

A pesar de los esfuerzos realizados para controlar la epidemia, la OMS estima que alrededor de 1.3 millones de personas (1 – 1.7 millones) contrajeron el virus en 2022 <sup>(18)</sup>. La tendencia global de nuevos casos entre los años 1990 y 2022 es decreciente, excepto en Europa del Este y Asia Central (Figura 2) <sup>(19)</sup>.



**Figura 2.** Tendencia de las nuevas infecciones por VIH a nivel mundial y objetivo para el año 2025. Tomado de UNAIDS Update, 2023 <sup>(19)</sup>.

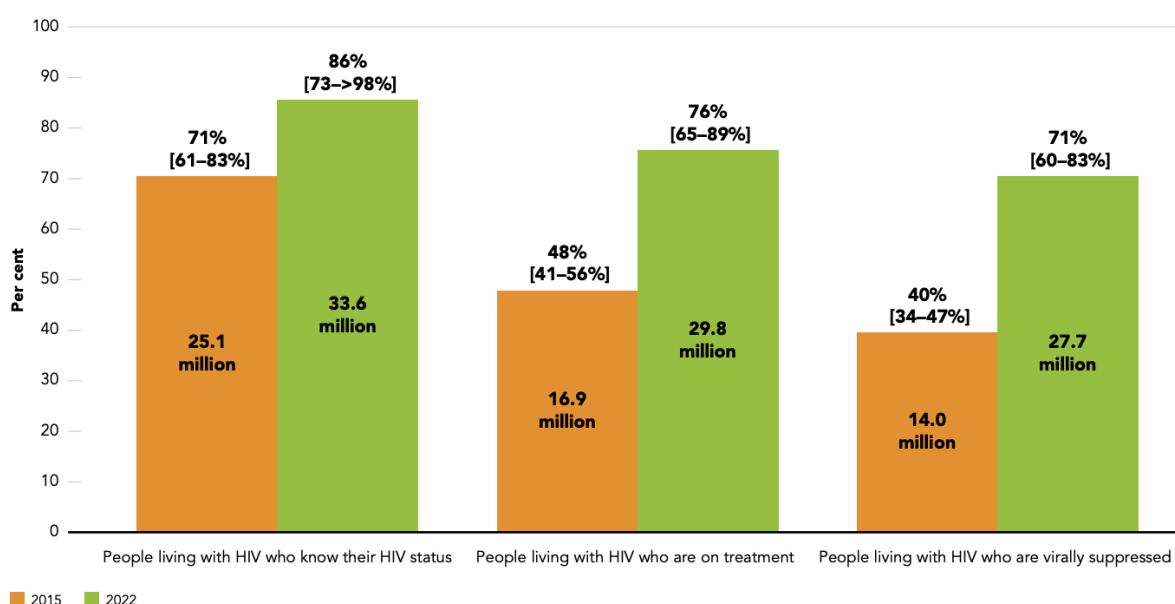
En relación a los **datos nacionales**, los nuevos casos de infección por VIH sumaron 2.956 en el año 2022, siendo la tendencia decreciente respecto a los años previos (Figura 3) <sup>(20)</sup>. La mayoría de estos diagnósticos se realizaron en hombres (85.7%) de mediana edad (29-46 años) y el mecanismo de transmisión más frecuente fue la vía sexual entre gbHSH, representando el 55% del total de los nuevos diagnósticos, seguido de la HTX (24.5%) <sup>(20)</sup>. La infección en PID ocurrió en el 1.9% de los casos, y la transmisión materno-infantil o por derivados sanguíneos en el 0.1% del total <sup>(20)</sup>.



**Figura 3.** Evolución de la incidencia del VIH en España, distribuido por sexo y vías de transmisión. Extraído de Vigilancia epidemiológica del VIH y Sida en España, 2022 <sup>(20)</sup>.

A nivel de **Cataluña**, en el año 2022 se diagnosticaron 460 nuevos casos, siendo la tasa global de VIH de 5.9 casos por cada 100.000 habitantes. Más de la mitad de los nuevos diagnósticos se realizaron en la Región Sanitaria de Barcelona. El 83.5% ocurrieron en hombres con una edad media de 37 años, principalmente en aquellos que nacieron fuera de España (59.2%), y la transmisión sexual fue la vía de transmisión más frecuente en el 92.7% de las personas, siendo la transmisión entre gbHSH la más prevalente (57.7%), seguida de la HTX en hombres (19.9%) y la HTX en mujeres (15.8%). Las PID representaron el 2.8% del total de los nuevos diagnósticos <sup>(21)</sup>.

Con el fin de controlar la epidemia, el programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) propone el reto mundial 95% - 95% - 95% para el año 2030, es decir, para esa fecha el 95% de las personas que viven con VIH deben de estar diagnosticadas, 95% de ellas en tratamiento antirretroviral (TAR) y 95% de esas con carga viral (CV) indetectable <sup>(18)</sup>. La Figura 4 muestra los datos actuales, lejos del objetivo que propone ONUSIDA. Asimismo, la organización promueve la implementación de nuevas estrategias de prevención, como es el uso del TAR como método de profilaxis (profilaxis pre y post-exposición (PrEP, PPE) o tratamiento como prevención (TasP)) para disminuir aún más los nuevos diagnósticos de VIH <sup>(19)</sup>.



**Figura 4.** Objetivos de ONUSIDA alcanzados en el año 2022. Tomado de UNAIDS Update, 2023 <sup>(19)</sup>.

## 1.2. Transmisión de la infección por el VIH

### 1.2.1. Vías de transmisión del VIH

El VIH se transmite por vía sexual, mediante sangre y productos sanguíneos contaminados por el virus, y por transmisión vertical. El mecanismo de transmisión más frecuente a nivel mundial es la vía sexual, siendo las prácticas sexuales no protegidas la causa de la mayoría de los nuevos diagnósticos de VIH (Figura 5). En países en vías de desarrollo la transmisión más prevalente es la que ocurre entre parejas HTX serodiscordantes, sin embargo, la tasa de transmisión entre gbHSH está probablemente infraestimada por la estigmatización asociada a la homosexualidad. Los gbHSH son uno de los colectivos más afectados en los países desarrollados con una incidencia de nuevos diagnósticos creciente en los últimos años, a pesar de la intensificación en las estrategias de prevención y uso generalizado de TAR <sup>(19)</sup>.

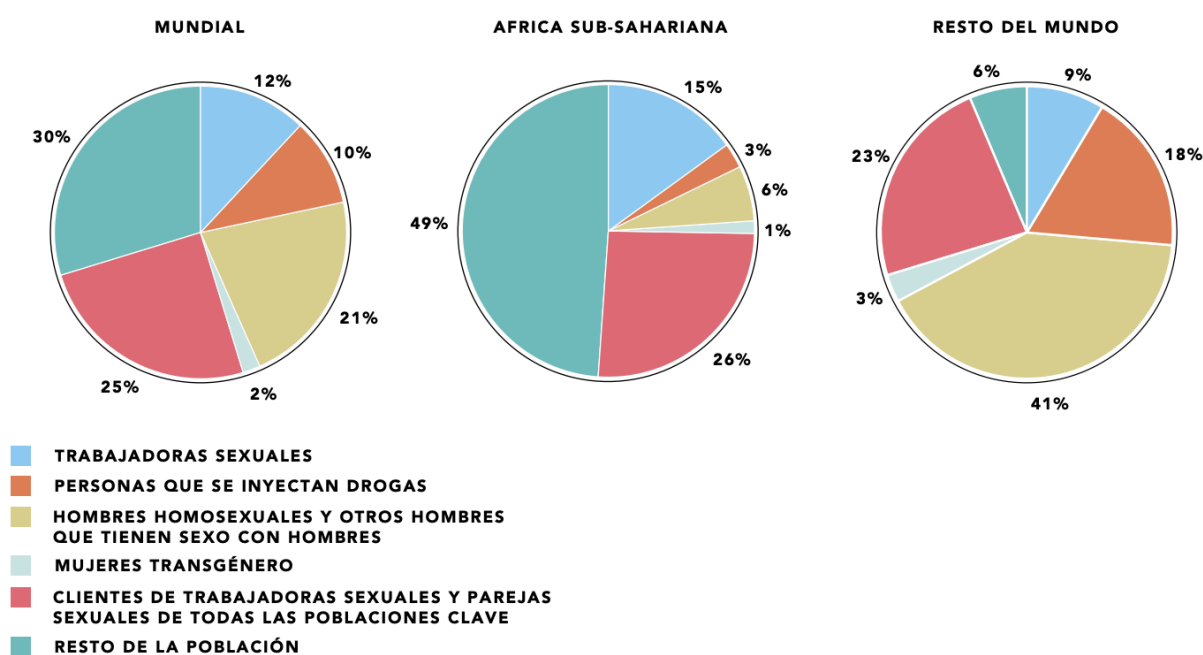


Figura 5. Vías de adquisición del VIH. Tomado de UNAIDS Update, 2023 <sup>(19)</sup>.

Otro de los colectivos con alto riesgo de infección y a su vez estigma, son las PID. El informe de la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC) estima que 11.2 millones de personas en el mundo se inyectan drogas, 5.5 millones (1 de cada 2) de estos usuarios viven con el virus de la hepatitis C (VHC), 1.4 millones (1 de cada 8) con el VIH y 1.2 millones (1 de cada 10) tiene coinfección de ambos <sup>(22)</sup>. La tasa mundial de transmisión viral

por esta vía está en descenso, aunque en Europa del Este sigue siendo el mecanismo de adquisición más frecuente <sup>(19)</sup>. Recientemente se ha evidenciado el uso de drogas inyectables en el colectivo gbHSH que practica chemsex (uso sexualizado de drogas). Esta práctica se conoce como *slam*, *slamming* o *slamsex*, y suscita preocupación acerca de un potencial incremento futuro en la tasa de nuevas infecciones por VIH adquiridas por vía parenteral en este grupo específico <sup>(19)</sup>.

Dos de los mecanismos que a día de hoy resultan prácticamente inexistentes en países desarrollados son la transmisión vertical y la adquisición de la infección mediante la administración de productos sanguíneos contaminados por el virus. El primero ocurre durante el embarazo, en el momento del parto o en la lactancia, y no se ha conseguido erradicar por completo a nivel mundial por el acceso desigual al TAR y a otras medidas preventivas <sup>(23)</sup>. El segundo resulta casi inexistente gracias a las medidas de prevención sanitarias <sup>(19)</sup>.

### **1.2.2. Factores que influyen en la transmisión del VIH**

La transmisión de la infección por el VIH, independientemente del mecanismo de contagio, depende de diferentes factores. Por una parte, la susceptibilidad del huésped influye en la adquisición del virus. Las personas que son homocigotas para las mutaciones del gen que codifica el CCR5 y los hombres que están circuncidados tienen menos riesgo de infectarse, mientras que la presencia de infecciones locales en el tracto genital, la menstruación y los traumatismos de la mucosa con exposición sanguínea aumentan el riesgo de adquirir el VIH <sup>(24-26)</sup>. En esta línea, se estima que tener una ITS incrementa 2 veces la probabilidad de infectarse por el VIH, al producirse una rotura en la integridad de la mucosa y al aumentar el número de células susceptibles a nivel genital <sup>(24,26)</sup>.

Por otra parte, la capacidad de contagio de la persona índice determina el riesgo de transmisión viral. Los individuos en estadios agudos/recientes o en fase de Sida presentan mayor capacidad de infección por la elevada concentración viral en sangre y secreciones genitales y por el desconocimiento del estado serológico en aquellas personas índice que no han desarrollado síntomas.

Otro de los factores que influye en la transmisión del VIH es el tipo de exposición (Tabla 1) <sup>(27)</sup>. Las transfusiones de sangre o derivados sanguíneos contaminados por el virus son los



que mayor riesgo comportan, seguidos de la exposición vertical, sexual y otros mecanismos de transmisión parenteral (lo desarrollaremos en profundidad en el apartado de “Profilaxis Post-exposición”).

Tipo de exposición		Riesgo por 10.000 exposiciones a una fuente infectada por el VIH (IC 95%)
<b>Parenteral</b>	Transfusión sanguínea	9.250 (8900; 9610)
	Compartir jeringuillas con PID	63 (41; 92)
	Pinchazo percutáneo con aguja	23 (0; 46)
<b>Sexual</b>	Anal receptivo	138 (102; 186)
	Anal insertivo	11 (4; 28)
	Vaginal receptivo	8 (6; 11)
	Vaginal insertivo	4 (1; 14)
	Oral receptivo	Bajo (pero no cero) (0; 4)
	Oral insertivo	Bajo (pero no cero) (0; 4)
<b>Transmisión perinatal (madre sin TAR)</b>		2.260 (1700; 2900)

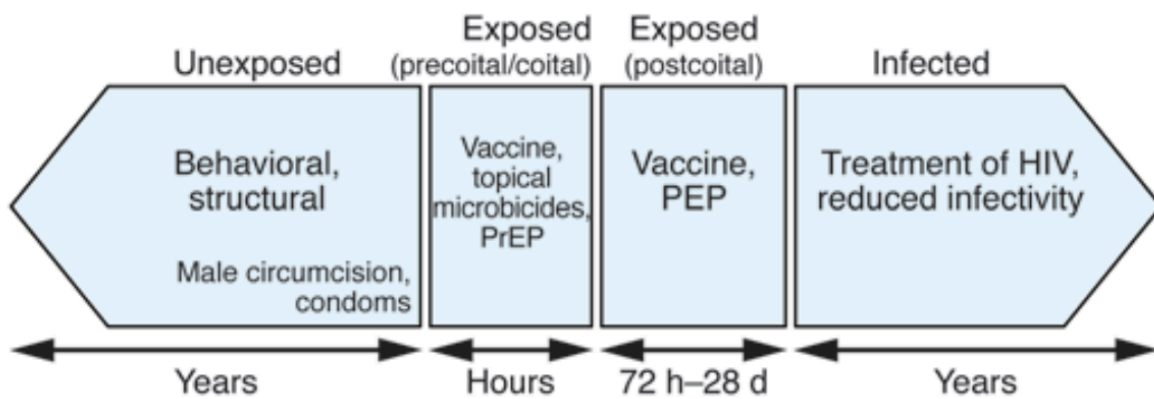
**Tabla 1.** Riesgo de infección en caso de que la persona fuente esté infectada por el VIH. IC: intervalo de confianza. Modificado de Patel P *et al*, 2014 <sup>(27)</sup>.

Por último, ciertos comportamientos de riesgo alteran la probabilidad de adquirir el VIH. Las prácticas sexuales no protegidas y lacerantes para la mucosa vaginal/rectal (*fisting* o inserción de la mano/puño por el recto, uso de juguetes sexuales, doble penetración, entre otros) favorecen la adquisición del virus. Además, el consumo de drogas puede disminuir la percepción del riesgo mientras se está bajo los efectos de las sustancias y puede conllevar al uso irregular de protección en las prácticas sexuales. El consumo de sustancias por vía parenteral mediante el mal uso del material necesario para la inyección (reutilizar y compartir agujas y jeringuillas) también aumenta el riesgo de infección por VIH. Como veremos más adelante, muchos de los factores que influyen en la transmisión del VIH también aumentan la probabilidad de adquirir otras ITS y VHC.

## 2. GENERALIDADES DE LAS ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN DEL VIH

A día de hoy se desconoce cuál es la clave para conseguir la cura universal del VIH. Es por ello que el control de la epidemia requiere de estrategias de prevención eficaces que permitan el descenso de la tasa de nuevas infecciones.

Existen 4 principales oportunidades para instaurar las medidas de prevención (Figura 6): (1) personas seronegativas (especialmente aquellas que pertenecen a grupos de alto riesgo), (2) individuos que con gran probabilidad se expondrán al VIH (previo o durante la exposición), (3) sujetos que se acaban de exponer, y (4) personas que viven con el VIH (prevención secundaria) <sup>(26)</sup>.



**Figura 6:** Oportunidades para la prevención del VIH y las diferentes estrategias en cada situación. Extraído de Cohen MS *et al*, 2008 <sup>(26)</sup>.

Los métodos de prevención deben ser individualizados y adaptados al entorno en el que se aplican, teniendo siempre en cuenta los comportamientos de riesgo y las vías de transmisión más frecuentes de la población a la que van dirigidos. Dado que ninguna estrategia por separado ha demostrado ser del todo efectiva en el control de la epidemia del VIH, se aboga por diseñar intervenciones combinadas que incluyan estrategias estructurales, conductuales y biomédicas (Figura 7) <sup>(28)</sup>.



Figura 7. Estrategias combinadas de prevención del VIH. Tomado de OMS <sup>(28)</sup>.

## 2.1. Estrategias conductuales

Las estrategias conductuales se centran en promover la adopción de conductas saludables y el autocuidado, con el fin de reducir el riesgo de adquirir y transmitir el VIH. Desde el conocimiento de la vía sexual en la transmisión del VIH, los métodos de prevención se han centrado en intervenciones conductuales que promueven el uso sistemático del preservativo, la reducción de actos sexuales entre personas serodiscordantes, la abstinencia sexual y el retraso en el inicio de las prácticas sexuales (*“ABC approach: abstinence, be faithful, condom use”*) <sup>(29-31)</sup>. Las relaciones monogámicas y la abstinencia sexual no resultan opciones adecuadas a nivel global, es por ello que se han propuesto otras estrategias complementarias que acompañen al abordaje conductual. De la misma manera, las estrategias conductuales han sido durante años las principales intervenciones de prevención para las PID. Éstas se han enfocado a la reducción de daños en relación con el consumo de drogas y la educación sexual (*counseling*, uso adecuado de jeringuillas, distribución de preservativos, cribado rutinario, etc) <sup>(32-34)</sup>. Por último, este grupo de métodos preventivos

incluye la educación y concienciación mediante material informativo, charlas divulgativas y campañas de sensibilización dirigidas a la población general.

## **2.2. Estrategias biomédicas**

Las estrategias biomédicas se basan en enfoques biológicos y médicos. Estas intervenciones se pueden clasificar en no farmacológicas, farmacológicas y vacunas preventivas.

### **2.2.1. No farmacológicas**

El uso sistemático del preservativo ha sido desde el principio de la epidemia el método biomédico de barrera más promovido por su alta eficacia en la prevención del VIH y otras ITS <sup>(29,30)</sup>. Así mismo, se ha impulsado el testeo universal para ampliar el conocimiento del estado serológico y así evitar la propagación del virus, más allá del beneficio individual <sup>(35,36)</sup>. El cribado es también una de las intervenciones necesarias dentro de las estrategias de prevención para la transmisión vertical del VIH. Sin embargo, la realización de serologías a todas las mujeres embarazadas debe de ir acompañada de estrategias biomédicas farmacológicas (uso de TAR durante el embarazo, parto y lactancia, toma de TAR en neonatos, parto por cesárea electiva y lactancia artificial, entre otros) <sup>(37)</sup>.

A principios del año 2000 se publicaron 3 ensayos clínicos en fase III realizados en África en donde se describe el beneficio de la circuncisión masculina como estrategia de prevención en los hombres sometidos a dicha intervención <sup>(38-40)</sup>. A pesar de evidenciar una reducción de la transmisión del VIH de mujeres a hombres de hasta el 50-60%, se trata de una estrategia que difícilmente se puede generalizar, ya que el procedimiento puede conllevar diversas complicaciones y además, requiere una infraestructura adecuada.

Por último, dentro de las estrategias biomédicas no farmacológicas dirigidas a PID se incluyen los programas de intercambio de jeringuillas que proporcionan material de consumo estéril <sup>(34)</sup>. Esta intervención frecuentemente se complementa con la terapia sustitutiva de opiáceos.

### 2.2.2. Farmacológicas

Las estrategias biomédicas farmacológicas se pueden clasificar a su vez en tópicos (microbicidas, anillos vaginales), orales (uso de TAR oral como prevención) o inyectables.

Los microbicidas tópicos son productos compuestos por agentes antirretrovirales de acción directa que se aplican en la vagina o el recto para prevenir la adquisición vía sexual del VIH<sup>(41)</sup>. Los primeros agentes tópicos se propusieron hace 3 décadas con el objetivo de desarrollar una herramienta de prevención que estuviera bajo el control de las mujeres<sup>(42)</sup>. Los microbicidas de primera generación fueron geles que contenían detergentes, acidificantes u otras moléculas sin actividad antiviral directa contra el VIH; ninguno de estos productos demostró ser eficaz para prevenir la transmisión viral<sup>(42)</sup>. Los microbicidas de las posteriores generaciones, así como los anillos vaginales de silicona (lo desarrollaremos en el apartado de “*Profilaxis pre-exposición*”), se sintetizaron con agentes antirretrovirales de acción directa y obtuvieron mejores resultados<sup>(43)</sup>.

Las estrategias biomédicas farmacológicas orales han demostrado ser eficaces en la prevención de la transmisión vertical, eliminando prácticamente por completo la transmisión materno-infantil del VIH en países desarrollados<sup>(19,23)</sup>. Por otra parte, la toma de TAR oral impide la adquisición del virus previo y/o posterior a la exposición sexual (estrategias de PrEP y PPE). Estas intervenciones van dirigidas a personas altamente expuestas<sup>(44)</sup>. En ambas estrategias se alcanzan niveles farmacológicos óptimos en la mucosa genital y/o rectal que impiden la infección de los linfocitos T CD4<sup>+</sup>, en caso de enfrentarse al VIH, mediante la inhibición del ciclo celular del virus<sup>(45,46)</sup>. Por último, el TAR oral sirve como prevención secundaria. Las personas que viven con el VIH consiguen un beneficio individual indudable con la toma TAR, y además, el tratamiento ayuda a evitar la transmisión del VIH al disminuir hasta la indetectabilidad la CV en sangre, tracto genital y rectal (estrategia TasP)<sup>(47-52)</sup>.

En los últimos años, los fármacos con opción de utilizarse en formulaciones *long-acting* han ido ganando terreno, tanto en el campo del tratamiento de las personas que viven con el VIH como en el ámbito de la prevención de la infección. Como veremos más adelante, esta posología permite diseñar formatos inyectables e implantes que resultan una alternativa a los métodos tópicos y orales.

### 2.2.3. Vacunas preventivas

Uno de los mayores retos de la epidemia del VIH es el desarrollar una vacuna preventiva eficaz. Este objetivo global se ha visto seriamente comprometido por diversas características del virus que facilitan su escape del sistema inmunitario (diversidad genética, glicosilación de las proteínas de la envuelta, rápido establecimiento de los reservorios, etc) <sup>(53)</sup>.

Los primeros dos ensayos clínicos de vacunas preventivas se centraron en inducir anticuerpos monoclonales neutralizantes tras la administración de una gp120 recombinante. El VAX 004 se realizó en Estados Unidos e incluía a parejas serodiscordantes (n=5.403), y el VAX 003 se llevó a cabo en 2.527 PID en Tailandia. En ninguno de los dos estudios se objetivó una respuesta neutralizante humoral <sup>(54,55)</sup>.

Los siguientes ensayos tenían como objetivo potenciar la respuesta celular tipo T CD8<sup>+</sup>. El STEP (HVTN 502) incluía a 3.000 participantes HSH (Estados Unidos) y el estudio Phambili se realizó en 801 HTX en Sudáfrica <sup>(56-58)</sup>. En ambos estudios la vacuna contenía un adenovirus tipo 5 como vector con expresión de las proteínas Gag, Pol y Nef. A pesar de evidenciar respuesta inmune T en el estudio STEP, se observó una tendencia hacia un mayor riesgo de adquisición del VIH en los sujetos que recibían la vacuna, especialmente en los que presentaban mayores concentraciones de anticuerpos dirigidos contra el vector adenovirus <sup>(56-58)</sup>.

El ensayo clínico más relevante hasta la fecha ha sido el RV144 llevado a cabo en 16.000 sujetos en Tailandia, en donde se administró la vacuna que contenía un poxvirus con las proteínas Gag, Pol y Nef más una gp120 recombinante con evidencia de protección del 60% a los 12 meses, pero 31% a los 42 meses. A pesar de la eficacia a corto plazo, no se objetivó síntesis de anticuerpos neutralizantes y la respuesta T mediada ocurrió en el 19% de los individuos <sup>(59,60)</sup>.

Posterior a estos ensayos se llevó a cabo el estudio HVTN 505 en 2.504 sujetos gbHSH en Estados Unidos, basando la vacuna en plásmidos de DNA + adenovirus 5 que llevaban proteínas virales, sin evidencia de protección <sup>(61)</sup>.

En la última década se han realizado dos ensayos clínicos en la población sudafricana en donde se administran vacunas que contienen poxvirus + gp120 (HVTN 702) y secuencias del mosaico vectorial del adenovirus 26 + gp140 (HVTN 705) con eficacia limitada <sup>(62)</sup>. Asimismo,

recientemente se han publicado los datos de ausencia de protección del estudio Mosaico (HVTN 706), el cual se basa en una vacuna similar a la administrada en el HVTN 705 y dirigida a gbHSH y mujeres transgénero <sup>(63)</sup>.

Dado que hasta la fecha no se ha logrado desarrollar una vacuna con eficacia completa, la investigación continúa, poniendo incluso el foco en nuevos vectores (citomegalovirus, SOSIP...) <sup>(53)</sup>.

### **2.3. Estrategias estructurales**

Las estrategias preventivas estructurales del VIH son intervenciones diseñadas para abordar los factores socioeconómicos, culturales y políticos que influyen en la propagación del VIH. Las poblaciones clave a las que van especialmente dirigidas son aquellas con mayor situación de vulnerabilidad debido a la pobreza, discriminación, estigmatización, falta de acceso a los servicios de la salud o educación. Estos colectivos engloban a las/os trabajadoras/es sexuales, PID, gbHSH y personas transgénero, entre otros. Estas estrategias buscan identificar y abordar el entorno social y estructural para reducir las situaciones de vulnerabilidad y promover un entorno más favorable para la prevención y el control de la epidemia. Las intervenciones preventivas estructurales están basadas en el respeto y protección de los derechos humanos, e incluyen el acceso universal a los recursos sanitarios, la igualdad de género, la no discriminación y la eliminación del estigma <sup>(28)</sup>.

### 3. PROFILAXIS PRE-EXPOSICIÓN

#### 3.1. Definición y situación actual

La PrEP es una estrategia biomédica de prevención basada en TAR que tiene como objetivo evitar la adquisición del VIH en personas seronegativas con alto riesgo de contraer la infección <sup>(64)</sup>. La pauta estándar de PrEP se basa en la toma diaria de la combinación de 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogo de los nucleósidos (ITIAN), concretamente 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y 200 mg de emtricitabina (FTC) (nombre comercial Truvada<sup>®</sup>), aunque también se han estudiado otros fármacos, posologías y formulaciones, como veremos más adelante <sup>(65)</sup>. Para asegurar que la estrategia alcance los resultados deseados, es primordial mantener una adherencia adecuada a la PrEP. Además, se complementa la toma de TDF/FTC con intervenciones conductuales que promueven la adopción de comportamientos de menor riesgo <sup>(65)</sup>.

La primera organización en autorizar la ampliación de la indicación de Truvada<sup>®</sup> (TDF/FTC) para su uso como PrEP fue la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en el año 2012 <sup>(66)</sup>. Tres años más tarde, la Estrategia Nacional de Estados Unidos contra el VIH (NHAS) la incorporó como una intervención preventiva más <sup>(67)</sup>. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) autorizaron el uso de TDF/FTC como PrEP en el año 2016 <sup>(68,69)</sup>, y no fue hasta septiembre del 2019 que el Ministerio de Sanidad de España aprobó incluirla en su cartera de servicios <sup>(70)</sup>.

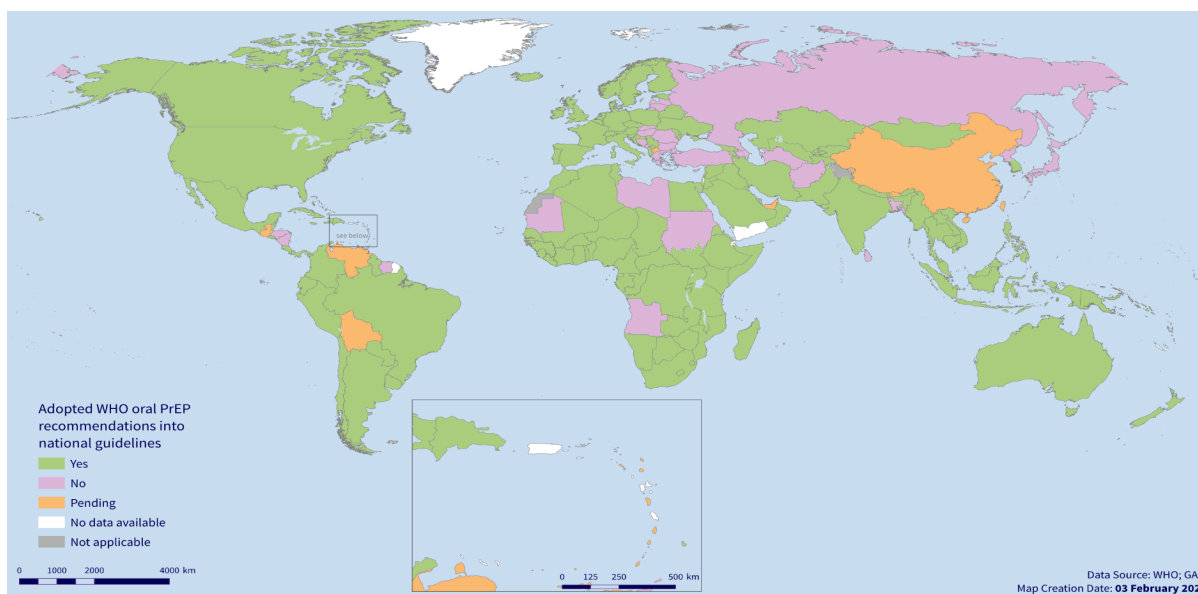
La PrEP está indicada para todas las personas con edad igual o mayor de 16 años, seronegativas para el VIH, con alto riesgo de contraer la infección (riesgo mayor a 2 casos por 100 personas-año) y que cumplan los criterios que se muestran en la Tabla 2 <sup>(64,71)</sup>. Las contraindicaciones para el uso de PrEP son la presencia de la infección por el VIH, filtrado glomerular inferior a 60ml/min y alergia al TDF y/o FTC. La identificación de personas tributarias de tomar la PrEP se realizará en diferentes entornos, como son los Centros de Atención Primaria, consultas de PPE e ITS, Unidades de Adicciones, Servicios de Urgencias, etc.



Indicaciones de PrEP	
gbHSH y personas transgénero	Con $\geq 2$ de los siguientes en el último año: <ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt; 10 parejas sexuales diferentes</li> <li>- Sexo anal no protegido</li> <li>- Uso de chemsex con prácticas sexuales no protegidas</li> <li>- PPE en varias ocasiones</li> <li>- Al menos 1 ITS bacteriana</li> </ul>
Mujeres y hombres cissexuales con uso irregular del preservativo	
PID de forma no segura y que mantienen relaciones sin preservativo	
Mujeres en situación de prostitución que refieren un uso irregular del preservativo	

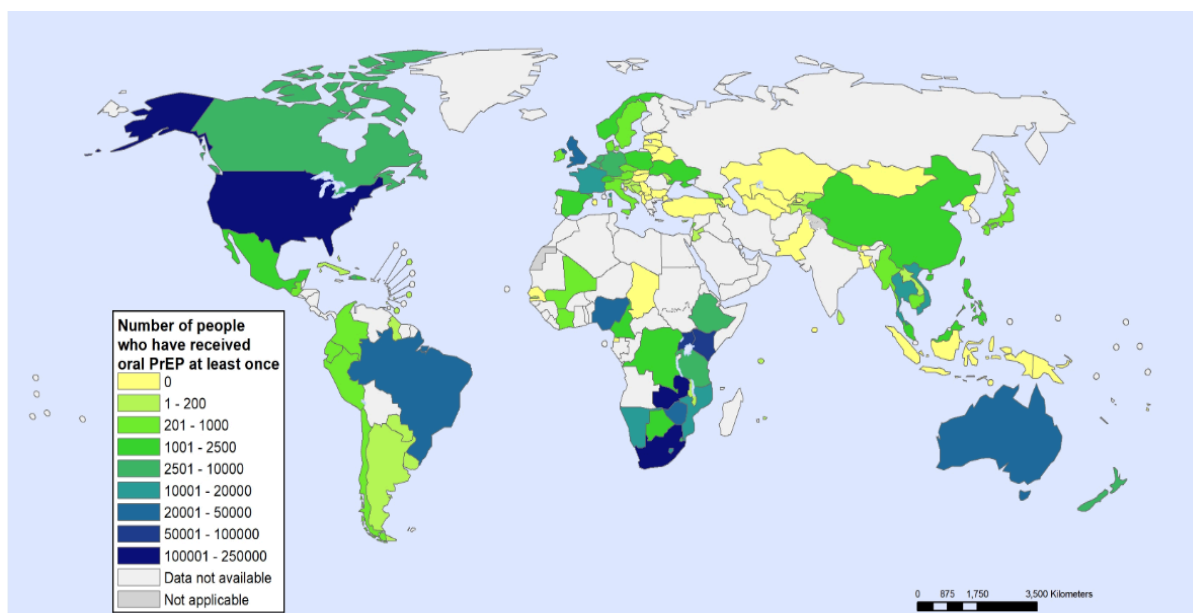
**Tabla 2.** Indicaciones de PrEP en España. Adaptado del Manual para implementación de un programa de Profilaxis Preexposición al VIH en España, 2021 <sup>(65)</sup>.

La estrategia de PrEP ha demostrado en múltiples estudios ser eficaz en la prevención de la infección por VIH. A pesar de ello, su uso no está generalizado a nivel mundial como vemos en la Figura 8 <sup>(72)</sup>.



**Figura 8.** Países que adoptaron la PrEP dentro de las guías nacionales de prevención en el año 2021. Tomado de OMS, Global PrEP Network, 2023 <sup>(72)</sup>.

En el año 2022 se estima que aproximadamente 2.7 millones de personas en 83 países diferentes tomaron PrEP al menos una vez, 2.5 veces el número de usuarios reportados en 2018 (Figura 9) <sup>(19,72)</sup>.



**Figura 9.** Situación global del número de personas que han recibido la PrEP al menos una vez en el año 2020. Extraído de OMS, Global PrEP Network, 2023 <sup>(72)</sup>.

A nivel nacional, en marzo del 2020 se puso en marcha el Sistema de Información de Programas de Profilaxis Preexposición al VIH en España (SIPrEP) con el objetivo de monitorizar el uso y los resultados de la PrEP en las diferentes comunidades autónomas de nuestro país (número y características de los usuarios, evolución clínica y efectividad), así como para ofrecer información sobre la estrategia a los usuarios ya incluidos o a aquellas personas interesadas <sup>(73)</sup>. Desde el año 2022, todas las comunidades autónomas de España disponen de PrEP pero la estrategia no está incluida en todos los centros hospitalarios. El número estimado de usuarios en PrEP fue de 18.075 personas en mayo del 2023 <sup>(73)</sup>. A nivel de Cataluña, se calcula que en la actualidad hay más de 7.000 usuarios de PrEP, y concretamente en nuestro centro se alcanzó la cifra de 1.600 usuarios en abril del 2023 (datos no publicados hasta la fecha) <sup>(73)</sup>.

La PrEP se ha convertido en la piedra angular para poner fin a la epidemia del VIH. Por ello, el objetivo de ONUSIDA en relación a la PrEP para el año 2020, el cual no se llegó a cumplir, era incluir a 3 millones de usuarios en el programa, siendo la propuesta para el año 2025 de 10 millones de personas en PrEP <sup>(19)</sup>.

### 3.2. Evidencia científica

El uso de TDF/FTC como PrEP se evaluó por primera vez en modelos animales, donde se objetivó la eficacia preventiva y seguridad de la pauta en los macacos expuestos al SIV vía rectal o vaginal <sup>(74,75)</sup>.

Posterior a estos resultados, se han realizado múltiples ensayos clínicos en humanos, ya sea en mujeres, gbHSH, parejas HTX y PID (Tabla 3) <sup>(76-85)</sup>. Los estudios han demostrado que la combinación de TDF/FTC es efectiva en la prevención de la adquisición del VIH, siempre y cuando la adherencia a la misma sea correcta <sup>(64,86,87)</sup>. La eficacia es más destacada en la prevención de la transmisión rectal en comparación con la vaginal, ya que las concentraciones farmacológicas que se alcanzan en la mucosa rectal, superan a las del tracto femenino, incluso a las observadas en sangre periférica <sup>(45,46)</sup>. Este hecho puede ser uno de los responsables, junto con la baja adherencia, de la leve/moderada eficacia preventiva observada en los ensayos clínicos de PrEP que solo incluyeron a mujeres <sup>(76-79)</sup>.

A lo largo de los últimos años se han realizado estudios en vida real para ver el impacto de la PrEP en la reducción de las nuevas infecciones por VIH a nivel poblacional. Los resultados obtenidos han sido dispares, ya que algunas series han evidenciado un descenso de la incidencia de la infección de hasta el 58% tras la implementación de la estrategia en comparación a otras que estiman una bajada del 20 - 32% <sup>(88-90)</sup>.

Desde la perspectiva económica, existen revisiones sistemáticas que concluyen que la administración de la PrEP en las poblaciones con mayor incidencia de VIH, así como en el colectivo gbHSH y otros sujetos en situación de vulnerabilidad, es una intervención coste - efectiva a largo plazo <sup>(91,92)</sup>.

**Tabla 3.** Ensayos clínicos más relevantes en relación a la PrEP. Fuente: <sup>(76-85)</sup>. \* Adherencia medida según el uso del gel, no mediante niveles plasmáticos.

Estudio (año)	Participantes	Localización	Intervención	Adherencia según niveles plasmático	Eficacia en reducción del riesgo % (IC 95%)
<b>CAPRISA 004</b> (2007 - 2010) <sup>76</sup>	889 mujeres HTX 18 - 40 años	Sudáfrica	Gel vaginal 1% tenofovir vs placebo gel a demanda	37% *	39% (40; 94) Buena adherencia: 54% (4; 80)
<b>VOICE trial (MTN-003)</b> (2009 - 2011) <sup>77</sup>	5.029 mujeres HTX 18 - 45 años	Uganda, Sudáfrica, Zimbabue	TDF oral, TDF/FTC oral, gel 1% tenofovir vs placebo oral y placebo gel diario	TDF: 30% TDF / FTC: 29% Gel 1% TFV: 25%	TDF: -49% (0,97; 2,29) TDF/FTC: -4% (0,73; 1,49) No reducción significativa
<b>FEM - PrEP</b> (2009 - 2011) <sup>78</sup>	2.120 mujeres HTX 18 - 45 años	Kenia, Sudáfrica y Tanzania	TDF/FTC oral vs placebo oral diario	37% en seronegativos 24% en seroconversión	6% (-34; 41) No reducción significativa
<b>MTN-020-ASPIRE Study</b> (2012 - 2015) <sup>79</sup>	2.629 mujeres HTX 18 - 45 años	Malawi, Sudáfrica, Uganda y Zimbabue	Anillo vaginal de dapivirina vs anillo de placebo	82%	27% (1; 46) Buena adherencia: 37% (12; 56)
<b>iPrEx</b> (2007 - 2009) <sup>80</sup>	2.499 gbHSH y mujeres trans 18 - 67 años	Perú, Ecuador, Sudáfrica, Tailandia, Brasil, EEUU	TDF/FTC oral vs placebo oral diario	51% en seronegativos 9% en seroconversión	44% (15; 63) Buena adherencia: 92% (40; 99)
<b>IPERGAY</b> (2012 - 2014) <sup>81</sup>	414 gbHSH y mujeres trans Edad media 35 años	Francia, Canadá	TDF/FTC oral vs placebo oral a demanda	86%	86% (40; 98)
<b>PROUD</b> (2012 - 2014) <sup>82</sup>	544 gbHSH y mujeres trans Edad media 35 años	Inglaterra	TDF/FTC oral inicio inmediato vs diferido	88%	86% (58; 96)
<b>TDF2 Study</b> (2007 - 2009) <sup>83</sup>	1.219 mujeres y hombres HTX 18 - 39 años	Botswana	TDF/FTC oral vs placebo oral diario	84%	62% (21; 83) Buena adherencia: 85%
<b>Partners PrEP Study</b> (2008 - 2010) <sup>84</sup>	4.758 parejas HTX serodiscordantes 18 - 45 años	Kenia, Uganda	TDF oral vs TDF/FTC oral vs placebo diario	81%	TDF: 67% (44; 81) TDF/FTC: 75% (55; 87) Buena adherencia: TDF: 86% (67; 94) TDF/FTC: 90% (58; 98)
<b>Bangkok Tenofovir</b> (2005 - 2010) <sup>85</sup>	2.413 mujeres y hombres PID Edad media 31 años	Tailandia	TDF oral vs placebo oral diario	67%	49% (10; 72) Buena adherencia: 74% (2; 91)

### 3.3. Pauta de PrEP oral y alternativas

La primera pauta de PrEP oral que se aprobó fue la combinación TDF/FTC o Truvada® <sup>(64)</sup>. Actualmente, este régimen sigue siendo la pauta estándar de PrEP para ambos sexos <sup>(64)</sup>.

Las guías recomiendan la toma de TDF/FTC de forma diaria, sin embargo, algunos usuarios la usan a demanda según las prácticas sexuales que vayan a tener <sup>(65,71)</sup>. Esta última posología implica la toma de 2 comprimidos de Truvada® al menos 2 horas antes de la relación sexual (preferiblemente 24 horas antes), 1 comprimido 24 horas después y otro a las 48 horas de la probable exposición. El estudio IPERGAY fue el primero en demostrar la eficacia de la PrEP a demanda <sup>(81)</sup>. Así mismo, el ensayo ANRS PREVENIR comparó las dos posologías de PrEP concluyendo que la pauta a demanda era igual de efectiva <sup>(93)</sup>.

La pauta TDF/FTC además de ser eficaz, es también segura y bien tolerada <sup>(64,86,94)</sup>. Los efectos adversos que con más frecuencia describen los usuarios son síntomas gastrointestinales (náuseas, alteración del ritmo deposicional, diarreas...), cefalea y astenia, siendo la mayoría de carácter leve o moderado.

El uso de TDF está relacionado a largo plazo con afectación renal en forma de tubulopatía y disminución de la densidad mineral ósea, en un pequeño porcentaje de los usuarios <sup>(94,95)</sup>. Habitualmente los casos de nefropatía son reversibles y la osteopenia no aparenta aumentar el riesgo de fracturas <sup>(64)</sup>. En el año 2020 se publicaron los resultados del ensayo DISCOVER en donde se comparaba la eficacia preventiva y los efectos adversos farmacológicos de los regímenes TDF/FTC *versus* tenofovir alafenamida (TAF)/FTC. Este estudio observó que la combinación TAF/FTC presentaba un mejor perfil de efectos adversos, sobre todo a nivel renal y óseo, sin ser inferior en eficacia <sup>(95)</sup>. No obstante, el régimen TAF/FTC en el colectivo gbHSH está aprobado por la FDA pero no por la EMA. La alternativa de la pauta de PrEP a demanda se ha evaluado con el propósito de disminuir la exposición al fármaco, sin embargo, no ha demostrado tener un perfil renal y óseo clínicamente superior a la pauta de PrEP estándar <sup>(96)</sup>.

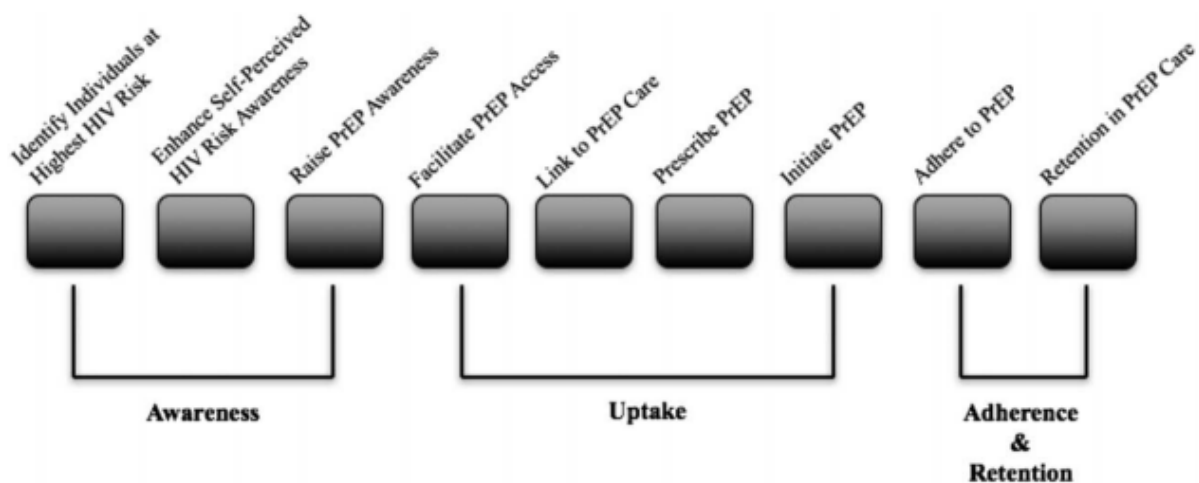
Existen otros fármacos y formulaciones que pueden utilizarse como alternativa al Truvada®. Por una parte, los geles de 1% tenofovir (TFV) y los anillos vaginales de dapivirina (DPV) están considerados por la OMS y la EMA como posibles alternativas en mujeres en riesgo de infección por VIH <sup>(76,77,79)</sup>. El gel vaginal fue evaluado en el año 2010 en el estudio CAPRISA

004, un ensayo de fase II que evidenció una reducción del riesgo de adquisición del VIH de hasta el 39% en mujeres que se aplicaron el gel 12 horas antes y después del acto sexual, atribuyéndose la falta de mayor protección a la baja adherencia de las participantes <sup>(76)</sup>. Los estudios posteriores con el mismo fármaco en gel no confirmaron los resultados del CAPRISA 004, en gran parte debido a la baja adherencia de las usuarias <sup>(77)</sup>. En un ensayo clínico de fase III del año 2015 se demostró que el uso durante un mes del anillo vaginal de DPV reducía aproximadamente un 27% el riesgo de infección por VIH en comparación con placebo, elevándose esta cifra hasta 37% en los subgrupos de mujeres con mayor adherencia <sup>(79)</sup>. A pesar de que los microbicidas y anillos vaginales resultan una estrategia adecuada en ciertas subpoblaciones en riesgo de adquirir el VIH, siendo además herramientas con baja exposición farmacológica sistémica y riesgo de resistencias, con pocos efectos adversos y fáciles de iniciar y suspender, su eficacia puede verse afectada por factores como la disbiosis vaginal, estado hormonal o edad de la mujer, entre otras <sup>(97)</sup>.

Por otra parte, el uso cabotegravir (CAB) inyectable para PrEP en formulación *long-acting* también está aceptada por la FDA, tras los resultados de los estudios que han analizado su seguridad y efectividad tanto en población gbHSH y mujeres transgénero como en mujeres cisgénero <sup>(98,99)</sup>. En estos estudios, CAB fue superior al TDF/FTC en eficacia preventiva <sup>(98,99)</sup>. Otra de las moléculas en estudio para su uso como PrEP de acción prolongada es el islatravir (ISL). Este fármaco ITIAN que bloquea la translocación se está evaluando en ensayos clínicos de fase III tanto para vía oral (PrEP mensual) como para implantes subcutáneos (PrEP anual), en cohortes que incluyen gbHSH y mujeres cisgénero <sup>(100,101)</sup>. El inhibidor de la cápside lenacapavir (LEN) también es un candidato futuro para la PrEP *long-acting*, sin embargo, se deben esperar los resultados finales de los estudios PURPOSE 1, 2 y 4 para poder confirmar su eficacia como PrEP <sup>(102,103)</sup>.

### **3.4. Cascada de continuidad asistencial de la PrEP**

La cascada de continuidad asistencial de la PrEP incluye tanto a las personas potencialmente elegibles para la PrEP como a aquellas que ya están dentro de la estrategia. Esta atención se realiza en 9 pasos, que a su vez se pueden simplificar en 3 principales momentos (Figura 10): (1) concienciación del riesgo y de la elegibilidad de la PrEP, (2) acceso e inicio de la estrategia, y (3) adherencia a la medicación y retención en la atención <sup>(104)</sup>.



**Figura 10.** Los 9 pasos de la continuidad asistencial de la PrEP. Extraído de Nunn AS *et al*, 2017 <sup>(104)</sup>.

Los pasos iniciales de la cascada se centran en identificar a las personas en riesgo de adquisición del VIH y mejorar su propia percepción sobre el riesgo de infección, así como en ampliar el conocimiento general sobre la estrategia de PrEP. El CDC estima que en el año 2020 de las 1.2 millones de personas estadounidenses elegibles para la PrEP solo el 25% estaban tomando <sup>(105)</sup>. A nivel nacional, Iniesta *et al* analizaron los datos de la encuesta *online* europea del año 2017 dirigida a los gbHSH (European Men-Who-Have-Sex-With-Men Internet Survey, EMIS) objetivando que el 65.3% de los 10.634 participantes conocían la estrategia de PrEP, alrededor de un tercio eran elegibles y aproximadamente la mitad de estos últimos tenían intención de utilizarla <sup>(106,107)</sup>. En el estudio de este mismo grupo realizado durante la Fiesta Mundial del Orgullo Gay 2017 (n = 472) un porcentaje similar de personas conocían la estrategia, el 43% de los participantes tenía indicación de PrEP y el 67% estaba dispuesto a tomarla, aunque únicamente el 5% de estos últimos estaba bajo PrEP en el momento del interrogatorio <sup>(108)</sup>. La discreta tasa de uso de PrEP está en parte influenciada por las características demográficas, condiciones de vulnerabilidad y la infraestimación del riesgo de las personas elegibles; en los estudios de Iniesta *et al* el conocimiento de la PrEP y la percepción del riesgo fueron menores en las personas procedentes de Latinoamérica o Caribe, desempleados, trabajadoras/es sexuales y en los sujetos que vivían en ciudades pequeñas <sup>(107-109)</sup>.

El cuarto paso en la cadena de continuidad asistencial es el facilitar el acceso a la PrEP, seguido de vincular a los usuarios en la atención asistencial, prescribir e iniciar el Truvada®

<sup>(104)</sup>. Muchos de estos momentos se ven entorpecidos por barreras sociales y económicas (desigualdades entre razas y colectivos, estigma, falta de acceso a la sanidad, limitación de recursos en ciertos países en vías de desarrollo, etc) <sup>(105,110)</sup>. Esto genera dificultades sobre todo para las personas en situaciones socioeconómicas desfavorecidas o subgrupos vulnerables (adolescentes, trabajadoras/es sexuales...) <sup>(105)</sup>. Así pues, en Estados Unidos las personas de raza negra y latina son aquellas a las que se les recomienda con mayor frecuencia el uso de la PrEP, sin embargo, estos subgrupos presentan las tasas más bajas de utilización de la PrEP entre todos los grupos raciales/étnicos <sup>(105)</sup>. En relación a la edad, el acceso a la PrEP es más complicado en los jóvenes estadounidenses de entre 16 y 24 años (sólo el 16% de esta población la usa) en comparación a los adultos de entre 25 y 34 años o 35 y 44 años (27% y 30%, respectivamente) <sup>(105)</sup>. Finalmente, la cobertura de la estrategia es tres veces mayor en el sexo masculino <sup>(105)</sup>.

Los últimos dos puntos en la continuidad asistencial van dirigidos a potenciar la adherencia y la retención en la atención <sup>(104)</sup>. La adherencia influye directamente en el éxito de la estrategia y por ende, en el riesgo de adquisición de la infección por el VIH <sup>(111)</sup>. Así mismo, la retención en la atención es una oportunidad más para consolidar los conocimientos sobre la PrEP, el riesgo de infección y la importancia de la adherencia <sup>(112)</sup>. Las discontinuaciones afectan directamente en la retención, no obstante, no siempre ocurren por pérdidas de seguimiento, sino también por abandonos de la PrEP en contexto de cambios en las prácticas de riesgo o estilo de vida <sup>(104)</sup>. Por último, el reinicio de la PrEP también se contempla en este paso de la cascada de continuidad asistencial <sup>(113)</sup>.

Abordar las variables que entorpecen los pasos de la cadena asistencial de la PrEP permitirá tanto proporcionar una atención integral a los usuarios de la estrategia como potenciar la intervención con el fin de controlar la epidemia del VIH.

### **3.5. Abordaje integral de los usuarios de PrEP: manejo general, ITS, prácticas de riesgo y seroconversiones del VIH**

#### **3.5.1 Manejo general**

En España, existen diferentes modelos de implementación de la PrEP; el Truvada® se puede dispensar tanto en unidades hospitalarias de VIH/ITS, en centros de ITS extrahospitalarias



como en ONG, siempre bajo la supervisión de un médico infectólogo <sup>(114,115)</sup>. En otros países como Francia, el TDF/FTC también puede ser prescrito por farmacéuticos o incluso por médicos de atención primaria. Todas las unidades de PrEP tienen en común la presencia de un facultativo experimentado en VIH, ITS y PrEP que tenga capacidad de realizar una evaluación inicial y seguimiento adecuado de los usuarios, así como de descartar y tratar el VIH y las ITS <sup>(114)</sup>. En muchos casos, los equipos suelen estar dotados de otros profesionales imprescindibles para la atención integral, como son las/os enfermeras/os de prácticas avanzadas, psicólogos, psiquiatras o trabajadores sociales, entre otros.

**Evaluación inicial de la PrEP:** Previo a la prescripción de la PrEP se realizará una evaluación integral de la persona que solicita la estrategia <sup>(65,114)</sup>.

- Evaluación clínica: anamnesis detallada de los antecedentes personales (incluyendo ITS previas), hábitos tóxicos y medicación concomitante, así como revisión de los criterios de inclusión (Tabla 2) y de exclusión.
- Analítica sanguínea y sedimento de orina: analítica sanguínea completa que incluya la valoración de la función renal y sedimento de orina para descartar proteinuria.
- Estudio de VIH e ITS: en todo individuo que quiera iniciar la PrEP se debe descartar la infección por VIH mediante el test de ELISA de 4<sup>º</sup> generación; en caso de sospecha elevada de infección aguda, se realizará la detección de la CV. Asimismo, se solicitarán las serologías del virus de la hepatitis A (VHA), virus de la hepatitis B (VHB) y VHC, se procederá al estudio de la sífilis y se descartará la presencia de otras ITS bacterianas mediante pruebas de biología molecular en frotis faríngeo, rectal y uretral.
- Evaluación de las prácticas de riesgo: anamnesis sexual de prácticas actuales y previas que incluya como mínimo la valoración de los siguientes apartados (*“regla de las 5Ps”*): parejas sexuales (número y sexo de las parejas sexuales, sexo en grupo), prácticas (tipo de relaciones y actos sexuales), protección (si se protege o no en las relaciones sexuales), historia previa de ITS (cuales y cuando, si recibió tratamiento para las mismas) y método de prevención del embarazo (si procede). La valoración del consumo de drogas implica interrogar sobre el tipo de consumo (qué sustancias utiliza, vía de consumo, desde cuándo y con qué frecuencia las usa, combinación de

drogas, consumo en contexto sexual, última relación sexual sin drogas...), aspectos negativos del consumo (malas experiencias, preocupaciones, derivaciones a Urgencias...) y trastornos derivados del uso de drogas (físicos, psiquiátricos/psicológicos, sociales, económicos).

- Otras consideraciones: En caso de serología de VHB positiva, se acuerda junto con el hepatólogo de referencia la pauta de PrEP adecuada y la necesidad de tratamiento del VHB, además se tiene en cuenta el riesgo de reactivación del virus en caso de suspender la PrEP. La pauta a demanda está desaconsejada en los usuarios con infección por VHB. En la misma línea, un diagnóstico positivo de VHC se deriva a hepatología para inicio de tratamiento antiviral (no es una contraindicación de PrEP, aunque sí que es preferible tratarlo previo al inicio de TDF/FTC por el riesgo de transmisión). En todos los casos con serologías negativas para VHA, VHB o virus papiloma humano (VPH) se recomienda la inmunización. En el caso de las mujeres, se realiza una prueba de embarazo y se pregunta expresamente por el deseo gestacional. Finalmente, se proporciona formación sobre la PrEP (tiempos de inicio de eficacia, pautas a seguir en caso de olvidos, recordar la ausencia de protección frente a ITS, aconsejar el uso del preservativo) y en caso de detectar necesidades específicas, se deriva a los usuarios a consultas monográficas (psiquiatría, psicología, grupos de trabajo de ONG, unidad de adicciones o deshabituación...).

**Seguimiento de los usuarios incluidos en el programa de PrEP** <sup>(65,114)</sup>: La tabla 4 muestra el esquema de seguimiento de los usuarios de la PrEP.

Esquema de seguimiento de los usuarios de PrEP						
Tipo de intervención		Evaluación inicial	Semana 2 (Basal)	Semana 4	Trimestral	Anual
<b>Evaluación clínica</b>	Anamnesis detallada	✓	✓	✓	✓	✓
	Valoración de las prácticas de riesgo	✓	✓	✓	✓	✓
	Control de la tolerancia y efectos adversos			✓	✓	✓
	Síntomas de infección aguda por el VIH	✓	✓	✓	✓	✓
	Síntomas de ITS <sup>1</sup>	✓	✓	✓	✓	✓
<b>Pruebas de laboratorio</b>	Analítica sanguínea	✓		✓	✓	✓
	Sedimento de orina	✓		✓	✓	✓
	Test de VIH	✓	✓	✓	✓	✓
	Serologías VHA, VHB y VHC	✓		✓	✓	✓
	Cribado de ITS <sup>2</sup>	✓		✓	✓	✓
	Test de embarazo (si procede)	✓		✓	✓	✓
<b>Consejo asistido</b>	Reducción de riesgos	✓	✓	✓	✓	✓
	Formación en PrEP	✓	✓	✓	✓	✓
	Control de adherencia			✓	✓	✓
<b>Prescripción PrEP</b>	Prescripción PrEP		✓	✓	✓	✓
	Continuidad en el programa		✓	✓	✓	✓

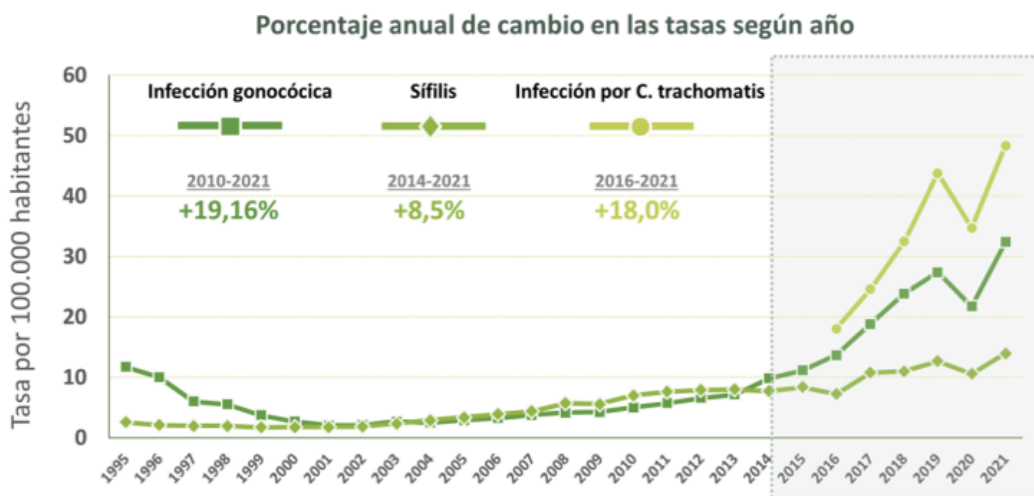
**Tabla 4.** Esquema de seguimiento de los usuarios de PrEP. (1) Secreción uretral / rectal, dolor anal, disuria, lesiones genitales, rash, linfadenopatías. (2) PCR múltiple en frotis faríngeo, uretral y rectal; tratamiento precoz de ITS y estudio de contactos. Modificado del “Manual de implementación de un programa de Profilaxis Preexposición al VIH en España” y la guía de PrEP del grupo GeSIDA <sup>(78,130)</sup>.

### 3.5.2. Infecciones de transmisión sexual

Las ITS figuran entre las patologías agudas más comunes del mundo, constituyendo un problema de salud pública e individual tanto por su frecuencia como por las complicaciones y/o secuelas que pueden producir a nivel de salud sexual y reproductiva. Más allá de la clínica aguda y la baja mortalidad que conllevan en general, éstas pueden provocar consecuencias graves, tales como aumento de riesgo de infección por VIH, enfermedad inflamatoria pélvica, infertilidad, transmisión vertical con infecciones congénitas, cáncer de cuello de útero o anal, cirrosis o carcinoma hepatocelular, resistencias antibióticas, entre otros <sup>(116-119)</sup>.

La OMS estima que más de un millón de personas de entre 15 y 49 años contraen una ITS cada día, así mismo se calcula que en el año 2020 hubo 374 millones de nuevas ITS curables (clamidiasis, gonorrea, sífilis y tricomoniasis), más de 490 millones de infecciones por el virus herpes simple 2, 300 millones de mujeres con infección por el VPH y cerca de 296 millones de personas con VHB crónica <sup>(119)</sup>. Recientemente, en mayo del 2022 se alertó de la epidemia del *Monkeypox* (viruela del simio) que implicó principalmente al colectivo gbHSH; el 57% de los afectados estaba tomando PrEP <sup>(120)</sup>.

Tanto a nivel mundial como en España, la incidencia de las ITS está en aumento en la última década, castigando mayoritariamente al colectivo gbHSH, mujeres transgénero y trabajadoras/es sexuales <sup>(119-122)</sup>. La Figura 11 muestra la evolución reciente de las ITS más frecuentes en España <sup>(121)</sup>.



**Figura 11.** Evolución de las ITS en España. Extraído de Unidad de vigilancia de VIH, ITS y hepatitis B y C, 2021 <sup>(121)</sup>.

La infección bacteriana más frecuente es la causada por *Chlamydia trachomatis*, seguida de la gonocócica (*Neisseria gonorrhoeae*)<sup>(119,121)</sup>. El linfogranuloma venéreo lo ocasionan los serotipos L1, 2 y 3 de *Chlamydia trachomatis*. Estas infecciones pueden ser asintomáticas o pueden producir diversas manifestaciones clínicas a nivel faríngeo, uretral, anorrectal o cervical<sup>(116)</sup>. La tercera en frecuencia es la sífilis, infección causada por el *Treponema pallidum*, el cual adquiere diferentes presentaciones según la fase de la infección y el tratamiento recibido<sup>(119,121)</sup>.

La infección por VHC es otra de las patologías a tener en cuenta por su alta prevalencia e incidencia. El uso generalizado de la terapia con antivirales de acción directa y los programas de reducción de daños, no han conseguido descender la incidencia global de esta infección, en parte por el acceso limitado a los fármacos antivirales y estrategias preventivas en los países en vías de desarrollo<sup>(123)</sup>. Las PID y las personas que viven con VIH han sido los colectivos más afectados por esta infección. No obstante, en los últimos años se ha detectado un aumento en las nuevas infecciones de VHC, y sobre todo, reinfecciones, en el colectivo gbHSH tanto seropositivos como seronegativos para el VIH, incluso en los usuarios de PrEP<sup>(124-128)</sup>. Concretamente en nuestro centro, se ha objetivado un descenso de las infecciones recientes por VHC en las personas que viven con el VIH atribuible al uso de antivirales de acción directa (estrategia TasP), sin embargo, la tasa de reinfecciones es elevada<sup>(126,127)</sup>. Los estudios coinciden que a día de hoy la transmisión del VHC en el colectivo gbHSH ocurre mayoritariamente por vía sexual (por relaciones sexuales de alto riesgo no protegidas y frecuentemente con uso concomitante de drogas), y no tanto por vía parenteral exclusiva (aunque también en contexto de chemsex)<sup>(124-128)</sup>.

Todas estas infecciones mencionadas comparten vía de transmisión con el VIH, asimismo la presencia de alguna de ellas facilita la adquisición de las demás, incluido el VIH<sup>(24,26)</sup>. Entre algunas de las conductas que favorecen las ITS se encuentran las prácticas sexuales sin uso de preservativo o traumáticas (*fisting*, uso de juguetes sexuales, doble penetración), el sexo en grupo, tener múltiples parejas sexuales y el chemsex<sup>(129,130)</sup>. Los programas de PrEP ofrecen la oportunidad de abordar estas prácticas de riesgo mediante consejo asistido, más allá de realizar el cribado, diagnóstico y tratamiento de las propias ITS.

Desde el inicio de la implementación de la estrategia de PrEP, se han observado discrepancias entre diferentes cohortes en cuanto al impacto de la PrEP en la incidencia de

las ITS. Algunos estudios poblacionales observaron aumento de la tasa de ITS en los participantes que se incluyeron en sus programas de PrEP <sup>(131-136)</sup>. En concreto, evidenciaron incremento de infecciones por *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*, sobre todo a nivel rectal, si bien la tasa de sífilis se mantuvo estable en la mayoría de los estudios <sup>(131-136)</sup>. El aumento de las ITS tras el inicio de la PrEP se ha atribuido a dos principales motivos: fenómeno de compensación de riesgo e intensificación del *screening* trimestral <sup>(131,135,137,138)</sup>. La compensación de riesgo se debe a la relajación en las medidas de prevención y aumento de las conductas de riesgo en contexto de sentirse protegidos al tomar TDF/FTC <sup>(137)</sup>. Sin embargo, no todos los estudios poblacionales han detectado un ascenso de las ITS en relación al inicio de la PrEP. A nivel internacional, en el estudio francés ANRS PREVENIR liderado por JM. Molina observaron un descenso de las ITS a lo largo de los 2 años de seguimiento, en el ensayo multicéntrico DISCOVER la tasa de ITS se mantuvo estable y Hoornenborg et al publicaron en el año 2018 sus datos de la cohorte holandesa en donde las ITS no aumentaron a pesar del descenso del uso del preservativo <sup>(93,95,139)</sup>. Los datos nacionales son similares a estos últimos estudios: en el Centro Sanitario Sandoval no se objetivó un aumento del número de parejas sexuales ni ITS tras el inicio de la PrEP e Iniesta et al tampoco observaron más ITS en sus usuarios (en ambos estudios el uso del preservativo disminuyó significativamente) <sup>(115,140)</sup>. En conclusión, los datos actuales del impacto de la PrEP sobre las ITS son dispares, lo que sugiere que la repercusión real se demostrará en futuros estudios.

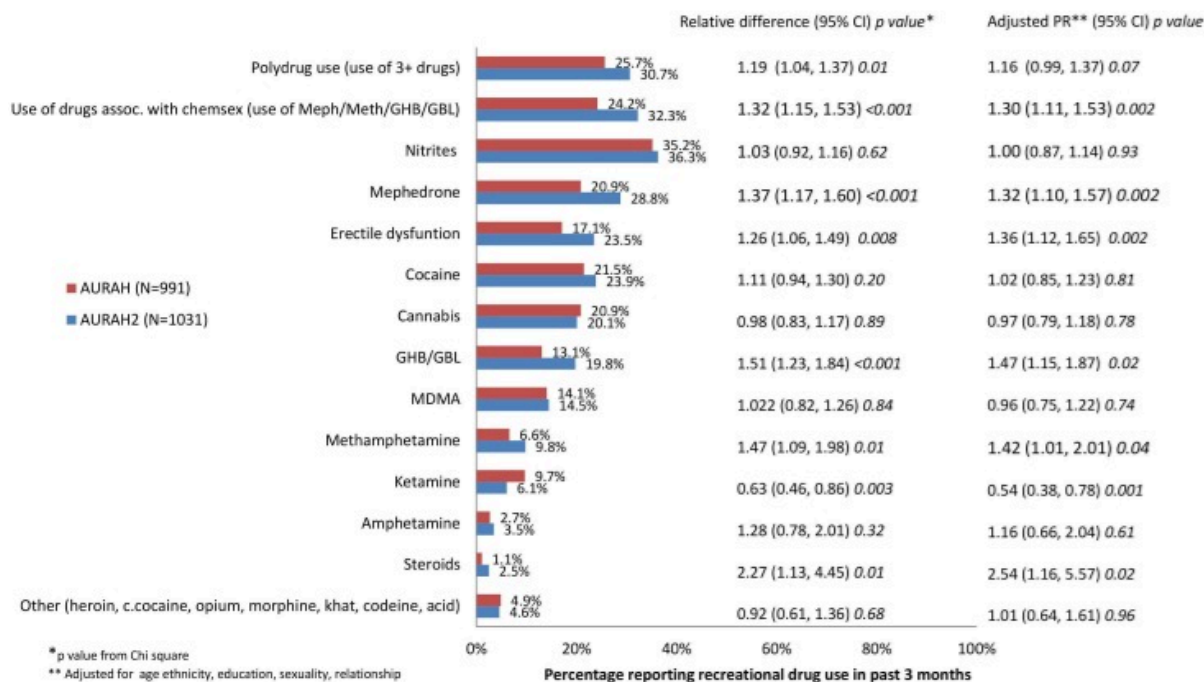
### **3.5.3. Prácticas de riesgo**

La indicación de la PrEP en la mayoría de los usuarios suele deberse a comportamientos de alto riesgo. Entre las personas que pertenecen a la comunidad de gbHSH es frecuente observar prácticas sexuales que confieren un riesgo significativo de infectarse del VIH. En esta línea, Ayerdi et al analizaron las conductas sexuales de las 1.398 personas diagnosticadas de VIH en su centro entre el año 2014 y 2019, y evidenciaron que el 47% iniciaba las relaciones sexuales entre los 16 y 18 años, solo el 20% utilizaba preservativo para el sexo anal receptivo, y el 38% y 45% había tenido entre 11 - 100 y 101 - 1.000 parejas sexuales a lo largo de su vida, respectivamente <sup>(141)</sup>. Solo el 1.1% y 3.8% de la serie tomó

PrEP y PPE previo a la seroconversión, estrategias que evitarían la infección en gran parte de ellos.

Por otra parte, el colectivo gbHSH se ha identificado como un grupo con mayor probabilidad de dependencia a alcohol y drogas recreativas en comparación a la población general <sup>(106,142,143)</sup>. Este hecho se confirmó en el estudio realizado por Guerras et al en donde se observó un consumo más prolongado en el tiempo y mayor uso de sustancias específicas entre los participantes que pertenecían a dicho colectivo (2-5 veces más consumo de cannabis, alucinógenos y cocaína, 12-16 veces más de anfetaminas, éxtasis y metanfetamina, y 60 veces más de ketamina, GHB/GBL, *poppers* y mefedrona) <sup>(143)</sup>.

En los últimos años se está observando un aumento en el consumo de drogas a nivel global, incluido en España <sup>(142,144,145)</sup>. Además, el patrón de consumo está cambiando en relación al tipo de drogas utilizadas, uso de la vía parenteral, policonsumo (utilizar más de 3 sustancias a la vez) y uso sexualizado de sustancias ilícitas (chemsex) <sup>(106,142,146)</sup>. Cabe destacar el uso de la metanfetamina, ya que su consumo está aumentando en los últimos años entre los gbHSH, incluyendo en los usuarios de PrEP que combinan esta droga con el Truvada® y fármacos para la disfunción eréctil ("*MTV generation*") <sup>(106,142,147)</sup>. En relación al policonsumo, en el estudio AURAH 2013-2014 (n=991) el 26% explicó uso combinado de 3 o más sustancias, mientras que 2 años más tarde lo reportó el 31% de la cohorte del estudio AURAH2 (n=1.031) (Figura 12) <sup>(142,148)</sup>; en el ensayo ASTRA se evidenció uso de 3 sustancias o más en el 47% de los participantes y 5 o más en el 21% de la serie (n=2.248) <sup>(146)</sup>; en el estudio U-SEX GESIDA 9416 realizado en 22 centros de Madrid, el cual incluía a 742 personas que viven con el VIH, se observó una tasa de policonsumo del 45% <sup>(149)</sup>. Finalmente, el uso de drogas inyectables y la práctica del chemsex también están en ascenso a día de hoy, sobre todo en el colectivo gbHSH <sup>(142,150,151)</sup>. Todos estos cambios dinámicos relacionados con el consumo de drogas, así como las prácticas sexuales más frecuentes, deben tenerse en cuenta al diseñar intervenciones dirigidas y proporcionar asesoramiento en los programas de PrEP.



**Figura 12.** Comparación del uso de drogas específicas, policonsumo y chemsex entre los gbHSH seronegativos de Londres y Brighton en los años 2013-2014 y 2015-2016. Tomado de Sewell J *et al*, 2018 <sup>(142)</sup>.

El impacto de la PrEP en las conductas de riesgo de los usuarios y la posible compensación de riesgo han sido aspectos muy analizados desde el inicio de la implementación de la estrategia. El descenso en el uso del preservativo se describe en la mayoría de los estudios de cohortes nacionales e internacionales, unas pocas publicaciones reportan mayor número de actos sexuales anales <sup>(135,139)</sup>, y ocasionalmente se observan cambios en las estrategias de seroadaptación (*serosorting* o conocer el estado serológico de la pareja sexual previo al acto; *seropositioning* o ser insertivo en las prácticas desprotegidas) <sup>(115,131,133-135,139,140)</sup>. El resto de las prácticas sexuales, la agresividad de las mismas y el número de parejas sexuales no se ven modificadas de forma tan generalizada <sup>(131,133,139)</sup>. Si bien los datos nacionales no han evidenciado cambios en el patrón de uso de drogas tras el inicio de la estrategia <sup>(115,140)</sup>, un estudio poblacional de Montreal sí que observó a lo largo de los 7 años de seguimiento un descenso en la práctica de chemsex, probablemente debido a las intervenciones realizadas de reducción de daños y consejo asistido <sup>(152)</sup>.



La Tabla 5 describe las drogas más utilizadas en el colectivo gbHSH, tanto para su uso general como contexto de chemsex.

Nombre	Presentación	Vía de consumo	Efectos deseados	Riesgos
<b>Alcohol</b>	Líquido	Oral	Euforia, estimulación, desinhibición, facilidad para relacionarse	Depresión del SNC, disminución de la atención y coordinación
<b>Cannabis</b> (Hachis, costo, marihuana)	Cogollos, tableta	Fumada, oral (galletas, bizcochos...)	Relajación, desinhibición, risa incontrolable, mejoría del estado de ánimo	Nerviosismo, pánico y paranoias, síndrome de abstinencia
<b>Cocaína</b> (Coca, farlopa)	Polvo blanco	Esnifada (más frecuente), fumada e inyectada	Euforia, ausencia de fatiga y sueño, desinhibición, excitación sexual	Irritabilidad, ansiedad, tristeza, eventos cardiovasculares y neurológicas
<b>GHB/GLB</b> ("G", chorris, gina, éxtasis líquido)	Líquido transparente	Oral	Euforia, relajación, desinhibición, excitación, sociabilidad	Depresión del sistema nervioso central, paranoia, dependencia, abstinencia
<b>Ketamina</b> (Keta, special K)	Polvo, cristales, líquido	Esnifada, oral, intramuscular	Relajación, euforia, disminución del dolor y cansancio, desinhibición	Somnolencia, disociación, alucinaciones, tolerancia, dependencia
<b>MDM</b> (Eme, pastis, md, cristal)	Pastillas, cristal	Oral	Empatía, bienestar, felicidad, desinhibición, euforia, deseo de contacto interpersonal	Tristeza, irritabilidad, ansiedad, tensión mandibular, hipertermia
<b>Mefedrona</b> (Mefe, miau-miau)	Polvo, cristal, comprimidos	Esnifada, inyectada, rectal, oral	Euforia, empatía, bienestar, sociabilidad	Irritabilidad, ansiedad, paranoia, dependencia, alucinaciones, tolerancia
<b>Metanfetamina</b> (Tina, "T", cristal meth)	Cristales, polvo, pastillas	Fumada, inyectada, rectal, esnifada, oral.	Euforia, aumento de la libido, desinhibición	Agitación, irritabilidad, insomnio, delirio, tolerancia, abstinencia, psicosis, dependencia
<b>Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa</b> (Sildenafil, Viagra)	Comprimidos	Oral	Erección prolongada	Dolor de cabeza, diarreas, eventos cardiovasculares
<b>Compuestos nitrogenados</b> (Poppers)	Líquido volátil	Inhalados	Euforia, desinhibición, relajación muscular	Cefalea, mareo, agotamiento, tolerancia, alteración visual, paranoias

**Tabla 5.** Características de las drogas más consumidas entre el colectivo gbHSH.

### 3.5.4. Seroconversiones del VIH

La infección por VIH en contexto de PrEP presenta algunas particularidades que dificultan su diagnóstico: zenit de CV más bajo junto con atenuación de la sintomatología de primoinfección, y prolongación del estado de seroconversión con resultados atípicos en las serologías diagnósticas <sup>(153,154)</sup>. Ante un resultado dudoso o sospecha clínica, se recomienda asociar TDF/FTC y un tercer fármaco con alta barrera genética. En caso de un resultado positivo, se debe derivar al usuario a la unidad específica de VIH para iniciar la pauta de TAR lo antes posible <sup>(114,155)</sup>.

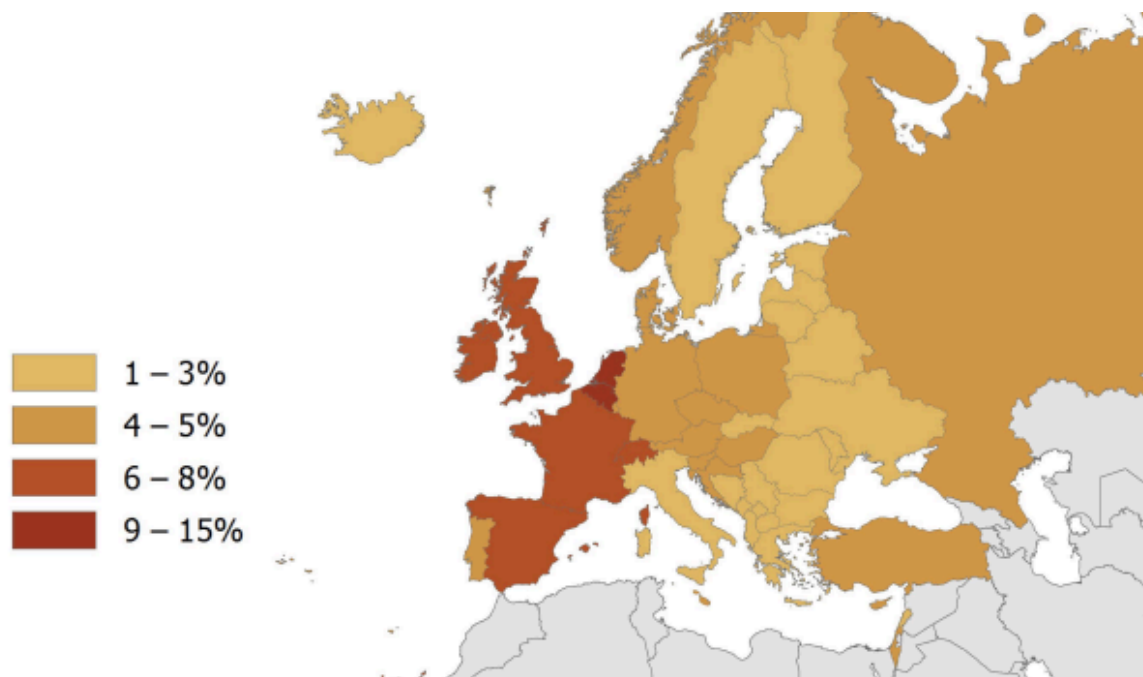
Las resistencias en contexto de la PrEP son infrecuentes <sup>(155)</sup>. Éstas pueden ocurrir en 2 escenarios diferentes: (1) Personas que inician la PrEP estando ya infectados, y (2) usuarios de PrEP con adherencia irregular/mala que adquieren la infección. El primer grupo tiene mayor riesgo de mutaciones, ya que inicia un TAR subóptimo cuando la CV es muy elevada; el riesgo de resistencias del segundo grupo es inferior, al estar la persona bajo TAR en el momento de la infección <sup>(155)</sup>. La diferencia entre los dos grupos es sustancial, objetivándose en un estudio 61.1% de riesgo de resistencias en el grupo que iniciaba la PrEP estando infectado *versus* 6.1% entre las personas que se infectaron durante el seguimiento <sup>(156)</sup>. La mutación que con mayor frecuencia se detecta es la M184V/I que está asociada a resistencias a FTC y lamivudina (3TC); esta mutación aumenta la susceptibilidad a TDF <sup>(155)</sup>. La mutación K65R es la siguiente en frecuencia, típicamente ocurre en asociación a la M184V/I y produce resistencia a TDF <sup>(155)</sup>. En nuestro centro se analizaron 2 de las seroconversiones que ocurrieron en el programa de PrEP, detectándose en ambos sujetos la mutación M184V/I, junto con la 103N en uno de los casos <sup>(157)</sup>.

### **3.6. PrEP en subgrupos en situación de vulnerabilidad: chemsex, personas transgénero, trabajadoras/es sexuales, adolescentes y personas que se inyectan drogas**

#### **3.6.1. Usuarios de chemsex**

**Chemsex. Definición y epidemiología:** El chemsex es el uso intencionado de drogas recreativas antes o durante los encuentros sexuales con el objetivo de facilitar, potenciar y

prolongar las prácticas sexuales entre los gbHSH. Las sustancias que se utilizan suelen ser estimulantes (metanfetamina, mefedrona, cocaína), disociativas (ketamina, GHB/GBL), compuestos nitrogenados, inhibidores de la 5 - fosfodiesterasa u otras. El chemsex se puede llevar a cabo en fiestas privadas (sesiones de uno, dos o más participantes, sexo en grupo) y/o locales comerciales (saunas, *sex-clubs*) donde los usuarios permanecen durante largos periodos de tiempo (desde horas a días). Los aplicativos móviles y las nuevas tecnologías son herramientas que se utilizan tanto para divulgar como para establecer estas sesiones. Esta práctica surgió en los años 90 entre los gbHSH de Reino Unido y rápidamente se expandió por diferentes ciudades europeas y estadounidenses <sup>(129, 142)</sup>. El chemsex es un fenómeno dinámico con distribución heterogénea entre países, incluso entre ciudades del mismo país, siendo una práctica más frecuente en grandes ciudades (Figura 13) <sup>(151,158,159)</sup>. Se desconoce con exactitud la prevalencia global real del fenómeno, ya que existe todavía falta de concienciación sobre el chemsex, que a su vez resulta estigmatizante para los usuarios, y además, las definiciones de la práctica varían entre diferentes estudios. El sector sanitario identificó el fenómeno en el año 2013 y los datos iniciales sobre el chemsex en Europa se publicaron en el EMIS del año 2017, encuesta *online* realizada a 127.792 gbHSH de 50 países. Este cuestionario concluyó que el 10% de los participantes eran usuarios de chemsex <sup>(151)</sup>.

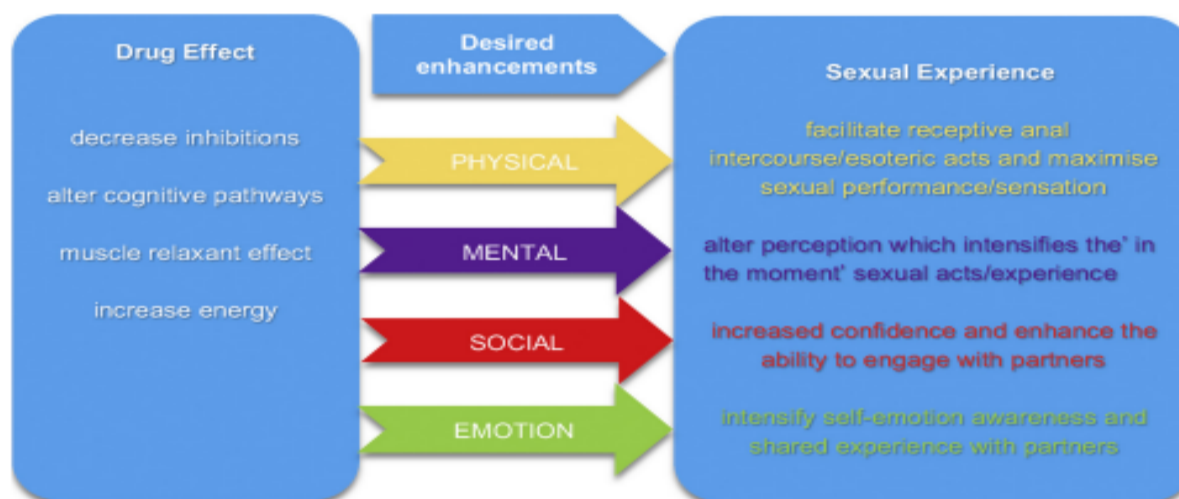


**Figura 13.** Distribución europea del uso de chemsex. Porcentaje de usuarios según el país. Extraído de EMIS 2017 <sup>(151)</sup>.

Los primeros indicios de la práctica en España surgieron tras el análisis de los datos del EMIS del año 2010, en el cual se detectó asociación entre prácticas sexuales de riesgo y consumo de metanfetamina, mefedrona, GHB/GBL y ketamina <sup>(106,160)</sup>. A partir de ese momento, distintas ONG nacionales han realizado una gran labor en investigar, difundir información y dar soporte a los usuarios de chemsex. La Comunidad de Madrid y Cataluña son las comunidades autónomas con mayor prevalencia de chemsex, concretamente Madrid y Barcelona son las localidades españolas con mayor afluencia de usuarios <sup>(145,161)</sup>. Éstos suelen ser hombres gbHSH de entre 15 y 35 años con alto nivel formativo. El *poppers* y el sildenafil son las drogas más utilizadas a nivel nacional, seguidas del GHB/GBL y la cocaína; la mefedrona se consume más en Madrid y la metanfetamina en Barcelona <sup>(161)</sup>. Las prácticas sexuales de riesgo como el sexo anal sin preservativo suelen ser frecuentes, así como las ITS, principalmente la sífilis, seguida de gonorreas y clamidiasis <sup>(106,161)</sup>.

En el Hospital Clínic de Barcelona se realizó un estudio transversal entre marzo del 2018 hasta mayo del 2019 con el objetivo de caracterizar los perfiles de los usuarios de chemsex que acudían a la consulta e identificar los posibles factores de vulnerabilidades <sup>(162)</sup>. Se incluyeron a 161 hombres gbHSH de los cuales el 93% eran personas que vivían con el VIH. Las drogas más consumidas fueron el sildenafil, la metanfetamina, el GHB/GBL y el *poppers*. El 20% reportó uso de drogas inyectables y la prevalencia de infección por VHC fue del 37%. Las prácticas sexuales de riesgo como el sexo anal sin uso de protección y la doble penetración lo explicaba aproximadamente la mitad de la cohorte, y el uso de juguetes sexuales y el *fisting* el 40%. Se identificaron diferentes condiciones de vulnerabilidad. Por una parte, los usuarios procedentes de Latinoamérica (48% del total de la cohorte) eran más jóvenes, con menor nivel educativo y tenían con más frecuencia una CV de VIH detectable y diagnóstico de sífilis. Por otra parte, los participantes seropositivos para VHC explicaron mayor consumo de drogas inyectables, *fisting* y tenían más sífilis. Además, los usuarios de sustancias por vía endovenosa consumían más metanfetamina y mefedrona, la CV del VIH era más elevada cuando ésta era detectable y explicaron menos relaciones sexuales sobrias. Finalmente, las personas que vivían con VIH con CV detectable (13% del total) presentaban mayor inmunosupresión y reportaron mayor práctica de *fisting* <sup>(162)</sup>.

**Chemsex y conductas de riesgos:** Los usuarios de chemsex buscan potenciar las experiencias sexuales mediante drogas que generan desinhibición, euforia, efectos estimulantes, aumento de la libido y disminución del umbral del dolor, entre otros (Figura 14). Es por ello que a nivel global las sustancias que más se han relacionado con la práctica del chemsex son la cocaína, metanfetamina, mefedrona y GHB/GBL <sup>(129,146,151,158,161)</sup>.



**Figura 14.** Efectos sexuales esperados tras el consumo de drogas. Extraído de Maxwell S *et al*, 2019 <sup>(158)</sup>.

Con el fin de sumar los efectos deseados de diferentes sustancias, es cada vez más común que los usuarios de chemsex opten por el policonsumo <sup>(142,148,150,151)</sup>. De la misma forma, para conseguir una intensidad mayor y más rápida del efecto deseado, con frecuencia se está recurriendo al uso de drogas por vía endovenosa, práctica que se conoce como *slamming*, *slam* o *slamsex* dentro de la comunidad del chemsex <sup>(142,150,151,162)</sup>. Las drogas que más frecuentemente se utilizan por esta vía de administración son la metanfetamina y la mefedrona <sup>(162)</sup>. Tanto el policonsumo como el *slamming*, así como el chemsex por si mismo, se asocian con conductas sexuales de riesgo, como son el sexo sin preservativo, sexo en grupo, tener múltiples parejas sexuales o prácticas traumáticas para la mucosa (doble penetración, *fisting*, uso de juguetes sexuales) <sup>(148,149,158)</sup>.

**Aspectos perjudiciales del Chemsex:** Las prácticas de riesgo que se adoptan en el chemsex pueden generar consecuencias médicas, físicas, de salud mental y socioeconómicas importantes <sup>(163)</sup>. Son múltiples los estudios que han observado aumento de nuevos diagnósticos de VIH e ITS en relación al chemsex <sup>(158,164)</sup>. Se estima que esta práctica eleva 5

veces el riesgo de adquirir el VIH, 4 veces la probabilidad de infectarse de una ITS bacteriana y 9 veces el riesgo de obtener el VHC <sup>(164)</sup>. Además, el uso específico de metanfetamina, el policonsumo, las prácticas traumáticas para la mucosa y el *slamming* aumentan aún más este riesgo <sup>(164)</sup>. Por otra parte, el consumo de drogas inyectables también puede conllevar otras complicaciones en relación al uso compartido de jeringuillas y material de consumo: adquisición de infección por VHB, lesiones vasculares y de piel y partes blandas, infecciones bacterianas y fúngicas locales o endovasculares, etc <sup>(151,165)</sup>.

Las complicaciones físicas pueden presentarse como fisuras anales, fracturas de pene, lesiones rectales y desgaste físico por deshidratación o desnutrición asociados a la falta de autocuidado durante las sesiones <sup>(163)</sup>. Este tipo de patologías ocurren en una frecuencia no despreciable y ocasionalmente requieren ingreso hospitalario o intervención quirúrgica.

En relación a los problemas de salud mental, la práctica del chemsex se ha asociado con cuadros depresivos, ansiosos, de culpabilidad e incluso intentos de suicidio <sup>(163)</sup>. Muchos de los usuarios explican problemas laborales o académicos por bajo rendimiento, dificultades con sus parejas o familiares, problemas económicos y legales, entre otros <sup>(161)</sup>. Por otra parte, el consumo de sustancias también puede ocasionar adicciones, paranoias y alucinaciones, intoxicaciones, dependencia, síndrome de abstinencia, complicaciones por sobredosis y cuadros psicóticos <sup>(161-163,166)</sup>. Las drogas que con más frecuencia se han asociado a efectos adversos mentales son la metanfetamina y la mefedrona. La metanfetamina se ha relacionado con cuadros psicóticos graves, síndrome de abstinencia, adicción importante y dependencia; la mefedrona tiene una vida media más corta (30-40 minutos), por lo que puede generar tolerancia con necesidad de dosis frecuentes y cada vez mayor cantidad <sup>(163,165,166)</sup>. La práctica del *slamming* también se ha relacionado de forma independiente con complicaciones a nivel de salud mental, estimándose 7 veces más riesgo de *craving* (deseo urgente de consumir drogas), 5 veces más de abstinencia y 3 veces más de ansiedad, depresión, paranoia e ideación suicida durante o tras las sesiones en los usuarios con esta conducta <sup>(166)</sup>. Las intoxicaciones en forma de pérdida de conciencia se han relacionado con el policonsumo y uso de GHB/GBL, ketamina y mefedrona fumada <sup>(166)</sup>.

Finalmente, pueden ocurrir interacciones farmacológicas entre las drogas recreativas y la medicación habitual de los usuarios. Las personas que viven con el VIH que practican chemsex y están bajo TAR tienen riesgo de estas interacciones, sobre todo si están con

regímenes de TAR que contienen fármacos potenciados. En una cohorte de seropositivos que practicaban chemsex de nuestro centro, se observaron 2.048 interacciones farmacológicas entre las 249 pautas prescritas. La mayoría fueron de gravedad leve, aunque el 23% eran moderadas y el 88% de estas últimas fueron asociadas a regímenes potenciados; no hubo interacciones graves <sup>(167)</sup>.

**Chemsex y PrEP:** Más allá de la prevención del VIH y el manejo y cribado de ITS, los programas de PrEP ofrecen una oportunidad para abordar de forma holística y multidisciplinar las conductas sexuales, consumo de drogas y salud mental de los usuarios de chemsex mediante consejo asistido e intervenciones de reducción de daños. Algunos expertos ponen en duda el uso de la PrEP en este subgrupo, sobre todo en relación a la adherencia mientras se está bajo los efectos de las sustancias. Sin embargo, existen cada vez más publicaciones que contrarrestan esta hipótesis: un estudio de Montreal comparó la continuidad de la PrEP entre gbHSH que practicaban chemsex con los que no lo hacían (n=3.394), con 21% de continuidad de la PrEP en cada subgrupo <sup>(152)</sup>; asimismo, en el estudio PROUD la adherencia fue correcta en aproximadamente la mitad de cada subpoblación <sup>(168)</sup>. A día de hoy no existe un documento de consenso sobre el manejo de los usuarios de chemsex en las consultas de PrEP, no obstante, todos los grupos de trabajo insisten en el abordaje integral y multidisciplinar de este colectivo.

### **3.6.2. Personas transgénero**

El VIH afecta a las personas transgénero de forma desproporcionada; se estima que el 14% de las mujeres y el 3% de los hombres transgénero están diagnosticados de VIH en comparación al 0.4% de la población global estadounidense <sup>(169)</sup>. Además, dentro de la comunidad transgénero existen disparidades adicionales entre sexos, ya que aproximadamente el 93% de los nuevos diagnósticos de VIH se dan en las mujeres transgénero <sup>(170)</sup>. En esta línea, ONUSIDA calcula que las mujeres transgénero tienen 14 veces más riesgo de adquirir el VIH en comparación a las mujeres cisgénero <sup>(19)</sup>.

La prevalencia real del uso de la PrEP entre las personas transgénero es difícil de conocer, ya que existen pocos estudios con representación de este colectivo y los datos que hay se limitan a un tamaño muestral pequeño. Se trata de un colectivo con múltiples factores de

vulnerabilidad y dificultades para el acceso al sistema sanitario, aspectos que obstaculizan su vinculación y retención en la atención con los recursos de prevención <sup>(171)</sup>. Un estudio de San Diego y Los Ángeles visibilizó las barreras estructurales que dificultaban el uso de la PrEP en las personas transgénero, siendo algunos de estos impedimentos el estigma, la discriminación por parte de los sanitarios, la falta de servicios inclusivos con el colectivo transexual y las barreras financieras. Además, se detectaron problemas de salud mental que limitaban la capacidad de acceder a la PrEP y preocupación en relación a los posibles efectos secundarios, interacciones medicamentosas con la terapia hormonal y falta de protección contra las ITS <sup>(172)</sup>. Asimismo, se ha observado mayor uso de drogas ilícitas en este colectivo pudiendo disminuir la percepción del riesgo, conocimiento y aceptación de la PrEP <sup>(169)</sup>.

Algunos estudios explican una menor eficacia de la estrategia en esta comunidad, en relación principalmente a una adherencia subóptima <sup>(80)</sup>. Los problemas de adherencia muchas veces se deben al miedo a las interacciones con hormonas feminizantes. No está claro que la toma de hormonas modifique los niveles plasmáticos de TDF/FTC, y viceversa; es más, existen estudios que no han observado diferencias a corto ni a largo plazo en las concentraciones de TDF cuando ésta se administra junto con hormonas feminizantes <sup>(173)</sup>. No obstante, estas mujeres ocasionalmente priorizan la toma de su medicación feminizante ante la PrEP.

### **3.6.3. Trabajadoras/es sexuales**

La comunidad de trabajadoras/es sexuales, especialmente las mujeres que ejercen la prostitución, figura entre los colectivos más vulnerables con alta prevalencia de VIH. Se calcula que el riesgo de infección por VIH en estas mujeres es 30 veces mayor que el de la población femenina general, debido a que muchas de ellas se someten a prácticas sexuales no protegidas con múltiples parejas sexuales y frecuentemente hacen uso de diferentes sustancias ilícitas <sup>(19,174)</sup>.

Dentro del colectivo de trabajadoras/es sexuales, existen subgrupos con diferencias en las condiciones de vulnerabilidad y barreras socioeconómicas. En un estudio catalán que incluyó a 400 mujeres que ejercían la prostitución, se observó una mayor vulnerabilidad y más diagnósticos de VIH e ITS en las trabajadoras que ejercían en la calle o en las carreteras en comparación a las que trabajaban en *clubs* o pisos <sup>(175)</sup>. Las mujeres del primer subgrupo



eran mayores, más de un tercio de raza africana, llevaban más tiempo ejerciendo la prostitución y el nivel educativo era inferior; además, consumían con más frecuencia drogas inyectables, tenían más relaciones forzadas y menor acceso al sistema sanitario <sup>(175)</sup>.

Los datos de prevalencia y eficacia de PrEP en trabajadoras/es sexuales no están bien descritos, tampoco las tasas de retención en la atención y adherencia. En una revisión sistemática de 26 artículos que analizan los datos de la PrEP en trabajadoras sexuales observaron falta de concienciación sobre la PrEP, aunque gran aceptación e interés <sup>(174)</sup>. Si bien es cierto que en uno de estos estudios el 21% de las trabajadoras sexuales se mostraron reacias a recibir la PrEP por miedo a los efectos secundarios y por baja percepción del riesgo de adquisición de VIH, la predisposición aumentó cuando se suprimían los factores relacionados con el coste y el estigma <sup>(174)</sup>.

#### **3.6.4. Adolescentes**

La adolescencia es una etapa en donde muchos jóvenes comienzan el proceso de descubrir su sexualidad e identidad sexual, proceso que puede conllevar a ciertos riesgos. En Estados Unidos, aproximadamente el 20% de nuevos diagnósticos de VIH ocurre en adolescentes y adultos jóvenes de entre 15 y 24 años; es más, en ciertas poblaciones la incidencia se iguala a la de los adultos <sup>(19)</sup>. Si bien es cierto que en nuestro país menos del 5% de los nuevos diagnósticos de VIH del año 2021 ocurrieron en jóvenes menores de 19 años, el 9.5% de ellas fueron en adultos que acababan de finalizar esta etapa (20 - 24 años) <sup>(20)</sup>. En esta línea, la FDA aprobó en el año 2018 el uso de Truvada® para jóvenes de entre 13 y 18 años, y el Ministerio de Sanidad de España en el año 2021 amplió los criterios de inclusión a personas mayores de 16 años, con el objetivo de ofrecer esta estrategia preventiva a la mayoría de los jóvenes en riesgo <sup>(65)</sup>. Sin embargo, los datos actuales indican que muchos adolescentes no conocen la estrategia, rara vez reciben información médica sobre la PrEP y que algunos de los que están interesados en iniciarla no saben cómo acceder a ella <sup>(176)</sup>.

Los ensayos clínicos y cohortes de vida real han demostrado que la PrEP es segura y eficaz en esta subpoblación. Dos de los ensayos clínicos más relevantes de PrEP en adolescentes han sido el ATN 113 realizado en jóvenes de entre 15 a 17 años en Estados Unidos y el estudio CHAMPS PlusPills en jóvenes de entre 15 a 19 años en Sudáfrica <sup>(176)</sup>. Los adolescentes son menos adherentes y más erráticos en el seguimiento, debido a los

constantes cambios físicos, cognitivos, psicológicos y sociales que se producen durante esta etapa. Por ello, requieren de un manejo específico y holístico que vaya acorde a sus necesidades propias del periodo en el que se encuentran. Otras de las consideraciones importantes a tener en cuenta a la hora de prescribir la PrEP en los adolescentes son las cuestiones legales sobre el consentimiento y confidencialidad, así como la gestión con la relación con los padres o tutores <sup>(176)</sup>. En este aspecto, las guías recomiendan seguir las leyes vigentes de cada país.

### **3.6.5. Personas que se inyectan drogas**

ONUSIDA estima que las PID tienen 35 veces más riesgo de adquirir el VIH en comparación a la población que no consume drogas por vía parenteral <sup>(19)</sup>. Como hemos comentado previamente, se calcula que en el mundo hay 11.2 millones de PID, de las cuales 5.5 millones están infectadas por VHC, 1.4 millones de VIH y 1.2 millones de ambos <sup>(22)</sup>. Además, se sabe que la infección por el VHC favorece la adquisición del VIH <sup>(177)</sup>. Por todo ello, y a pesar de que la PrEP no esté indicada en todas las PID, es necesario valorar el beneficio individual de la estrategia en aquellos usuarios que además adoptan conductas de alto riesgo. Existen pocos ensayos clínicos de PrEP basados en esta subpoblación, siendo el más importante el estudio Bangkok - Tenofovir que incluyó a 2.413 PID y que demostró reducción del riesgo de infección por VIH del 49%, aumentándose este porcentaje hasta 74% cuando la adherencia al TDF era óptima <sup>(85)</sup>. En este colectivo, la PrEP debe complementarse con intervenciones de reducción de daños: uso de agujas y material de inyección estériles, tratamiento sustitutivo con agonistas opiáceos, etc.

## 4. PROFILAXIS POST-EXPOSICIÓN

La PPE es una estrategia preventiva biomédica que tiene como objetivo evitar la adquisición viral mediante la toma de TAR en personas seronegativas que potencialmente se han expuesto al VIH <sup>(178)</sup>. La estrategia se utilizó por primera vez en el entorno ocupacional, es decir, entre los sanitarios que durante su jornada laboral se exponían a sangre y fluidos corporales procedentes de personas seropositivas, con evidencia de protección cercana al 80% mediante el uso de zidovudina (ZDV) como PPE <sup>(179,180)</sup>. Estos datos motivaron la evaluación de la estrategia en exposiciones no-ocupacionales, como son las relaciones sexuales no protegidas, las agresiones sexuales y los pinchazos o cortes con jeringuillas u objetos afilados de una fuente infectada o desconocida <sup>(181)</sup>. Existen estudios observacionales de PPE en gbHSH, mujeres que han sufrido una agresión o PID, sin embargo, estos ensayos no evalúan todas las variables relacionadas con la transmisión sexual o parenteral, por lo que la ausencia de seroconversión podría no atribuirse únicamente a la toma de PPE, sino al bajo riesgo de infección por acto o al seguimiento incompleto de los usuarios, entre otros <sup>(182)</sup>. Finalmente, la PPE se ha utilizado para la prevención materno-infantil (cuando la madre no ha conseguido una CV indetectable en el tercer trimestre del embarazo), siendo la ZDV la primera molécula en utilizarse en este ámbito con alta eficacia preventiva <sup>(183)</sup>.

No existen ensayos clínicos aleatorizados de PPE en humanos por motivos éticos y logísticos. Sin embargo, la evidencia proporcionada por los estudios mencionados, incluso los modelos animales que analizan el uso de ZDV y TDF como PPE en primates no humanos, respalda su aplicación en las situaciones que detallamos a continuación <sup>(184-186)</sup>.

### 4.1. Indicación y pautas recomendadas

La prescripción de la PPE requiere una estimación inicial del riesgo de exposición teniendo en cuenta el estado serológico de la persona fuente y la vía de contagio. En las exposiciones ocupacionales resulta accesible descartar de forma temprana la infección por VIH en la persona fuente. Sin embargo, en las no-ocupacionales no siempre se conoce el estado serológico de la persona índice, por lo que se recomienda realizar la estimación del riesgo según el tipo de exposición, los factores epidemiológicos y la prevalencia de VIH de la población a la que pertenece la persona fuente <sup>(178,187)</sup>.

A nivel ocupacional, se estima que una exposición percutánea a sangre tiene un riesgo de infección del 0.3%, descendiendo esta tasa al 0.09% en caso de que la exposición sea a mucosas <sup>(178)</sup>. Los fluidos que no son sangre, semen ni secreción vaginal tienen un riesgo casi nulo de transmisión, a excepción del líquido cefalorraquídeo, pleural, pericárdico, peritoneal, sinovial, amniótico y leche humana que podrían potencialmente transmitir la infección.

Las estimaciones globales del riesgo en las exposiciones no-ocupacional se detallan en la Tabla 6 (también mencionadas de forma más general en la Tabla 1). El riesgo estimado podrá variar en el caso de que la persona fuente tuviera una infección aguda por VIH con CV elevada o infección crónica avanzada sin TAR, así como en presencia de sangrado (incluida la menstruación), ITS u otras alteraciones de la mucosa <sup>(24,25)</sup>. Asimismo, una persona con infección por VIH con CV indetectable, no transmitirá el virus por vía sexual <sup>(49-52)</sup>.

	<b>Riesgo considerable (0.8-3%)</b>	<b>Riesgo bajo (0.05-0.8%)</b>	<b>Riesgo mínimo (0.01-0.05%)</b>	<b>Riesgo despreciable, nulo (&lt;0.01%)</b>
<b>Tras exposición sexual con fuente VIH positiva</b> (sin preservativo, rotura o mal uso del mismo; ni toma de PrEP)	Anal receptivo con eyaculación	Anal receptivo sin eyaculación Anal insertivo Vaginal receptivo con o sin eyaculación Vaginal insertivo Oral con eyaculación	Oral sin eyaculación Oral femenino	Besos Caricias Masturbación Contacto con secreciones con piel íntegra
<b>Tras exposición sexual con fuente VIH desconocida</b> (sin preservativo, rotura o mal uso del mismo; ni toma de PrEP)		Anal receptivo con eyaculación	Anal receptivo sin eyaculación Anal insertivo Vaginal receptivo con/sin eyaculación Vaginal insertivo Oral con/sin eyaculación	Besos Caricias Masturbación Contacto con secreciones con piel íntegra
<b>Tras exposición parenteral con fuente VIH positiva o desconocida</b>	Compartir jeringuillas o agujas Pinchazo profundo o con abundante sangrado	Uso de jeringuilla Pinchazo superficial Contacto abundante con sangre del caso fuente con mucosas del sujeto afecto	Compartir resto de material de inyección (recipiente, cuchara, algodón, filtro, etc.) Pinchazo accidental con poco sangrado con jeringuilla	

**Tabla 6.** Riesgo de transmisión en exposiciones no-ocupacionales. Adaptado de GESIDA, 2015 <sup>(187)</sup>.

Teniendo en cuenta los datos de la estimación del riesgo, las guías clínicas recomiendan iniciar la PPE en los casos citados en la Tabla 7 <sup>(71,187)</sup>.

Estado de la persona fuente	Vía de contagio
Persona que vive con VIH que presenta CV detectable o desconocida o Serología de VIH desconocida, pero con factores de riesgo	Sexo anal o vaginal, receptivo o insertivo, sin preservativo o mal uso del mismo ni toma de PrEP
	Sexo oral receptivo con eyaculación sin estar tomando PrEP o con baja adherencia a la misma
	Intercambio de agujas, jeringuillas o material de preparación con PID
	Pinchazo percutáneo profundo o salpicadura a mucosas con exposición a sangre o fluidos infectantes
	Pinchazo subcutáneo o intramuscular con aguja o dispositivo intravascular

**Tabla 7.** Indicaciones de PPE. Modificado de las guías clínicas de la EACS 2023 y GESIDA 2015 <sup>(71,187)</sup>.

Las guías clínicas no realizan ninguna distinción en el manejo de los diferentes tipos de exposición <sup>(187)</sup>. La PPE debe iniciarse dentro de las 72 horas tras la exposición, idealmente lo antes posible (< 24 horas), y deberá mantenerse durante 28 días (a excepción de los casos en los que se demuestre que la persona fuente es seronegativa o que tenga CV indetectable; en estos escenarios, se podría interrumpir su uso). Si el inicio se retrasa más de 72 horas, la PPE no estará indicada.

En relación a la pauta de PPE, el régimen óptimo será aquel que consiga una alta eficacia preventiva con una posología adecuada y pocos efectos adversos y costes. El primer fármaco que se investigó para su uso como PPE fue la ZDV, siendo un fármaco con mala tolerancia <sup>(184,185)</sup>. Años más tarde se demostró la superioridad de TDF en eficacia y seguridad <sup>(186)</sup>. Finalmente, se llegó al acuerdo de utilizar la triple terapia de forma preferente <sup>(187-189)</sup>. En esta línea, los regímenes estándares actuales combinan TDF/FTC o TAF/FTC con un tercer fármaco. La elección del tercer fármaco varía según las guías clínicas y el entorno en el que se prescribe la PPE (Tabla 8).

Guía clínica	2 nucleósidos	3º fármaco preferente	3º fármaco alternativo
GESIDA	TDF/FTC o TAF/FTC Alternativa: ZDV/3TC	RAL	DTG, ELV/c, DRV/r, ATV/r, RPV
EACS		RAL, DRV/r	DTG, BIC
USA/DHHS		RAL, DTG	DRV/r
WHO		DTG	RAL, DRV/r, LPV/r, ATV/r

**Tabla 8.** Pautas preferentes de PPE. Adaptado de las guías <sup>(71,187-189)</sup>. ATV/r: atazanavir/ritonavir. BIC: bictegravir. DRV/r: darunavir/ritonavir. DTG: dolutegravir. ELV/c: elvitegravir/cobicistat. LPV/R: lopinavir/ritonavir. RAL: raltegravir. RPV: rilpivirina.

En el Hospital Clínic de Barcelona, la pauta preferente de PPE incluye la combinación de ELV/c/TDF/FTC, siendo la alternativa TDF/FTC + RAL. Esto se acordó tras analizar los resultados de un metaanálisis que incluía 5 estudios con 1.105 inicios de PPE, en donde se comparaba LPV/r frente a ATV, ELV/c, RAL o maraviroc; la pauta basada en ELV/c fue la mejor tolerada y la que menos discontinuaciones presentaba <sup>(190)</sup>. El uso de la familia de los inhibidores de la integrasa (INI) es preferible a la de los inhibidores de la proteasa (IP) o inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos (ITINN) por motivos de efectividad, tolerancia, riesgo de resistencias e interacciones farmacológicas <sup>(190)</sup>. No obstante, recientemente se han publicado en nuestro centro los datos del estudio DORAVIPEP, el cual analiza la efectividad, tolerancia y seguridad de doravirina (DOR)/3TC/TDF como pauta para la PPE <sup>(190)</sup>.

## 4.2. Manejo global de los usuarios de profilaxis post-exposición

El manejo global de los usuarios de PPE se realiza mediante una serie de visitas que incluyen los procedimientos citados de la Tabla 9. De la misma forma que ocurre con la PrEP, el uso de PPE también ha ocasionado preocupación acerca del fenómeno de compensación de riesgo. Si bien es cierto que algunas publicaciones de la literatura describen que la toma previa de PPE es un factor de riesgo de seroconversión del VIH, la mayoría de los estudios no han

encontrado ninguna asociación estadísticamente significativa entre el uso de la PPE y el aumento de los comportamientos de riesgo <sup>(191-193)</sup>.

Esquema de seguimiento de los usuarios de PPE							
Tipo de intervención		Basal	Según síntomas	Semanas			
				2	4-6	12	24
Evaluación clínica	Anamnesis detallada	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Valoración de las prácticas de riesgo	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Síntomas de infección aguda por el VIH e ITS	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Descartar efectos adversos		✓	✓	✓		
	Asegurar adherencia		✓	✓	✓		
Pruebas de laboratorio	Analítica general	✓	✓	✓	✓		
	Serología de VIH	✓	✓		✓	✓	✓
	CV de VIH		✓				
	Serología VHB	✓			✓	✓	✓
	Serología VHC	✓			✓	✓	✓
	Despistaje ITS	✓	✓		✓	✓	✓
	Test embarazo	✓			✓		
Consejo asistido	Consejo asistido	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Reducción de riesgos	✓	✓	✓	✓	✓	✓

**Tabla 9.** Cronograma del seguimiento de los usuarios de PPE. Adaptado de GESIDA, 2015 <sup>(187)</sup>.

### 4.3. Variables relacionadas con el éxito de la profilaxis post-exposición

Completar sin pérdidas la cascada de continuidad asistencial de la PPE es de gran importancia para que la intervención cumpla con su objetivo. Algunos de los factores que influyen directamente en el éxito de la estrategia son los siguientes: el inicio precoz de la

PPE, la adecuada posología, la buena tolerancia y la correcta adherencia (cumplir con todas las tomas, la duración y el seguimiento). Los efectos adversos asociados a la PPE que más se reportan son la fatiga, cefalea y sintomatología gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarreas)<sup>(178)</sup>. La mayoría son de gravedad leve o moderada, aunque existen comunicaciones de casos graves. En relación a la adherencia a la PPE, las tasas suelen oscilar entre el 30% y el 85% aproximadamente, siendo los más cumplidores los usuarios con exposición ocupacional y los que menos aquellos que han sufrido una agresión sexual, los jóvenes y las mujeres<sup>(190,194)</sup>. Ocasionalmente la adherencia va ligada a los efectos adversos, aunque no siempre es el motivo principal de discontinuación en los estudios en vida real<sup>(190)</sup>. Existen diferentes estrategias que potencian el seguimiento estrecho de los usuarios (por ejemplo, recordatorios de las citas o seguimiento de efectos adversos vía telefónica o por mensaje de texto) con el objetivo de minimizar al máximo las pérdidas de seguimiento<sup>(195)</sup>.

El fracaso de la PPE puede conllevar a la seroconversión del VIH y esto a su vez, puede favorecer la selección de resistencias. Paradójicamente, las seroconversiones en personas que reciben PPE pueden estar asociadas a un *set point* viral más bajo y una progresión más lenta de la enfermedad<sup>(196)</sup>. No se disponen de datos suficientes para realizar una estimación de las resistencias que se detectan en los fracasos de la PPE, pero se cree que la mayoría ocurren en sujetos que han recibido pautas de PPE actualmente subóptimas, como son los regímenes de biterapia<sup>(197)</sup>, o han iniciado la prevención estando ya infectados.



## 5. TRATAMIENTO COMO PREVENCIÓN

La estrategia TasP es una estrategia de prevención secundaria que evita la transmisión sexual del VIH entre individuos serodiscordantes. En la primera década del año 2000 se publicaron los primeros estudios que sugerían que una persona con CV indetectable no era capaz de transmitir la infección por vía sexual <sup>(49-52,198-200)</sup>. Concretamente en el año 2009 se publicó una revisión sistemática y metaanálisis de 11 estudios realizados en 5.021 parejas HTX serodiscordantes en donde se confirmó esta afirmación <sup>(201)</sup>.

En esta línea, dos años más tarde se realizó un estudio multicéntrico (HPTN 052) que incluía a 1.763 parejas HTX serodiscordantes que fueron asignadas a iniciar el TAR de forma temprana *versus* tardía (CD4<sup>+</sup> por debajo de 250 células/ $\mu$ L o síntomas/signos de Sida, de acuerdo con las guías clínicas de aquel momento). De las 39 infecciones por VIH diagnosticadas, 28 estaban filogenéticamente relacionadas con la pareja del estudio, y de estos últimos, solo 1 ocurrió en el grupo de inicio precoz (a los primeros 6 meses del inicio del TAR, probablemente sin haber conseguido una CV indetectable). Con todo ello, se concluyó que el inicio rápido del TAR disminuía el riesgo de transmisión del VIH más del 96% <sup>(47)</sup>.

Pocos años más tarde se publicaron los resultados de un nuevo estudio multicéntrico denominado PARTNER, llevado a cabo en 14 países europeos, en donde se incluyeron a 1.166 parejas serodiscordantes HTX y gbHSH. El estudio tenía como objetivo evaluar la transmisión cuando el miembro seropositivo estaba bajo TAR y con CV indetectable (<200 copias/mL), y mantenían relaciones sexuales no protegidas. Tras una media de seguimiento de 1.3 años, se detectaron 11 nuevas infecciones por VIH, pero ninguna filogenéticamente relacionada con la pareja de estudio <sup>(48)</sup>. Se realizó una segunda fase de este último estudio (PARTNER 2) que solo incluyó a parejas serodiscordantes gbHSH (972 parejas en total). Durante los 2 años de seguimiento, de las 15 nuevas seroconversiones, tampoco se documentó ninguna transmisión filogenéticamente relacionada <sup>(202)</sup>.

Todos estos estudios fueron los primeros en esclarecer la ausencia de transmisión sexual en caso de que la persona que viva con el VIH esté bajo TAR y con CV indetectable durante al menos 6 meses (indetectable = intransmisible). Además, remarcaron la importancia del inicio precoz del TAR. Este descubrimiento no solo provocó cambios en las guías clínicas

internacionales y aportó esperanza en el control de la epidemia del VIH, sino que también disminuyó el estigma y mejoró la calidad de vida de las personas que viven con el VIH.

A pesar del indudable poder de la estrategia TasP en reducir la transmisión del virus, los estudios en vida real no han demostrado descensos tan marcados en las nuevas infecciones por el VIH poblacionales tras la era del TAR universal. En dos estudios realizados en San Francisco y British Columbia (Canadá) se objetivó una disminución de la incidencia poblacional del VIH que se atribuyó al inicio del TAR del 33% y 52%, respectivamente <sup>(203,204)</sup>.

A día de hoy la estrategia TasP debe combinarse con otras herramientas de prevención para que los resultados tengan mayor impacto en el control de la epidemia del VIH <sup>(203,204)</sup>.

Uno de los principales requisitos para que la intervención TasP funcione es detectar de forma temprana las nuevas infecciones por VIH, para poder así iniciar lo antes posible el TAR. Los profesionales de la salud tienen el deber de concienciar a la población sobre las prácticas que implican riesgo de adquisición del VIH y la importancia del cribado rutinario, así como de minimizar al máximo las oportunidades perdidas de diagnóstico de VIH, por ejemplo en entornos como el Servicio de Urgencias o Centro de Atención Primaria.

### **5.1 Inicio precoz del tratamiento antirretroviral**

En el año 2008 se publicaron los primeros ensayos clínicos a favor del inicio precoz e ininterrumpido del TAR <sup>(205,206)</sup>. En estos estudios se demostró que aquellas personas tratadas independientemente del recuento linfocitario y que no interrumpían el TAR, por tanto, persistían con supresión virológica, presentaban mejor control virológico, reconstitución inmunitaria y descenso de la morbimortalidad en comparación a los individuos que empezaban el TAR cuando los linfocitos T CD4<sup>+</sup> disminuían por debajo de 250 células/ $\mu$ L o suspendían la medicación una vez alcanzada la recuperación inmunoviológica. Estos datos se constataron nuevamente en el ensayo clínico START donde se comparó el inicio inmediato del TAR *versus* el retraso hasta el descenso de linfocitos T CD4<sup>+</sup> por debajo de 350 células/ $\mu$ L <sup>(207)</sup>. En este estudio los beneficios a nivel de eventos graves y no graves asociados y no a Sida fueron tan superiores en el grupo de los inmediatamente tratados, que incluso se finalizó el estudio antes de la fecha inicialmente prevista. De forma similar, en el estudio TEMPRANO se observó un 44% menos riesgo de presentar Sida, cáncer no asociado a Sida, enfermedad

bacteriana invasiva o muerte por cualquier causa en el grupo de inicio precoz del TAR frente al grupo que iniciaba de forma diferida (según las guías clínicas vigentes) <sup>(208)</sup>.

Los resultados de estos estudios fueron determinantes para modificar las guías clínicas hacia el inicio del TAR de forma precoz, sin tener en cuenta el estado inmunológico, criterio que se mantiene desde el año 2015 hasta la actualidad <sup>(71)</sup>. Es más, desde el año 2017 las guías clínicas van a favor del inicio inmediato, es decir, el inicio del TAR dentro de la primera semana tras el diagnóstico de VIH, y si es posible, en las 24 horas iniciales, tanto por sus beneficios individuales como por su aportación como estrategia de prevención <sup>(71,209-211)</sup>.

El estudio RAPID de San Francisco es uno de los ensayos más conocidos en relación al inicio inmediato del TAR. En la primera visita, se realizó una evaluación y abordaje integral de los participantes, junto con el inicio del TAR dentro de las primeras 72 horas (el 95% lo inició el primer día) <sup>(212)</sup>. El estudio objetivó una reducción del tiempo medio desde el diagnóstico hasta la supresión virológica del 54%, del tiempo desde la primera atención hasta el inicio del TAR del 96% y del tiempo con CV detectable en los 12 meses posteriores al diagnóstico del 36%. La aceptación del inicio precoz del TAR entre los participantes fue alta y las pérdidas de seguimiento no fueron mayores que en el grupo de intervención estándar <sup>(212)</sup>.

Algunos regímenes presentan contraindicaciones que impiden el comienzo inmediato del TAR, obligando a los profesionales sanitarios a evaluar diferentes aspectos clínicos y analíticos basales previo a la prescripción de la medicación: descartar infecciones oportunistas y la coinfección por VHB, conocer el estado inmunoviroológico (CV y recuento de CD4), el HLA B\*5701 y el genotipado, y valorar posibles interacciones farmacológicas y alergias medicamentosas, entre otros.

Existen estudios de inicio rápido del TAR con regímenes de comprimido único basados tanto en IP como en INI en los cuales se inicia el TAR sin disponer de los resultados analíticos y de genotipado basales <sup>(213-215)</sup>. El estudio DIAMOND evaluó la eficacia y seguridad del inicio de DRV/c/FTC/TAF en los primeros 14 días tras el diagnóstico de VIH en 109 pacientes naïve al TAR. Más del 84% de los participantes de la población de intención de tratar presentó una CV por debajo de 50 copias/mL al final del periodo de estudio y se reportaron pocos efectos adversos asociados a DRV/c/FTC/TAF <sup>(213)</sup>. Asimismo, en el estudio STAT se analizó la eficacia del inicio de DTG/3TC en las primeras 2 semanas tras el diagnóstico de la infección por VIH en 131 pacientes naïve al TAR. Se alcanzaron tasas de supresión virológica superiores al 74%

a las 48 semanas de seguimiento y el estudio de seguridad demostró que DTG/3TC era un régimen bien tolerado <sup>(214)</sup>. Por último, se evaluó la estrategia de inicio precoz con BIC/FTC/TAF en el ensayo FAST <sup>(215)</sup>. Este estudio incluyó a 117 pacientes naïve al TAR que iniciaban la medicación en una mediana de 8 días tras el diagnóstico de la infección. A las 48 semanas, más del 80% de los participantes presentaban una CV inferior a 50 copias/mL y la incidencia de efectos adversos grado 3-4 fue de 15/100 personas-año.

## 5.2 Estrategia “Test and Treat”

La estrategia “Test and Treat” está en línea con las recomendaciones de las guías clínicas actuales. Consiste en testar el VIH a toda persona en riesgo o con sospecha de infección y en caso de obtener un resultado positivo iniciar el TAR de forma inmediata, si es posible el mismo día del diagnóstico <sup>(216)</sup>. La estrategia permite modificar los pasos de la cascada de continuidad asistencial, englobando en la primera visita el diagnóstico del VIH, el acceso al sistema sanitario, la vinculación temprana a la atención y el inicio del TAR. Todo ello se ha evaluado en diversos ensayos aleatorizados, obteniendo resultados a favor de la estrategia <sup>(217-221)</sup>. En los países en vías de desarrollo es aún más importante implementar intervenciones que faciliten el testeo universal, el acceso y la retención en la atención. En estas regiones la entrada al sistema sanitario y la identificación de la población de riesgo es más limitada, pudiendo haber más pérdidas de seguimiento tanto previo como posterior al inicio de TAR <sup>(210)</sup>.

En el año 2009 Granich RM y sus colegas elaboraron un modelo matemático que evaluaba el impacto del “Test and Treat” en la reducción de la incidencia del VIH, mortalidad y costes a largo plazo. El estudio se basó en datos de la población sudafricana y asumieron que la transmisión era únicamente HTX. El modelo predijo que testar anualmente a la población y ofrecerles el TAR inmediatamente reducía drásticamente las nuevas infecciones por VIH en diez años, así como las muertes y los costes, en comparación con las estrategias estándares del momento <sup>(36)</sup>. Este modelo tenía claras limitaciones, pero dio pie a realizar otros estudios de “Test and Treat”.

En 4 ensayos poblacionales de África Subsahariana en donde se implementó la estrategia observaron que la intervención “Test and Treat” lograba que el 90% de las personas del grupo de intervención conociera su estado serológico, el 88% estuviera bajo TAR y más del

87% presentara CV indetectable al final del periodo de seguimiento (Tabla 10) <sup>(35,216)</sup>. Las tasas de supresión virológica poblacionales fueron mayores a las evidenciadas en otros estudios sudafricanos que no aplicaban la estrategia, aunque únicamente en los ensayos BCPP y HPTN 071 se logró un descenso estadísticamente significativo en la incidencia de la infección por VIH poblacional atribuible a la estrategia “Test and Treat” <sup>(35,216)</sup>. Las diferencias no significativas en los estudios SEARCH y ANRS 12249 fueron probablemente debidas a que en éstos el testeo universal se realizaba tanto en el grupo control como intervención, a diferencia de los otros dos ensayos que realizaban el cribado únicamente en el grupo de intervención y el grupo control continuaba los cuidados estándares de atención.

En conclusión, las estrategias de inicio inmediato y el “Test and Treat” aportan beneficios individuales al contribuir en la reducción del tiempo hasta el inicio del TAR, supresión virológica, vinculación y retención en la atención, así como disminución de la morbimortalidad. Asimismo, ayudan al control de la epidemia de la infección por el VIH, rompiendo la cadena de transmisión entre parejas serodiscordantes <sup>(209-211)</sup>.

Estudios	BCPP/Ya Tsie (n=12.610)	HPTN 071/PopART (n=48.301)	SEARCH (n=150.395)	ANRS 12249 (TasP) (n=28.419)
<b>Grupo Intervención (I)</b>	Test de VIH en domicilio, consejo asistido, vinculación con la atención, inicio TAR con CD4 <sup>+</sup> superiores al <i>standard of care</i> , acceso a circuncisión masculina	Test de VIH anual en domicilio con vinculación con la atención. Inicio TAR en el diagnóstico (grupo A) o según guías clínicas (grupo B)	Test de VIH basal y anual, TAR universal y vinculación con la atención	Test de VIH semestral en domicilio e inicio TAR inmediato
<b>Grupo Control (C)</b>	Test de VIH, vinculación e inicio TAR según <i>standard of care</i> *	Test de VIH, vinculación e inicio TAR según <i>standard of care</i> *	Test de VIH basal e inicio TAR según guías *	Test de VIH semestral en domicilio e inicio TAR según guías *
<b>Localización</b>	Botswana	Sudáfrica / Zambia	Kenia / Uganda	Sudáfrica
<b>Prevalencia de VIH en el área</b>	29%	22%	4- 19%	30%
<b>Proporción de pacientes (I) conocedores de la infección</b>	Basal: 84% Final: 93%	Basal: 57% Final: 91%	Basal: 62% Final: 92%	Basal: 79% Final: 92%
<b>Proporción de pacientes (I) nuevos en TAR</b>	Basal: 85% Final: 97%	Basal: 78% Final: 88%	Basal: 81% Final: 95%	Basal: 37% Final: 58%
<b>Supresión virológica individual (I)</b>	Basal: 97% Final: 97%	Basal: 89% Final: 87%	Basal: 84% Final: 90%	Basal: 79% Final: 87%
<b>Supresión virológica poblacional</b>	Basal: 70% Final: 88%	Basal: 57% Final: 74%	Basal: 42% Final: 79%	Basal: 23% Final: 46%
<b>Reducción de la incidencia poblacional</b>	31%	Grupo A + B: 20% Grupo B: 30%	No significativo	No significativo

**Tabla 10.** Principales estudios de “Test and Treat” en África Subsahariana. (\*) Durante el estudio se amplió la indicación de TAR universal en el grupo C. Modificado de Abdool Karim SS *et al*, 2019 <sup>(216)</sup>.







## **IV. HIPÓTESIS**



Las hipótesis de trabajo de esta Tesis Doctoral fueron:

1. La población atendida en nuestro programa de PrEP presenta situaciones de vulnerabilidad y prácticas de alto riesgo para adquirir el VIH y otras ITS, lo que justifica un programa holístico de PrEP que incluya el despistaje de ITS y el acompañamiento biopsicosocial.
2. Los usuarios de chemsex presentan características y conductas de alto riesgo que los hacen elegibles para su inclusión en los programas de PrEP.
3. La estrategia de PrEP es eficaz en la prevención de la infección por el VIH, siempre y cuando la adherencia y la retención en la atención sean correctas. No obstante, el inicio de la PrEP modifica las prácticas de riesgo y aumenta la incidencia de ITS de los usuarios.
4. La estrategia de inicio inmediato del TAR con BIC/FTC/TAF es factible en la mayoría de los pacientes naïve al TAR que se atienden en nuestro centro. Además, BIC/FTC/TAF presenta ventajas respecto a otras pautas consideradas como preferentes.



## **V. OBJETIVOS**



## **OBJETIVO GENERAL:**

Evaluar las diferentes estrategias de prevención farmacológicas para el VIH iniciadas en nuestro hospital en los últimos 4 años, y analizar tanto el impacto de la PrEP sobre las prácticas de riesgo, ITS y otros aspectos biopsicosociales como la estrategia “tratamiento como prevención” mediante el inicio inmediato de BIC/FTC/TAF en las personas con infección por VIH naïve al TAR.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1. Conocer el perfil de usuarios vinculados al programa de PrEP de nuestro hospital en relación a sus condiciones de vulnerabilidad, prácticas de riesgo e ITS, y evaluar si el programa cubre todas las necesidades de atención integral de los usuarios incluidos.
2. En el subgrupo de usuarios de PrEP que practican chemsex, identificar las situaciones de vulnerabilidad, las experiencias negativas y los patrones de consumo de drogas y prácticas sexuales de riesgo para la adquisición del VIH y otras ITS.
3. Estudiar la evolución de las prácticas de riesgo e ITS de los usuarios de PrEP de nuestro programa tras 1 año de seguimiento, identificar las seroconversiones para el VIH detectadas durante este periodo, y evaluar la adherencia y la retención en la atención de nuestra cohorte de PrEP, así como los factores que influyen en las mismas.
4. Analizar si la estrategia de inicio rápido del TAR basada en BIC/FTC/TAF es factible en nuestro entorno e identificar el porcentaje de pacientes que presenta al menos una condición que hace que otras pautas preferentes diferentes a BIC/FTC/TAF sean menos adecuadas para el inicio inmediato.





## **VI. MATERIAL Y MÉTODOS, Y RESULTADOS**



## ARTÍCULO 1

Para el **primer objetivo** “Conocer el perfil de usuarios vinculados al programa de PrEP de nuestro hospital en relación a sus condiciones de vulnerabilidad, prácticas de riesgo e ITS, y evaluar si el programa cubre todas las necesidades de atención integral de los usuarios incluidos” se llevó a cabo un estudio retrospectivo descriptivo que evaluó el primer año de funcionamiento (noviembre del 2019 - octubre del 2020) del programa de PrEP del Hospital Clínic de Barcelona (**artículo 1**). Se estudiaron las características sociodemográficas y clínicas basales de los 190 usuarios que se incluyeron. Así mismo, el estudio analizó los factores de vulnerabilidad, prácticas sexuales de riesgo, consumo de sustancias e ITS de estos individuos. Este trabajo permitió mostrar la experiencia inicial de la intervención en nuestro centro. Además, el estudio ayudó a conocer el perfil de los usuarios incluidos y sus factores de vulnerabilidad, así como las áreas de mejora del programa. Esta publicación fue uno de los primeros artículos nacionales en términos de la estrategia de PrEP del ámbito hospitalario.

**Artículo 1:** Laguno M, Ugarte A, Martínez-Rebollar M, Sobrino Y, Font G, de Lazzari E, de la Mora L, Torres B, Chivite I, Riera J, Ambrosioni J, Inciarte A, González-Cordón A, Rojas J, Cordón E, Blanco JL, Martínez E, Mallolas J. PrEP program experience in a hospital HIV unit. Description of baseline user profile and identification of opportunities for improvement. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2021:S0213-005X(21)00178-6. doi: 10.1016/j.eimc.2021.04.005. PMID: 34045097.





# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original article

## PrEP program experience in a hospital HIV unit. Description of baseline user profile and identification of opportunities for improvement<sup>☆</sup>



Montserrat Laguno<sup>a,\*</sup>, Ainoa Ugarte<sup>a</sup>, María Martínez-Rebollar<sup>a</sup>, Yeray Sobrino<sup>a</sup>, Guillermo Font<sup>a</sup>, Elisa de Lazzari<sup>a</sup>, Lorena de la Mora<sup>a</sup>, Berta Torres<sup>a</sup>, Iván Chivite<sup>a</sup>, Josep Riera<sup>b</sup>, Juan Ambrosioni<sup>a</sup>, Alexy Inciarte<sup>a</sup>, Ana Gonzalez-Cordon<sup>a</sup>, Jhon Rojas<sup>a</sup>, Encarna Cordon<sup>a</sup>, José Luis Blanco<sup>a</sup>, Esteban Martínez<sup>a</sup>, Josep Mallolas<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de VIH, Hospital Clínic e IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>b</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Clínic e IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, Spain

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 13 February 2021

Accepted 7 April 2021

Available online 6 July 2022

#### Keywords:

Human immunodeficiency virus

Pre-exposure prophylaxis

Sexually transmitted infections

Chemsex

### ABSTRACT

**Introduction:** Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) is a biomedical intervention to prevent HIV infection in seronegative people at high risk of becoming infected. This strategy was endorsed in October 2019 by the Spanish Ministry of Health.

**Objective:** To present the PrEP initial experience in the HIV Unit of the Hospital Clínic of Barcelona, paying special attention to the analysis of the vulnerability factors in the cohort.

**Materials and methods:** Retrospective, descriptive study. The epidemiological, sociodemographic, and clinical characteristics of the users included in the program during the first year are analyzed, paying particular attention to Infections, risky practices, and substance use.

**Results:** 190 individuals were included, 177 men and 12 trans women with a mean age of 35 years (8 SD). 70% had higher education, and half had Spanish nationality. An average of 10 couples per trimester and 60% reported unprotected anal sex. 31% had at least one positive PCR for STIs, with *N. gonorrhoeae* being the most prevalent microorganism (51%) and the rectal sample the most affected (21%). 63% reported chemsex use, 19% polydrug use, and 8% “slamming”. Half expressed concern about consumption and/or sexual practices and 25% the need for help.

**Conclusions:** The PrEP user profile attended in our Hospital Unit justifies the creation of multidisciplinary teams that allow us to provide holistic attention to the sexual life of these people.

© 2021 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI of original article: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2021.04.005>

\* Corresponding author.

E-mail address: [mlaguno@clinic.cat](mailto:mlaguno@clinic.cat) (M. Laguno).

## Experiencia de un programa de profilaxis preexposición en una unidad de virus de la inmunodeficiencia humana hospitalaria. Descripción del perfil basal del usuario e identificación de oportunidades de mejora

### R E S U M E N

#### Palabras clave:

Virus de la inmunodeficiencia humana  
Profilaxis preexposición  
Infecciones de transmisión sexual  
Chemsex

**Introducción:** La Profilaxis Pre-Exposición (PrEP) es una intervención biomédica dirigida a prevenir la infección por VIH en personas seronegativas con alto riesgo de contraer la infección. Esta estrategia fue aprobada por el Ministerio de Salud de España en octubre del 2019.

**Objetivo:** Presentar la experiencia inicial de la PrEP en la Unidad de VIH del Hospital Clínic de Barcelona, poniendo especial atención en el análisis de los factores de vulnerabilidad de la cohorte.

**Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo, descriptivo. Se analizan las características epidemiológicas, socio demográficas y clínicas basales de los usuarios incluidos en el programa durante el primer año de funcionamiento prestando particular atención a las Infecciones, las prácticas de riesgo y el consumo de sustancias.

**Resultados:** Se incluyeron 190 individuos, 177 hombres y 12 mujeres transexuales con una edad media de 35 años (8DE). El 70% tenían estudios superiores y la mitad nacionalidad española. Informaron 10 parejas de media al trimestre y el 60% practicar sexo anal desprotegido. El 31% presentaron al menos una PCR positiva para ITS, siendo la *N. gonorrhoeae* el germen más prevalente (51%) y la muestra rectal la más afectada (21%). El 63% reportaron uso de chemsex, 19% policonsumo y 8% "slamming". La mitad expresaron su preocupación por el consumo y/o prácticas sexuales y un 25% la necesidad de ayuda.

**Conclusiones:** El perfil del usuario de PrEP visitado en nuestra Unidad hospitalaria justifica la creación de equipos multidisciplinares que permitan prestar una atención holística de la vida sexual de estas personas.

© 2021 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introduction

Pre-exposure prophylaxis (PrEP) is a biomedical intervention based on the use of antiretroviral drugs, aimed at preventing infection by the human immunodeficiency virus (HIV) in seronegative people at high risk of contracting the infection. Multiple clinical trials have demonstrated the efficacy of oral PrEP for prevention against HIV, as long as there is proper adherence to the regimen<sup>1–4</sup>.

PrEP was initially approved in the United States in April 2012<sup>5</sup>. In 2014 UNAIDS recommended its implementation as one more tool to contribute to the end of the HIV epidemic<sup>6</sup>. In October 2019, the Spanish Sistema Nacional de Salud (SNS) [National Health System] agreed to include PrEP in its portfolio of services<sup>7</sup>. In 2017, the National AIDS Plan launched a study to assess the feasibility of implementing PrEP in different healthcare settings in Spain. The results of this study have been published very recently<sup>8</sup>.

The approved regimen consists of the daily administration of a tablet that combines two active ingredients: tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine (TDF/FTC)<sup>9</sup>. This strategy must be accompanied by other measures of prevention against HIV and other sexually transmitted infections (STIs).

In Catalonia, the Departament de Salut [Department of Health] established that PrEP would be carried out in hospital functional AIDS units and in two community centres with a long history of monitoring vulnerable people.

The HIV unit of the Hospital Clínic de Barcelona [Barcelona Clinical Hospital] monitors 6000 people with chronic HIV infection, and annually treats 900 people who request post-exposure prophylaxis (PEP) after risky sexual contact. In November 2019, PrEP was started in our centre.

In this article, we present the experience of the first year of operation of the PrEP programme, the baseline characteristics of the users served, and the opportunities for improvement.

## Materials and methods

### Design

A retrospective and descriptive study of the baseline characteristics of the people included in the PrEP programme of the Hospital Clínic de Barcelona from its launch on 1 November 2019, until 31 October 2020. The study was evaluated and approved by the Hospital Ethics Committee.

### Inclusion criteria

Adults without HIV infection, who reported having an untreated HIV-positive partner or multiple sexual partners in the past year, practising anal sex without protection, using drugs in the sexual context, being a sex worker, having required PEP or treatment for a bacterial sexually transmitted infection (STI) in the past year. Those people with a positive HIV test at baseline, with active hepatitis B virus (HBV) infection requiring treatment, or with any contraindication to taking TDF/FTC were excluded.

### Variables

Information collected at the baseline visit: demographic data (sex, age, place of birth, level of education and origin of referral) and clinical data (pathological history, concomitant medication, drug use and risky relationships); serologies: HIV, HAV, HBV, HCV and syphilis; results of a multiplex PCR performed on urine, throat and rectal swabs; and the responses to two self-completed questionnaires on risky sexual practices and drug use to prolong and/or improve sexual relations (Chemsex).

### Statistical analysis

Qualitative variables have been described with absolute frequencies and percentages, and quantitative variables with median

**Table 1**  
Baseline characteristics of users included in the PrEP programme.

[0,1–2]Characteristics of the cohort	N = 190
[2,0]Gender	Male 177 (93) Trans woman 12 (6) Cis woman 1 (1)
[0,1–2]Age (years) <sup>a</sup>	35 (8)
[3,0]Country of origin	Spain 89 (50) South and Central America 63 (35) Rest of Europe 25 (14) North America 2 (1)
[2,0]Level of education	University 109 (70) Secondary 42 (27) Primary 4 (3)
[6,0]Inclusion criteria	Unprotected sex with multiple partners 184 (97) Previous PEP 149 (76) Recent STI 83 (45) Previous PrEP 33 (17) Sex worker 17 (9) Having an untreated HIV + partner 4 (2) Parenteral drug use 1 (1)
[3,0]Origin of referral to the PrEP consultation	From hospital consultation (STI, PEP) 81 (45) Own initiative or suggestion from friends 63 (39) From primary care physician 19 (11) From NGO or community centre 10 (6)

NGO: non-governmental organisation; PEP: post-exposure prophylaxis; PrEP: pre-exposure prophylaxis; STI: sexually transmitted infection.

<sup>a</sup> Mean (SD), rest n (%).

and interquartile range. The Stata (StataCorp. 2019. Stata: Release 16.1. Statistical Software. College Station, TX: StataCorp LLC) program was used for the analysis.

**Results**

*Demographic characteristics (Table 1)*

194 baseline visits were made and 190 people were finally included. Three individuals decided not to participate, and one person was diagnosed with HIV infection at the baseline visit.

Of the 190 included, 177 (93%) were men and 13 women, of whom 12 were transgender (6%). The mean age was 35 years old (SD: 8). 50% (n = 89) were born in Spain and 35% (n = 63) came from Central and South America. 70% (n = 109) had higher education.

45% (n = 81) had accessed the programme directly after a hospital visit for PEP or an STI during the previous year. 39% (n = 69) requested a visit on their own initiative or at the suggestion of friends. 11% (n = 19) were referred from primary care and 6% were referred from community organisations that work with the LGTB community in our environment.

Regarding the eligibility criteria: 140 (76%) individuals had a history of previous PEP, 184 (93%) reported unprotected sexual relations with multiple partners, and 83 (45%) had had a bacterial STI in the last year.

*Sexual habits (Table 2)*

99% were gay, bisexual, and men who have sex with men (gbMSM) or transgender women with an average of 10 sexual partners per quarter and 62% engaged in group sex. 64% responded that they had easily contactable partners. 7% of users reported protecting themselves during oral sex and 40% during anal sex. The

**Table 2**  
Risky sexual practices of users included in the PrEP programme.

[0,1–2]Sexual practices	N = 190
[0,1–2]No. sexual partners/quarter <sup>a</sup> (n = 174)	10 (4; 20)
[0,1–2]No. people with contactable sexual partners	117 (64)
[0,1–2]Open relationship (n = 46)	33 (72)
[0,1–2]Substance use before or during sex (n = 169)	106 (63)
[3,0]Type of practice (n = 188)	Group sex 106 (62) Use of toys 70 (37) Double penetration 32 (17) Fist-fucking 28 (15)
[4,0]Condom use according to type of practice	Double penetration (n = 32) 14 (44) Anal sex (n = 172) 68 (40) Fist-fucking (n = 28) 7 (25) Sex toys (n = 70) 14 (21) Oral sex (n = 187) 13 (7)

<sup>a</sup> Mean (IQR), rest of variables n (%).

**Table 3**  
Substance use in the sexual context by users.

[0,1–2]Substance use during sex	N = 106
[11,0]Type of substance	Poppers 80 (75) Sildenafil or similar 53 (50) GHB/GBL 50 (47) Cocaine 44 (42) Cannabis 41 (39) Ketamine 34 (32) Tina 33 (31) Ecstasy 30 (28) Mephedrone 26 (25) MDMA 24 (23) Speed 19 (18) Other 2 (2)
[0,1–2]Mix with alcohol	71 (68)
[0,1–2]Intravenous use (n = 68)	6 (8)
[2,0]No. of substances consumed at the same time (n = 103)	One drug 40 (39) Two drugs 41 (40) Three or more drugs 22 (21)
[0,1–2]No. of users worried about consumption (n = 104)	51 (49)
In relation to possible STIs	44 (90)
In relation to managing consumption	42 (86)
In relation to sexuality	38 (79)
[0,1–2]No. of users who think they need help (n = 105)	26 (25)
In relation to managing consumption	22 (92)
In relation to possible STIs	21 (88)
In relation to sexuality	17 (71)

N (%).

percentage of condom use regarding the most aggressive practices, such as double penetration and *fisting*, decreased to 25%.

*Substance use (Table 3)*

63% (n = 106) reported chemsex in the last year, the most commonly used substances being poppers, sildenafil, gamma-hydroxybutyrate (GHB/GBL) and cocaine. 40% combined two or more drugs, 19% reported polydrug use (use of three or more drugs) and 8% practiced *slamming*, that is, intravenous use. 49% (n = 51) of users reported being concerned about consumption, both in relation to the possible toxic effects of drugs, their sexuality or the risk of contracting STIs, and 25% (n = 26) stated they needed help managing these issues.

*Serologies*

Negative HIV serology was confirmed in all users before starting TDF/FTC. 86% of users were immunised against HAV, 76% had antibodies to HBV surface antigen (HBsAg) and in 13 people there

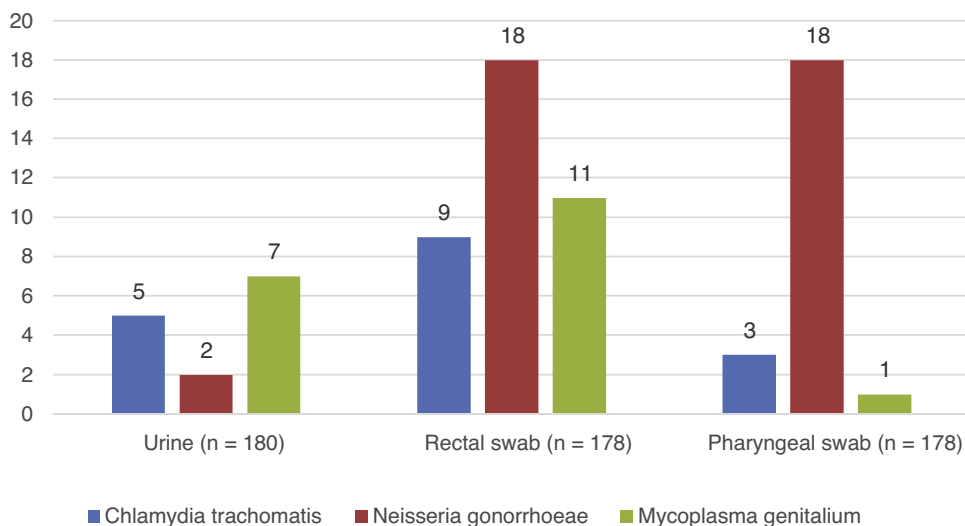


Fig. 1. Number of samples with positive PCR by location and germ.

was also a resolved HBV infection with positive HBcAb. Three individuals had chronic non-replicative HBV infection (HBsAg positive, but HBV-DNA not detectable). One user had antibodies to HCV, but with undetectable HCV-RNA. 10% of subjects had an active syphilis at the baseline visit.

#### Microbiology (Fig. 1)

In 56 (31%) of the 180 individuals from whom samples were successfully collected, at least one of the three samples was positive. The rectal sample was the most affected, positive in 38 individuals (21%), and *Neisseria gonorrhoeae* the germ most frequently isolated (51% of positive PCR). All users with PCR diagnoses were informed, advised to notify their sexual partners, and treated for their STIs before starting PrEP.

20% had a history of genital or anal warts.

#### Discussion

190 people were included in the first year of operation of the PrEP programme at the Hospital Clínic de Barcelona. In 2020, the SARS-CoV-2 pandemic resulted in changes in hospital care activity, leading to the forced temporary suspension of the inclusion of new users in the PrEP programme for three months, with the correct follow-up of people already in treatment maintained.

The profile of the PrEP user in our hospital is a 35-year-old gbMSM with university studies, similar to that described in other PrEP cohorts from Europe<sup>10–12</sup> Canada<sup>13</sup> or the USA<sup>14</sup>. 50% were born in Spain, but the high percentage of users from Central or South America stands out.

In our cohort, priority was given to the inclusion of people previously identified as high risk for having undergone PEP in the last year in the hospital. Thus, the percentage of individuals with this history is clearly higher than that described in other series<sup>10,12</sup>.

17% of users reported having received PrEP informally before arriving at the hospital, despite it not being authorised in Spain. This reveals the interest aroused by this preventive strategy and the active attitude of the at-risk group of taking care of themselves.

The high prevalence of trans women and sex workers in our cohort stands out, and is clearly higher than that reported in a hospital in another large European city, such as Paris<sup>12</sup>, which highlights the significant vulnerability of our users.

We would like to emphasise the value of PrEP programmes as part of a global health prevention strategy. On the one hand, there is an insistence on promoting vaccination in all susceptible users; in our case for HAV, HBV and human papillomavirus. On the other hand, baseline STI screening makes it possible to demonstrate infections, mostly silent, which are treated immediately, obtaining a double benefit: for the individual and for the community by reducing the risk of future infections. In addition, this benefit has been extended in our cohort by offering treatment to users' contactable partners, thus contributing to blocking the chain of transmission.

In this sense, the high prevalence of STIs in our cohort compared to other European series<sup>11,12</sup> stands out. It is possible that difficulty accessing the health system during this year of the pandemic could have contributed to more people undertreated for STIs and an increase in infections in our environment.

Similar to data reported in the literature<sup>1–4,10–14</sup>, users included in the programme are involved in high-risk practices for contracting HIV, such as a very high prevalence of anal intercourse without a condom, group sex, and a notable percentage of aggressive sexual practices that can lacerate the rectal mucosa.

Another factor clearly related to an increased risk of contracting HIV infection is chemsex<sup>15</sup>, which in our series rises to almost two thirds of the users. *A priori*, poor adherence to the programme might be expected in these individuals, but a recent study<sup>16</sup> has demonstrated correct adherence to the PrEP prescribed in these people, possibly related to a higher perception of risk of contracting the infection and their interest in taking care of themselves<sup>17–20</sup>.

Finally, we believe it is relevant that half of the chemsex users in our cohort say that they are concerned about their consumption, about their sexuality, or about the risk of contracting STIs. In addition, one in four stated that they need help to manage these problems. Based on these results, we believe it is necessary to bring in specialists in psychiatry/psychology, sexology and addictions to form part of a multidisciplinary team, along with infectologists, to ensure a holistic approach to sexual health for the PrEP user.

There are conflicting data in the literature on the role that PrEP programmes may play in relation to the increase in the number of STIs<sup>21–24</sup>, possible changes in sexual behaviours<sup>12,13,24,25</sup> and substance use<sup>26</sup> among users during follow-up, which will be very interesting to analyse in our future cohort.

This study had some limitations. In the first place, the size of the sample presented is obviously lower than the annual recruitment that was initially planned, and this is due to the healthcare restric-



tions experienced during this year of the SARS-CoV-2 pandemic. Secondly, it is possible that there is a selection bias of the users included that could magnify certain baseline characteristics of vulnerability of the cohort, such as the high number of sex workers, STIs or chemsex. Finally, it is worth remembering that this work shows an initial picture of the start-up of the PrEP programme in an HIV unit of a tertiary care hospital. It will be necessary to closely monitor the efficacy of this intervention in our environment in the long term, analysing adherence to treatment, permanence in the programme, the rate of HIV seroconversion, STI diagnoses, and to determine how a global intervention regarding the sexual health of our users may impact sexual practices and the use of chemsex.

## Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

## References

- McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling D, 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* (London, England). 2016;387(10013):53–60. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00056-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00056-2).
- Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. *New Engl J*. 2010;2010:2587–2599.
- 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;373:2237–46. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1506273>.
- Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Schwart K, Soto-Torres LE, Govender V, 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>.
- CDC Statement on FDA Approval of Drug for HIV Prevention [accessed 13 May 2021]. Available from: <https://www-cdc.gov/sire.ub.edu/nchhstp/newsroom/2012/fda-approvesdrugstatement.html>.
- UN Joint Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) to help end the AIDS epidemic. United Nations. 2014.
- Notas de Prensa del Ministerio de Sanidad. “El Sistema Nacional de Salud (SNS) financia la PrEP desde mañana como medida de prevención del VIH en personas de alto riesgo” [accessed 13 May 2021]. Available from: <https://www.mscbs.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=4708>.
- Iniesta CI, Coll P, Jesús Barberá M, García Deltoro M, Camino X, Fagúndez G, et al. Implementation of pre-exposure prophylaxis programme in Spain. Feasibility of four different delivery models. *PLoS One*. 2021;16:e0246129. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0246129>.
- Nota de prensa de la European Medicines Agency (EMA) “First medicine for HIV pre-exposure prophylaxis recommended for approval in the EU” [accessed 13 May 2021]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-medicine-hiv-pre-exposure-prophylaxis-recommended-approval-eu>.
- Dolling DI, Desai M, McOwan A, Gilson R, Clarke A, Fisher M, et al. An analysis of baseline data from the PROUD study: an open-label randomised trial of pre-exposure prophylaxis. *Trials*. 2016;17:1–11. <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-016-1286-4>.
- Hoornenborg E, Achterbergh RCA, van der Loeff MFS, Davidovich U, Van der Helm JJ, Hogewoning A, et al. Men who have sex with men more often chose daily than event-driven use of pre-exposure prophylaxis: baseline analysis of a demonstration study in Amsterdam. *J Int AIDS Soc*. 2018;21:1–11. <http://dx.doi.org/10.1002/jia2.25105>.
- Noret M, Balavoine S, Pintado C, Siguier M, Brun A, Bauer R, et al. Daily or on-demand oral tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine for HIV pre-exposure prophylaxis: experience from a hospital-based clinic in France. *Aids*. 2018;32:2161–9. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000001939>.
- Nguyen VK, Greenwald ZR, Trotter H, Cadieux M, Goyette A, Beauchemin M, et al. Incidence of sexually transmitted infections before and after preexposure prophylaxis for HIV. *Aids*. 2018;32:523–30. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000001718>.
- Cohen SE, Vittinghoff E, Bacon O, Doblecki-Lewis S, Postle BS, Feaster DJ, et al. High interest in preexposure prophylaxis among men who have sex with men at risk for HIV infection: baseline data from the US PrEP demonstration project. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;68:439–48. <http://dx.doi.org/10.1097/QAI.0000000000000479>.
- Maxwell S, Shahmanesh M, Gafos M. Chemsex behaviours among men who have sex with men: a systematic review of the literature. *Int J Drug Policy*. 2019;63:74–89. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugpo.2018.11.014>.
- O'Halloran C, Rice B, White E, Desai M, Dunn DT, McCormack S, et al. Chemsex is not a barrier to self-reported daily PrEP adherence among PROUD study participants. *Int J Drug Policy*. 2019;74:246–54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugpo.2019.10.007>.
- Eisingerich AB, Wheelock A, Gomez GB, Garnett GP, Dybul MR, Piot PK. Attitudes and acceptance of oral and parenteral HIV preexposure prophylaxis among potential user groups: a multinational study. *PLoS One*. 2012;7. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0028238>.
- Brooks RA, Landovitz RJ, Kaplan RL, Lieber E, Lee SJ, Barkley TW. Sexual risk behaviors and acceptability of HIV pre-exposure prophylaxis among HIV-negative gay and bisexual men in serodiscordant relationships: a mixed methods study. *AIDS Patient Care STDS*. 2012;26:87–94. <http://dx.doi.org/10.1089/apc.2011.0283>.
- Mimiaga MJ, Closson EF, Kothary V, Mitty JA. Sexual partnerships and considerations for HIV antiretroviral pre-exposure prophylaxis utilization among high-risk substance using men who have sex with men. *Arch Sex Behav*. 2014;43:99–106. <http://dx.doi.org/10.1007/s10508-013-0208-8>.
- Gafos M, Horne R, Nutland W, Bell G, Rae C, Wayal S, et al. The context of sexual risk behaviour among men who have sex with men seeking PrEP, and the impact of PrEP on sexual behaviour. *AIDS Behav*. 2019;23. <http://dx.doi.org/10.1007/s10461-018-2300-5>.
- Kojima N, Davey DJ, Klausner JD. Pre-exposure prophylaxis for HIV infection and new sexually transmitted infections among men who have sex with men. *Aids*. 2016;30:2251–2. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000001185>.
- Harawa NT, Holloway IW, Leibowitz A, Weiss R, Gildner J, Landovitz RJ, et al. Serious concerns regarding a meta-analysis of preexposure prophylaxis use and STI acquisition. *Aids*. 2017;31:739–40. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000001386>.
- 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;321:1380–90. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.2947>.
- 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;67:676–86. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy182>.
- Hoornenborg E, Coyer L, Van Laarhoven A, Achterbergh R, De Vries H, Prins M, et al. Change in sexual risk behaviour after 6 months of pre-exposure prophylaxis use: results from the Amsterdam pre-exposure prophylaxis demonstration project. *Aids*. 2018;32:1527–32. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000001874>.
- Sewell J, Cambiano V, Speakman A, Lampe FC, Phillips A, Stuart D. Changes in chemsex and sexual behaviour over time, among a cohort of MSM in London and Brighton: findings from the AURAH2 study. *Int J Drug Policy*. 2019;68:54–61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugpo.2019.03.021>.



## ARTÍCULO 2


Para el **segundo objetivo** “*En el subgrupo de usuarios de PrEP que practican chemsex, identificar las situaciones de vulnerabilidad, las experiencias negativas y los patrones de consumo de drogas y prácticas sexuales de riesgo para la adquisición del VIH y otras ITS*” se estudió la práctica de chemsex entre los 190 usuarios de PrEP que se incluyeron durante el primer año de la estrategia en nuestro hospital (noviembre 2019 - octubre 2020). El **artículo 2** describe de forma retrospectiva los datos demográficos, consumo de sustancias en contexto sexual y las prácticas sexuales de riesgo de esta cohorte específica, así como las experiencias reportadas por los usuarios. Este artículo es la primera publicación de chemsex en usuarios de PrEP de España. El estudio permitió identificar los diferentes perfiles de usuarios y sus necesidades específicas con el fin de comprender mejor el fenómeno en nuestro entorno y diseñar estrategias dirigidas.

**Artículo 2:** De La Mora L \*, Ugarte A \*, Martínez-Rebollar M, De Lazzari E, García-Hernández D, Font G, De Loredó N, Solbes E, Miquel L, Blanch J, Torres B, Riera J, Chivite I, Ambrosioni J, Inciarte A, González-Cordón A, Martínez E, Blanco JL, Mallolas J, Laguno M. Chemsex Practices in PrEP: Beyond Addiction and Risk Toward a Healthy Sex Life-Baseline Experiences from a Hospital-Based PrEP Program in Barcelona, Spain. *AIDS Behav.* 2022; 26(12):4055-4062. doi: 10.1007/s10461-022-03730-5. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35732910.





# Chemsex Practices in PrEP: Beyond Addiction and Risk Toward a Healthy Sex Life—Baseline Experiences from a Hospital-Based PrEP Program in Barcelona, Spain

Lorena De La Mora<sup>1</sup> · Ainoa Ugarte<sup>1</sup> · Maria Martínez-Rebollar<sup>1</sup>  · Elisa De Lazzari<sup>1</sup> · David García-Hernández<sup>1</sup> · Guillermo Font<sup>1</sup> · Nicolás De Loredó<sup>1</sup> · Estela Solbes<sup>1</sup> · Laia Miquel<sup>2</sup> · Jordi Blanch<sup>2</sup> · Berta Torres<sup>1</sup> · Josep Riera<sup>3</sup> · Iván Chivite<sup>1</sup> · Juan Ambrosioni<sup>1</sup> · Alexy Inciarte<sup>1</sup> · Ana González-Cordón<sup>1</sup> · Esteban Martínez<sup>1</sup> · José Luis Blanco<sup>1</sup> · Josep Mallolas<sup>1</sup> · Montserrat Laguno<sup>1</sup>

Accepted: 20 May 2022 / Published online: 22 June 2022  
© The Author(s) 2022

## Abstract

Pre-exposure prophylaxis (PrEP) is a biomedical intervention that has demonstrated efficacy in HIV prevention in individuals at high-risk, among them chemsex users. Out of 190 PrEP users followed at Hospital Clinic of Barcelona until October 2020, 89% reported drug use, and 63% disclosed that they had engaged in chemsex practices, initiated in 64% of cases within the past year. Twenty-one percent used 3 or more drugs simultaneously, being GHB/GBL, nitrites, sildenafil, and methamphetamine the most prevalent combination. Eight percent reported slamming. Forty-one percent described having had negative experiences and 8% did not remember the last time they had sober sex. Methamphetamine, mephedrone, GHB/GBL, and having had open relationships, group sex, double penetration, and fisting were significantly more prevalent. Forty-nine percent admitted being worried about chemsex use, and 18% said they needed help. A comprehensive, interdisciplinary approach is mandatory to enable the attainment of a healthy approach to one's sex life.

**Keywords** Chemsex · PrEP · Sex life · GBMSM

## Resumen

La PrEP es una intervención biomédica eficaz en la prevención del VIH en personas con alto riesgo, entre ellas las personas que practican chemsex. De los 190 usuarios de PrEP seguidos en el Hospital Clínic de Barcelona hasta octubre de 2020, el 89% refirió utilizar drogas y el 63% en contexto de chemsex, iniciando el consumo el 64% durante el último año. El 21% refería policonsumo, siendo GHB/GBL, nitritos, sildenafil y metanfetamina la combinación más prevalente. El 8% reportó slamming. El 41% describió haber tenido experiencias negativas y el 8% no recordaba la última vez que tuvo sexo sobrio.

---

Lorena De La Mora and Ainoa Ugarte have contributed equally as co-first authors.

---

Montserrat Laguno and Josep Mallolas contributed equally as co-seniors authors.

---

✉ Maria Martínez-Rebollar  
rebollar@clinic.cat

<sup>1</sup> HIV Unit, Infectious Diseases Service, Hospital Clinic, IDIBAPS, University of Barcelona, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain

<sup>2</sup> Addiction Unit (GRAC). Psychiatry and Psychology Department, Hospital Clinic of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona University, Barcelona, Spain

<sup>3</sup> Dermatology Service, Hospital Clinic, IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain

Metanfetamina, mefedrona, GHB/GBL y haber tenido relaciones abiertas, sexo en grupo, doble penetración y fisting fueron significativamente más frecuentes. El 49% refirió estar preocupado por la práctica de chemsex y el 18% necesitar ayuda. Un abordaje integral e interdisciplinar mejoraría el acompañamiento global de la sexualidad en estas personas.

## Introduction

Pre-exposure prophylaxis (PrEP) is an intervention based on the use of antiretroviral drugs (ART) aimed at preventing human immunodeficiency virus (HIV) infection in seronegative individuals at high risk of infection. The ART drugs used in PrEP include Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg-emtricitabine at 200 mg (TDF-FTC) taken once daily, and is the most widely studied combination [1, 2]. Since 2010, multiple clinical trials have shown the efficacy of oral PrEP for the prevention of HIV infection, reducing HIV transmission by up to 86% (90% CI 64–96), with a number-needed-to-treat (NNT) of 13 users in a year if taken as prescribed [3, 4]. In 2014, UNAIDS recommended using PrEP as an additional tool to help end the HIV epidemic. In October 2019, Spain's National Health System approved the prescription of PrEP [5, 6].

Different groups at high-risk for HIV infection have been studied, with chemsex users being a group of special interest. Chemsex is the intentional use of particular non-prescription drugs to facilitate, enhance, and prolong sexual encounters between gay, bisexual, and other men who have sex with men (GBMSM). Chemsex is distinctive in its intention, time factor, and use of new technologies, and is a subset of sexualized substance use [7]. This phenomenon has emerged in recent years in modern gay culture around the world, and has had an impact on sexual pleasure and sexual health in the community [8]. People engaged in chemsex are more likely to disclose higher-risk sexual practices. Consequently, these users' HIV and STI probability increases [9–14].

Chemsex is a dynamic phenomenon that has cultural, geographic, and temporal variations; its prevalence differs according to the subgroup in which it is analyzed and due to the heterogeneity in definitions given by different scholars [15, 16]. In the latest European internet survey on MSM (EMIS 2017), results from Spain showed that 14.1% of the respondents had consumed drugs for the purpose of having sexual relations in the past 12 months, with 0.8% reporting injected drug use. This rate was higher among men living with HIV, men born outside of Spain, and cities with populations larger than 500,000 inhabitants [17].

Global information on chemsex practices in PrEP users is limited [18–20], including data from Spain [17, 21].

Our main objective is to describe chemsex practices in PrEP users of the Hospital Clínic of Barcelona (HCB) at the time of their inclusion in the program, and to identify the users' profiles and specific needs, to better understand the phenomenon in our area and design tailored strategies.

## Methods

### Design

In this descriptive, cross-sectional study we examined a series of individuals who attended a baseline visit for the PrEP program at HCB, Spain between November 2019 and October 2020. Candidates were referred from post-exposure prophylaxis (PEP) and STI consultations; from a local non-governmental organization (NGO), StopSIDA; or came of their own choice after attending briefings given at the hospital. The study was evaluated and accepted by the Ethics Committee of the HCB. (HCB/2020/1197).

### Inclusion and Exclusion Criteria

We included users who met the following criteria in the PrEP program: people with an HIV-positive partner and multiples partners; people or couples with multiple partners; candidates who do not use condoms; those diagnosed with a recent bacterial STI; sex workers or those who inject drugs; and people who have received post-exposure prophylaxis (PEP) or who have already received PrEP. All patients who agreed to participate in the PrEP program signed an informed consent form so that the data could be used for research purposes. The exclusion criteria for taking PrEP were positive serology for HIV and/or hepatitis B virus (HBV), chronic kidney injury (glomerular filtration < 60 mL/min), having an allergy to any of the TDF/FTC components, and a positive pregnancy test.

We defined chemsex practices as the use of drugs in a sexual context, taken intentionally to prolong and enhance one's sexual experience.

### Variables

We assessed epidemiological characteristics according to the information obtained from the clinical history and from two self-report questionnaires:

Demographic data included gender, age, place of birth, and education level. We obtained sexually transmitted infection (STI) data from rapid HIV tests, triple STI PCR samples (urine, pharynxes, and rectum), and serologies (hepatitis A virus [HAV], HBV, hepatitis C virus [HCV], syphilis, and HIV).

In relation to sexual practices, we recorded the number of sexual partners in the last 3 months, locatable sexual partners, group sex practices, and kinds of sex practiced (oral, anal, vaginal, double penetration, fisting, sex toy use, and condom use).

Substance use data included types of drugs, number of drugs consumed at the same time, route of drug use (inhaled, snorted, slamming, sublingual, rectal), drug use time (last month, last 6 months, in the past year, or more than a year ago), whether they had practiced group sex, why they ended a session, whether they had had a negative experience, the last time they had had sex without drugs, individual perceptions of problematic consumption (or not), and the need for help.

### Statistical Analysis

Qualitative variables are described as frequencies and percentages; we compared them between groups using the chi-squared test, reporting the test ( $\chi^2$ ) and *p* values, and Fischer's exact test, reporting the *p* value. We summarized the quantitative variables using the mean and standard deviation (SD) or the median and interquartile range (IQR); we compared them between groups with the *t*-test or the Wilcoxon rank sum test. We performed network coincidence analysis based on the multidimensional scaling (MDS) algorithm to examine the combined use of different drugs. We represented the results graphically using the MDS network diagram, where drugs are denoted by circles with sizes that are directly proportional to their frequency; they are connected by three different patterns of lines according to the three levels of significance of the standardized residuals (derived from the frequency table): dotted line = probable coincidence (0.5); dashed line = statistically probable ( $<0.05$ ); and solid line = statistically probable ( $<0.01$ ). The most preferred combinations of drugs are represented with solid lines, followed by those with dashed lines and finally dotted lines. In the center of the diagram, there are the drugs with the highest number of matches, while less correlated drugs tend to be located on the fringes of the space. In addition, correlated drugs tend to be closer together in space. All tests were two-tailed with a significance level set at  $<0.05$ . We collected data in an electronic case report form (eCRF) implemented in REDCap hosted at the hospital's clinic. We used the statistical software Stata for data management and statistical analysis (StataCorp. 2019. Stata: Release 16. Statistical Software. College Station, TX: StataCorp LLC.)

## Results

### Basics Results from the Global Cohort

In the global cohort, 190 PrEP users were included, specifically 177 men and 13 women, of which 11 were transgender. One patient was excluded after testing positive for HIV. There was a mean age of 35 (SD 8), and the most common country of origin was Spain at 50% ( $n=89$ ), followed by Central-South America ( $n=63$ , 35%). Regarding education level, 70% ( $n=109$ ) of the respondents had attended university. Referring to STIs, 31% ( $n/N=56/181$ ) of the triple PCR sample tested positive at any testing location, and according to serology testing, 9% ( $n/N=17/189$ ) tested positive for syphilis (VDRL) and 1% ( $n/N=1/189$ ) for HCV with negative HCV RNA. General characteristics of the overall cohort have already been published [22].

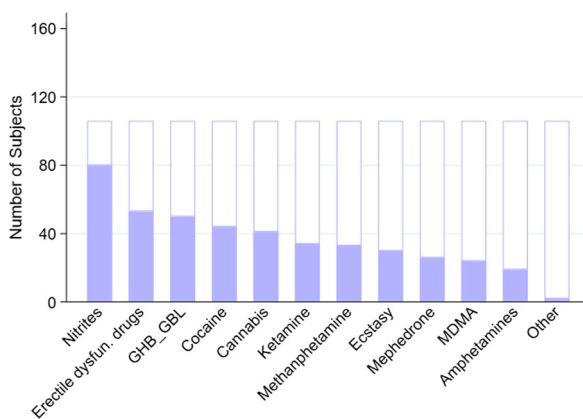
### Drug Consumption Results and Chemsex Practices

A total of 169 PrEP users (89% of the total cohort) disclosed having taken drugs, 106/169 (63%) said they had engaged in chemsex practices, and 21% disclosed chemsex practices in the past month ( $n/N=20/96$ ). Thirty-six percent had practiced chemsex for more than a year ( $n/N=35/96$ ). We can observe the usage prevalence of each substance in Fig. 1.

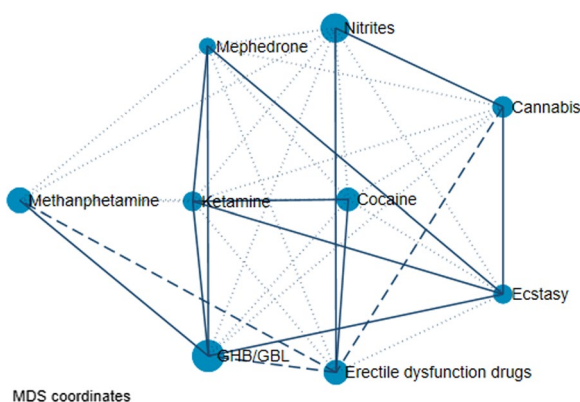
We noted polydrug consumption (the use of 3 or more drugs at the same time) in 21% of the 103 participants, while 68% of them combined drugs with alcohol.

Figure 2 represents all drug combinations that have been used by chemsex users, specifically drug use prevalence along with the probability of being combined. The drugs most commonly used in combinations were GHB/GBL, nitrites, methamphetamine, and erectile dysfunction drugs followed by cocaine, cannabis, ketamine, ecstasy and mephedrone. The location in the central part of the network of cocaine and ketamine in Fig. 2 showed that those who consumed these drugs often also consumed other ones, although the majority of those combinations were not the most significant, except for cocaine with sildenafil and ketamine, or ketamine with mephedrone and GHB/GBL. GHB/GBL was also used in combination with methamphetamine and erectile dysfunction drugs and separately with ecstasy. Sildenafil and cannabis were the most preferred nitrite users.

Table 1 reports drug use characteristics: 26% ( $n/N=27/105$ ) revealed weekly practices, 8% ( $n/N=6/68$ ) said they engaged in slamming, 64% ( $n/N=67/105$ ) sometimes had group sex, 10% ( $n/N=10/104$ ) did not remember having had sober sex in the past 6 months, and 41%



**Fig. 1** Drug use in a sexual context



**Fig. 2** All of the drug combinations (multidimensional scaling network graph). This plot represents the combinations of drugs. The size of each circle represents the incidence of drug use (i.e., the frequency). Three different patterns of lines connecting the drugs (continuous, dashed, and dotted) are defined according to the three levels of significance of the standardized residuals (derived from the frequency tables): dotted line=probable coincidence (0.5); dashed line=statistically probable ( $<0.05$ ); solid line=statistically probable ( $<0.01$ ). The most preferred combinations of drugs are those represented with solid lines, followed by those with dashed lines and finally dotted lines. In the MDS (multidimensional scaling) network graph, two correlated drugs tend to be closer together. In addition, the drugs with the highest number of matches tend to be located in the center of the diagram. As a result, less correlated events tend to be located on the fringes of the space

( $n/N = 43/104$ ) had had a negative experience such as a loss of consciousness, hallucinations, paranoia, or non-consensual sex. Table 2 outlines the main reasons for concerns and needs related to chemsex practices: 49% of participants disclosed being worried about chemsex use, and 18% said they needed help.

When compared to chemsex practices versus non-sexual context drug use, we found that in terms of consumption, methamphetamine constituted 31% vs. 0% ( $\chi^2 = 6.5$ ,  $p = 0.0108$ ), mephedrone comprised 25% vs. 0% ( $\chi^2 = 4.7$ ,

$p = 0.0294$ ), GHB/GBL made up 48% vs. 20% ( $\chi^2 = 4.06$ ,  $p = 0.0439$ ) (see Fig. 3). Certain sexual behaviors were more prevalent in chemsex users, such as open relationships (82% vs. 42%,  $p = 0.0213$ ), group sex (76% vs. 41%,  $\chi^2 = 21.1$ ,  $p \leq 0.0001$ ), double penetration (26% vs. 5%,  $\chi^2 = 11.5$ ,  $p = 0.0007$ ), and fisting (23% vs. 5%,  $\chi^2 = 9.6$ ,  $p = 0.0020$ ). We did not find any differences in STIs between the two groups, specifically positivity for STI PCR samples (32% vs. 27%,  $\chi^2 = 0.4$ ,  $p = 0.5433$ ) and in VDRL values (11% vs. 6%,  $\chi^2 = 1.8$ ,  $p = 0.416$ ).

## Discussion

Substance use among our PrEP cohort was high (89%), especially chemsex practices exceeding 60%. This rate is considerably higher than those reported in other European and American PrEP cohorts, which are over 30 to 40%. In the PROUD study in England, it was 38.5% [23]. Hoo- rnenborg et al. in Amsterdam, reported a rate of 41% of Chemsex practice with 3 or more partners [19], while 30% was found in a sub-study of the Ipergay trial, performed in France and Canada [18]. Flores Anato JL et al. discovered 24% in their Canadian cohort recently published [24]. Differences between studies may be due to the use of heterogeneous definitions of chemsex practices (some research groups limit the phenomenon to the use of GHB/GBL, mephedrone, and methamphetamine consumption), which may be influenced by local epidemiological factors. In Spain, Barcelona is the city with the highest prevalence of chemsex according to data collected in the EMIS 2017 survey [17].

Chemsex is a dynamic phenomenon but seems to be on rise in the global GBMSM population. This is also evidenced in our study, as more than half of the users disclosed having initiated chemsex practices in the past year. One out of 5 respondents reported weekly practices, highlighting a considerable profile of chemsex and PrEP users who engage in chemsex on a frequent basis. This fact may be a reflection of socialization, mainly the sexualized leisure found in the subgroup of GBMSM.

Polydrug consumption is almost twice as frequent among our PrEP users compared to other study groups. In the work of Flores Anato JL et al. 13% of users reported polysubstance use [24]. Moreover, 68% expressed using substances along with alcohol. We want to highlight this fact since the combination of depressant substances (such as alcohol with GHB/GBL or ketamine) may trigger a serious situation, which can range from a slight loss of consciousness to cardiorespiratory arrest [25].

In the present study, the most relevant drugs related to chemsex practices (compared to non-sexual drug consumption) were methamphetamine, mephedrone, cocaine, and



**Table 1** Drug use characterization

	n (%)
Route of drug administration	
Oral (N = 98)	83 (85%)
Inhaled (N = 93)	78 (84%)
Sniffed (N = 85)	55 (65%)
Sublingual (N = 67)	16 (24%)
Rectal (N = 69)	10 (14%)
Injecting or <i>slamming</i> (N = 68)	6 (9%)
Sharing injection material if <i>slamming</i> (N = 3) <sup>1</sup>	3 (100%)
Use of sterile material if <i>slamming</i> (N = 6)	6 (100%)
Frequency of drug use	
Every day (N = 105)	7 (7%)
Every week (N = 105)	27 (26%)
Every month (N = 105)	32 (30%)
Less than once a month (N = 105)	39 (37%)
Number of drugs used	
1 drug (N = 103)	40 (39%)
2 drugs (N = 103)	41 (40%)
Poly drug use <sup>2</sup> (N = 103)	22 (21%)
Other factors related to drug use	
Group sex (N = 105)	
No	30 (29%)
Sometimes	67 (64%)
Usually	8 (8%)
Individuals who did not remember the last time they had sex without using drugs (N = 104)	8 (8%)
Individuals who had sober sex in the past 6 months (N = 104)	
Never	10 (10%)
Sometimes	42 (40%)
Always	52 (50%)
Individuals who had negative experiences (a loss of consciousness, hallucinations, paranoia, non-consensual sex) (N = 104)	
No	61 (59%)
Yes	21 (20%)
Sometimes	22 (21%)
Individuals who bring and consume their own drugs in chemsex sessions (N = 103)	
No	34 (33%)
Yes	45 (44%)
Sometimes	24 (23%)
Individuals who consume drugs offered by other people (N = 104)	
No	14 (13%)
Yes	26 (25%)
Sometimes	64 (62%)

<sup>1</sup>Three individuals practicing *slamming* did not answer the question

<sup>2</sup>Consumption of  $\geq 3$  drugs

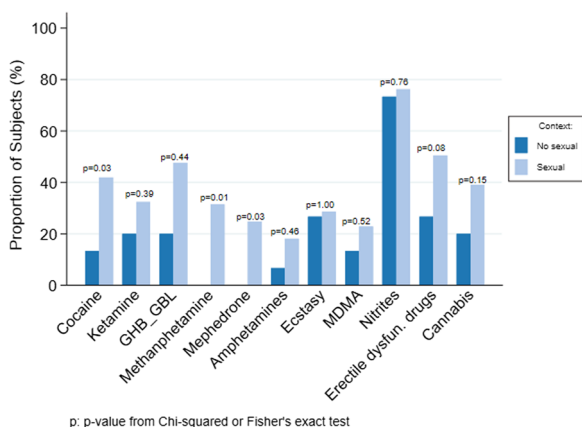
GHB/GBL; the preferred combination was methamphetamine, GHB/GBL, nitrites, and erectile dysfunction drugs. These substances are the ones primarily related to chemsex worldwide [26, 27]. However, mephedrone consumption among our PrEP users was less common than in other cohorts [11, 28]. Moreover, in Spain, cocaine is still very

prevalent, as well as in chemsex practices [29]. Hence, when defining chemsex, it is important (in addition to drugs) to take into account the geographic and cultural variability of the phenomenon.

Slamming was disclosed in 8% of the participants. This rate is higher than those observed in other PrEP cohorts: 2%

**Table 2** Concerns and reasons for requesting help

	n (%)
<b>Concern</b>	
Concern about the use of drugs in a sexual context (N = 104)	51 (49%)
Concerns about drug use (N = 49)	42 (86%)
Concerns about sexuality (N = 48)	38 (79%)
Concerns about STIs (N = 49)	44 (90%)
<b>Need for help</b>	
Do you think you need help? (N = 105)	26 (25%)
In relation to drug use (N = 24)	22 (92%)
In relation to sexuality (N = 24)	17 (71%)
In relation to possible STIs (N = 24)	21 (88%)

**Fig. 3** Drug differences between chemsex practices and drug use in a non-sexual context

in a Canadian study and 4% in a cohort from Amsterdam [24, 30]. The slamming prevalence reported in EMIS 2017 in Spain is also lower [17]. Injected drug use may be associated with negative consequences that health professionals should be aware of in order to ensure proper accompaniment, in addition to drug consumption counseling and harm reduction strategies [31].

Another relevant finding was the rate of sober sex; 10% of respondents disclosed not having had sober sex in the past 6 months, and 8% did not remember the last time they had had sober sex. Recent publications have described how chemsex users experience sex in a more impersonal way, whereas sober sex implies a more intimate and affective relationship. This may be a reflection of the potential difficulty of facing one's own insecurities and anxieties when trying to have sober sex [32, 33]. More research to find solutions to these personal issues should be a priority for the comprehensive approach that these people deserve.

Our study is the first to assess the consequences of chemsex in users taking PrEP related to sexual and psychological health; 41% of respondents expressed having had negative experiences in general (a loss of consciousness, hallucinations, paranoia, and non-consensual sex). Data available on this theme among chemsex GBMSM users are scarce; the Irish cohort reported a 23% loss of consciousness [34]. Further, MSM who engage in chemsex are more likely to disclose bad experiences and sexual contact without consent in the past year [35], and 19% of users have experienced non-consensual sexual practices [36]. These findings underline an important issue to address how consent is affected in chemsex.

Different researchers [37, 38] have already described the association of psychotic symptoms with previously mentioned drugs, especially with methamphetamine use. It is important for health care professionals to acquire skills to identify these symptoms and to establish good, rapid referral networks for psychiatric management.

Almost half of the participants expressed worries about chemsex practices, most of them due to consumption management, sexual issues, and the risk of contracting an STI. Approximately one-fifth felt they needed help with these aspects.

Despite the moderate rate of negative experiences, 59% of users enjoyed chemsex practices, similar to the proportions observed in other general GBMSM cohorts [34, 36]. The polarization of chemsex practices between those that are problematic or those that are non-problematic has been mentioned in the literature [39], but this binary point of view may have implicit limitations, such as offering support only when negative consequences are detected [40]. There is a recent perspective whereby chemsex is seen as a continuum of practices called the chemsex journey model [41]. Problematic chemsex is defined as subjectively experiencing one or more unwanted outcomes of a dynamic, contextualized process that consists of multiple stages. This approach suggests opportunities to support people at earlier stages of chemsex, rather than waiting until their use becomes problematic from their individual perspective.

This study has some limitations. We did not provide follow-up results since the study is limited to baseline characterization. The sample size is not as large as that of other general PrEP cohorts; however, we report specific data from chemsex practices that other cohorts do not. We did not ask specifically about negative experiences, but it would be interesting to know which ones have been the most frequent. Nor did we ask about the positive things that users experience, so these are complementary variables to add in future analyses.

## Conclusions

The prevalence of chemsex practices among our PrEP users is higher than that described in other cohorts, as is the rate of polyconsumption and slamming. Sexual practices at higher risk have been significantly described in our PrEP users engaged in chemsex. A baseline difficulty for sober sex and negative experiences related to the chemsex practice, have been reported by some participants. Almost one in four of the participants disclose concerns and need of help related to drug consumption management, issues related to sexuality, and STIs. These findings encompass the priority of an interdisciplinary and integral approach that includes substance information and risk management measures in the context of higher risk sexual practices.

Health professionals should offer a safe space, without judgment, where users may freely express their sexual experiences and feelings. This is why we believe that PrEP services teams should incorporate not only an STI expert, but also a drug expert psychiatrist or psychologist and a sexologist, and should work closely with the community and community entities, to offer, beyond addiction and risk, a fuller approach to enjoy a healthy sex life.

**Acknowledgements** The Final Degree Project of the student Guillermo Font from the Faculty of Medicine of the University of Barcelona, has been part of this work. We would like to thank the NGO Stopside and its Chemsex Support Service for all their contribution to the body of knowledge and community management of the Chemsex practice in Barcelona. Being able to work together allows for an interdisciplinary approach to people who practice chemsex. To all of the study participants.

**Author Contributions** MMR, ML and JM designed the study. LDM, AU, MMR, DG, GF, NDL, ES, LM, JB, BT, JR, ICH, JA, AI, AGC, EM, JLB and ML recruited patients to the study. LDM, AU, EDL, ML, MMR and JM analyzed and interpreted data. LDM, AU, MMR, ML and JM were involved in drafting the manuscript. All authors were involved in reviewing the manuscript and approved the final version.

## Declarations

**Conflict of interest** There are not conflicts of interest to declare in relation to this work and no fundings to disclose.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## References

- 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(23):2237–46.
- McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet*. 2016;387(10013):53–60.
- Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. 2010;363(27):2587.
- 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(5):399–410.
- UNAIDS. No Title [Internet]. UN Joint Programme on HIV/AIDS to hepl en the AIDS epidemic. 2014. <https://www.unaids.org/en/resources/publications/all>
- Sanidad M de. No Title. Notas Prensa del Minist Sanid El Sist Nac Salud ( SNS) Financ la PrEP desde mañana como medida prevención del VIH en Pers alto riesgo [Internet]. 2019; <https://www.mscbs.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=4708>
- Bourne A, Reid D, Hickson F, Torres-Rueda S, Weatherburn P. Illicit drug use in sexual settings ('chemsex') and HIV/STI transmission risk behaviour among gay men in South London: Findings from a qualitative study. *Sex Transm Infect*. 2015;91(8):564–8.
- McCall H, Adams N, Mason D, Willis J. What is chemsex and why does it matter? *BMJ*. 2015;351(November):2–3.
- Pakianathan M, Whittaker W, Lee MJ, Avery J, Green S, Nathan B, et al. Chemsex and new HIV diagnosis in gay, bisexual and other men who have sex with men attending sexual health clinics. *HIV Med*. 2018;19(7):485–90.
- Hegazi A, Lee MJ, Whittaker W, Green S, Simms R, Cutts R, et al. Chemsex and the city: sexualised substance use in gay bisexual and other men who have sex with men attending sexual health clinics. *Int J STD AIDS*. 2017;28(4):362–6.
- Sewell J, Miltz A, Lampe FC, Cambiano V, Speakman A, Phillips AN, et al. Poly drug use, chemsex drug use, and associations with sexual risk behaviour in HIV-negative men who have sex with men attending sexual health clinics. *Int J Drug Policy*. 2017;43:33–43. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2017.01.001>.
- Macgregor L, Kohli M, Looker KJ, Hickson F, Weatherburn P, Schmidt AJ, et al. Chemsex and diagnoses of syphilis, gonorrhoea and chlamydia among men who have sex with men in the UK: a multivariable prediction model using causal inference methodology. *Sex Transm Infect*. 2021;97(4):282–9.
- Hanum IDN, Cambiano V, Sewell IDJ, Rodger AJ, Nwokolo IN, Asboe D, et al. Trends in HIV incidence between 2013–2019 and association of baseline factors with subsequent incident HIV among gay, bisexual, and other men who have sex with men attending sexual health clinics in England: a prospective cohort study. *PLoS Med*. 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003677>.
- Martínez-Rebollar M, De La Mora L, Campistol M, Cabrera B, Bagué A, De Lazzari E, Torres B, González-Cordón A, Inciarte A, Ambrosioni J, Martínez E, Blanco JL, Forns X, Blanch J, Mallolas J, Laguno M. Impact of sexualized substance use and other risk practices on HCV microelimination in gbMSM living with HIV: Urgent need for targeted strategies. Results of a retrospective cohort study. *Infect Dis Ther*. 2021; 10:1253. <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00448-0>
- Schmidt AJ, Bourne A, Weatherburn P, Reid D, Marcus U, Hickson F. Illicit drug use among gay and bisexual men in 44 cities: Findings from the European MSM Internet Survey

- (EMIS). *Int J Drug Policy*. 2016;38:4–12. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2016.09.007>.
16. Tomkins A, George R, Kliner M. Sexualised drug taking among men who have sex with men: a systematic review. *Perspect Public Health*. 2019;139:23–33.
  17. Ministerio de Sanidad. No Title [Internet]. Encuesta europea online para hombres que tienen sexo con hombres (EMIS-2017): resultados en España. 2020. [https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/EMIS\\_Report\\_07052020.pdf](https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/EMIS_Report_07052020.pdf)
  18. Roux P, Fressard L, Suzan-Monti M, Chas J, Sagaon-Teyssier L, Capitán C, et al. Is on-demand HIV pre-exposure prophylaxis a suitable tool for men who have sex with men who practice chemsex? Results from a substudy of the ANRS-IPERGAY trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;79(2):E69–75.
  19. Hoornenborg E, Coyer L, Van Laarhoven A, Achterbergh R, De Vries H, Prins M, et al. Change in sexual risk behaviour after 6 months of pre-exposure prophylaxis use: results from the Amsterdam pre-exposure prophylaxis demonstration project. *AIDS*. 2018;32(11):1527–32.
  20. O'Halloran C, Rice B, White E, Desai M, Dunn D, McCormack S, et al. Chemsex is not a barrier to self-reported daily PrEP adherence among PROUD study participants. *Int J Drug Policy*. 2019;74:246–54.
  21. Iniesta C, Coll P, Barberá MJ, Deltoro MG, Camino X, Fagúndez G, et al. Implementation of pre-exposure prophylaxis programme in Spain. Feasibility of four different delivery models. *PLoS ONE*. 2021;16:2.
  22. Laguno M, Ugarte A, Martínez-Rebollar M, Sobrino Y, Font G, de Lazzari E, et al. Experiencia de un programa de profilaxis preexposición en una unidad de virus de la inmunodeficiencia humana hospitalaria. Descripción del perfil basal del usuario e identificación de oportunidades de mejora. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X21001786> 2021 accessed 26 May 2021.
  23. Dolling DI, Desai M, Mcowan A, Gilson R, Clarke A, Fisher M, et al. An analysis of baseline data from the PROUD study: an open-label randomised trial of pre-exposure prophylaxis On behalf of the PROUD Study Group. *Trials*. 2016;17:163. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1286-4>.
  24. Flores Anato JL, Panagiotoglou D, Greenwald ZR, Trottier C, Vaziri M, Thomas R, Maheu-Giroux M. Chemsex practices and pre-exposure prophylaxis (PrEP) trajectories among individuals consulting for PrEP at a large sexual health clinic in Montréal, Canada (2013–2020). *Drug Alcohol Depend*. 2021;226:108875. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108875>.
  25. Galicia M, Nogue S, Miró Ó. Liquid ecstasy intoxication: clinical features of 505 consecutive emergency department patients. *Emerg Med J*. 2011;28(6):462–6.
  26. Daskalopoulou M, Rodger A, Phillips AN, Sherr L, Speakman A, Collins S, et al. Recreational drug use, polydrug use, and sexual behaviour in HIV-diagnosed men who have sex with men in the UK: results from the cross-sectional ASTRA study. *Lancet HIV*. 2014;1(1):e22–31.
  27. Maxwell S, Shahmanesh M, Gafos M. Chemsex behaviours among men who have sex with men: a systematic review of the literature. *Int J Drug Policy*. 2019;1(63):74–89.
  28. Sewell J, Cambiano V, Speakman A, Lampe FC, Phillips A, Stuart D, et al. Changes in chemsex and sexual behaviour over time, among a cohort of MSM in London and Brighton: findings from the AURAH2 study. *Int J Drug Policy*. 2019;68:54–61. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2019.03.021>.
  29. González-Baeza A, Dolengevich-Segal H, Pérez-Valero I, Cabello A, Téllez MJ, Sanz J, et al. Sexualized drug use (chemsex) is associated with high-risk sexual behaviors and sexually transmitted infections in HIV-positive men who have sex with men: data from the U-SEX GESIDA 9416 study. *AIDS Patient Care STDS*. 2018;32(3):112–8.
  30. Hoornenborg E, Achterbergh RCA, van der Loeff MFS, Davidovich U, van der Helm JJ, Hogewoning A, et al. Men who have sex with men more often chose daily than event-driven use of pre-exposure prophylaxis: baseline analysis of a demonstration study in Amsterdam. *J Int AIDS Soc*. 2018;21(3):8.
  31. Dolengevich-Segal IDH, Gonzalez-Baeza A, Valencia-Ortega E, Cabello A, Jesus Tellez-Molina M, et al. Drug-related and psychopathological symptoms in HIV-positive men who have sex with men who inject drugs during sex (slamsex): data from the U-SEX GESIDA 9416 Study. *PLoS ONE*. 2019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220272>.
  32. Bourne A, Weatherburn P. Substance use among men who have sex with men: patterns, motivations, impacts and intervention development need. *Sex Transm Infect*. 2017;93(5):342–6.
  33. Ministerio de Sanidad. No Title. Documento técnico sobre abordaje del fenómeno del chemsex. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. 2020. <https://www.mscbs.gob.es/ca/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/chemSex/docs/DocumentoDEF.pdf>
  34. Glynn RW, Byrne N, O'Dea S, Shanley A, Codd M, Keenan E, et al. Chemsex, risk behaviours and sexually transmitted infections among men who have sex with men in Dublin, Ireland. *Int J Drug Policy*. 2018;52:9–15.
  35. Hibbert MP, Brett CE, Porcellato LA, Hope VD. Psychosocial and sexual characteristics associated with sexualised drug use and chemsex among men who have sex with men (MSM) in the UK. *Sex Transm Infect*. 2019;95(5):342–50.
  36. Evers YJ, Hoebe C, JPA, Dukers-Muijters NHTM, Kampman CJG, Kuizenga-Wessel S, Shilue D, et al. Sexual, addiction and mental health care needs among men who have sex with men practicing chemsex – a cross-sectional study in the Netherlands. *Prev Med Reports*. 2020;18:101.
  37. Gavín P, Arbelo N, Monràs M, Nuño L, Bruguera P, de la Mora L, Martínez-Rebollar M, Laguno M, Blanch J ML. Uso de metanfetamina en el contexto chemsex y sus consecuencias en la salud mental: un estudio descriptivo [Methamphetamine use in chemsex and its consequences on mental health: a descriptive study. *Rev Esp Salud Publica*. 2021
  38. Grant KM, LeVan TD, Wells SM, Li M, Stoltenberg SF, Gendelman HE, et al. Methamphetamine-associated psychosis. *J Neuro-immune Pharmacol*. 2012;7(1):113.
  39. Troya J, Martínez de Gándara A, Ryan P, Cuevas G, Pardo V. Mephedrone and chemsex: when it stops being a party and becomes a fatal problem. *Int J STD AIDS*. 2019;30(10):1028–30.
  40. Platteau T, Hérrijgers CWJ. Digital chemsex support and care: the potential of just-in-time adaptive interventions. *Int J Drug Policy*. 2020;85:102.
  41. Platteau T, Pebody R, Dunbar N, Lebacqz T, Collins B. The problematic chemsex journey: a resource for prevention and harm reduction. *Drugs Alcohol Today*. 2019;19(1):49–54. <https://doi.org/10.1108/DAT-11-2018-0066/full/html>.

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.





## ARTÍCULO 3

El **tercer objetivo** de esta Tesis Doctoral “*Estudiar la evolución de las prácticas de riesgo e ITS de los usuarios de PrEP de nuestro programa tras 1 año de seguimiento, identificar las seroconversiones para el VIH detectadas durante este periodo, y evaluar la adherencia y la retención en la atención de nuestra cohorte de PrEP, así como los factores que influyen en las mismas*” se relaciona con el **artículo 3**, un estudio retrospectivo que describe el impacto de la PrEP en diversos aspectos biopsicosociales de los usuarios incluidos en la estrategia en nuestro centro. En los primeros dos años del programa (noviembre 2019 - noviembre 2021) se realizó el *screening* a 823 usuarios, sin embargo, en este estudio únicamente se incluyeron a aquellos participantes que llevaban al menos un año tomando la PrEP (n = 295). El artículo describe los cambios que sufrieron las prácticas sexuales de riesgo, los patrones de consumo de drogas y la incidencia de ITS desde el inicio de la toma de PrEP, así como las nuevas infecciones por VIH que se detectaron en este periodo, y los datos en relación a la adherencia y la retención en la atención.

**Artículo 3:** Ugarte A, de la Mora L, García D, Martínez-Rebollar M, de Lazzari E, Torres B, Inciarte A, Ambrosioni J, Chivite I, Solbes E, de Loredó N, Del Carlo GF, González-Cordón A, Blanco JL, Martínez E, Mallolas J, Laguno M. Evolution of Risk Behaviors, Sexually Transmitted Infections and PrEP Care Continuum in a Hospital-Based PrEP Program in Barcelona, Spain: A Descriptive Study of the First 2 Years' Experience. *Infect Dis Ther.* 2023; 12(2):425-442. doi: 10.1007/s40121-022-00733-6. Epub 2022 Dec 15. PMID: 36520330.







# Evolution of Risk Behaviors, Sexually Transmitted Infections and PrEP Care Continuum in a Hospital-Based PrEP Program in Barcelona, Spain: A Descriptive Study of the First 2 Years' Experience

Ainoa Ugarte · Lorena de la Mora · David García · María Martínez-Rebollar ·  
Elisa de Lazzari · Berta Torres · Alexy Inciarte · Juan Ambrosioni ·  
Iván Chivite · Estela Solbes · Nicolás de Loredó · Guillermo Federico Del Carlo ·  
Ana González-Cordón · José Luis Blanco · Esteban Martínez ·  
Josep Mallolas · Montserrat Laguno

Received: September 29, 2022 / Accepted: November 15, 2022 / Published online: December 15, 2022  
© The Author(s) 2022

## ABSTRACT

**Introduction:** Pre-exposure prophylaxis (PrEP) is effective for HIV prevention, but the PrEP care continuum also involves improving PrEP awareness, uptake, adherence, and retention in

---

Ainoa Ugarte and Lorena de la Mora are co-first authors.

---

Josep Mallolas and Montserrat Laguno are co-seniors authors.

---

Ainoa Ugarte, Lorena de la Mora, Josep Mallolas, and Montserrat Laguno contributed equally.

---

A. Ugarte (✉) · L. de la Mora · D. García ·  
M. Martínez-Rebollar · E. de Lazzari · B. Torres ·  
A. Inciarte · J. Ambrosioni · I. Chivite · E. Solbes ·  
N. de Loredó · G. F. Del Carlo ·  
A. González-Cordón · J. L. Blanco · E. Martínez ·  
J. Mallolas · M. Laguno  
Infectious Diseases Department, HIV/AIDS Unit,  
Hospital Clinic of Barcelona, Villarroel Street 170,  
08036 Barcelona, Spain  
e-mail: UGARTE@clinic.cat

L. de la Mora  
e-mail: DELAMORA@clinic.cat

D. García  
e-mail: DAGARCIAH@clinic.cat

M. Martínez-Rebollar  
e-mail: REBOLLAR@clinic.cat

care. Users' awareness is often compromised because of vulnerability factors and risk behaviors, such as chemsex practice or specific substance use, which could lead to risk compensation. Correct adherence and retention in care are essential to achieve the full effectiveness of PrEP. This study describes changes in users' risk behaviors and sexually transmitted infections (STIs), as well also PrEP care continuum details.

**Methods:** This was a descriptive single-center retrospective study including adults at high HIV risk screened between November 2019 and June 2021 in the PrEP program of our hospital.

E. de Lazzari  
e-mail: ELAZZARI@recerca.clinic.cat

B. Torres  
e-mail: BTORRES@clinic.cat

A. Inciarte  
e-mail: AJINCIAR@clinic.cat

J. Ambrosioni  
e-mail: AMBROSIONI@clinic.cat

I. Chivite  
e-mail: ICHIVITE@clinic.cat

E. Solbes  
e-mail: ESOLBES@clinic.cat

N. de Loredó  
e-mail: DELOREDO@clinic.cat

Demographic, behavioral, STI, adherence, and retention in care variables were assessed. Data were collected from medical records and self-report questionnaires.

**Results:** A total of 295 people were included, 94% men and 5% transgender women, with a mean age of 34 years (SD 10) and 10% sex workers. At baseline, 55% disclosed chemsex practice and 3% slamming. During follow-up, condom use for anal intercourse decreased from 41% to 13% ( $p \leq 0.0001$ ) and one HIV infection was detected; other risk behaviors and STIs remained stable. Chemsex, group sex, fluid exchange, and condomless anal intercourse were related to STI risk. Adherence was correct in 80% of users, and retention in care was 57%. Discontinuations and loss to follow-up were high, mainly affecting transgender women, sex workers, and people practicing fisting.

**Conclusion:** PrEP program implementation in our hospital was adequate, since it allowed, in a population at high HIV risk, overall users' risk behaviors and STIs to remain stable, with only one HIV diagnosis during the follow-up. We should target specific strategies to improve adherence and retention in care, as vulnerable subgroups at higher risk of loss to follow-up are identified.

**Keywords:** PrEP; Retention in care; PrEP care continuum; Chemsex; Risk behaviors; STIs; HIV

---

G. F. Del Carlo  
e-mail: GFDELCARLO@clinic.cat

A. González-Cordón  
e-mail: AGONZAL1@clinic.cat

J. L. Blanco  
e-mail: JBLANCO@clinic.cat

E. Martínez  
e-mail: ESTEBANM@clinic.cat

J. Mallolas  
e-mail: MALLOLAS@clinic.cat

M. Laguno  
e-mail: MLAGUNO@clinic.cat

## Key Summary Points

### *Why carry out this study?*

PrEP was implemented in Hospital Clínic of Barcelona in November 2019 as a comprehensive multidisciplinary strategy to prevent HIV infection and to attend to other individual and behavioral factors that may influence PrEP effectiveness.

We hypothesized that our comprehensive strategy with targeted interventions would lead to safer sexual and drug consumption behaviors among users without more sexually transmitted infections (STIs) beyond the prevention of HIV.

### *What was learned from this study?*

Our PrEP program was adequate since sexual practices and drug use remained stable during the follow-up, with only one HIV diagnosis. Although users continued to engage in risk behaviors, the rate of STIs did not increase.

We need to focus on interventions to improve adherence and retention in care as both were poor in our cohort, with high loss to follow-up and discontinuation rates.

It is essential to promote comprehensive multidisciplinary targeted interventions in PrEP programs to address factors that may influence HIV acquisition and to provide users with an optimal PrEP care continuum.

## INTRODUCTION

Daily oral administration of tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine (TDF-FTC or Truvada<sup>®</sup>) for pre-exposure prophylaxis (PrEP) is effective in preventing human immunodeficiency virus (HIV) infection among gay,

bisexual, and other men who have sex with men (GBMSM) who engage in high-risk behaviors [1–5]. In developed countries, new HIV infections occur mainly among GBMSM, representing 55% of all new diagnoses in Spain by 2020 [6, 7]. Beyond decreasing the incidence of HIV infection, the PrEP care continuum includes addressing other factors that may influence HIV acquisition and the success of the prevention strategy. Therefore, the PrEP care continuum involves improving PrEP awareness, uptake, adherence to medication, and retention in care [8, 9].

PrEP is offered to GBMSM whose risk behaviors potentially expose them to HIV, but not all eligible GBMSM take PrEP [10, 11]. PrEP awareness is essential to enhance users' self-perceived HIV risk and enables health professionals to identify people at higher risk of HIV acquisition [8]. Users' awareness is often compromised as a result of vulnerability factors [10, 11]. Indeed, changes in sexual behaviors regarding condomless practices [12] and increasing rates of sexually transmitted infections (STIs) after PrEP prescription have been reported in multiple studies [13–15], probably related to the phenomenon of risk compensation [16, 17]. However, an increase in STI incidence after PrEP initiation has not been observed in all cohorts, so there are discrepancies about this association [18, 19]. Chemsex is the intentional use of psychoactive drugs to facilitate, enhance, and prolong sexual encounters. People who engage in chemsex have a five times higher risk of contracting HIV [20] as a result of risky behaviors, such as condomless sex, intravenous drug use, or prolonged traumatic anal sex with multiple partners [21, 22]. These practices also confer a higher risk for bacterial STIs [23]. The chemsex phenomenon is rapidly spreading in European countries [24–26], and Barcelona is the Spanish city with the highest prevalence [27–30]. PrEP could be offered as an additional HIV and STI prevention strategy to people who engage in chemsex as part of a comprehensive risk reduction program [31–33].

PrEP facilitation, linkage, and prescription are all involved in PrEP uptake [8]. Once PrEP is initiated, adherence to TDF-FTC is essential to

achieve the HIV preventive efficacy of the PrEP strategy [34]. Low adherence is related to loss to follow-up [35] and intermittent retention in care [36], which could lead to potential ongoing HIV risk. Retention in care is an opportunity to enhance PrEP awareness, access to medication, and adherence. Multiple variables may influence retention [36], so addressing these factors through tailored biobehavioral interventions may improve the PrEP care continuum.

Hospital Clínic of Barcelona (HCB) is a tertiary hospital located in the center of Barcelona. The HIV unit of HCB is a Spanish referral center for the management of HIV infection and STIs. In September 2019, the Ministry of Health of Spain approved the inclusion of PrEP in the portfolio of public health services [37]. Two months later, PrEP was implemented in HCB as a global program that includes HIV and STI prevention, behavioral risk reduction, and psychological advice.

This study describes the evolution of risk behaviors and STIs among users after 1 year follow-up since they started PrEP at HCB and reports adherence and retention in care details. The evaluation of these data will allow the identification of possible areas for improvement for an optimal PrEP care continuum.

## METHODS

### Study Design and Participants

A descriptive single-center retrospective study of the PrEP program was conducted at HCB. All adults at high HIV risk screened between November 2019 and June 2021 for participating in the PrEP program at HCB were included in this study and their first year of follow-up within the program was evaluated. Inclusion in the PrEP program was stopped because of the COVID-19 pandemic during the first 4 months of 2020; only follow-up visits were conducted for people already recruited. PrEP was offered on a daily regimen to GBMSM, transgender women, and sex workers at high risk of acquiring HIV, according to the protocol approved by the hospital, which was based on the Spanish Ministry of Health guidelines [37]. People who

attended STI and PEP consultations were also identified to receive PrEP. All candidates were evaluated for inclusion and exclusion criteria, and people who agreed to receive PrEP signed an informed consent form to use their PrEP-related data for research purposes. The study was evaluated and accepted by the Ethics Committee of the HCB (HCB/2021/0072).

Our protocol established a quarterly follow-up after the baseline visits (screening and basal visit with PrEP prescription). In addition to general laboratory tests and STI screening, counseling on sexual practices, drug use, and STI prevention was provided by specialized physicians and nurses. For counseling to be as optimal as possible, we tried to create an environment of trust where the user could feel free to communicate their doubts and risk behaviors without being judged, understanding their social situation, and always respecting their choices. We tried to facilitate decision-making and problem-solving, providing them with strategies to reduce risk behaviors. In the case of explaining intravenous drug use, the use of sterile material was reinforced. In relation to STIs, advice and counseling were provided to avoid transmission. Psychological support was offered to those who requested it and referral was made to psychiatric units or specific NGO programs in those cases that required it. At each visit, adherence to PrEP was reinforced and the wish to discontinue was assessed among those who disclosed it.

### Study Objectives

The primary objective of this study was to describe changes in sexual practices, drug use, and STIs of users after 12 months of follow-up since their inclusion in our hospital-based PrEP program. Secondary objectives were related to data on the PrEP care continuum: adherence to PrEP, retention in care, and re-engagement. Assessing these data allowed us to evaluate whether the multidisciplinary approach and counseling provided to users were optimal and also highlighted the weaknesses that PrEP programs should improve to enhance users' PrEP care continuum. This study also characterized

demographic data, new HIV diagnoses, and PrEP-related adverse effects and identified factors and subject profiles associated with higher STI and loss to follow-up risk.

### Variables

Data were collected using the information obtained from medical records and three self-report questionnaires (sexual practices, drug use, and adherence-related surveys).

Demographic data included age, gender, origin, and educational level. Risk behaviors were evaluated using data on sexual practices (current relationship status, type of sex encounters, and condom use) and drug consumption (type of drug, route of administration, frequency, chemsex practice details, and users' feelings).

STI data were obtained from triple-site PCR samples (pharynx, urine, and rectum smear), serology (HIV, hepatitis A virus (HAV), hepatitis B virus, hepatitis C virus (HCV), and syphilis) and rapid HIV tests. Possible variables associated with increasing STI risk were assessed [24, 38]: chemsex, polydrug consumption (use of three or more drugs at the same time), condomless anal sex, group sex, fisting, slamming, double penetration, fluid exchange, and sex toy use.

PrEP-related adverse effects were obtained from medical records. Adherence to medication was assessed by the Morisky–Green test: users who answered “No” to the four questions were considered good adherers [39]. People who did not attend two consecutive visits were considered discontinuations. Reasons for stopping PrEP were reviewed in clinical records; those who did not return to the appointments for unknown reasons were defined as lost to follow-up. Subject profiles at higher risk of loss to follow-up were assessed using demographic data, drug consumption characteristics, sexual behavior data (type of practice, chemsex engagement), and STI variables. Retention in care was assessed after analyzing the percentage of users who attended all follow-up visits. Individuals who stopped PrEP and later attended an appointment were defined as re-engagement.

## Statistical Analysis

All study variables were collected in an electronic case report form (eCRF) implemented in the REDCap system (Research Electronic Data Capture tool) hosted at HCB. Data management and statistical analysis were performed using Stata (StataCorp. 2021. Stata: Release 17. Statistical Software. College Station, TX: StataCorp LLC). Qualitative variables were described using absolute frequencies and percentages, and they were compared between groups using the chi-squared test or Fisher's exact test. Quantitative variables were reported as the means and standard deviations (SDs) or medians and interquartile ranges (IQRs), and we compared between groups using the *t* test or the Wilcoxon rank-sum test. Changes in the incidence rate of events over follow-up were analyzed using a Poisson regression model with the visit time (baseline, month 3, 6, 9, and 12) as categorical covariate. The goodness-of-fit of the model was assessed using the Pearson's chi-squared statistic. To assess the impact of different risk variables on the likelihood of presenting at least one STI, mixed effects logistic regression models were estimated, reporting the odds ratios (ORs), the 95% confidence intervals (CIs), and *p* values. All tests were two-tailed, and the significance level was set at less than 0.05.

## RESULTS

### Study Participants

Between November 2019 and November 2021, a total of 823 people were screened for PrEP at HCB. The 297 subjects screened until June 2021 were included in the current study. Two men were excluded because of an HIV-positive rapid test, so PrEP was offered to 295 individuals. The flowchart is shown in Fig. 1.

The baseline characteristics of the 297 participants are detailed in Table 1. Referring to demographic data, 94% were men ( $n = 278$ ) and 5% were transgender women ( $n = 14$ ) with a mean age of 34 years (SD 10). Almost half of the participants ( $n = 133$ , 48%) were originally from Spain, followed by Central and South America

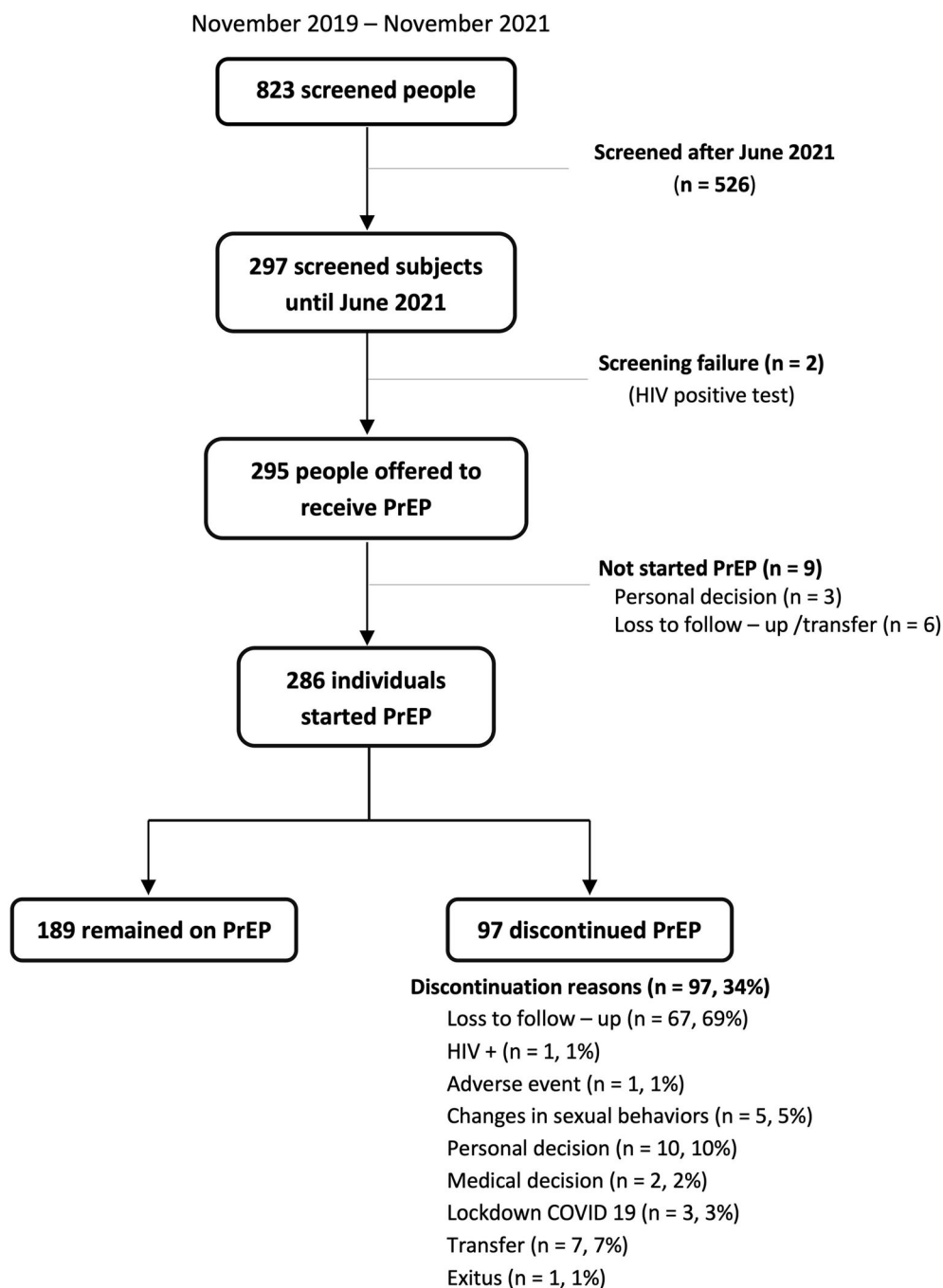
( $n = 110$ , 39%). Regarding educational level, 71% ( $n = 154$ ) had university studies. There were 29 sex workers (10%).

### Sexual Practices

Table 2 shows users' sexual practices. Most of the users were GBMSM. At baseline, 74 subjects (26%) had a current partner; 72% of participants were in an open relationship ( $n/N = 51/71$ ). The median number of sexual partners in the preceding 3 months was 10 (IQR 4, 20), with no changes after PrEP prescription until the 12-month visit ( $p = 0.226$ ). A total of 179 users ( $n/N = 179/286$ , 63%) reported having had group sex at the screening visit. This practice remained stable during the follow-up ( $p = 0.536$ ). Regarding potentially traumatic practices, double penetration was observed in 18% of users ( $n = 53$ ), fisting in 14% ( $n = 41$ ), and sex toy use in 39% ( $n = 114$ ). Although condom use in anal intercourse decreased during the 12 months follow-up ( $p \leq 0.0001$ ), the use of condoms for double penetration ( $p = 0.093$ ), gloves for fisting ( $p = 0.888$ ), and protected sex toy use ( $p = 0.585$ ) remained stable.

### Drug Consumption and Chemsex

Data on substance use are reported in Table 3. In the whole cohort, 184 subjects ( $n/N = 184/292$ , 63%) reported the use of drugs in the last year, and 87% of them ( $n = 160$ , 55% of all users) disclosed engaging in chemsex practice, for more than a year in 35% of the individuals ( $n/N = 51/146$ ). Slamming was reported by 3% of users ( $n/N = 3/105$ ). Twenty percent of people who engaged in chemsex ( $n/N = 30/153$ ) disclosed polydrug consumption. Nitrites ( $n = 117$ , 74%) were the most commonly used substances, followed by GHB/GBL ( $n = 69$ , 43%), erectile dysfunction drugs ( $n = 69$ , 43%), cannabis ( $n = 63$ , 40%), and cocaine ( $n = 63$ , 40%). A quarter of users used ketamine ( $n = 42$ ) and methamphetamine ( $n = 39$ ). The most prevalent combinations were cannabis with nitrites and GHB/GBL with methamphetamine, followed by cocaine with GHB/GBL and cocaine



**Fig. 1** Flowchart of the study

with nitrites. Sex group was disclosed by 74% of users ( $n/N = 117/159$ ). During the follow-up period, the global chemsex rate remained stable ( $p = 0.320$ ), and slamming, group sex, and polydrug consumption did not change either ( $p = 0.967$ ,  $p = 0.924$ ,  $p = 0.853$ ). The

most frequent drugs and their follow-up evolution are detailed in Fig. 2.

Regarding users' baseline chemsex-related feelings, 36% of people who engaged in chemsex ( $n/N = 57/158$ ) explained having had bad experiences, almost half ( $n/N = 70/158$ , 44%)

**Table 1** Baseline characteristics of 297 screened people who had a potential follow-up of at least 12 months

Demographic data	Number (%)
Age	34 (10) <sup>a</sup>
Sex	
Male	278 (94%)
Female	5 (2%)
Transgender	14 (5%)
Origin	
Spain	133 (48%)
Europe, except Spain	33 (12%)
North America	3 (1%)
Central-South America	110 (39%)
Educational level	
Primary	3 (1%)
Secondary	61 (28%)
University	154 (71%)
Referral source	
PEP or STI consultations	115 (40%)
Primary care center	3 (1%)
Community center, NGO	18 (6%)
Personal decision	152 (53%)
Inclusion criteria	
Multiple sexual partners	275 (94%)
Untreated HIV-positive partner	8 (3%)
Recent bacterial STI	93 (32%)
Sex worker	29 (10%)
Intravenous drug use	2 (1%)
PEP in the last year	194 (67%)
Previous PrEP	43 (15%)
Exclusion criteria	
Positive HIV serology	2 (1%)
HBV infection	0
Positive pregnancy test	0

**Table 1** continued

Demographic data	Number (%)
PrEP contraindications	0

PEP post-exposure prophylaxis, STI sexually transmitted infection, NGO non-governmental organization, HBV hepatitis B virus

<sup>a</sup>Mean age (standard deviation)

affirmed being worried about sexualized drug use, and 22% ( $n/N = 35/158$ ) disclosed that they needed help. Worries and needs were mainly related to drug use management and to self-perceived STI acquisition risk. Concerns about chemsex practice decreased by almost half during the first year of follow-up ( $p = 0.003$ ), as did the need for help ( $p = 0.004$ ).

### Sexually Transmitted Infections

At baseline, approximately one-third of participants had at least one STI at any of the three locations ( $N = 85$ , 31%). Gonococcal proctitis ( $n = 24$ , 9%), pharyngitis ( $n = 30$ , 11%), and rectal non-lymphogranuloma venereum chlamydia ( $n = 16$ , 6%) were the most frequent infections. During the study period, the global STI rate remained stable at approximately 35% ( $p = 0.924$ ), without statistically significant changes in the locations of PCR-positive samples. Data on the STIs rate are presented in Table 2.

Regarding serology tests, acute syphilis was diagnosed in 10% ( $n = 25$ ) of the included participants. Seventy-nine percent of the users ( $n = 219$ ) were immunized for HBV, 89% ( $n = 246$ ) for HAV, and one user tested positive for HCV serology with negative RNA. No changes in syphilis rate ( $p = 0.654$ ) and no acute HCV infections were observed during the follow-up.

We found that people who engaged in chemsex (OR 1.83, 95% CI 1.28; 2.63;  $p = 0.0010$ ), group sex (OR 1.82, 95% CI 1.198; 2.76;  $p = 0.0053$ ), fluid exchange (OR 1.45, 95% CI 1.03; 2.04;  $p = 0.0342$ ), and condomless anal intercourse (OR 2.28, 95% CI 1.43; 3.65;

**Table 2** Changes in sexual practices and most frequent sexually transmitted infections during the study period. Association between specific sexual practices and increased risk of sexually transmitted infections

	Screening	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12	<i>P</i> value <sup>d</sup>
Relationship status <sup>a</sup>						
Steady partner	74 (26%)	53 (29%)	55 (27%)	56 (27%)	56 (30%)	0.956
Open relationship	51 (72%)	32 (64%)	36 (68%)	38 (72%)	36 (67%)	0.985
Group sex <sup>a</sup>						
	179 (63%)	105 (56%)	110 (52%)	109 (52%)	105 (57%)	0.536
Number of sexual partners in previous 3 months <sup>b</sup>	10 (4; 20)	6 (3; 12)	6 (3; 15)	6 (3; 16)	6.5 (4; 15)	0.226
Type of sexual practices <sup>a</sup>						
Oral	287 (99%)	186 (99%)	207 (99%)	208 (100%)	184 (98%)	1.000
Condom use	17 (6%)	6 (3%)	5 (2%)	6 (3%)	4 (2%)	0.823
Anal	262 (91%)	169 (89%)	196 (93%)	190 (92%)	176 (95%)	0.982
Condom use	108 (41%)	33 (20%)	36 (18%)	34 (18%)	22 (13%)	< 0.0001
Double penetration	53 (18%)	32 (17%)	26 (12%)	24 (12%)	25 (14%)	0.228
Condom use	22 (42%)	6 (19%)	6 (23%)	4 (17%)	3 (13%)	0.093
Fisting	41 (14%)	20 (11%)	14 (7%)	12 (6%)	18 (10%)	0.277
Glove use	10 (24%)	3 (16%)	4 (29%)	4 (33%)	4 (22%)	0.888
Sex toy use	114 (39%)	63 (34%)	54 (25%)	52 (25%)	52 (28%)	0.021
Condom use	28 (25%)	15 (24%)	10 (19%)	8 (16%)	8 (16%)	0.585
Share	11 (10%)	10 (16%)	12 (23%)	12 (24%)	7 (14%)	0.266
Cleaning	101 (89%)	51 (82%)	46 (85%)	48 (94%)	44 (86%)	0.973
Fluid exchange (semen)	135 (79%)	106 (84%)	101 (78%)	102 (78%)	105 (84%)	0.465
At least one STI at any location <sup>a</sup>	85 (31%)	64 (32%)	70 (33%)	64 (30%)	64 (35%)	0.924



**Table 2** continued

	Screening	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12	<i>P</i> value <sup>d</sup>	
Rectal gonorrhoea <sup>a</sup>	24 (9%)	14 (7%)	28 (13%)	18 (9%)	20 (11%)	0.364	
Rectal non-LGV chlamydia <sup>a</sup>	16 (6%)	14 (7%)	19 (9%)	15 (7%)	19 (10%)	0.540	
Pharynx gonorrhoea <sup>a</sup>	30 (11%)	23 (11%)	18 (8%)	28 (12%)	23 (12%)	0.699	
Acute syphilis <sup>a</sup>	25 (10%)	6 (7%)	7 (9%)	6 (6%)	12 (10%)	0.654	
Association with increased STI risk <sup>a-c</sup>						OR (95% CI)	<i>P</i> value <sup>e</sup>
Chemsex	44 (64%)	38 (67%)	40 (63%)	34 (59%)	37 (61%)	1.83 (1.28, 2.63)	0.0010
Polyconsumption	30 (63%)	23 (53%)	30 (67%)	25 (63%)	24 (59%)	1.29 (0.83, 2.01)	0.2598
Unprotected anal sex	50 (69%)	47 (87%)	54 (89%)	50 (96%)	54 (92%)	2.28 (1.43, 3.65)	0.0006
Group sex	38 (69%)	33 (70%)	35 (67%)	23 (55%)	33 (79%)	1.82 (1.19, 2.76)	0.0053
Fisting	7 (9%)	9 (16%)	5 (8%)	3 (5%)	4 (7%)	0.67 (0.37, 1.22)	0.1898
Slamming	2 (5%)	1 (3%)	2 (5%)	1 (3%)	1 (3%)	14.35 (1.69, 122.18)	0.0148
Double penetration	17 (21%)	14 (24%)	13 (20%)	5 (9%)	9 (15%)	1.57 (0.98, 2.52)	0.0593
Fluid interchange (semen)	40 (49%)	36 (62%)	36 (55%)	34 (58%)	37 (61%)	1.45 (1.03, 2.04)	0.0342
Unprotected toy use	7 (25%)	4 (20%)	4 (24%)	1 (10%)	1 (6%)	0.80 (0.34, 1.87)	0.6098

*STI* sexually transmitted infection, *LGV* lymphogranuloma venereum

<sup>a</sup>Number (%)

<sup>b</sup>Median (IQR)

<sup>c</sup>Odds ratio (95% CI)

<sup>d</sup>Poisson regression model

<sup>e</sup>Mixed-effects logistic regression models

**Table 3** Chemsex data: evolution of sexualized drug use and users' feelings

	Screening	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12	<i>P</i> value <sup>c</sup>
General drug use <sup>a</sup>						
Yes	184 (63%)	112 (59%)	125 (58%)	119 (57%)	113 (59%)	0.916
Chemsex	160 (87%)	89 (79%)	106 (85%)	100 (84%)	96 (85%)	0.320
Polyconsumption <sup>a</sup>	91 (59%)	44 (51%)	65 (63%)	60 (61%)	57 (62%)	0.853
Group sex <sup>a</sup>	117 (74%)	61 (71%)	69 (66%)	63 (66%)	67 (72%)	0.924
Route <sup>a</sup>						
Oral	121 (83%)	57 (76%)	74 (79%)	66 (73%)	59 (84%)	0.539
Inhaled	117 (81%)	54 (71%)	71 (76%)	72 (80%)	51 (70%)	0.018
Sniffed	81 (64%)	37 (55%)	61 (67%)	58 (66%)	55 (70%)	0.035
Sublingual	21 (19%)	4 (7%)	10 (13%)	12 (17%)	7 (11%)	0.137
Rectal	14 (14%)	6 (10%)	12 (16%)	12 (16%)	8 (13%)	0.750
Intravenous	3 (3%)	2 (3%)	2 (3%)	2 (3%)	3 (5%)	0.967
Experiences <sup>a</sup>						
Bad experiences <sup>b</sup>	57 (36%)	19 (24%)	24 (22%)	15 (15%)	21 (23%)	0.001
Sober sex	147 (93%)	80 (92%)	97 (92%)	94 (96%)	89 (94%)	0.725
Worries <sup>a</sup>						
Consumption management	53 (79%)	14 (82%)	18 (69%)	15 (75%)	24 (92%)	0.919
Sexuality	54 (82%)	15 (83%)	19 (70%)	16 (80%)	20 (83%)	0.982
STIs	63 (93%)	16 (89%)	20 (74%)	16 (80%)	21 (81%)	0.911
Need of help <sup>a</sup>						
Consumption management	29 (94%)	7 (100%)	5 (71%)	10 (91%)	14 (93%)	0.982
Sexuality	23 (72%)	6 (86%)	4 (67%)	9 (82%)	7 (47%)	0.777
STIs	29 (88%)	4 (57%)	2 (33%)	7 (64%)	9 (64%)	0.541

STI sexually transmitted infection

<sup>a</sup>Number (%)

<sup>b</sup>Loss of consciousness, hallucinations, paranoia

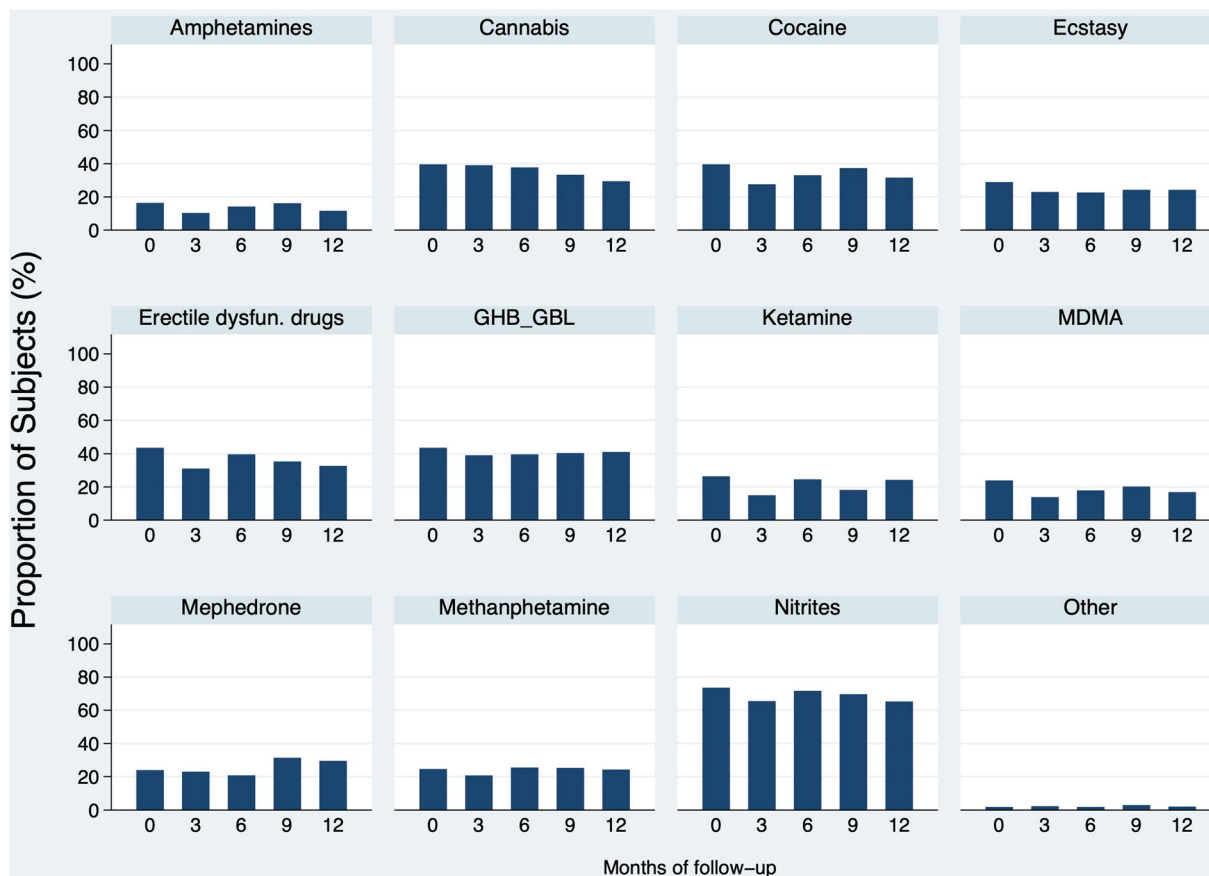
<sup>c</sup>Poisson regression model

$p = 0.0006$ ) were at higher risk of presenting STIs.

### HIV Seroconversion

Three HIV infections were observed during the study period. Two of them were diagnosed at

screening, and the third at the first month visit. All three were GBMSM with a mean age of 38 years (SD 7). They all had multiple sexual partners and recent negative HIV tests. The main difference between cases was that the patient who was not detected at screening probably became infected during the first



**Fig. 2** Drug use data. Representation of the most consumed substances and the trend of drug use throughout the PrEP program (proportion of subjects reporting the consumption of a specific drug at each visit). Amphetamines,  $p = 0.691$ ; cannabis,  $p = 0.688$ ; cocaine,  $p = 0.560$ ;

ecstasy,  $p = 0.850$ ; erectile dysfunction drugs,  $p = 0.508$ ; GHB/GBL,  $p = 0.986$ ; ketamine,  $p = 0.318$ ; MDMA,  $p = 0.464$ ; mephedrone,  $p = 0.530$ ; methamphetamine,  $p = 0.964$ ; nitrites,  $p = 0.925$

month after PrEP initiation and had a resistance test with the M184V mutation.

**PrEP Adherence, Adverse Events, and Retention in Care**

PrEP was offered to 295 subjects, but 9 individuals did not start taking it, 3 of them for personal reasons, and 6 were lost to follow-up/transfer (Fig. 1). Finally, 286 subjects received PrEP at least once, mostly on a daily regimen ( $n = 278$ , 97%). Adherence was good in approximately 80% of users, and this rate remained stable during the follow-up ( $p = 0.940$ ).

A total of 136 adverse events were observed, mainly involving the gastrointestinal tract ( $n = 44$ , 34%): 10 users ( $n = 11\%$ ) reported diarrhea and 14 ( $n = 12\%$ ) disclosed nausea. Eighty-eight percent ( $n = 119$ ) were mild in severity, and 97% of the cases had *ad integrum* recovery. Of all adverse events, 29 (21%) were considered to be possibly related to PrEP; however, only one led to therapy being stopped (non-serious acute diarrhea). Acute kidney failure was observed in one individual.

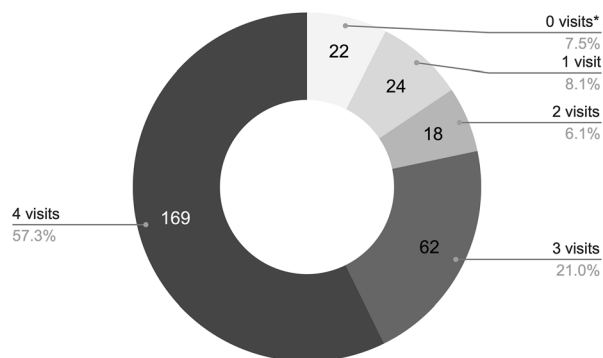
During the study period, 97 participants discontinued PrEP ( $n/N = 97/286$ ); 67 of them were lost to follow-up ( $n/N = 67/97$ ). Reasons for discontinuation are detailed in Fig. 1. The median duration of PrEP among users who were

lost to follow-up was longer (12.0 months; IQR 5.7, 17.4) than in those who discontinued for other reasons (3.4 months; IQR 2.1, 6.0) ( $p < 0.0001$ ).

Transgender women (62% vs. 22%,  $p = 0.0029$ ), sex workers (41% vs. 22%,  $p = 0.0173$ ), and people who practiced fisting (10% vs. 25%,  $p = 0.0316$ ) were at higher risk of loss to follow-up. We did not identify any demographic data, STI, chemsex practice, type of drug, or other risk behaviors related to a higher risk of loss.

In the whole cohort, 57.3% of participants ( $n/N = 169/295$ ) were retained in care after 12 months of follow-up (Fig. 3). There were two main periods when users stopped PrEP (Fig. 4). At an early stage, a total of 40 screened people (14%) did not return to the 3-month appointment; 18 of them came back later to the 6-month visit, but the remaining 22 (7.5%) only attended the screening or the screening and basal visits (9 screened people decided not to start PrEP, and 13 participants started PrEP in the basal visit but did not return to the following appointments) (Figs. 1 and 3). People also discontinued during the study period, since 90 users (31% of the whole cohort) did not attend the 12-month visit (Fig. 4).

PrEP was started for the second time among 15 subjects (7 people discontinued, 46%), and 2 of them received PrEP for a third time.



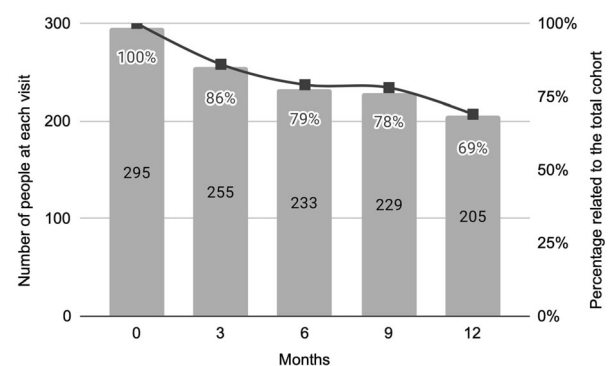
**Fig. 3** Retention in care details. User distribution by number of visits performed. \*Refers to people who attended only the screening or the screening and basal visits

## DISCUSSION

PrEP was designed at HCB as a tailored biobehavioral program to prevent HIV infection and improve users' global health care. This study assessed changes in risk behaviors and STIs in our cohort and described the PrEP care continuum of the users, which included PrEP awareness, uptake, adherence, and retention in care [8, 9]. Each step was an opportunity to detect weaknesses that need to be reinforced to provide users with optimal care.

This was the largest Spanish cohort of users included exclusively in a hospital-based PrEP program [38, 40]. Regarding the influence area of the hospital, the percentage of transgender women and sex workers was higher than in other studies, including national series [38, 40], increasing users' vulnerability [15]. Our cohort was largely composed of individuals derived from NGOs or community centers and STI and PEP consultations. Subjects at high risk of HIV acquisition were detected in those units, so PrEP was offered and prioritized to this group. Forty percent attended on their own, a fact that reflects the high initial awareness of users.

The prevalence of potentially traumatic sexual practices (double penetration, fisting, and sex toy use) and group sex were higher than in previous published studies [31]. After starting PrEP, an increase in condomless anal sex was observed, as described in other studies [12, 14, 15, 38, 40]. However, the use of protection during other high-risk sexual practices



**Fig. 4** Number of users attended at each visit. Numbers and percentages are not consecutive from one visit to another

did not change. Therefore, the risk reduction advice provided at each visit to increase users' self-perceived HIV risk and avoid the potential phenomenon of risk compensation was effective. We consider that the aim of PrEP programs is not to change sexual behaviors, since high-risk practices are performed on an individual basis and are often conditioned by vulnerability factors. PrEP programs should strengthen behavioral risk reduction interventions and enhance tailored approaches to sexual practices to improve PrEP awareness and to promote a healthy sexual life with less HIV acquisition risk [41].

The recent increase in people who engage in chemsex in several cities in Europe [24–26, 42], including in Barcelona [27–30], may have influenced our users' elevated substance consumption data. The chemsex rate in our cohort was higher than that described in other international studies, as we found that 87% of people who used drugs engaged in chemsex ( $n/N = 160/292$ , 55% of the whole cohort), compared to 38.5% detected in a multicenter English study [31] or 42.6% in a Paris cohort [15]. Specific substance consumption (GHB/GBL, methamphetamine, cocaine, ketamine, or mephedrone) and their combination (polydrug use) were also much more prevalent compared to other cohorts [22, 25, 40]. Methamphetamine use has increased worldwide among GBMSM [24, 28, 38], also among PrEP users who combine methamphetamine, erectile dysfunction drugs, and Truvada® (“the MTV generation”) [43]. Its consumption potentially leads to physical, mental health, and social problems [44]. In our cohort, methamphetamine consumption was almost double that in other groups [22, 25]. A more comprehensive and multidisciplinary approach to chemsex could avoid considerable individual and public health issues beyond HIV transmission [45, 46].

PrEP users likely identified our consultations as a safe place to express their concerns and needs. Almost half of the screened people disclosed being worried about chemsex practice-related issues. This rate decreased significantly during the follow-up, once doubts and fears were addressed at their appointments. The need for help also decreased since they felt

accompanied. Although data on chemsex practice and substance consumption remained stable during the study period, alleviating their concerns led to a decrease in problematic sexualized drug use.

Our baseline STI rate was almost twice as high as that in other international series [12–15, 47], partly explained by the proportion of people referred from STI and PEP consultations, but also by their high-risk behaviors. There are discrepancies about the incidence of STI in PrEP programs, as some cohorts have reported an increase after PrEP initiation [13–16, 40], whereas other publications have found the opposite [18]. A positive fact to be emphasized in our study was that, despite the decrease in condom use for anal intercourse and the persistence of other high-risk behaviors during the follow-up, no more STIs were diagnosed. This was probably due to the effective STI management in our program with quarterly screening tests, targeted early antibiotic therapy, and counseling. An association between higher STI risk and specific sexual practices (chemsex, group sex, fluid exchange, and condomless anal intercourse) was observed, so we consider it important to focus on people with these behaviors to enhance STI prevention. Regarding HCV, a high incidence among PrEP users has been reported by different study groups [48]. Nevertheless, in our cohort, no acute HCV infections were diagnosed during follow-up, despite people engaging in high-risk practices (3% intravenous drug use, approximately 15–20% ulcerative proctitis, and 14% of users who practice fisting). This fact may be explained by the counseling provided at each visit regarding safe injecting drug use and by the widespread treatment of HCV in recent years in our country, which has decreased HCV transmission among the GBMSM community. PrEP programs are also an opportunity to achieve the World Health Organization (WHO) HCV goal for 2030 [49].

In line with previous studies, our program also showed that PrEP is an effective strategy to prevent HIV infections. Only one seroconversion was detected in a man with high-risk behaviors during the follow-up [50]. Starting Truvada® in previously infected people could

lead to drug resistance and reduce future treatment options [51, 52]. Therefore, in addition to HIV serology, molecular studies could be performed on all PrEP candidates with high-risk behaviors or in those suspected of being infected.

Transgender women and sex workers are less likely to adhere to PrEP owing to individual factors and sociostructural barriers to PrEP uptake [53–58]. The high proportion of these subgroups in our cohort may have partly influenced our adherence rate, as 80% of individuals took PrEP correctly, compared with 90% shown in previous publications [4, 38, 47]. Chemsex practice has not been described as negatively affecting adherence to PrEP [31–33, 43, 59]. However, some authors reported that specific substance use, especially methamphetamine and GBL/GHB consumption, could lead to poor PrEP adherence and frequent forgetfulness [60, 61]. Thus, we believe that the moderate use of these drugs in our cohort may also have decreased the overall adherence rate. The use of additional interventions to detect correct medication intake deserves a reflection [35, 54, 55], particularly in vulnerable subgroups (transgender women, sex workers, and people who use illicit drugs).

We would like to highlight the elevated rate of PrEP discontinuation in our cohort, almost double compared to previous publications [12, 15, 40, 62]. Additionally, there was a higher loss to follow-up rate [15, 35, 36, 40], since 69% of discontinuations were due to this reason. The already mentioned complicated access to the health care system and the lower adherence to PrEP in transgender women and sex workers increase the risk of PrEP program discontinuation [40, 57, 58]. Indeed, in our cohort, these subgroups, together with people who practice fisting, were associated with a higher loss to follow-up rate. Other vulnerability factors and additional risk behaviors of our users, such as specific drug consumption or chemsex practice [60, 61, 63], may also have influenced PrEP awareness and thus increased the risk of leaving the strategy. An interesting finding observed in the current study was that people who were lost to follow-up remained in PrEP almost four times longer (12 months; IQR 5.7, 17.4) than those

who discontinued for other reasons (3.4 months; IQR 2.1, 6.0). The first group probably stopped PrEP because they lost motivation, so it would be interesting to find tools to promote the enthusiasm of the users for the program. The high discontinuation and loss to follow-up rates affected our retention in care data, which were lower than those described by some authors [4, 15, 40], but similar to those in other publications [9, 36]. However, cohorts with our similar retention rate had more re-engagement than ours: less than 3% of subjects re-engaged during the study period compared to 27% observed in a US cohort [9]. Persistence in care is essential to achieve the comprehensive effectiveness of PrEP programs, so identifying loss to follow-up patterns would also be useful for the development of tailored interventions to improve retention in care.

### Limitations

This study has some limitations that must be considered. First, our cohort may have selection bias, as almost one-third of the participants were referred from STI and PEP consultations, so these people probably adopted more baseline risk behaviors. The second limitation is the limited number of users included in the analysis. Despite the 823 screening visits carried out between November 2019 and November 2021, only 297 users were included in the study, because until September 2021 the inclusion of people was institutionally limited to approximately 200 subjects. Moreover, given the limited resources provided by government entities, not all key populations listed in the national Ministry of Health guidelines are included in the PrEP program. In addition, the high rate of loss to follow-up could have hindered the detection of statistically significant changes in the analyzed variables. Finally, during the first 4 months of 2020, the COVID-19 pandemic stopped new PrEP admissions, and some participants may have had difficulty accessing hospitals.

## CONCLUSIONS

Although our PrEP cohort included people at high HIV risk with vulnerable subgroups and users who engaged in high-risk behaviors, the implementation of the hospital-based PrEP program was adequate, as it maintained stable risk practices and STIs with a low rate of new HIV diagnoses. The counseling provided allowed people to feel safer with fewer concerns related to chemsex use and drug consumption. Even though users remained engaged in high-risk sexual practices, tailored interventions allowed the STI rate not to increase. Our PrEP program needs to focus on improving users' adherence and retention in care, as both were not optimal with high rates of loss to follow-up and discontinuations, especially among transgender women, sex workers, and people who practice fisting.

PrEP programs need a tailored approach to address additional factors that may influence HIV acquisition, such as drug use or sexual behaviors and other STIs, as well as strategies to enhance adherence and retention in care. The next challenge for PrEP programs should be to intensify comprehensive biobehavioral interventions to improve users' care continuum. This would provide individual and public health benefits beyond HIV prevention.

## ACKNOWLEDGEMENTS

We thank all users for their participation; without them, this study would not have been possible.

**Funding.** The authors have not received any related funding for the study. The rapid service fee was supported by the authors.

**Authorship.** All named authors meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship for this article, take responsibility for the integrity of the work as a whole, and have given their approval for this version to be published.

**Author Contributions.** All authors contributed to the study conception, design, data collection and interpretation. The first draft of the manuscript was written by Ainoa Ugarte and Montserrat Laguno. All authors read and approved the final manuscript.

**Disclosures.** The authors do not have any conflicts of interest.

**Compliance with Ethics Guidelines.** This study was approved by the Ethics Committee of the Hospital Clínic of Barcelona (HCB/2021/0072). This study was performed in accordance with the Helsinki Declaration of 1964 and its later amendments. All participants provided informed consent to participate in the study and for publication of the information obtained in the final manuscript.

**Data Availability.** The datasets generated and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

**Open Access.** This article is licensed under a Creative Commons Attribution-Non-Commercial 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

## REFERENCES

1. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. 2010;363:2587–99.
2. McCormack S, Dunn DT, Desai M, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet*. 2016;387(10013):53–60.
3. Molina J-M, Capitant C, Spire B, et al. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2237–46.
4. Marcus JL, Hurley LB, Hare CB, et al. Preexposure prophylaxis for HIV prevention in a large integrated health care system: adherence, renal safety, and discontinuation. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;73:540–6.
5. Volk JE, Marcus JL, Phengrasamy T. No new HIV infections with increasing use of HIV preexposure prophylaxis in a clinical practice setting. *Clin Infect Dis*. 2015;61(10):1601–3.
6. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). “Key population” section. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>. Accessed 6 Oct 2022.
7. Epidemiological surveillance of HIV and AIDS in Spain 2020. Information system on new HIV diagnoses. National registry of AIDS cases. Last update June 2021. [https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/Informe\\_VIH\\_SIDA\\_WEB.pdf](https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/Informe_VIH_SIDA_WEB.pdf). Accessed 6 Oct 2022.
8. Nunn AS, Brinkley-Rubinstein L, Oldenburg CE, et al. Defining the HIV pre-exposure prophylaxis care continuum. *AIDS*. 2017;31:731–4.
9. Tao J, Montgomery MC, Williams R, et al. Loss to follow-up and re-engagement in HIV pre-exposure prophylaxis care in the United States, 2013–2019. *AIDS Patient Care STDS*. 2021;35(7):271–7.
10. Iniesta C, Folch C, Meyer S, Vázquez M, Casanoba J, Días A. Would eligible gay, bisexual and other men who have sex with men use PrEP? Awareness, knowledge, eligibility and intention to use PrEP among EMIS-2017 participants in Spain. *Prev Med*. 2022;156: 106962.
11. Iniesta C, Álvarez-Del Arco D, García-Sousa LM, et al. Awareness, knowledge, use, willingness to use and need of pre-exposure prophylaxis (PrEP) during World Gay Pride 2017. *PLoS ONE*. 2018;13(10):e0204738.
12. Hoornenborg E, Coyer L, van Laarhoven A, et al. Change in sexual risk behaviour after 6 months of pre-exposure prophylaxis use: results from the Amsterdam pre-exposure prophylaxis demonstration project. *AIDS*. 2018;32:1527–32.
13. Nguyen VK, Greenwald ZR, Trottier H, et al. Incidence of sexually transmitted infections before and after preexposure prophylaxis for HIV. *AIDS*. 2018;32:523–30.
14. Chen Y-H, Snowden JM, McFarland W, Raymond HF. Preexposure prophylaxis (PrEP) use, seroadaptation, and sexual behavior among men who have sex with men, San Francisco, 2004–2014. *AIDS Behav*. 2016;20:2791–7.
15. Noret M, Balavoine S, Pintado C, et al. Daily or on-demand oral tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine for HIV pre-exposure prophylaxis: experience from a hospital-based clinic in France. *AIDS*. 2018;32:2161–9.
16. Montañó AM, Dombrowski JC, Dasgupta S, et al. Changes in sexual behavior and STI diagnoses among MSM initiating PrEP in a clinic setting. *AIDS Behav*. 2019;23:548–55.
17. Gafos M, Horne R, Nutland W, et al. The context of sexual risk behaviour among men who have sex with men seeking PrEP, and the impact of PrEP on sexual behaviour. *AIDS Behav*. 2019;23:1708–20.
18. Molina JM, Ghosn J, Delaugerre C, et al. Incidence of HIV infection with daily or on-demand oral PrEP with TDF/FTC in France. CROI 2021, Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 6–10, 2021. Abstract 148.
19. Mayer KH, Molina JM, Thompson MA, et al. Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020;396(10246):239–54.
20. Pakianathan M, Whittaker M, Lee MJ, et al. Chemsex and new HIV diagnosis in gay, bisexual and other men who have sex with men attending sexual health clinics. *HIV Med*. 2018;19:485–90.
21. Macdonald N, Elam G, Hickson F, et al. Factors associated with HIV seroconversion in gay men in England at the start of the 21st century. *Sex Transm Infect*. 2008;84:8–13.
22. Sewell J, Cambiano V, Speakman A, et al. Changes in chemsex and sexual behaviour over time, among



- a cohort of MSM in London and Brighton: findings from the AURAH2 study. *Int J Drug Policy*. 2019;68: 54–61.
23. John SA, Parsons JT, Rendina HJ, Grov C. Club drug users had higher odds of reporting a bacterial sexually transmitted infection compared to non-club drug users: results from a cross-sectional analysis of gay and bisexual men on HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP). *Sex Transm Infect*. 2019;95(8): 626–8.
  24. Bourne A, Reid D, Hickson F, Torres-Rueda S, Weatherburn P. Illicit drug use in sexual settings ('chemsex') and HIV/STI transmission risk behaviour among gay men in South London: findings from a qualitative study. *Sex Transm Infect*. 2015;91(8):564–8.
  25. Sewell J, Cambiano V, Miltz A, et al. Changes in recreational drug use, drug use associated with chemsex, and HIV-related behaviours, among HIV-negative men who have sex with men in London and Brighton, 2013–2016. *Sex Transm Infect*. 2018;94(7):494–501.
  26. Schmidt AJ, Bourne A, Weatherburn P, et al. Illicit drug use among gay and bisexual men in 44 cities: findings from the European MSM Internet Survey (EMIS). *Int J Drug Policy*. 2016;38:4–12.
  27. De la Mora L, Laguno M, de Lazzari E, et al. Vulnerability conditions in a cohort of men who have sex with men who engage in chemsex in Barcelona city: a cross-sectional study. *Sex Res Soc Policy*. 2022. <https://doi.org/10.1007/s13178-022-00702-1>.
  28. EMIS – 2017. The European Men-Who-Have-Sex-With-Men Internet Survey. Published August 2019. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/European-MSM-internet-survey-2017-findings.pdf>. Accessed 10 Sept 2022.
  29. Spanish observatory of drugs and addictions 2020. Alcohol, tobacco and illegal drugs in Spain. Published 2015. <https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/2020OEDA-INFORME.pdf>. Accessed 10 Sept 2022.
  30. Guerras JM, Hoyos J, García de Olalla P, et al. Comparison of polydrug use prevalences and typologies between men who have sex with men and general population men, in Madrid and Barcelona. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(21):11609.
  31. O'Halloran C, Rice B, White E, et al. Chemsex is not a barrier to self-reported daily PrEP adherence among PROUD study participants. *Int J Drug Policy*. 2019;74:246–54.
  32. Flores Anato JL, Panagiotoglou D, Greenwald ZR, et al. Chemsex practices and pre-exposure prophylaxis (PrEP) trajectories among individuals consulting for PrEP at a large sexual health clinic in Montréal, Canada (2013–2020). *Drug Alcohol Depend*. 2021;1(226): 108875.
  33. Roux P, Fressard L, Suzan-Monti M, et al. Is on-demand HIV pre-exposure prophylaxis a suitable tool for men who have sex with men who practice chemsex? Results from a substudy of the ANRS-IPERGAY trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;79(2):e69–75.
  34. Powell VE, Gibas KM, DuBow J, Krakower DS. Update on HIV preexposure prophylaxis: effectiveness, drug resistance, and risk compensation. *Curr Infect Dis Rep*. 2019;21:28.
  35. Spinelli MA, Glidden DV, Anderson PL, et al. Brief report: short-term adherence marker to PrEP predicts future nonretention in a large PrEP demo project: implications for point-of-care adherence testing. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019;81(2): 158–62.
  36. Doblecki-Lewis S, Liu AY, Feaster DJ, et al. Patterns and correlates of participant retention in a multi-city pre-exposure prophylaxis demonstration project. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;79(1):62–9.
  37. Manual for the implementation of an HIV pre-exposure prophylaxis program in Spain. PrEP Working Group. Division of HIV, STI, Viral Hepatitis and Tuberculosis Control. Ministry of Health. Last updated December 2021. [https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/PrEP/Manual\\_PrEP\\_FINAL.pdf](https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/PrEP/Manual_PrEP_FINAL.pdf). Accessed 20 Sept 2022.
  38. Ayerdi Aguirrebengoa O, Vera García M, Arias Ramírez D, et al. Low use of condom and high STI incidence among men who have sex with men in PrEP programs. *PLoS ONE*. 2021;16(2): e0245925.
  39. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(5):348–54.
  40. Iniesta C, Coll P, Barberá MJ, et al. Implementation of pre-exposure prophylaxis programme in Spain. Feasibility of four different delivery models. *PLoS ONE*. 2021;16(2): e0246129.
  41. Hillis A, Germain J, Hope V, McVeigh J, Van Hout MC. Pre-exposure prophylaxis (PrEP) for HIV prevention among men who have sex with men (MSM): a scoping review on PrEP service delivery and programming. *AIDS Behav*. 2020;24(11): 3056–70.

42. Rosinska M, Gios L, Nöstlinger C, et al. Prevalence of drug use during sex amongst MSM in Europe: results from a multi-site bio-behavioural survey. *Int J Drug Policy*. 2018;55:231–41.
43. Hammoud MA, Vaccher S, Jin F, et al. The new MTV generation: using methamphetamine, Truvada, and Viagra to enhance sex and stay safe. *Int J Drug Policy*. 2018;55:197–204.
44. Gavín P, Arbelo N, Monràs M, et al. Methamphetamine use in chemsex and its consequences on mental health: a descriptive study. *Rev Esp Salud Publica*. 2021;31(95): e202108108.
45. Whitlock GG, Protopapas K, Bernardino JJ, et al. Chems4EU: chemsex use and its impacts across four European countries in HIV-positive men who have sex with men attending HIV services. *HIV Med*. 2021;22(10):944–57.
46. McMahan VM, Moreno C, Al-Tayyib A, et al. Pre-exposure prophylaxis awareness and use among cisgender men who have sex with men and use methamphetamine in 3 western US cities. *Sex Transm Dis*. 2020;47(4):217–23.
47. Lal L, Audsley J, Murphy DA, et al. Medication adherence, condom use and sexually transmitted infections in Australian preexposure prophylaxis users. *AIDS*. 2017;31(12):1709–14.
48. Hoornenborg E, Coyer L, Boyd A, et al. High incidence of HCV in HIV-negative men who have sex with men using pre-exposure prophylaxis. *J Hepatol*. 2020;72:855–64.
49. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022–2030. World Health Organization. [https://cscfsvpm01.csc.es/Data\\$/ugar/Downloads/9789240053779-eng.pdf](https://cscfsvpm01.csc.es/Data$/ugar/Downloads/9789240053779-eng.pdf). Accessed 22 Sept 2022.
50. Chivite I, Riera-Monroig J, Ambrosioni J, Laguno M. HIV infection in the setting of PrEP: development of antiretroviral resistance and breakthrough infection. Report of two cases in real-life. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2022;40(5):280–1.
51. Ambrosioni J, Petit E, Liegeon G, Laguno M, Miró JM. Primary HIV-1 infection in users of pre-exposure prophylaxis. *Lancet HIV*. 2021;8(3):e166–74.
52. Gibas KM, van den Berg P, Powell VE, Krakower DS. Drug resistance during HIV pre-exposure prophylaxis. *Drugs*. 2019;79:609–19.
53. Downing J, Yee K, Sevelius JM. PrEP use and adherence among transgender patients. *AIDS Behav*. 2022;26(4):1251–9.
54. Footer KHA, Lim S, Rael CT, et al. Exploring new and existing PrEP modalities among female sex workers and women who inject drugs in a U.S. city. *AIDS Care*. 2019;31(10):1207–13.
55. El-Bassel N, Wechsberg WM, Shaw SA. Dual HIV risk and vulnerabilities among women who use or inject drugs: no single prevention strategy is the answer. *Curr Opin HIV AIDS*. 2012;7(4):326–31.
56. Lazarus L, Deering KN, Nabess R, Gibson K, Tyndall MW, Shannon K. Occupational stigma as a primary barrier to health care for street-based sex workers in Canada. *Cult Health Sex*. 2012;14(2):139–50.
57. Zarwell M, John SA, Westmoreland D, et al. PrEP uptake and discontinuation among a US national sample of transgender men and women. *AIDS Behav*. 2021;25(4):1063–71.
58. Valente PK, Mimiaga MJ, Chan PA, Biello KB. Health service- and provider-level factors influencing engagement in HIV pre-exposure prophylaxis care among male sex workers. *AIDS Patient Care STDS*. 2021;35(8):279–87.
59. Maxwell S, Shahmanesh M, Gafos M. Pre-exposure prophylaxis (PrEP) uptake and adherence experiences of gay and bisexual men who engage in chemsex: a qualitative study. *Int J Drug Policy*. 2022;103: 103630.
60. Grov C, Rendina HJ, John SA, Parsons JT. Determining the roles that club drugs, marijuana, and heavy drinking play in PrEP medication adherence among gay and bisexual men: implications for treatment and research. *AIDS Behav*. 2019;23(5): 1277–86.
61. Hojilla JC, Vlahov D, Glidden DV, et al. Skating on thin ice: stimulant use and suboptimal adherence to pre-exposure prophylaxis. *J Int AIDS Soc*. 2018. <https://doi.org/10.1002/jia2.25103>.
62. Coyer L, van den Elshout MAM, Achterbergh RCA, et al. Understanding pre-exposure prophylaxis (PrEP) regimen use: switching and discontinuing daily and event-driven PrEP among men who have sex with men. *EClinicalMedicine*. 2020;1(29–30): 100650.
63. Viamonte M, Ghanooni D, Reynolds JM, Grov C, Carrico AW. Running with scissors: a systematic review of substance use and the pre-exposure prophylaxis care continuum among sexual minority men. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2022;19(4):235–50.





## ARTÍCULO 4

El **cuarto objetivo** “Analizar si la estrategia de inicio rápido del TAR basada en BIC/FTC/TAF es factible en nuestro entorno e identificar el porcentaje de pacientes que presenta al menos una condición que hace que otras pautas preferentes diferentes a BIC/FTC/TAF sean menos adecuadas para el inicio inmediato” se asignó al **artículo 4**. Se trata de un ensayo clínico unicéntrico prospectivo realizado en el Hospital Clínic de Barcelona desde octubre del 2020 hasta mayo del 2022 y con un periodo de seguimiento de 48 semanas. El estudio incluyó a 100 personas que viven con el VIH naïve al TAR que iniciaron BIC/FTC/TAF dentro de los 7 primeros días tras su primera visita en nuestro centro, sin disponer de los resultados basales. El estudio permitió conocer el perfil de personas naïve al TAR que se atienden en nuestra unidad, así como evaluar la efectividad y seguridad de la estrategia de inicio inmediato con BIC/FTC/TAF en nuestro entorno. El inicio inmediato de la medicación rompe con la cadena de transmisión del VIH, comportándose como estrategia de prevención (“tratamiento como prevención”).

**Artículo 4:** Ugarte A, de la Mora L, de Lazzari E, Chivite I, Fernández E, Solbes E, Berrocal L, Inciarte A, González-Cordón A, Martínez-Rebollar M, Laguno M, Foncillas A, Ambrosioni J, Calvo J, Blanco JL, Martínez E, Mallolas J, Torres B. Rapid Initiation of Bictegravir / Emtricitabine / Tenofovir Alafenamide as First - Line Therapy in HIV infection. A Prospective Study. Enviado a J Antimicrob Chemother. 2024.





**Rapid Initiation of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide as First-Line Therapy in HIV infection. A Prospective Study.**

Journal:	<i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Ugarte, Ainoa; Hospital Clinic de Barcelona, Infectious Diseases; University of Barcelona de la Mora, Lorena; Hospital Clinic de Barcelona, Infectious Diseases; University of Barcelona de Lazzari, Elisa; Hospital Clinic de Barcelona, Infectious Diseases ; University of Barcelona; CIBERINFEC, Instituto de Carlos III Chivite, Ivan; Hospital Clinic de Barcelona, Infectious Diseases; University of Barcelona Fernández, Emma; Hospital Clinic de Barcelona, Infectious Diseases Inciarte, Alexy; Hospital Clinic de Barcelona, Infectious Diseases; University of Barcelona Laguno, Monserrat; Hospital Clinic de Barcelona, Infectious Diseases; University of Barcelona, ; CIBERINFEC, Instituto de Carlos III Ambrosioni, Juan; Hospital Clínic de Barcelona, Infectious Diseases; University of Barcelona; CIBERINFEC, Instituto de Carlos III Solbes, Estela; Hospital Clinic de Barcelona, Infectious Diseases Berrocal, Leire; Hospital Clínic de Barcelona, Infectious Diseases González-Cordón , Ana; Hospital Clínic de Barcelona, Infectious Diseases; University of Barcelona Martínez-Rebollar, Maria; Hospital Clinic de Barcelona, Infectious Diseases; University of Barcelona Foncillas, Alberto; Hospital Clinic de Barcelona, Infectious Diseases; University of Barcelona Calvo, Julia; Hospital Clinic de Barcelona, Infectious Diseases Blanco, Jose Luis; Hospital Clinic de Barcelona, Infectious Diseases; Universidad de Barcelona, ; CIBERINFEC, Instituto de Carlos III MARTINEZ, ESTEBAN; Hospital Clinic de Barcelona, Unit; University of Barcelona; CIBERINFEC, Instituto de Carlos III Mallolas, Josep; Hospital Clinic de Barcelona, Infectious Diseases; University of Barcelona; CIBERINFEC, Instituto de Carlos III Torres, Berta; Hospital Clinic de Barcelona, Infectious Diseases; University of Barcelona
Keywords:	HIV/AIDS, Antiretroviral therapy, HIV antiviral pharmacology, Clinical trials

SCHOLARONE™  
Manuscripts



# Rapid Initiation of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide as First-Line Therapy in HIV infection. A Prospective Study.

Ainoa Ugarte\* <sup>1,2</sup>, Lorena de la Mora\* <sup>1,2</sup>, Elisa de Lazzari <sup>1,2,3</sup>, Iván Chivite <sup>1,2</sup>, Emma Fernández <sup>1</sup>, Alexy Inciarte <sup>1,2</sup>, Montserrat Laguno <sup>1,2,3</sup>, Juan Ambrosioni <sup>1,2,3</sup>, Estela Solbes <sup>1</sup>, Leire Berrocal <sup>1</sup>, Ana González-Cordón <sup>1,2</sup>, María Martínez-Rebollar <sup>1,2</sup>, Alberto Foncillas <sup>1,2</sup>, Júlia Calvo <sup>1</sup>, José Luis Blanco <sup>1,2,3</sup>, Esteban Martínez <sup>1,2,3</sup>, Josep Mallolas\*\* <sup>1,2,3</sup>, Berta Torres\*\* <sup>1,2</sup>

1. HIV Unit, Infectious Diseases Service, Hospital Clinic of Barcelona. Barcelona, Spain.
2. University of Barcelona, Barcelona, Spain.
3. CIBER de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Carlos III, Madrid, Spain.

\* Ainoa Ugarte and Lorena de la Mora contributed equally to this manuscript as first authors.

\*\* Josep Mallolas and Berta Torres contributed equally to this manuscript as last authors.

## Corresponding author:

Ainoa Ugarte

HIV Unit. Hospital Clinic of Barcelona: Villarroel Street 170, 08036 Barcelona, Spain.

e-mail: [ugarte@clinic.cat](mailto:ugarte@clinic.cat)

Telephone number: +34 932275586

**Short title:** Rapid initiation of BIC/FTC/TAF.

**Key Words:** Rapid initiation, ART-naïve, BIC/FTC/TAF, HIV

**Text word count:** 3461

**Funding:** This work was supported by a grant from Gilead Sciences.

**Conflict of interest:** Authors have received fees from ViiV, Janssen, GILEAD and MSD and research funding from GILEAD.

**Author Contributions:** AU, BT and JM designed the study. ES and EF performed the first visits. AU, LDM, IC and BT recruited the participants and performed study visits. AU, EDL and BT analyzed and interpreted the data. AU, LDM, EDL and BT wrote the first draft. All other authors reviewed the manuscript, made contributions and approved the final version.

## **ABSTRACT:**

**Introduction:** Rapid initiation of antiretroviral therapy (ART) after HIV diagnosis is recommended for individual and public health benefits. However, certain clinical and ART-related considerations hinder immediate initiation.

**Methods:** An open-label, single-arm, single-center 48-week prospective clinical trial involving ART-naïve HIV-diagnosed adults who started bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF) within a week from the first hospital visit prior baseline laboratory and genotype results. The primary aim was to determine the proportion of participants with at least one condition that would hinder immediate initiation of any recommended ART regimen other than BIC/FTC/TAF. Secondary aims evaluated feasibility, time to ART initiation, retention, discontinuations, efficacy, immunological response, tolerability, safety, obesity, bone density, adherence, and satisfaction. Clinicaltrials.gov: NCT04416906.

**Results:** The ITT population included 100 participants, 79% men, 64% from Latin America, median age 32 years. According to European and US 2019 guidelines, 72% (95% CI 62; 81) of participants had at least one condition that made any ART different than BIC/FTC/TAF less appropriate for a rapid ART strategy. Considering the recently updated 2023 guidelines, 11% (95%CI 6; 19) participants would meet those criteria. Seventy-nine percent of the participants started BIC/FTC/TAF within the first 48 hours. There were 16 early discontinuations (11 lost to follow-up). By week 48, 92% (95%CI 86; 98) of the ITT population achieved viral suppression. Eight grade 3-4 adverse events (AEs), 5 serious AEs, and 6 ART-related AEs were identified. Adherence remained high.

**Conclusions:** BIC/FTC/TAF is an optimal treatment for rapid initiation of ART. However, additional strategies to improve retention in care must be implemented.

Abstract word count: 250

## **INTRODUCTION**

Rapid initiation of antiretroviral therapy (ART) following an HIV diagnosis confers individual and public health benefits.<sup>1-3</sup> In 2015, the World Health Organization (WHO) recommended ART for every person with known HIV infection, regardless of CD4 count, to preserve the immune system and to prevent HIV transmission.<sup>4-12</sup> In 2017, based on the promising results of early ART initiation trials, international guidelines made a step forward and recommended rapid treatment, defined as starting ART within a week, ideally on the same day, after an HIV diagnosis.<sup>13-17</sup>

However, certain conditions hinder universal early treatment. Treatment of some opportunistic infections (i.e. tuberculous or cryptococcal meningitis) must be initiated first before any ART is started.<sup>18-22</sup> In general, currently recommended ART regimens are prescribed after determining HLA B\*5701 status, the presence or absence of hepatitis B virus (HBV) coinfection, HIV RNA genotype results, baseline viral load (VL) and CD4 count, and after ensuring the individual is not taking medications that could potentially interact with ART.<sup>18-22</sup> The ideal antiretroviral regimen for rapid initiation should have a high genetic barrier to resistance, good tolerability and should be appropriate regardless of the above-mentioned conditions.<sup>23</sup>

To address the challenges associated with the rapid ART initiation, our study investigated the use of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF) in HIV-1 diagnosed ART-naïve people within a week, before the availability of baseline laboratory results. Recognizing the urgency for prompt treatment after HIV diagnosis, as recommended by the WHO, we specifically chose BIC/FTC/TAF for its effectiveness, high genetic barrier to resistance, low potential for drug-drug interactions (DDI), activity against HBV and tolerability; qualities that make it a promising candidate for immediate ART initiation.<sup>24,25</sup> The primary objective of the study was to determine, at week 4, the percentage of participants with any condition that made the use of any recommended ART regimen other than BIC/FTC/TAF less appropriate for rapid ART initiation.

## **METHODS**

### Study setting, design and population

Hospital Clinic is a tertiary hospital in Barcelona that serves a population of 560,000 inhabitants. The hospital's HIV Unit takes care of an active cohort of approximately 6,000 people and collaborates with the primary healthcare centers and community

organizations (non-governmental organizations) in the area, facilitating a fast-track link with the unit when a new HIV case is diagnosed.

An open-label, single-arm, single-center 48-week prospective study was conducted to assess the feasibility, efficacy, and safety of once-daily BIC/FTC/TAF as a rapid initiation strategy in HIV-1 diagnosed ART-naïve adults. ART was started within 7 days after the first hospital appointment and before the availability of baseline laboratory results.

Inclusion criteria were age 18 or older, a newly confirmed HIV-1 diagnosis, and no prior ART use (post-exposure prophylaxis was allowed if administered more than 6 months before study entry). Exclusion criteria included pregnancy or breastfeeding, a suspected or confirmed opportunistic infection requiring treatment deferral for more than 7 days, known hypersensitivity or intolerance to any components of the study medication, suspicion of transmitted second-generation integrase strand transfer inhibitor (INSTI) resistance, and any other condition that, in the opinion of the principal investigator, might interfere with adequate understanding, cooperation, or adherence with the study. Candidates meeting inclusion criteria and without any exclusion criteria received information about the study. Those willing to participate signed informed consent and enrolled in the study. The intention to treat (ITT) population comprised all participants included in the study who had received at least one dose of study medication. Participants who missed specific study visits were contacted by phone to reschedule, and those not reached after a month were considered lost to follow-up.

The clinical trial is registered at [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT04416906). The protocol was approved by the local Ethics Committee of Hospital Clinic (HCB/2019/1136).

### Procedures

All people with a new positive HIV-1 test referred or admitted to our hospital were assessed for participation in the study. At the baseline visit samples were collected for routine blood tests, confirmatory HIV test, HIV VL, HIV genotype, CD4 and CD8 counts, and HLA B\*5701 status. A dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) scan was performed. ART with once-daily BIC/FTC/TAF (50mg/200mg/25mg) was prescribed. Two weeks later, participants were contacted by phone to review preliminary baseline results and to assess treatment adherence and tolerability. Follow-up visits were scheduled at weeks 4 (primary outcome), 12, 24, 36, and 48 (**Supplementary 1**). VL was measured at each visit, and immunological cell count at weeks 12, 24, and 48.

Concomitant medication, adverse effects (AEs) and adherence (Medical Simplified Adherence Questionnaire - SMAQ) were assessed in all follow-up visits. At week 48, participants' quality of life was evaluated (Spanish Questionnaire of Satisfaction with Antiretroviral Treatment - CESTA) and a new DEXA scan was performed.<sup>26</sup>

Efficacy (VL < 50 copies/mL) was evaluated at weeks 4, 24, and 48 in the ITT population (including all participants with available VL). AEs were graded according to the WHO Toxicity Grading Scale.<sup>27</sup> Major mutations were classified based on the Stanford University database, and DDI according to the Liverpool HIV Drug Interaction Checker database (for the study's primary outcome only red-level DDI were considered).<sup>28,29</sup> Osteopenia was defined as a DEXA T-score < -1, and cardiovascular risk as a Framingham score > 10%. Obesity was determined according to body mass index (BMI). Good adherence was defined as taking more than 95% of pills in the SMAQ survey. Satisfaction was graded on a 5-level scale using the CESTA questionnaire.

### Outcomes

The primary aim was to determine, in the ITT population at week 4, the percentage of participants with at least one condition in the baseline laboratory test and first visit evaluation that made any recommended ART other than BIC/FTC/TAF less appropriate for a rapid start strategy, according to European and US 2019 guidelines (when protocol was approved).<sup>30,31</sup> Pre-specified conditions were: positive HLA B\*5701, positive surface hepatitis B antigen (HBsAg), resistance mutations that could decrease ART efficacy, VL > 100,000 copies/mL, CD4 < 200 cells/mm<sup>3</sup>, concomitant medications with potential interactions with ART, and comorbidities such as kidney disease (eGFR < 50 mL/min), osteopenia or cardiovascular risk.

Given that significant changes occurred in ART guidelines since the study protocol approval, based on newly revised data and 2023 international guidelines, we assessed a non-prespecified modified primary outcome focusing exclusively on the following variables: presence of HLA B\*5701, HBsAg, M184V mutation, VL > 500,000 copies/mL, eGFR < 50 mL/min and necessary concomitant medications that could interact with the current fixed-dose recommended regimens in international ART guidelines other than BIC/FTC/TAF (**Table 1**).<sup>18-20</sup>

Secondary outcomes included assessing the percentage of people who started BIC/FTC/TAF from day 0 to 7 after the first hospital appointment (feasibility), the time

from their first positive HIV test until BIC/FTC/TAF initiation, the proportion of participants attending protocol visits as scheduled (retention in care), the percentage of discontinuations, the proportion of participants with VL < 50 copies/ml (viral suppression) at week 4, 24, and 48 (efficacy), changes from week 0 to week 48 in CD4 and CD8 count and CD4/CD8 ratio (immunological response), the percentage of AEs reported (tolerability) and organ-related AEs (safety) throughout the study period, changes from week 0 to week 48 in weight and bone mineral density, adherence, and participants' satisfaction rate.

### Sample size

The HIV Unit of the Hospital Clínic of Barcelona receives approximately 220 newly diagnosed ART-naïve individuals each year. The feasible sample size of 100 naïve persons allows estimating the primary objective with a precision ranging from 0.043 to 0.072. The calculation was performed with PASS.<sup>32</sup>

### Statistical analysis

Summary statistics were based on frequency and percentage for qualitative variables, while mean (SD) or median (IQR) were used for quantitative characteristics. The primary outcome was reported as absolute frequency and percentage along with the 95% confidence interval (95%CI). The incidence of adverse events was reported as number of episodes per 100/person-years. The changes over follow-up time in quantitative laboratory parameters (VL, CD4, CD8, weight, BMI) were estimated using mixed-effects linear regression model. A Poisson regression with clustered standard errors was used to estimate the relative risk of having undetectable HIV-1 RNA over the follow-up time, presenting a BMI $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>, and being adherent to ART (good complier). The virologic outcome at weeks 24 and 48 was also analyzed using the FDA Snapshot algorithm on the ITT population. All tests were two-tailed with the confidence level set at 95%. Study data were collected and managed using REDCap electronic data capture tool hosted at Hospital Clínic.<sup>33,34</sup> The software used for the statistical analyses was Stata.<sup>35</sup>

## RESULTS

### Study participants

During the study period (October 2020 – May 2022) 118 individuals were screened, and 100 were enrolled (ITT population) (**Figure 1**). Of 18 persons screened but not included, 7 declined to participate, and 11 individuals were screening failures due to exclusion criteria (4 were unable to attend study visits, 3 had received pre-exposure prophylaxis (PrEP), 1 had received post-exposure prophylaxis within the previous six months, 2 had suspected opportunistic infections and 1 woman was planning to achieve pregnancy through assisted reproduction techniques). The median age of enrolled participants was 32 years (IQR 27; 38). Seventy-nine participants were cisgender men, 16 were transgender women, and 5 were cisgender women. Sixty-four individuals were from Latin America. The most common mode of HIV acquisition was sexual contact (87%), including 59% men who have sex with men. For 12 participants, the mode of HIV acquisition was reported as unknown. Detailed baseline characteristics are provided in **Table 2**.

### Primary outcome

According to 2019 international guidelines, 72% (95%CI 62; 81) of the participants met at least one condition for the primary outcome (**Table 3**). The most prevalent criteria were osteopenia (46%) for regimens containing TDF, VL > 100,000 copies/ml (32%) for RPV-based regimens, and CD4 count < 200 cells/mm<sup>3</sup> (21%) for RPV-based and DTG/3TC regimens. One person had the M184V mutation limiting DTG/3TC, and three people were taking red-flag comedications for DRV/c-based regimens.

The primary non-prespecified modified outcome, based on current European and US 2023 guidelines, revealed 11% (95%CI 6; 19) of participants with at least one condition rendering DTG/ABC/3TC, DTG/3TC and DRV/c/FTC/TAF regimens less suitable: HBsAg positivity (n=1), presence of HLA B\*5701 (n=1), M184V mutation (n=1), red-flag DDI (n=3) and VL > 500,000 copies/ml (n=6). There was 1 participant with 2 contraindications (high VL and red-flag comedications).

### Secondary outcomes

All participants received ART with BIC/FTC/TAF within 7 days of their first hospital visit; 64% on the same day and 15% on the day after (**Figure 2**). The median time from their first positive HIV test to ART initiation was 14 days (IQR 7; 26). Sixteen

participants prematurely discontinued the study: 1 based on physicians' decision (not attending visits), 1 moved away, 3 prematurely discontinued (at weeks 12, 23, 24) the study treatment but remained on follow-up (1 participant reported difficulties attending appointments, so he maintained BIC/FTC/TAF off-study, and 2 reported tolerability problems, with 1 switching to doravirine (DOR) plus FTC/tenofovir disoproxil(TDF) and the other to darunavir/cobicistat (DRV/c)/FTC/TAF), and 11 were loss to follow-up. No differences in baseline characteristics were observed between people who lost follow-up and those who completed the study.

### Efficacy

At baseline, the median VL was 48,500 copies/mL (IQR 14,850; 152,000), with 32% of participants presenting a VL > 100,000 copies/mL and 6 individuals a VL > 500,000 copies/mL. By week 4, 54% (95%CI 44; 64) of the ITT population achieved VL < 50 copies/mL, with a median VL of 98 copies/mL (IQR 65; 142) among people with detectable VL. The median time to suppression was 4 weeks (IQR 4; 12). By week 24 and 48, 90% (95%CI 84; 96) and 92% (95%CI 86; 98) of the ITT population presented a VL < 50 copies/mL, respectively (p < 0.001). Among the 6 participants with VL > 500,000 copies/mL at baseline, 5 achieved a VL < 50 copies/mL by week 48. No participants discontinued the study due to lack of efficacy.

According to the FDA Snapshot analysis, 82% (n=82) of the ITT population achieved a VL < 50 copies/mL at week 24, and 78% (n=78) at week 48. Details of the FDA Snapshot analysis are shown in **Table 4**.

The **Figures 3 - 4** report immunovirological data. The mean baseline CD4 cell count was 365 cells/mm<sup>3</sup> (SD 213), with 21% of individuals having a CD4 cell count < 200 cells/mm<sup>3</sup> at study entry. The mean baseline CD8 cell count was 949 cells/mm<sup>3</sup> (SD 549). By week 48, the mean (CI 95%) CD4 cell count increased 206 cells/mm<sup>3</sup> (171; 242) (p < 0.001) and the mean (CI 95%) CD8 cell count decreased 147 cell/mm<sup>3</sup> (-231.16; -63.85) (p 0.002). CD4/CD8 ratio was 0.47 at baseline and 0.88 at week 48 (p<0.001)

### Safety

Seventy-six (76%) participants reported at least one AE. There were 185 AEs identified, with an overall incidence rate of 189 AEs per 100 person-years (95%CI 154.6; 223). The most common AEs by primary system organ class were infections (n=84, 45%),



gastrointestinal symptoms (n=20, 11%), central nervous system symptoms (n=17, 9%), and dermatological findings (n=14, 8%). Almost half of the infections were sexually transmitted infections (syphilis [n=11], *Chlamydia trachomatis* proctitis [n=10], gonococcal proctitis [n=4]), and SARS-CoV-2 infection (n=11) (**Supplementary 2**). Twenty-two (12%) AEs were laboratory AEs. Overall, 95% (n=177) of the AEs were grade 1-2. Grade 3 laboratory disorders were detected in 3 participants (AST, creatinine kinase and triglyceride elevation), and there were 5 SAEs (grade 4 laboratory alteration - creatinine kinase elevation, suicide attempt, transient ischemic attack, cervical *Mycobacterium tuberculosis* adenitis, and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia) (**Table 5**). No deaths occurred. There were 6 (3%) AEs attributed to study medication in 3 participants; 5 were grade 1 (insomnia, vivid dreams, obnubilation, drowsiness and abdominal pain, all of which resolved completely without drug discontinuation), and one was grade 2 (weight gain). Three AEs in 2 participants led to a definitive interruption of the study drug at week 12 (weight gain and folliculitis in one individual, and neck pain in another).

#### Osteopenia and body mass index:

At baseline, 46% (n/N 41/90) people had osteopenia, with no statistically significant changes by week 48 (50%, n/N=33/66) (p 0.369).

The mean (SD) baseline weight was 72.5 kg (12.8), corresponding to a mean (SD) BMI of 24 kg/m<sup>2</sup> (3.7). By week 48, the estimated weight gain was + 2.4 kg (95%CI 1.47; 3.26) (p < 0.001), with an expected BMI increase of + 0.8 kg/m<sup>2</sup> (95%CI 0.48; 1.08) (p < 0.001) (**Figure 5**). The risk of obesity remained stable over follow-up, with a percentage of about 5% being obese throughout the study period (p 0.992).

#### Adherence

The SMAQ questionnaire was completed by approximately 97% of participants at each visit, with 88% (95%CI 81; 94) of individuals showing good adherence at week 4 and 85% (95%CI 77; 92) at week 48 (p 0.784).

#### Satisfaction and quality of life data

The CESTA survey was completed by 83 individuals (97%). Ninety-four percent of responders believed that disease control was very important, and 77% and 70% held the same opinion regarding AEs and the dosing of the ART regimen, respectively.

Satisfaction with global health status and disease control was considered very high by 78% of participants. Eighty-one percent reported being very satisfied with the study treatment, while 70%, 82%, and 81% expressed high satisfaction with AEs, number of pills and daily doses, respectively. Regarding dietary restrictions or changes, slightly over half considered it to be a very important aspect, although 80% were very satisfied.

## **DISCUSSION**

Our study assessed BIC/FTC/TAF as a first-line rapid initiation regimen in 100 ART-naïve people. Results demonstrated that BIC/FTC/TAF is a suitable option for immediate start strategy, even if baseline laboratory results are not available. This characteristic can not be extrapolated to all ART regimens. Concerning the primary outcome based on 2019 guidelines, 72% (95%CI 62; 81) of participants exhibited at least one characteristic that made the immediate initiation of a recommended ART regimen other than BIC/FTC/TAF less appropriate. For this analysis, when the protocol was designed, we considered regimens that are not currently first-line options (RPV and DRV/c-based regimens), and limitations such as osteopenia, cardiovascular risk, VL > 100,000 copies/mL and CD4 < 200 cells/mm<sup>3</sup> that are not today formal contraindications for prescribing most recommended ART.<sup>18-20</sup> Updated data for recent studies justified establishing of a more restrictively non-prespecified primary outcome based on 2023 guidelines with a lower percentage detected (11% [95%CI 6; 19]). It is noteworthy that for both primary objectives, the comparison was conducted with fixed-dose regimens, as they are currently preferred. Only one participant had a limitation criteria for BIC/FTC/TAF (M184V mutation). When genotype results were reviewed at week 4, VL was 55 copies/mL in this patient, so ART was continued.

In clinical trials, three ART regimens have been tested in a rapid ART initiation strategy (DRV/c/FTC/TAF, DTG/3TC, and BIC/FTC/TAF).<sup>36-38</sup> We considered the M184V as a limiting condition for immediate DTG/3TC initiation. Nevertheless, discrepancies exist in this regard.<sup>39</sup> Although M184V/I is present in up to 1% of global HIV-1 newly diagnosed people, the recent implementation of oral and long-acting PrEP increases the need for baseline genotype testing prior to the prescription of two-drug regimens.<sup>40,41</sup> In fact, the only rapid ART initiation scenario where BIC/FTC/TAF use would be limited is in former PrEP users who had received long-acting cabotegravir. In such cases, a protease inhibitor-based regimen would be recommended.<sup>18-21</sup>

The estimated worldwide prevalence of HIV/HBV coinfection is 10.4%, and 3.2% in Spain (2018).<sup>42</sup> We believe that treating first with an HBV-active drug and switching to a different one, once the absence of HBsAg is proved, is safer and could enhance patient-physician confidence.

Compared to previous ART, second-generation INSTI have the advantage of a faster decrease of VL.<sup>24,43</sup> This characteristic makes them optimal drugs to preserve individual health and decrease the duration of transmissibility after ART initiation. However, the only second-generation INSTI-based fixed-dose regimen that can be safely used before having any laboratory results is BIC/FTC/TAF, as the use of DTG/ABC/3TC requires results of HLA B\*5701.<sup>44,45</sup>

Our study demonstrates that immediate initiation of BIC/FTC/TAF is feasible. All participants started ART within 7 days, 79% in the first 48 hours. Moreover, BIC/FTC/TAF showed high virologic efficacy with early VL suppression, and no participants discontinued the study ART due to lack of efficacy. The overall incidence of AEs was higher than in other studies; however, most AEs were considered grade 1-2 and were mainly sexually transmitted infections and SARS-CoV-2 infection.<sup>36-38</sup> In fact, ART discontinuations due to BIC/FTC/TAF-related AEs were low.<sup>36-38</sup>

A statistically significant increase in weight and BMI at week 48 compared with baseline was observed in our cohort, although considered not clinically significant. This is evident when analyzing the BMI category variables, where the proportion of people with obesity remained at 5% throughout the study, with no statistically significant changes observed.

Early ART initiation with BIC/FTC/TAF was well-received by the participants and resulted in high satisfaction, including aspects related to AEs and medication dosage. This could be one of the reasons for the high adherence compared to other cohorts, with over 85% of participants being adherent.<sup>38</sup> Short-term adherence predicts future maintenance of viral control, so we consider our study's adherence outcomes as favorable.<sup>46</sup>

High rates of loss to follow-up compared to previous publications were observed, without individual factors identified.<sup>7,36-38</sup> Nonetheless, retention in care was similar to the FAST and STAT studies.<sup>37,38</sup> The strategy of immediate initiation of ART and early linkage to care is associated with improved outcomes related to short-term retention in care and loss to follow-up.<sup>17</sup> However, their impact on long-term healthcare retention is unclear, as most publications are limited to follow-up periods of approximately 1

year.<sup>5,16,47-49</sup> All of the above mentioned emphasizes that, beyond the strategy of early initiation of ART, other interventions are needed to address the individual and structural barriers to an adequate continuum of care for people living with HIV.<sup>50</sup>

This study has some limitations. The main limitation is the disparity between the protocol and the non-prespecified primary outcomes. Such a significant change indicates evolving standards in HIV treatment, as these findings predominantly align with European and US guidelines. Secondly, this study is a single-center single-arm trial, without a comparative arm, limiting data extrapolation to other locations. Third, a longer follow-up period than 48 weeks may be needed to assess long-term outcomes. Fourth, the representation of people with acute primary infection and high baseline VL is likely limited, as in parallel to our trial, another study recruiting participants with confirmed primary acute infection was being conducted in our center. Finally, the low proportion of female participants could impact the findings related to immunological response and tolerability.

In conclusion, according to European and US 2019 guidelines, a high percentage of participants exhibited baseline conditions that made the immediate initiation of a recommended ART regimen other than BIC/FTC/TAF less appropriate, although this percentage decreased with 2023 guidelines. Data on feasibility, efficacy and safety support the use of BIC/FTC/TAF for this strategy. However, a high rate of loss to follow-up was observed, suggesting that additional biopsychosocial strategies beyond rapid ART initiation may be crucial for enhancing long-term retention in care.

#### **Acknowledgements:**

We would like to thank all the study participants for their collaboration; without their participation this study would not have been possible. Additionally, we would like to extend our acknowledge to Pilar Callau, our clinical trial coordinator, to the data entry team (Ester Fagundez, Mireia Santos, and Cristina Cruz), and to Raquel Aguiló.

## REFERENCES:

1. Boyd MA, Boffito M, Castagna A et al. Rapid initiation of antiretroviral therapy at HIV diagnosis: definition, process, knowledge gaps. *HIV Med* 2019; 20 Suppl 1:3-11.
2. Ford N, Migone C, Calmy A et al. Benefits and risks of rapid initiation of antiretroviral therapy. *AIDS* 2018; 32: 17-23.
3. García-Deltoro M. Rapid Initiation of Antiretroviral Therapy after HIV Diagnosis. *AIDS Rev* 2019; 21: 55-64.
4. Granich R, Gilks CF, Dye C et al. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet* 2009; 373: 48-57.
5. Havlir D, Lockman S, Ayles H et al. What do the Universal Test and Treat trials tell us about the path to HIV epidemic control? *J Int AIDS Soc* 2020; 23: e25455.
6. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med* 2016; 375: 830–9.
7. Coffey S, Bacchetti P, Sachdev D et al. RAPID antiretroviral therapy: high virologic suppression rates with immediate antiretroviral therapy initiation in a vulnerable urban clinic population. *AIDS* 2019; 33: 825–32.
8. Colasanti J, Sumitani J, Mehta CC et al. Implementation of a rapid entry program decreases time to viral suppression among vulnerable persons living with HIV in the Southern United States. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5: ofy104.
9. Dorward J, Drain PK, Osman F et al. Short Communication: Early Antiretroviral Therapy Is Associated with Better Viral Suppression and Less

HIV Drug Resistance After Implementation of Universal Treatment in South Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2020; 36: 297-99.

10. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 795–807.
11. Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis* 2008; 197: 1133-44.
12. Lundgren JD, Babiker A, El-Sadr W et al. Inferior clinical outcome of the CD4+ cell count-guided antiretroviral treatment interruption strategy in the SMART study: role of CD4+ Cell counts and HIV RNA levels during follow-up. *J Infect Dis* 2008; 197: 1145-55.
13. Pilcher CD, Ospina-Norvell C, Dasgupta A et al. The effect of same-day observed initiation of antiretroviral therapy on HIV viral load and treatment outcomes in a US public health setting. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 74: 44–51.
14. Pathela P, Jamison K, Braunstein SL et al. Initiating antiretroviral treatment for newly diagnosed HIV patients in sexual health clinics greatly improves timeliness of viral suppression. *AIDS* 2021; 35: 1805-12.
15. Rosen S, Maskew M, Fox MP et al. Initiating antiretroviral therapy for HIV at a patient's first clinic visit: the RapIT randomized controlled trial. *PLoS Med* 2016; 13: e1002015.
16. Koenig SP, Dorvil N, Devieux JG et al. Same-day HIV testing with initiation of antiretroviral therapy versus standard care for persons living with HIV: A randomized unblinded trial. *PLoS Med* 2017; 14: e1002357.

17. Labhardt ND, Ringera I, Lejone TI et al. Effect of offering same-day ART vs usual health facility referral during home-based HIV testing on linkage to care and viral suppression among adults with HIV in lesotho: the CASCADE randomized clinical TrialEffect on viral suppression of same-day ART vs care referral after home HIV testing in LesothoEffect on viral suppression of same-day ART vs care referral after home HIV testing in Lesotho. *JAMA* 2018; 319: 1103–12.
18. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Initial Combination Regimen for ART-naïve Adult PLWH [Internet]. 2023. Last update: October 2023. Available at: <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf>.
19. Department of Health and Human Services. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV [Internet]. 2022. Last update: March 2023. Available at: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>.
20. Document of consensus from GeSIDA. National AIDS Plan regarding antiretroviral treatment in adults infected by the human immunodeficiency virus [Internet]. 2023. Last update: January 2023. Available at: [https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2023/02/Guia\\_Modificada\\_DocumentoDeConsensoDeGeSIDAPlanNacionalSobreElSidaRespectoAlTratamientoAntirretroviralEnAdultosInfectadosPorElVirusDeLaInmunodeficienciaHumana.pdf](https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2023/02/Guia_Modificada_DocumentoDeConsensoDeGeSIDAPlanNacionalSobreElSidaRespectoAlTratamientoAntirretroviralEnAdultosInfectadosPorElVirusDeLaInmunodeficienciaHumana.pdf).
21. Antiretroviral Regimen Considerations for Initial Therapy Based on Specific Clinical Scenarios. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV [Internet]. Last update: September 2022. Available at: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/table-7-antiretroviral-regimen?view=full>.

22. Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults 2020. Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA* 2020; 324: 1651-69.
23. World Health Organization Guidelines. Managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy [Internet]. 2017. Available at: <https://www.who.int/publications/who-guidelines>.
24. Deeks ED. Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide: A Review in HIV-1 Infection. *Drugs* 2018; 78: 1817-28.
25. Sax P. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380–1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 390: 2073-82.
26. Condes E, Aguirrebengoa K, Dalmau D et al. Validation of a questionnaire to estimate satisfaction with antiretroviral treatment: CESTA questionnaire. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23: 586-92.
27. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Division of AIDS. Division of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, Corrected Version 2.1. [Internet]. Last update: July 2017. Available at: <https://rsc.niaid.nih.gov/sites/default/files/daidsgradingcorrectedv21.pdf>.
28. Stanford University. HIV Drug Resistance Database [Internet]. Last update: June 2023. Cited: July 2023. Available at: <https://hivdb.stanford.edu>.
29. University of Liverpool. HIV Drug Interactions. Interaction checker [Internet]. Last update: July 2023. Available at: <https://www.hiv-druginteractions.org>.



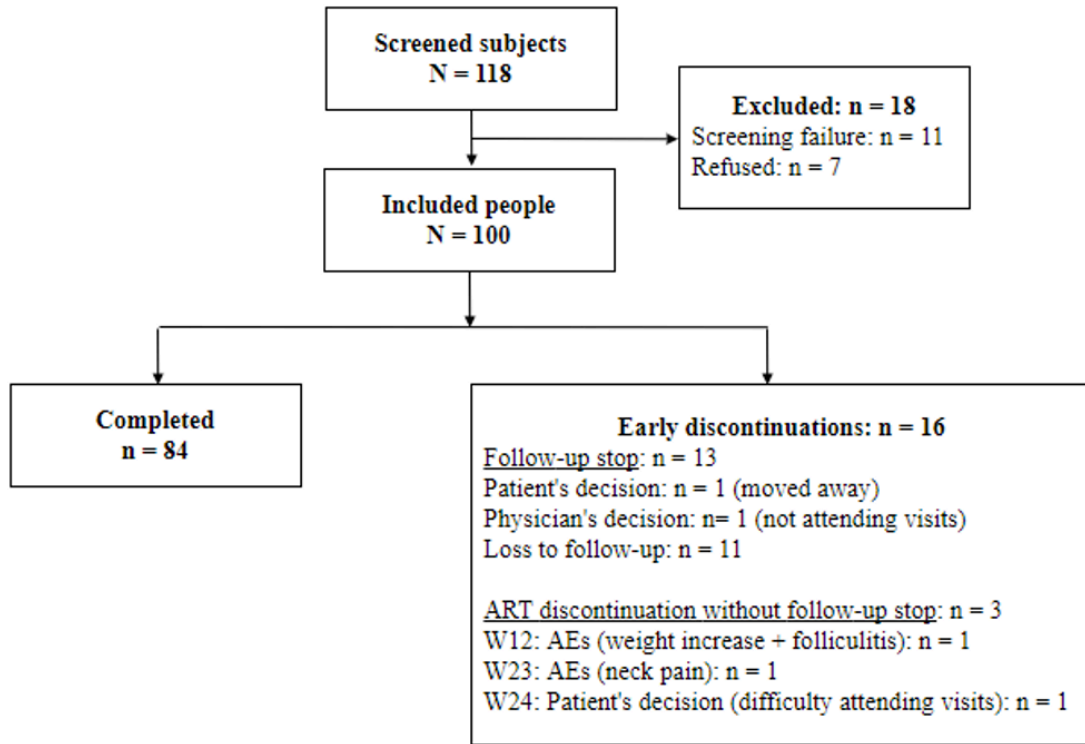
30. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Initial Combination Regimen for ART-naïve Adult PLWH [Internet]. 2019. Last update: November 2019. Available at:  
[https://www.eacsociety.org/media/2019\\_guidelines-10.0\\_final.pdf](https://www.eacsociety.org/media/2019_guidelines-10.0_final.pdf).
31. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV [Internet]. 2019. Department of Health and Human Services. Last update: November 2019. Available at: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
32. NCSS. 2017. PASS 15 Power Analysis and Sample Size Software. NCSS, LLC: Kaysville, Utah, USA. Available at: <https://www.ncss.com/software/pass/>.
33. Harris PA, Taylor R, Thielke R et al. Research electronic data capture (REDCap) – A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* 2009; 42: 377-81.
34. Harris PA, Taylor R, Minor BL et al. The REDCap consortium: Building an international community of software partners. *J Biomed Inform* 2019; 95: 103208.
35. StataCorp. 2023. Stata Statistical Software: Release 18. College Station, TX: StataCorp LLC.
36. Huhn GD, Crofoot G, Ramgopal M et al. Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in a rapid-initiation model of care for human immunodeficiency virus type 1 infection: primary analysis of the DIAMOND Study. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 3110-17.

37. Rolle CP, Berhe M, Singh T et al. Dolutegravir/lamivudine as a first-line regimen in a test-and-treat setting for newly diagnosed people living with HIV. *AIDS* 2021; 35: 1957-65.
38. Bachelard A, Isernia V, Charpentier C et al. Same-day initiation of same-day initiation of bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide: Week 48 results of the FAST study-IMEA 055. *J Antimicrob Chemother* 2023; 78: 769-78.
39. Cordova E, Hernández Rendon J, Mingrone V et al. Efficacy of dolutegravir plus lamivudine in treatment-naïve people living with HIV without baseline drug-resistance testing: week 24 results of the randomized: D2ARLING study. 12th IAS Conference on HIV Science. Poster TUPEB02 Brisbane, Australia. Available at: [https://www.natap.org/2023/IAS/IAS\\_28.htm](https://www.natap.org/2023/IAS/IAS_28.htm)[https://www.natap.org/2023/IAS/IAS\\_28.htm](https://www.natap.org/2023/IAS/IAS_28.htm).
40. Major Nucleoside RT Inhibitor (NRTI) Resistance Mutations. Stanford University. HIV Drug Resistance Database [Internet]. Last update: October 2022. Cited: July 2023. Available at: <https://hivdb.stanford.edu/dr-summary/resistance-notes/NRTI/m184v.i><https://hivdb.stanford.edu/dr-summary/resistance-notes/NRTI/m184v.i>.
41. McClung RP, Oster AM, Ocfemia MCB et al. Transmitted Drug Resistance Among Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Diagnoses in the United State, 2014-2018. *Clin Infect Dis* 2022; 74: 1055-62.
42. Pérez-Latorre L, Berenguer J, Micán R, et al. HIV/HBV coinfection: temporal trends and patient characteristics, Spain, 2002 to 2018. *Euro Surveill* 2021; 26: 2000236.
43. Ambrosioni J, Rojas Liévano J, Berrocal L et al. Real-life experience with bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in a large reference clinical centre. *J Antimicrob Chemother* 2022; 77: 1133-39.

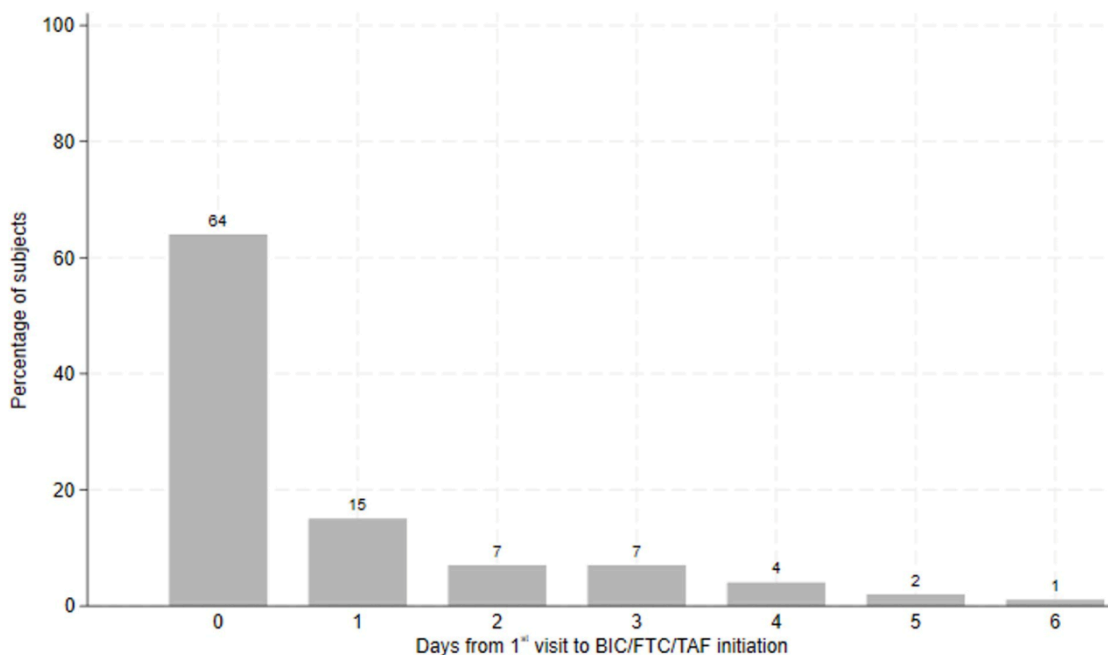
44. Orkin C, Wang J, Bergin C et al. An epidemiologic study to determine the prevalence of the HLA-B\*5701 allele among HIV-positive patients in Europe. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20: 307-14.
45. Martínez Buitrago E, Oñate JM, García-Goez JF et al. HLA-B\*5701 allele prevalence in treatment-Naïve HIV-infected patients from Colombia. *BMC Infect Dis* 2019; 19: 793.
46. Ford N, Darder M, Spelman T et al. Early adherence to antiretroviral medication as a predictor of long-term HIV virological suppression: five-year follow up of an observational cohort. *PLoS One* 2010: e10460.
47. Brown LB, Havlir DV, Ayieko J et al. High levels of retention in care with streamlined care and universal test and treat in East Africa. *AIDS* 2016; 30: 2855–64.
48. Halperin J, Conner K, Butler I et al. A Care Continuum of Immediate ART for Newly Diagnosed Patients and Patients Presenting Later Care at a Federally Qualified Health Center in New Orleans. *Open Forum Infect Dis* 2019; 6: ofz161.
49. Senkoro E, Vanobberghen F, Weisser M. “Linkage to care” among people living with HIV-definition in the era of “universal test and treat” in sub-Saharan African setting. *Swiss Med Wkly* 2021; 151: w20535.
50. Bell-Mandla N, Wilson E, Sharma D et al. Predictors of participant retention in a community-based HIV prevention cohort: perspectives from the HPTN 071 (PopART) study. *Trials* 2023; 24: 434.

**FIGURES:**

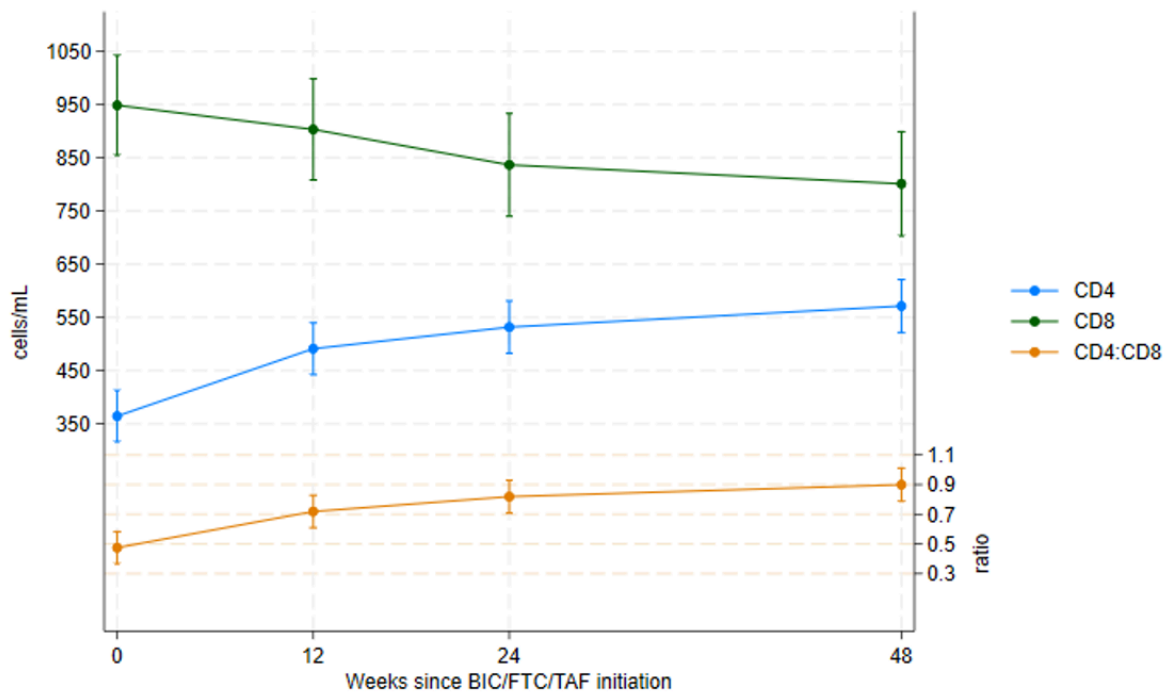
**Figure 1.** Flowchart.



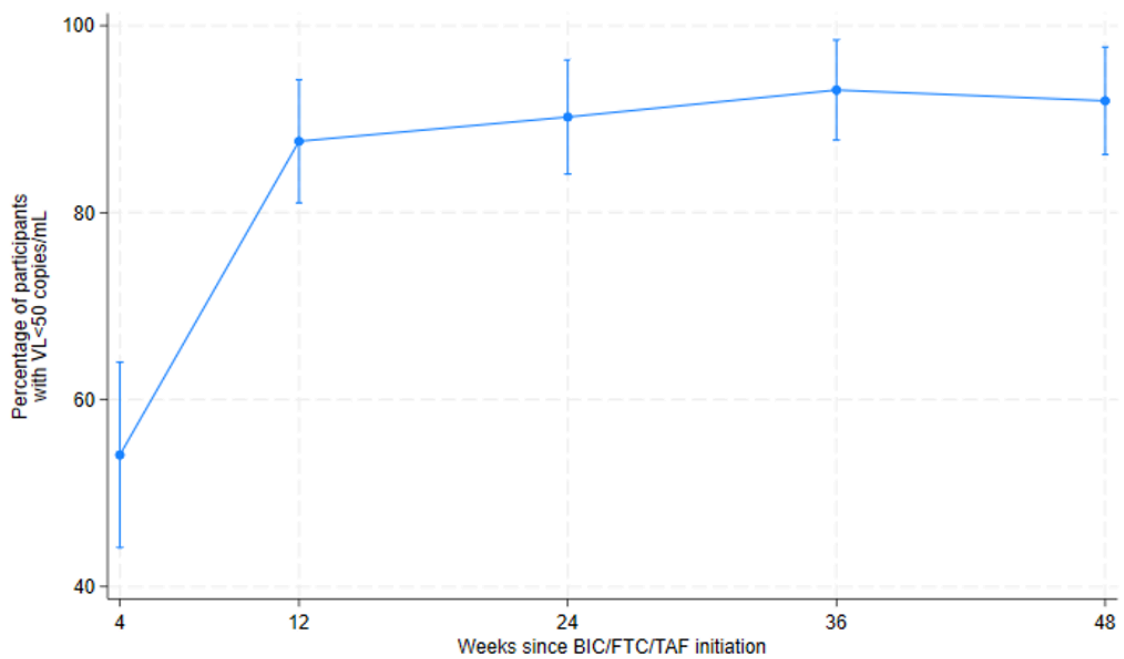
**Figure 2.** Elapsed days from first medical visit to BIC/FTC/TAF initiation.



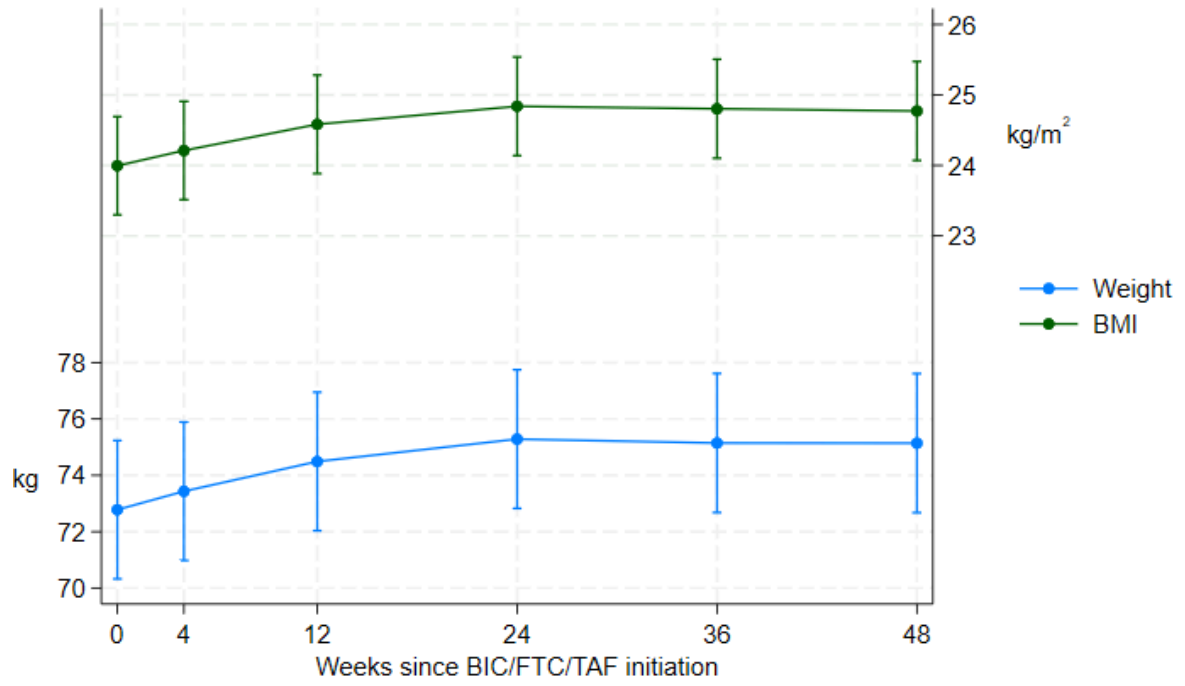
**Figure 3.** Immunological response after BIC/FTC/TAF was started.



**Figure 4.** Virological response after BIC/FTC/TAF initiation.



**Figure 5.** Weight and BMI changes after BIC/FTC/TAF initiation.



**TABLES:**

**Table 1.** Recommended fixed-combination ART regimens by European (2019 v10.0, 2023 v12.0) and US (12/2019, 03/2023) guidelines.

UPDATE YEAR	EACS GUIDELINES	DHHS GUIDELINES	MAIN REQUEREMENTS BY GUIDELINES	CONSIDERATIONS
2019	BIC/FTC/TAF	BIC/FTC/TAF	-	-
	DTG/ABC/3TC	DTG/ABC/3TC	HLA-B*5701 negative HBsAg negative	Cardiovascular risk
	DTG /3TC	DTG/3TC	HBsAg negative VL < 500,000 copies/mL CD4 count > 200 cells/mm <sup>3</sup> Genotypic test	-
	DOR/TDF/3TC	-	-	Renal and bone toxicity
	RPV/FTC/ TDF	-	VL < 100,000 copies/mL CD4 count > 200 cells/mm <sup>3</sup> Not on proton pump inhibitor With food	Renal and bone toxicity
	DRV/c/FTC/TAF	-	With food	Cardiovascular risk Renal and bone toxicity
	2023	BIC/FTC/TAF	BIC/FTC/TAF	-
DTG/ABC/3TC		DTG/ABC/3TC	HLA-B*5701 negative HBsAg negative	Cardiovascular risk Weight increase
DTG/3TC		DTG/3TC	HBsAg negative VL < 500,000 copies/mL Genotypic test Not recommended after PrEP failure	Weight increase
DOR/TDF/3TC		-	-	Weight increase Renal and bone toxicity
-		DRV/c/FTC/TAF	For people with HIV and a history of CAB-LA use as PrEP, pending the results of the genotype test	-

**Table 2.** Baseline characteristics of the study population.

<b>VARIABLES</b>	<b>BASELINE</b>
<b>Age (Years)</b> <sup>1</sup>	32 (27; 38)
<b>Sex (at birth)</b> <sup>2</sup>	
Female	5 (5%)
Male	95 (95%)
Nonbinary	0 (0%)
<b>Gender</b> <sup>2</sup>	
Cisgender	84 (84%)
Transgender	16 (16%)
<b>Origin</b> <sup>2</sup>	
Latin America	64 (64%)
Europe	34 (34%)
Asia	1 (1%)
Africa	1 (1%)
<b>Mode of acquisition</b> <sup>2</sup>	
Sexual	87 (87%)
Parenteral	1 (1%)
Not specified	12 (12%)
<b>VL copies/mL</b> <sup>1</sup>	48,500 (14,850; 152,000)
<b>VL &gt; 100,000 copies/mL</b> <sup>2</sup>	32 (32%)
<b>CD4 count (cell/mm<sup>3</sup>)</b> <sup>4</sup>	365 (213)
<b>CD4 count &lt; 200 cell/mm<sup>3</sup></b> <sup>2</sup>	21 (21%)
<b>Weight (kg)</b> <sup>4</sup>	72 (12.8)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b> <sup>4</sup>	24 (3.7)
<b>BMI (category)</b> <sup>2</sup>	
Underweight	1 (1%)
Normal	92 (94%)
Obesity	5 (5%)
<b>Framingham risk score at 10 years</b> <sup>1</sup>	2 (1; 4)
<b>At least one disease</b> <sup>1</sup>	79 (79%)
<b>At least one concomitant medication</b> <sup>1</sup>	79 (79%)
<b>Serologies (IgG)</b> <sup>1</sup>	
VHA	85 (85%)
HBsAg	1 (1%)
HVC	3 (3%)
Syphilis	31 (31%)
CMV	96 (98%)
Toxoplasma	28 (29%)
Measles	47 (55%)
Mumps	79 (84%)
Rubella	83 (83%)

(<sup>1</sup>) Median, IQR. (<sup>2</sup>) Num., % (<sup>3</sup>) %, 95%CI. (4) Mean, SD. BISX: Bisexual. BMI: body mass index. HMSX: homosexual. HTSX: heterosexual. VL: viral load.



**Table 3.** Primary outcome and non-prespecified primary outcome data.

<b>NO-ELIGIBILITY CRITERIA</b>	<b>PRIMARY OUTCOME</b> (2019 guidelines) Number (%)	<b>NON-PRESPECIFIED PRIMARY OUTCOME</b> (2023 guidelines) Number (%)
<b>Positive HLA B*5701</b>	Positive: 1 (1%) NA: 4 (4%)	Positive: 1 (1%)
<b>Positive HBsAg</b>	Positive: 1 (1%) NA: 0 (0%)	Positive: 1 (1%)
<b>HIV RNA genotype with major mutations</b>	Major mutation: K103N: 8 (8%) K103N + M184V: 1 (1%) NA: 3 (3%)	M184V: 1 (1%)
<b>VL &gt; 100,000 copies/mL</b>	32 (32%)	-
<b>VL &gt; 500,000 copies/mL</b>	-	6 (6%)
<b>CD 4 count &lt; 200 cells/mm<sup>3</sup></b>	21 (21%)	-
<b>Red-level DDI interactions</b>	3 (3%)	3 (3%)
<b>eGFR &lt; 50mL/min</b>	0 (0%)	0 (0%)
<b>Low bone mineral density (T-score in femur &lt; -1) or not assessed</b>	41 (46%)	-
<b>Framingham risk score &gt; 10%</b>	10 (10%)	-
<b>Number of outcomes by individuals</b>		
<b>1</b>	39 (54%)	10 (10%)
<b>2</b>	17 (24%)	1 (1%)
<b>3</b>	13 (18%)	-
<b>4</b>	2 (3%)	-
<b>5</b>	1 (1%)	-
<b>Proportion of people with at least one contraindication<sup>a</sup></b>	72% (62;81)	11% (6;19)

DDI: drug-drug interactions. EGFR: estimated glomerular filtration rate. HBsAg: Hepatitis B surface antigen. NA: not assessed. RT: reverse transcriptase. VL: viral load.

(<sup>a</sup>) Proportion, 95% CI.

**Table 4.** FDA Snapshot analysis.

<b>CATEGORY</b>	<b>24 WEEKS</b> Number (%)	<b>48 WEEKS</b> Number (%)
<b>VL&lt;50 (Virologic Success)</b>	<b>82 (82)</b>	<b>78 (78)</b>
<b>VL≥50 (Virologic Failure)</b>	<b>11 (11)</b>	<b>8 (8)</b>
VL≥50	9 (9)	6 (6)
Discontinued due to lack/loss of efficacy	0 (0)	0 (0)
Discontinued due to other reasons, last VL≥50	2 (2)	2 (2)
<b>No Virologic Data</b>	<b>7 (7)</b>	<b>14 (14)</b>
Missing VL but on study	2 (2)	0 (0)
Discontinued due to AEs or death	1 (1)	2 (2)
Discontinued due to other reasons, last VL<50	4 (4)	12 (12)

**Table 5.** Serious AEs identified.

<b>SAE</b>	<b>PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS</b>	<b>SEVERITY</b>	<b>RELATION WITH STUDY ART</b>	<b>ACTION TAKEN WITH STUDY ART</b>	<b>TREATMENT</b>	<b>OUTCOME</b>
<b>Creatinine kinase increase</b>	Laboratory	Grade 4	Not related	None	No	Recovered ad integrum
<b>Autolytic attempt</b>	Neurological	Grade 4	Not related	None	Yes	Recovered with sequelae
<b>Transient ischemic attack</b>	Cardiovascular	Grade 3	Not related	None	Yes	Recovered with sequelae
<b>Mycobacterium tuberculosis cervical adenitis</b>	Infections	Grade 3	Not related	None	Yes	Not recovered
<b>Pneumocystis jirovecii pneumonia</b>	Infections	Grade 3	Not related	None	Yes	Recovered ad integrum





## **VII. DISCUSIÓN**



A pesar del esfuerzo científico realizado desde el descubrimiento de la infección, la clave para conseguir la cura definitiva del VIH sigue sin conocerse. Esto obliga a reforzar las estrategias de prevención con vistas a controlar la epidemia. Los métodos de prevención del VIH varían en función de la situación individual de cada persona. El uso sistemático del preservativo o el chequeo rutinario pueden ser adecuados para la población general, si bien no son suficientes en colectivos altamente expuestos <sup>(29-31,35,36)</sup>. En esta línea, se ha establecido la PrEP para su uso en población seronegativa previo a la exposición de riesgo, siendo una estrategia preventiva eficaz bajo la premisa de una correcta adherencia <sup>(64)</sup>. Asimismo, en personas seronegativas que han tenido un contacto de riesgo, existe la opción de la toma de PPE <sup>(178)</sup>. En colectivos vulnerables potencialmente expuestos al VIH, la mayoría de los profesionales que trabajamos en este ámbito hemos apostado por las estrategias de prevención combinadas que implican la toma de PrEP o PPE asociado a un abordaje integral de los factores de vulnerabilidad, conductas de riesgo y situación social <sup>(28)</sup>. De esta forma se consigue dar respuesta a las necesidades de las personas en riesgo, incidir en comportamientos más saludables y prevenir la adquisición del VIH de forma más duradera <sup>(154,157)</sup>. Por otra parte, la intervención TasP es una estrategia de prevención secundaria dirigida a las personas que viven con VIH y se basa en evitar la transmisión del virus a personas seronegativas mediante la toma de TAR y el control de la CV <sup>(49-52,198-200)</sup>. Esta estrategia es fundamental para reducir la incidencia global del VIH, pero el acceso al TAR y el conocimiento del estado serológico no están generalizados a nivel mundial, situación que se ve reflejada en los objetivos 90%-90%-90% que planteaba ONUSIDA para el año 2020, los cuales no se llegaron a cumplir <sup>(19)</sup>. La situación en España es más esperanzadora, con unos resultados bastante aceptables, ya que el único objetivo no logrado fue que sólo el 87% de los infectados conocía su diagnóstico <sup>(20)</sup>. Es evidente la necesidad urgente de mejorar el cribado universal y el acceso al TAR, así como el inicio inmediato del TAR, para conseguir un beneficio tanto individual como de salud pública mediante la estrategia TasP e inicio rápido del TAR. Finalmente, los profesionales de la salud tenemos una gran responsabilidad en el control de la epidemia, ya que es nuestro deber informar sobre las conductas que pueden conllevar a la adquisición del VIH y potenciar las estrategias preventivas, incluido el chequeo rutinario. Asimismo, somos nosotros los que debemos minimizar al máximo las oportunidades perdidas de diagnóstico ante situaciones sugestivas de infección por VIH,

como pueden ser algunas de las consultas en el Servicio de Urgencias o Centro de Atención Primaria.

En el Hospital Clínic de Barcelona se lleva a cabo el seguimiento de aproximadamente 6.000 personas que viven con VIH y anualmente se atiende a 900 individuos que solicitan la PPE tras un contacto sexual de riesgo. Los usuarios de PPE son personas elegibles para la PrEP al adoptar comportamientos de alto riesgo <sup>(178)</sup>. Precisamente éstos fueron los que en gran parte formaron la cohorte inicial de PrEP de nuestro hospital en el momento de su comienzo en noviembre del año 2019. El **artículo 1** detalla la experiencia del primer año de funcionamiento del programa en nuestro centro. La cohorte basal de PrEP incluye a 190 usuarios. Esta cifra no representa a todas las personas elegibles de nuestro entorno, sino que está limitada por cuestiones administrativas y organizativas del momento, incluso a consecuencia de la pandemia de la COVID-19 del año 2020 que, si bien no alteró el seguimiento de los usuarios incluidos, impidió durante 3 meses el cribado de nuevos participantes. Como hemos mencionado previamente, la mayoría de nuestros usuarios se derivaron de consultas de PPE o ITS, al priorizar su inclusión por ser personas ya identificadas como con potencial riesgo. Del resto de los participantes, cabe destacar la elevada concienciación individual sobre la PrEP, ya que el 39% acudió por decisión propia y 33 usuarios habían utilizado el Truvada® en el pasado fuera de prescripción médica. La derivación desde los Centros de Atención Primaria fue escasa. Si bien es cierto que la mayoría de los adultos jóvenes no suelen acudir a Atención Primaria, consideramos que se pueden haber perdido oportunidades de derivación. En esta línea, las ONG han promovido diferentes campañas de concienciación de la PrEP que van dirigidas a la población expuesta y pensamos que es necesario continuar con la divulgación de la estrategia para poder reclutar a la máxima población posible. Además, es nuestro deber compartir el conocimiento de la intervención con otros especialistas sanitarios, para que éstos puedan valorar libremente la derivación de las personas que consideran que están en riesgo <sup>(107,108)</sup>. Los datos demográficos y clínicos basales de los 190 usuarios incluidos fueron similares a los descritos en otras cohortes nacionales e internacionales <sup>(115,131-136,139,140,222)</sup>, con la excepción de la proporción de mujeres transexuales y trabajadoras/es sexuales. Llama la atención la alta participación de usuarios pertenecientes a estos colectivos en nuestro programa de



PrEP (6% y 9%, respectivamente) en comparación a otras cohortes de ciudades como Madrid, en la que la proporción de mujeres transexuales no superó el 2% en 2 estudios poblacionales (el número total de usuarios fue de 110 y 321; la tasa de trabajadoras/es sexuales no se proporcionó), o París, en la que la tasa de mujeres transexuales fue del 0.3% y de trabajadoras/es sexuales del 2.2% de un total de 1.049 participantes <sup>(115,133,140)</sup>. Estos datos reflejan uno de los factores de vulnerabilidad basales de nuestra cohorte de PrEP, probablemente influenciado por la situación geográfica del hospital <sup>(162)</sup>. Se trata de personas con dificultades para el acceso sanitario, situaciones sociales complejas y frecuentes conductas de riesgo, como son el sexo sin preservativo o consumo de sustancias, por lo que merecen intervenciones de prevención dirigidas <sup>(162)</sup>.

En relación al origen de los participantes de nuestra cohorte, la mitad eran españoles seguido de personas latinoamericanas (35%). En la cohorte de Ayerdi et al esta última nacionalidad solo representó el 14% de la muestra y en la serie de Pérez-González et al de Galicia solo el 17.5% <sup>(140,222)</sup>. En esta línea, merece especial observación el estudio de Iniesta et al, el cual analiza 4 modelos de programas de PrEP diferentes (n = 321); cabe destacar que el grupo de PrEP hospitalaria sólo incluía a 5 usuarios extranjeros, acudiendo el resto de los usuarios de nacionalidad no española a programas de PrEP implementadas en ONG o Unidades de ITS no hospitalarias <sup>(115)</sup>. La condición de migrante es otra de las condiciones de vulnerabilidad, ya que en muchas ocasiones está ligada a situaciones administrativas irregulares, exclusión social o menor acceso al sistema sanitario <sup>(162)</sup>. Algunos autores han observado aumentos en el diagnóstico de la infección por el VIH en este subgrupo, especialmente en los gbHSH, ocurriendo la adquisición del virus al migrar a otro país <sup>(158)</sup>. Por esta razón, es una población muy a tener en cuenta en las estrategias de prevención del VIH.

Los usuarios de la mayoría de los programas de PrEP suelen adoptar prácticas sexuales de alto riesgo para la adquisición del VIH, siendo las más comunes el sexo anal sin preservativo y el tener múltiples parejas sexuales <sup>(115,131-136,139,140,222)</sup>. En nuestra cohorte, el porcentaje de participantes que explicaron mantener sexo en grupo y prácticas traumáticas que pueden lacerar la mucosa genital/rectal (doble penetración, *fisting*, uso de juguetes sexuales) fue elevado, y además, el uso del preservativo para estas prácticas fue inferior que para el sexo anal. Este tipo de conductas no se recogen en todas las series, pero en una cohorte de

chemsex inglesa que sí que los detalla se observó una frecuencia similar a la nuestra <sup>(168)</sup>. Dos tercios de nuestros usuarios explicaron realizar chemsex, por tanto, las prácticas sexuales en grupo y traumáticas pueden estar relacionadas con el uso sexualizado de drogas, aumentando aún más el riesgo de contraer el VIH en nuestros usuarios. En relación al consumo de drogas, resalta la alta prevalencia de policonsumo y *slamming* en comparación a otras cohortes <sup>(115,140,222)</sup>. Ambas conductas confieren un impacto negativo en la salud individual de los usuarios y mayor vulnerabilidad a la infección, siendo importante fortalecer el consejo y las estrategias de reducción de daños ante la presencia de estas prácticas.

Un tercio de los participantes obtuvo un resultado positivo en al menos una de las PCR múltiples realizadas en la visita basal. Esta tasa es mayor a la observada en otras series en las cuales la frecuencia de ITS ronda el 10-19% <sup>(115,133,139,140)</sup>. Esta diferencia con otras cohortes puede deberse al elevado número de participantes derivados directamente de consultas de PPE e ITS y a las frecuentes conductas de alto riesgo adoptadas por los usuarios de nuestro programa. El cribado trimestral de ITS se realizó en todos los usuarios incluidos, aún si no presentaban ninguna sintomatología. Además, se trató a todas las personas con un diagnóstico de ITS y se les animó a avisar a sus parejas sexuales, con el fin de disminuir la carga bacteriana poblacional. De la misma manera, se derivó a la unidad de vacunación a todos los usuarios con serologías negativas para el VHA y VHB y a aquellos con criterio de inmunización para el VPH. Es evidente la importancia del cribado de ITS en los programas de PrEP. El tratamiento de estas infecciones, incluidas las asintomáticas, contribuye en la prevención de la salud individual y global.

La mitad de los usuarios expresó preocupación, especialmente en relación a las posibles ITS que podrían adquirir a través de sus prácticas, pero también por la gestión del consumo y su sexualidad. Además, una cuarta parte de toda la cohorte expresó necesitar ayuda para hacer frente a estas cuestiones. Consideramos de entrada que estos porcentajes de preocupación y necesidad de ayuda son elevados, teniendo en cuenta que se trata de personas a priori sanas que acuden al sistema sanitario únicamente para iniciar una estrategia farmacológica preventiva. Sin embargo, es difícil compararlos, ya que la mayoría de los estudios nacionales e internacionales sobre la PrEP no analizan estos datos <sup>(115,131-136,139,140)</sup>. Basándonos en nuestros resultados, creemos que los programas de PrEP

deben disponer de un equipo multidisciplinar que incluya, además del infectólogo, psicólogos y psiquiatras especialistas en salud sexual, adicciones y patología mental. Finalmente, teniendo en cuenta el perfil de vulnerabilidad de los usuarios y las posibles dificultades sociales, no estaría de más incorporar un profesional en trabajo social para dar soporte en estos temas. La participación de los diferentes especialistas garantiza una atención holística que conlleva a una mejora en la salud global de los usuarios.

En resumen, este primer artículo permitió conocer mejor el perfil de los usuarios de nuestro programa e identificar diversos factores de vulnerabilidad que están más presentes en nuestra cohorte que en otras series. Además, nos ayudó a confirmar nuestra primera hipótesis al detectar un elevado porcentaje de conductas de alto riesgo en relación a prácticas sexuales y consumo de drogas, así como alta prevalencia de ITS. Como aspectos positivos del programa, contribuimos en la prevención global de la salud mediante el cribado y tratamiento de ITS, la promoción de la vacunación, el bloqueo de la cadena de transmisión y el abordaje de la salud mental de los usuarios. Sin embargo, detectamos la necesidad de incorporar otros especialistas al programa con el fin de crear equipos multidisciplinarios y ofrecer así una atención más integral.

La alta prevalencia de chemsex observada en la primera publicación derivó en el diseño de un segundo estudio (**artículo 2**), el cual analiza en detalle el fenómeno entre los usuarios de PrEP de la cohorte basal. Este trabajo fue la primera publicación que estudia el uso de chemsex en los usuarios de PrEP en España.

Como hemos mencionado previamente, el chemsex es un fenómeno que se conoce desde el año 2012, momento en el que se identificó por primera vez el uso intencionado de sustancias para prolongar, potenciar y facilitar las prácticas sexuales entre el colectivo gbHSH británico <sup>(129)</sup>. A partir de ese momento, la práctica ha ido expandiéndose rápidamente por diferentes ciudades del mundo, siendo Barcelona y Madrid las dos localizaciones con mayor prevalencia de chemsex de España <sup>(106,129,143-145,161)</sup>. Consideramos que la alta tasa del fenómeno entre los gbHSH de nuestra ciudad ha podido influenciar en la elevada prevalencia del chemsex de nuestra cohorte de PrEP <sup>(106)</sup>. El 63% de nuestros usuarios reportaron practicar chemsex frente al 24% observado en una serie de Canadá, al 30% y 38.5% detectado en los subestudios de Ipergay y PROUD, al 41% descrito en una

cohorte de Ámsterdam o al 42.6% identificado en una serie de París <sup>(133,139,152,168)</sup>. Llama la atención la diferencia de los porcentajes respecto a nuestra cohorte, siendo la ubicación de todos los estudios ciudades europeas o canadienses con características similares a Barcelona y alta presencia del colectivo gbHSH. La disparidad entre las distintas localizaciones de nuestro país es también muy clara; en la cohorte de Madrid de Ayerdi et al observaron una tasa de chemsex del 53.6%, siendo ésta del 12.7% en la serie de Pérez-González et al de Vigo <sup>(140,222)</sup>. Estos datos resaltan la diferencia geográfica del uso de chemsex. La heterogeneidad en la definición del chemsex puede también justificar la disparidad de los porcentajes, aunque creemos que nuestra tasa no está sobreestimada o influenciada por la definición que hemos utilizado, ya que el consumo general de sustancias en nuestra cohorte era de base muy elevado (el 89% de los participantes explicó que consumía drogas) <sup>(133,139,145,152,168,222)</sup>.

Los datos publicados recientemente sugieren que el chemsex está en aumento en los últimos años <sup>(151)</sup>. Nuestro estudio confirmó la tendencia al alza del fenómeno, ya que dos tercios de los participantes iniciaron la práctica durante el año previo a su inclusión en el programa de PrEP. En cuanto a la frecuencia del consumo de drogas en contexto sexual, observamos que se trataba de una práctica muy habitual y probablemente un reflejo del ocio sexualizado entre los gbHSH de nuestro entorno: el 7% realizaba chemsex a diario, el 26% explicó practicarlo de forma semanal y el 30% mensual.

Al igual que en publicaciones previas, en nuestra cohorte las drogas que más se asociaron al chemsex fueron la metanfetamina, la mefedrona, la cocaína y el GHB/GBL <sup>(146,158)</sup>. Si analizamos las sustancias por separado, la cocaína sigue siendo hoy en día una constante en la mayoría de las cohortes de chemsex estudiadas <sup>(149)</sup>, y en nuestra cohorte el uso de metanfetamina fue muy superior a la descrita en series de Madrid o Londres, al contrario que la mefedrona que es más frecuente en estas dos últimas localizaciones <sup>(140,148)</sup>. Por otra parte, el policonsumo se describió en una alta proporción de usuarios en comparación a otras series (21% frente a 13%) y las drogas más utilizadas en combinación fueron la metanfetamina, el GHB/GBL, los nitritos y el sildenafil, así como la mezcla de algunas de las sustancias con el alcohol <sup>(146,152,158)</sup>. Finalmente, la prevalencia de *slamming* de nuestra cohorte fue del 8%, cifra muy superior a las descritas por otras cohortes nacionales e internacionales con datos entorno al 0.2% y 4% <sup>(106,139,140,152)</sup>. Este patrón de consumo de

drogas se identifica claramente como una condición de mayor vulnerabilidad para los usuarios por varios motivos. En primer lugar, el uso de drogas estimulantes y disociativas, así como la combinación de ellas, puede conllevar a un aumento de conductas sexuales de alto riesgo, como son el sexo sin preservativo, encuentros sexuales en grupo, prácticas traumáticas y prolongadas en el tiempo, entre otros <sup>(129,133,140,142,146,150)</sup>. En esta línea, nuestro estudio detectó que los usuarios de chemsex en comparación a los participantes del programa de PrEP que no lo practicaban tenían más relaciones abiertas, sexo en grupo, doble penetración y *fisting*. A pesar de ello, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de ITS entre ambos grupos. En segundo lugar, está bien descrito que el consumo de metanfetamina y la práctica de *slamming* pueden ocasionar problemas físicos, mentales y socioeconómicos graves, así como favorecer tanto la adquisición del VIH y virus hepatotropos (especialmente si se comparte material o si éste no es estéril) como olvidos en la toma de la PrEP <sup>(158,163,164,166)</sup>. En tercer lugar, las drogas por separado y la mezcla de algunas de las sustancias con el alcohol pueden ocasionar situaciones indeseables como intoxicaciones, pérdidas de conocimiento o paradas cardiorrespiratorias <sup>(129)</sup>. Por todo lo anterior, además de corroborar una vez más la vulnerabilidad de nuestra cohorte, reafirmamos la idea de que la práctica de chemsex es un criterio indicativo para la toma de PrEP y para establecer programas holísticos y multidisciplinarios para el seguimiento de estos usuarios <sup>(162)</sup>. Asimismo, la práctica de *slamming* en particular requiere potenciar el consejo asistido y las estrategias de reducción de daños <sup>(146,151,164,166)</sup>.

Nuestro estudio analiza en profundidad las consecuencias del chemsex en la vida sexual y salud mental de los usuarios de PrEP, datos que se han recogido en muy pocas publicaciones de la literatura. Por una parte, destacar que el 8% de los usuarios no recordaba la última vez que practicó sexo estando sobrios, el 10% no tuvo sexo sin drogas en los últimos 6 meses y el 40% sólo alguna vez durante ese periodo. Los usuarios de chemsex relacionan el sexo sobrio con relaciones más íntimas y afectivas, y por el contrario, el sexo durante la práctica del chemsex lo explican como algo más impersonal y que en ocasiones les permite liberarse de prejuicios, traumas o inseguridades <sup>(142)</sup>. La baja proporción de sexo sobrio de nuestra cohorte puede ser el reflejo de las vivencias negativas previas y de la ansiedad que pueden experimentar los usuarios a la hora de mantener relaciones sexuales. Por otra parte, cabe remarcar que casi la mitad de los usuarios explicaron haber vivido al menos una vez malas

experiencias como pérdida de conocimiento, alucinaciones, paranoia o sexo no consentido. El consumo de metanfetaminas y drogas disociativas pueden ocasionar algunas de estas vivencias, así como el uso de chemsex que podría afectar en el consentimiento para el sexo de mutuo acuerdo <sup>(142,163,166)</sup>. Finalmente, nos llama la atención que la mitad de la cohorte sentía preocupación en relación a la gestión del consumo, sexualidad y riesgo de adquirir ITS, y además, un cuarto de los participantes expresó necesitar ayuda para afrontarlos. De nuevo pensamos que es necesario abordar todas estas cuestiones con la ayuda de equipos multidisciplinares que incluyan psicólogos, psiquiatras y sexólogos para conducir hacia una vida sexual más satisfactoria y una buena salud mental. Si bien la proporción de malas experiencias fue elevada, el 59% de los usuarios explicó disfrutar con la práctica del chemsex. Así, más que categorizar el chemsex en problemático y no problemático, creemos que es necesario acompañar a cada usuario ofreciendo una atención individualizada según sus necesidades, con la intención de poder atender posibles situaciones conflictivas de forma más precoz.

Consideramos que todo lo previamente mencionado justifica tanto la inclusión de los usuarios de chemsex en programas de PrEP como la creación de estrategias preventivas que brinden una atención holística y multidisciplinar a estas personas.

Después de identificar las características y comportamientos de riesgo basales, así como los factores de vulnerabilidad de nuestra cohorte, se llevó a cabo un tercer estudio (**artículo 3**) para evaluar el funcionamiento de los primeros años del programa y el impacto de la PrEP en las prácticas de riesgo de los usuarios y en la incidencia de ITS. Asimismo, se analizó la eficacia de la estrategia en la prevención del VIH y se estudiaron los datos relacionados con la continuidad asistencial de la PrEP, incluyendo los factores que influyen en ésta última. La cascada de continuidad asistencial de la PrEP abarca desde la concienciación e identificación de candidatos elegibles, el acceso y el inicio de la estrategia, hasta la correcta adherencia y la retención en la atención. Cada paso es una oportunidad para mejorar la atención que se les ofrece a los usuarios de la PrEP <sup>(104,113)</sup>.

En los dos primeros años del programa se llevaron a cabo 823 visitas de *screening*. No obstante, este tercer artículo analiza los datos de aquellos usuarios que completaron un periodo de seguimiento de al menos 12 meses (n = 295). Las variables del resto de la serie

no se tuvieron en cuenta para el artículo 3, al no poder valorar el impacto de la estrategia en un periodo de seguimiento adecuado (la mayoría de estos últimos usuarios iniciaron la PrEP próximos al segundo año del programa). En el momento actual, nuestra cohorte es la serie más grande de España de usuarios de PrEP incluidos exclusivamente en un programa hospitalario <sup>(115,140,222)</sup>. Las características demográficas de los participantes fueron similares a las descritas en otros estudios, sin embargo, destacó una vez más la alta proporción de usuarios procedentes de Latinoamérica, así como la gran representación de mujeres transexuales y la elevada tasa de trabajadoras/es sexuales en comparación a otras series <sup>(115,133,140,222)</sup>. A diferencia del primer artículo de esta Tesis Doctoral, la mayoría de los participantes de esta nueva cohorte acudieron por voluntad propia (53% frente al 39% observado en el primer estudio). Estos datos sugieren que a medida que la estrategia es más conocida y las personas en riesgo están más concienciadas, la demanda individual de la intervención es mayor. No obstante, es evidente que todavía queda mucho trabajo que realiza para llegar a más personas tributarias de PrEP: mejorar las campañas de sensibilización y la concienciación del colectivo sanitario para disminuir al máximo las oportunidades perdidas de derivación, ampliación de las consultas y disminución de las barreras estructurales para el acceso a los programas, entre otros <sup>(107,108)</sup>.

Múltiples expertos han expresado su preocupación acerca del fenómeno de compensación de riesgo en los usuarios de PrEP. Si bien la estrategia es eficaz en la prevención de la infección por el VIH, existe el riesgo de que algunos usuarios se relajen en los métodos de protección frente a otras ITS y que incluso aumenten sus conductas de riesgo, debido a sentirse más protegidos al tomar la PrEP <sup>(137,138)</sup>. En relación a las prácticas sexuales reportadas por nuestros usuarios observamos que la media de parejas sexuales trimestrales no difería respecto a otras series <sup>(140)</sup>, a diferencia del sexo en grupo, doble penetración, *fisting* o uso de juguetes sexuales, las cuales se describían en una mayor proporción de usuarios en comparación a otras cohortes <sup>(168)</sup>. Durante el periodo de seguimiento, se observó un aumento del sexo anal sin preservativo, siendo este hecho una constante en la mayoría de los estudios de PrEP <sup>(115,131-136,139,140)</sup>. Sin embargo, las otras prácticas sexuales de alto riesgo y el uso de protección en las mismas no se modificaron. En cuanto al consumo de drogas recreativas, la tasa de uso de sustancias fue mayor que la observada en otras series, al igual que la práctica de chemsex que estaba presente en el 55% de la cohorte

(133,139,140,152,168,222). El uso de metanfetamina y GHB/GBL en contexto de chemsex, así como la práctica de *slamming* y el policonsumo, resultaron ser casi el doble que lo evidenciado en publicaciones británicas o españolas (115,139,140,142). Durante el seguimiento, los datos de consumo de sustancias se mantuvieron estables tras el inicio de la PrEP, a diferencia de la reducción descrita en una serie de Canadá (152). Por tanto, en nuestra cohorte la identificación del fenómeno de compensación de riesgo ocurrió exclusivamente en el uso del preservativo para el sexo anal, no observándose aumentos en el resto de las prácticas de riesgo ni uso de sustancias. Consideramos que los programas de PrEP no deben centrarse en cambiar las conductas de los usuarios, ya que éstas están condicionadas por factores individuales y sociales, sino más bien en proporcionarles información y herramientas mediante consejo asistido y estrategias de reducción de daños para que estas prácticas sean lo menos problemáticas y más seguras posibles.

La estrategia de PrEP siempre ha sido foco de atención en cuanto a su posible impacto en la evolución de las ITS. Las diferentes publicaciones al respecto no permiten obtener una conclusión clara, ya que algunas cohortes han observado aumento de estas infecciones tras el inicio de la profilaxis (128-136), mientras que otras describen estabilidad o descenso en la incidencia (93,95,115,139,140). El ascenso en el número de diagnósticos de ITS se ha atribuido principalmente al fenómeno de compensación de riesgo, aunque también a la intensificación del *screening* en los programas de PrEP que ha permitido detectar más ITS que frecuentemente están infradiagnosticadas por ser asintomáticas (131,135). Los datos de algunos de los estudios citados defienden este último motivo, ya que la compensación de riesgo a menudo conduce únicamente a una disminución del uso del preservativo para el sexo anal, y el aumento de las ITS es más esperable cuando existe un incremento de las prácticas sexuales de riesgo en general (no sólo descenso del uso del condón, sino que también más parejas y actos sexuales, así como prácticas traumáticas) (132), hallazgo que no se ha objetivado en todas las publicaciones (131,135). Es más, la mayoría de las cohortes incluyen usuarios que de base tienen prácticas de alto riesgo, por tanto, es esperable que su tasa basal de ITS sea elevada y que éstas en ocasiones estén infradiagnosticadas (135). Asimismo, no sería extraño observar un aumento de ITS en los usuarios de PrEP en un momento en el que la incidencia global de las mismas está en aumento, sobre todo en el colectivo gbHSH, personas transgénero y trabajadoras/es sexuales (119-122). Por lo tanto, el



ascenso de diagnósticos de ITS en los programas de PrEP puede ser multifactorial, no sólo influenciado por la compensación de riesgo en relación a la PrEP. En nuestra cohorte, la tasa basal de ITS fue casi el doble que la observada en otras series <sup>(115,131-136,139,140)</sup>, y a pesar de la disminución en el uso del preservativo para el sexo anal y la persistencia de otras conductas de alto riesgo, no se diagnosticaron más ITS a lo largo del seguimiento. A nuestro juicio, esto podría ser debido al tratamiento eficaz de las ITS diagnosticadas, a las pruebas de *screening* trimestrales, al asesoramiento ofrecido, y a la insistencia en el aviso y tratamiento de las parejas sexuales. Por otra parte, tras realizar un subanálisis para identificar perfiles de usuarios con mayor riesgo de adquisición de ITS observamos un aumento de este riesgo en los sujetos que practicaban chemsex, sexo en grupo, intercambio de fluidos y sexo anal sin preservativo. El conocer estos perfiles permite intensificar las estrategias de prevención de las ITS en aquellos usuarios que adoptan estas conductas. Creemos que en ellos, el cribado debería de ser al menos trimestral, a pesar de no presentar síntomas.

Otra de las patologías que suscita preocupación en el marco de las conductas de alto riesgo es la infección por VHC. Su incidencia mundial en el colectivo gbHSH está en ascenso en la última década, incluido entre los usuarios de PrEP <sup>(93,124-128)</sup>. A diferencia de lo que se observa en otras cohortes, y a pesar de la elevada frecuencia de *fisting*, doble penetración, *slamming* y proctitis ulcerativas en comparación a otras series, no se detectó ninguna infección aguda por VHC a lo largo de nuestro estudio <sup>(133,140)</sup>. Consideramos que las intervenciones trimestrales de reducción de daños, que promovían las prácticas sexuales protegidas y el uso seguro de drogas inyectables, desempeñaron un papel importante en la prevención de la adquisición de estas infecciones, es más, ningún usuario declaró compartir jeringuillas o material de consumo. Además, el tratamiento generalizado con antivirales de acción directa en nuestro país en los últimos años, ha contribuido probablemente en reducir la transmisión viral entre la comunidad de gbHSH de nuestro entorno, incluyendo en los usuarios de PrEP <sup>(123-128)</sup>. Los programas de PrEP son una oportunidad más para el control de la infección por VHC, ya que éste comparte vías de transmisión con el VIH y otras ITS.

Identificamos otro marcador que nos hace pensar que nuestras intervenciones de consejo asistido fueron efectivas, y es que las preocupaciones y la demanda de ayuda disminuyeron casi a la mitad a lo largo del seguimiento. Los profesionales de nuestro programa intentaron en todo momento generar entornos de confianza en el que el usuario se sintiera libre para

comunicar sus dudas, sin ser juzgado y respetando siempre su elección. Además, se ofreció apoyo psicológico, psiquiátrico y derivación a programas específicos de ONG a aquellos sujetos que lo requerían. En relación a las malas experiencias vividas (pérdida de consciencia, paranoia, alucinaciones, sexo no consentido), éstas también disminuyeron de forma significativa durante el seguimiento, probablemente debido a las herramientas de reducción de daños ofrecidas. Aunque existen pocas publicaciones de PrEP que muestran datos sobre preocupaciones y malas experiencias, consideramos que es fundamental su análisis para comprender de forma global no sólo la situación individual de cada usuario, sino también el sentir general del colectivo gbHSH <sup>(115, 131-136,139,140)</sup>.

Nuestro estudio corroboró la efectividad de la estrategia de PrEP en la prevención de la infección por el VIH, ya que durante el estudio se diagnosticaron únicamente 3 infecciones; dos de ellas se identificaron durante el *screening* y la tercera fue una seroconversión diagnosticada en el primer mes de seguimiento. Es importante destacar que el tercer sujeto inició Truvada® probablemente estando ya infectado del VIH, lo cual representa un escenario de alto riesgo debido a la posibilidad de adquirir mutaciones de resistencias <sup>(154,157)</sup>. Este caso particular es un buen ejemplo para mostrar la necesidad de intensificar las estrategias de cribado basal, incluso con pruebas moleculares en candidatos de alto riesgo o en aquellos en los que se sospeche una posible infección reciente.

La adherencia entre los usuarios de nuestro estudio resultó ser subóptima en comparación a otras cohortes, ya que solo el 80% de los usuarios explicaron tomar la PrEP de forma correcta frente al 90% observado en otras series <sup>(136,140)</sup>. Es probable que las diversas condiciones de vulnerabilidad de nuestros participantes influyeran en este resultado. Si bien el chemsex no se ha relacionado con adherencias irregulares al Truvada® <sup>(147,152,168)</sup>, el uso de sustancias estimulantes y disociativas, las cuales están muy presentes en nuestra cohorte, puede empeorar la concienciación, facilitar el olvido, y por tanto, afectar en la toma de la PrEP <sup>(164,168)</sup>. Además, se ha descrito que la adherencia a la PrEP en la población transgénero y trabajadoras/es sexuales (subgrupos muy frecuentes en nuestra serie) acostumbra a ser más baja que en el resto de los usuarios debido a posibles cuestiones individuales, miedo a interacciones con la terapia hormonal, estigma y barreras socioestructurales <sup>(169,174,172,173)</sup>. Conocer el perfil de vulnerabilidad de los usuarios de los programas de PrEP nos permite la búsqueda de herramientas que potencien la adherencia. Algunos autores proponen utilizar

los métodos de detección de niveles farmacológicos para asegurar la correcta toma en usuarios seleccionados <sup>(153)</sup>.

En nuestro estudio se consideró discontinuación la falta a dos visitas consecutivas. Llama la atención que esta tasa fue muy superior (34%) a la descrita por otras series: dos cohortes españolas describen entre 13% y 21% de participantes que interrumpen el programa, asimismo, una serie holandesa y otra francesa informan de 5% y 15% de discontinuaciones, respectivamente <sup>(115,133,139,222)</sup>. En la mayoría de los estudios, el motivo principal de estos abandonos resultó ser efectos adversos al fármaco, sin embargo, en nuestra cohorte el 69% de las discontinuaciones correspondían a pérdidas de seguimiento. Al analizar los perfiles de sujetos con mayor riesgo de pérdida de seguimiento identificamos que las personas transgénero y trabajadoras/es sexuales, así como los usuarios que practicaban *fisting*, tenían una asociación estadísticamente significativa <sup>(115,171)</sup>. En esta línea, están bien descritas las barreras que deben superar las personas transgénero, trabajadoras/es sexuales y los individuos en proceso migratorio para poder acceder al sistema sanitario; por ello, disminuir al máximo las pérdidas de seguimiento de estos sujetos, una vez incluidos en el circuito sanitario, es un reto para los profesionales de la salud <sup>(115,162,171)</sup>. El consumo de sustancias específicas y la práctica de chemsex no se relacionó de forma estadísticamente significativa con aumentos de pérdidas de seguimiento en nuestro estudio, aunque consideramos que pudo haber influenciado, ya que el uso de ciertas drogas disminuye la concienciación y la percepción del riesgo de infección por VIH <sup>(152)</sup>.

Por otra parte, el 15% de las discontinuaciones ocurrieron por decisión propia de los usuarios y por cambios en los hábitos sexuales. Se trata de dos motivos de abandono frecuentes que van acorde a la teoría de que la PrEP es una estrategia dinámica y limitada en el tiempo.

La retención en la atención en nuestra cohorte fue del 57.3%, muy inferior a la descrita por otras series que alcanzaron porcentajes superiores al 80%, incluso llegando al 92% en aquellos sujetos de subgrupos seguidos en ONG <sup>(115,133)</sup>. Identificamos dos momentos principales en los que los usuarios faltaron al seguimiento: en los primeros 3 meses del programa y al final de la estrategia, entre los meses 9 y 12. Por tanto, sería interesante reforzar las intervenciones en estos periodos, para que las interrupciones sean mínimas. Entre las personas que abandonaron el seguimiento por completo, únicamente el 15%

retomó la estrategia más tarde, la mitad de los 27% de reinicios detectados en otras series <sup>(113)</sup>. Además, el 46% de ellos discontinuaron por segunda vez. Ante la alta tasa de pérdidas de seguimiento, el regular resultado de la retención en la atención y la discreta proporción de reinicios de PrEP, surge la duda de si realmente los usuarios que se perdieron y no reconsultaron permanecían con comportamientos de alto riesgo para la adquisición del VIH. Creemos que los programas de PrEP actuales (incluido el nuestro) deben centrarse en mejorar los aspectos relacionados con la continuidad asistencial, ya que es necesario potenciar la adherencia y la retención en la atención para que la estrategia sea óptima.

Globalmente este tercer artículo nos permitió descartar la hipótesis de la compensación de riesgo en los comportamientos de alto riesgo (excepto para el sexo anal no protegido) e ITS, así como demostrar la efectividad de la estrategia en la prevención del VIH. Por otra parte, detectamos puntos a mejorar de nuestro programa en relación a la adherencia subóptima, la alta tasa de discontinuaciones debido a las pérdidas de seguimiento y la moderada retención en la atención. Finalmente, identificamos condiciones de vulnerabilidad con mayor riesgo de pérdidas de seguimiento y adquisición de ITS, siendo estos resultados muy interesantes a la hora de plantear intervenciones dirigidas. Consideramos que la atención continuada de la PrEP debe ser holística con programas que aborden la prevención del VIH, otras ITS e infección por VHC, así como la salud sexual y mental de los usuarios, gestión de consumo de drogas, problemáticas sociales y factores que afectan a la retención en la atención <sup>(129,130,142,145,164)</sup>.

Nuestro centro no solo contribuye a la prevención de la infección por VIH a través de intervenciones enfocadas a las personas seronegativas altamente expuestas, sino también mediante estrategias dirigidas a las personas que viven con el VIH (prevención secundaria). Además de garantizar el acceso universal al TAR, nuestra prioridad radica en iniciar el tratamiento de forma inmediata debido a sus beneficios tanto individuales como de salud pública al prevenir la transmisión viral (estrategia TasP) <sup>(47-52)</sup>. En esta línea, realizamos un estudio de inicio rápido del TAR con BIC/FTC/TAF en 100 personas naïve al TAR que comenzaron el régimen dentro de los 7 primeros días tras su visita inicial en nuestra unidad (**artículo 4**). No es una estrategia de “Test and Treat” en el sentido estricto, ya que el diagnóstico del VIH no necesariamente se realizó en nuestro hospital y la mediana de

tiempo transcurrido desde el primer resultado positivo hasta la prescripción del TAR fue de 14 días (rango intercuartil (RIC) 7-26). Sin embargo, sí que se trata de una estrategia de inicio rápido, ya que se priorizó el comienzo del TAR de forma inmediata tras su primera visita en nuestra unidad. Esto se refleja en el hecho de que el 79% de los participantes comenzaron el TAR en las primeras 48 horas. Es más, el 100% lo inició dentro de los primeros 7 días y sin disponer de los resultados analíticos y estudio de genotipado basales.

Para que la estrategia de inicio inmediato sea factible, es fundamental seleccionar una pauta de TAR adecuada para este contexto, ya que algunos regímenes presentan contraindicaciones o están sujetos a consideraciones que impiden su prescripción sin conocer diversos resultados basales <sup>(71,223-225)</sup>. En este sentido, el estudio que se detalla en el artículo 4 tiene como objetivo primario evaluar en la semana 4 la proporción de pacientes que presenta alguna condición que limita el inicio inmediato de otras pautas de TAR consideradas como preferentes por las guías clínicas europeas y americanas diferentes a BIC/FTC/TAF. En relación a las guías del año 2019, momento en el que se redactó el protocolo del estudio, esta tasa fue del 72% (IC 95% 62; 81) y las limitaciones más prevalentes fueron la osteopenia (41% de los participantes), la CV > 100.000 copias/ml (32% de la cohorte) y el recuento de CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup> (21% de la muestra) <sup>(226-228)</sup>. Sin embargo, las guías vigentes en el año 2023 han modificado la elección de sus pautas preferentes (por ejemplo, los regímenes basados en RPV o DRV/c no se consideran como de primera elección a día de hoy) y algunas de las restricciones previas han quedado obsoletas con la publicación de los datos más recientes (como es la limitación para el uso de DTG/3TC en aquellos pacientes con CD4 inferiores a 200 células/mm<sup>3</sup> o restricciones relacionadas con la osteopenia y el riesgo cardiovascular para la prescripción de pautas que contienen TDF o ABC, respectivamente) <sup>(71,223,224)</sup>. Esto nos motivó a plantear un nuevo objetivo primario no preespecificado basado en las guías europeas y americanas vigentes (correspondientes al año 2023) <sup>(71,223,224)</sup>. De acuerdo a esta premisa, el 11% (IC 95% 6; 19) de los participantes presentaba alguna condición limitante para el inicio de otras pautas de TAR preferentes diferentes a BIC/FTC/TAF (positividad del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) en 1 paciente, presencia del HLA B\*5701 en 1 sujeto, M184V en 1 individuo, interacciones farmacológicas en 3 participantes y CV > 500.000 copias/ml en 6 pacientes). Para ambos objetivos primarios se consideraron únicamente las pautas preferentes de comprimido

único, al ser las de primera elección a día de hoy. Tras revisar los resultados basales, solo el participante con la mutación M184V presentó contraindicaciones para el inicio inmediato de BIC/FTC/TAF. Si consideramos la osteopenia como una limitación no categórica, no hubo participantes con limitaciones para DOR/TDF/3TC, aunque esta pauta no está disponible en comprimido único en nuestro país y es un régimen que solo lo recomiendan las guías europeas <sup>(71,223,224)</sup>.

En los últimos 3 años se han publicado 3 estudios de inicio rápido del TAR con 3 regímenes diferentes (DRV/c/FTC/TAF, DTG/3TC, BIC/FTC/TAF), todos ellos bajo la premisa común de la prescripción del TAR sin disponer de los resultados analíticos basales <sup>(213-215)</sup>. Algunos de los participantes del estudio STAT y FAST modificaron la medicación tras la revisión de los resultados de la analítica inicial (positividad del HBsAg) y genotipado (mutación M184V y polimorfismo E157Q) <sup>(214,215)</sup>.

La presencia de resistencias farmacológicas es de suma importancia en cualquier régimen antirretroviral, pero adquiere una mayor relevancia en las pautas compuestas por dos fármacos, especialmente en un contexto de inicio inmediato del TAR. Por este motivo, nuestro estudio consideró la M184V como una condición limitante para el inicio rápido de DTG/3TC. No obstante, existen estudios que consideran que este régimen se puede utilizar de forma inmediata, aún sin saber el resultado del genotipado basal <sup>(214,229)</sup>. A pesar de que la prevalencia global de M184V/I sea inferior al 1% en las personas naïve al TAR, consideramos que el creciente uso de PrEP oral y *long-acting* obliga a descartar la presencia de resistencias farmacológicas previo a la prescripción de regímenes de TAR de dos fármacos <sup>(230,231)</sup>. Es más, en usuarios previos de PrEP en posología *long-acting*, las guías vigentes recomiendan la realización de un test de mutaciones previo a comenzar el TAR y sería DRV/c/FTC/TAF el régimen de elección en caso de iniciar el TAR de forma inmediata <sup>(71,223,224)</sup>. Por tanto, éste sería el único escenario en donde BIC/FTC/TAF tendría limitaciones de uso como inicio rápido.

En la misma línea, los autores del estudio STAT manifiestan que la prescripción de DTG/3TC previo al resultado del HBsAg es una correcta práctica, la cual no pone en riesgo la seguridad de los pacientes coinfectados por VIH/VHB <sup>(214)</sup>. La tasa de coinfección VIH/VHB varía según la localización geográfica, siendo la estimación global del 10.4% y la de España del 3.2% <sup>(232)</sup>. Aunque la prevalencia nacional sea relativamente baja y en nuestra cohorte únicamente

detectamos una coinfección por VIH/VHB, consideramos que para el inicio inmediato del TAR es más apropiado el uso de una pauta que no se vea afectada por el resultado positivo del HBsAg.

Los INI de segunda generación son fármacos altamente efectivos desde el punto de vista de eficacia virológica, incluso en pacientes con elevada CV basal e inmunodeficiencia avanzada <sup>(215,233,234)</sup>. Esto les convierte en una opción atractiva para la estrategia de inicio inmediato del TAR. No obstante, el único régimen de comprimido único basado en INI que puede utilizarse sin necesidad de conocer los resultados analíticos basales es el BIC/FTC/TAF, ya que el DTG/ABC/3TC en presencia del HLA B\*5701 puede conducir a reacciones de hipersensibilidad. En Europa, la prevalencia de HLA B\*5701 es de 4.98%, llegando a alcanzar cifras de hasta el 7.75% en algunas regiones de nuestro continente <sup>(235,236)</sup>.

El rápido descenso de la CV que ocasiona BIC/FTC/TAF también se observa en nuestra cohorte en donde más de la mitad (54%, IC 95% 44; 64) de los participantes presentaba una CV < 50 copias/mL en la semana 4 y de los pacientes con CV detectable la mediana (RIC) fue de 89 (65-142) copias/mL. Además, el 92% (IC 95% 86; 98) de la cohorte por intención de tratar alcanzó la supresión virológica en la semana 48 y ningún participante discontinuó por falta de eficacia <sup>(215)</sup>. Entre los 6 pacientes con CV > 500.000 copias/mL, 5 consiguieron cifras de CV < 50 copias/mL al final del estudio. La tasa de participantes con CV basal muy elevada fue escasa, dado que en paralelo a nuestro ensayo clínico se realizó otro estudio en nuestra unidad que incluía a pacientes con criterios de primoinfección por VIH.

La seguridad de BIC/FTC/TAF también se confirmó en nuestro estudio, a pesar de observarse una mayor incidencia de eventos adversos (EA) en comparación a otras series de inicio inmediato <sup>(213-215)</sup>. El 95% de los EA fueron de grado 1-2 y la mayoría se relacionaron con ITS y con la infección por el SARS-CoV-2. Esto refleja tanto las características basales de la población atendida en nuestra unidad (datos coincidentes con los 3 artículos previos de PrEP) como el impacto de la pandemia de la COVID-19. La tasa de EA relacionadas con la medicación de estudio fue similar a otras cohortes (n=6 en un total de 3 pacientes), así como las discontinuaciones debidas a mala tolerancia que ocurrieron en 2 pacientes y se tradujeron en 3 EA (aumento de peso y foliculitis en una paciente y cervicalgia en otro individuo) <sup>(213-215)</sup>. La preocupación por la ganancia de peso asociada a regímenes basados en INI y que contienen TAF está al alza en los últimos años. En nuestro estudio observamos un

aumento estadísticamente significativo en el peso y en el índice de masa corporal en la semana 48 en comparación con los valores basales. No obstante, no se identificaron cambios clínicamente significativos. Esto se refleja al analizar las categorías de índice de masa corporal, donde la proporción de pacientes con obesidad se mantuvo constante en un 5% a lo largo de todo el estudio. Si bien el peso y el índice de masa corporal aumentaron, el incremento se estabilizó a partir de la semana 24, por lo que no podemos descartar el efecto de la reconstitución inmunitaria sobre el peso.

La satisfacción con la medicación de estudio fue alta, aunque no pudimos realizar una comparación precisa con otras series debido a la utilización de escalas diferentes. Este dato probablemente se relacione con la buena adherencia al TAR observada en nuestro estudio, superior a otras cohortes <sup>(215)</sup>. La correcta adherencia a corto plazo se ha asociado con el mantenimiento de la supresión virológica <sup>(237)</sup>.

En cuanto a las pérdidas de seguimiento, en nuestro estudio observamos mayores tasas en comparación a otras series. Sin embargo, no obtuvimos ninguna asociación estadísticamente significativa entre los datos demográficos y el aumento de las pérdidas de seguimiento <sup>(212,213-215)</sup>. Consideramos que probablemente existan otros factores individuales y socioeconómicos que influyeron en esta elevada tasa de pérdidas de seguimiento <sup>(238)</sup>. La retención en la atención resultó ser similar a los valores reportados en los estudios STAT y FAST <sup>(212,213-215)</sup>. La estrategia de inicio inmediato del TAR y la vinculación precoz con el sistema sanitario se han asociado con mejores resultados de retención en la atención y pérdidas de seguimiento a corto plazo. Sin embargo, su impacto a medio-largo plazo no se ha estudiado, ya que la mayoría de las publicaciones se limitan a periodos de seguimiento de 1 año <sup>(35,212,218,238-241)</sup>. Mejorar la continuidad asistencial de las personas que viven con el VIH a través de estrategias que promueven la vinculación y retención en la atención es fundamental <sup>(242)</sup>. Todo lo anterior sugiere que más allá de la estrategia de inicio inmediato, se necesitan otras intervenciones para abordar las barreras individuales y estructurales que impiden una óptima continuidad asistencial de las personas implicadas <sup>(241)</sup>.

En conclusión, este estudio confirmó nuestra hipótesis al demostrar la viabilidad de la estrategia de inicio inmediato del TAR en nuestro centro. Además solo se detectó una limitación (mutación M184V) para el uso BIC/FTC/TAF tras revisar los resultados analíticos y genotipados basales, lo que representa una ventaja con respecto a otras pautas preferentes



según las guías clínicas europeas y americanas. La eficacia virológica y la seguridad del régimen fueron elevadas. No obstante, es importante destacar la alta tasa de pérdidas de seguimiento de nuestra cohorte, lo que sugiere la necesidad de implementar otras estrategias biopsicosociales con el fin de mejorar la retención en la atención a medio-largo plazo.

La presente Tesis Doctoral se compone de cuatro artículos que ofrecen contribuciones significativas en el campo de la prevención del VIH. Sin embargo, es esencial considerar las limitaciones presentes en estos trabajos. En primer lugar, los tres primeros artículos son estudios observacionales y el cuarto es un ensayo clínico sin brazo comparador, lo que dificulta establecer relaciones causales definitivas. Además, las cuatro publicaciones son estudios unicéntricos, por lo que estos resultados pueden no ser generalizables a otras poblaciones de usuarios de PrEP y personas que viven con VIH naïve al TAR. El tamaño muestral de la cohorte de PrEP es inferior a las series internacionales, aunque cabe destacar que las cohortes basales españolas de PrEP hospitalaria son más reducidas que la nuestra. En cuanto al reclutamiento de los usuarios de PrEP, es importante considerar varios aspectos mencionados en los artículos 1, 2 y 3. Por un lado, la inclusión de los participantes fue inferior a la inicialmente prevista debido a las restricciones administrativas y la pandemia de la COVID-19. Por otro lado, existe un posible sesgo de selección, ya que muchos usuarios fueron derivados directamente de consultas de ITS y PPE, lo que podría sobreestimar y alterar las características de vulnerabilidad de los usuarios, incluyendo los comportamientos de riesgo. Los dos primeros artículos se centran únicamente en el análisis de los datos basales de los usuarios de PrEP. Si bien el tercer artículo describe la evolución de las variables estudiadas, este trabajo es limitado por un periodo de estudio acotado a 12 meses y por una alta tasa de pérdidas de seguimiento que claramente ha influido en la retención en la atención y en consecuencia, en los resultados presentados. En relación al chemsex, es relevante mencionar que su definición no es homogénea en todas las publicaciones, lo cual puede generar discrepancias y dificultades en la comparación y análisis de los datos relacionados con esta práctica. Además, se trata de un fenómeno dinámico que presenta variaciones geográficas y temporales. Si nos centramos en el artículo 4, más allá de las limitaciones previamente mencionadas, resaltar la disparidad entre el

objetivo primario y el objetivo primario no preespecificado, a consecuencia de los cambios dinámicos de las guías clínicas. Destacar también la baja proporción de pacientes con primoinfección por VIH y CV > 500.000 copias/mL, a consecuencia del ensayo clínico de inicio inmediato del TAR en primoinfectados que se estaba llevando a cabo paralelamente en nuestro centro. Asimismo, la representación de la población femenina fue escasa, lo que pudo influenciar en los datos de inmunidad y cambios en el peso.

A pesar de las limitaciones mencionadas, los estudios incluidos en esta Tesis Doctoral presentan fortalezas que merece la pena destacar. Por una parte, los cuatro artículos en global proporcionan una visión detallada de dos de las estrategias preventivas más potentes contra el VIH en la actualidad. Específicamente, nuestro programa de PrEP hospitalaria fue uno de los pioneros a nivel nacional, ya que se implementó de forma inmediata tras la aprobación gubernamental. Los estudios presentados detallan aspectos relevantes del colectivo gbHSH y sus posibles prácticas de riesgo de una gran ciudad como Barcelona. Esto nos permite evaluar las necesidades no cubiertas en salud que existen en nuestra ciudad e intentar diseñar intervenciones exitosas que aboguen por una atención holística. Además, los estudios de PrEP se distinguen por contar con tamaños muestrales superiores a los presentados en otras series españolas, y especialmente el segundo artículo destaca por ser la primera publicación nacional que trata sobre la práctica del chemsex entre los usuarios de PrEP. Asimismo, el tercer trabajo aborda la continuidad asistencial de la PrEP, siendo la primera documentación sobre este tema en cohortes de PrEP de España. Finalmente, el cuarto artículo muestra la importancia del inicio inmediato del TAR y resalta la necesidad de intervenciones complementarias que permitan romper las barreras individuales y socioeconómicas, para que la estrategia TasP tenga el máximo beneficio posible.

Tras la redacción y análisis de los artículos de esta Tesis Doctoral, nos gustaría plantear diferentes propuestas futuras. En primer lugar, consideramos que sería interesante analizar las prácticas de riesgo e ITS a largo plazo y con un mayor número de tamaño muestral. En segundo lugar, se podría explorar la efectividad de los programas de PrEP individualizados, incluso con PrEP a demanda, ya que existen subgrupos vulnerables que requieren de intervenciones específicas que se adapten mejor a sus necesidades. Asimismo, sería interesante estudiar nuevas moléculas, incluso el uso de DoxiPrEP. En relación al chemsex, sería importante poder analizar con más detalle los aspectos relacionados con la gestión de

riesgos y placeres a largo plazo, así como la repercusión que el consumo puede ocasionar a nivel individual (laboral, económico y social). Por último, sería interesante crear un modelo matemático que estimara el número de diagnósticos de VIH que se han evitado mediante la estrategia de inicio inmediato de BIC/FTC/TAF en nuestro centro.

A modo de conclusión global de esta Tesis Doctoral, los artículos publicados aportan conocimiento e información relevante en el ámbito de la prevención del VIH. Más allá de demostrar la efectividad de las estrategias PrEP y TasP, el análisis de los estudios que comprenden este trabajo ponen de manifiesto la importancia del consejo asistido, intervenciones de reducción de daños y equipos multidisciplinares, para poder así abordar de forma holística las necesidades de los usuarios de PrEP y de las personas que viven con VIH naïve al TAR. Todo ello permite tanto mejorar la continuidad asistencial de estas personas disminuyendo las pérdidas de seguimiento, como obtener el máximo beneficio de las estrategias preventivas.



## **VIII. CONCLUSIONES**



1. Los usuarios de PrEP incluidos en nuestro programa adoptan con frecuencia prácticas de alto riesgo para la adquisición de la infección por VIH y otras ITS. Además, la alta presencia de personas transgénero, trabajadoras/es sexuales, individuos en proceso migratorio y usuarios de chemsex aumenta el perfil de vulnerabilidad de nuestra cohorte. Todo ello justifica un abordaje multidisciplinar e integral para poder atender de forma óptima todas sus necesidades biopsicosociales.
2. Más de la mitad de los usuarios de nuestra cohorte basal de PrEP practican chemsex, siendo frecuente en estas personas el policonsumo, el *slamming*, el sexo en grupo y las prácticas sexuales potencialmente lacerantes para la mucosa. Todas estas conductas aumentan el riesgo de adquirir el VIH y justifican la inclusión de los usuarios de chemsex en los programas de PrEP.
3. Durante el primer año de seguimiento tras el inicio de la PrEP no se ha identificado compensación de riesgo en las conductas adoptadas por los usuarios, excepto para el sexo anal protegido que ha disminuido. El resto de las prácticas sexuales y el consumo de drogas se han mantenido estables.
4. La prevalencia basal de ITS de nuestra cohorte es muy elevada, afectando a uno de cada tres usuarios incluidos. Además, se han detectado perfiles de sujetos con mayor riesgo de presentar una ITS, como son las personas que practican chemsex, sexo en grupo, intercambio de fluidos y sexo anal sin preservativo. La persistencia de las prácticas de riesgo no se ha acompañado de un aumento de la tasa de ITS durante el primer año de seguimiento.
5. Los resultados obtenidos durante el primer año de seguimiento de nuestro programa de PrEP son adecuados, ya que se han conseguido mantener estables las conductas de riesgo e ITS, con una única seroconversión de VIH. Además, la preocupación, la necesidad de ayuda y las experiencias negativas han disminuido. Todo ello ha sido posible gracias a las intervenciones bioconductuales que se han llevado a cabo.

6. Los puntos de mejora de nuestro programa de PrEP se centran en aspectos relacionados con la adherencia y la retención en la atención. Conocer los perfiles con mayor riesgo de pérdida de seguimiento, como son las personas transgénero, trabajadoras/es sexuales y usuarios de *fisting*, nos ayudará en un futuro a diseñar intervenciones dirigidas.
7. El inicio rápido del TAR con BIC/FTC/TAF en menos de 7 días tras la primera visita en nuestra unidad ha sido factible en todos los participantes de nuestro estudio.
8. Según las guías clínicas del año 2019, el 72% de los pacientes naïve al TAR de nuestra cohorte presenta al menos una condición que hace que otras pautas preferentes diferentes a BIC/FTC/TAF sean menos adecuadas para la estrategia de inicio inmediato. Esta tasa disminuye al 11% si aplicamos los criterios actualizados de las guías vigentes en el año 2023.
9. La prescripción de BIC/FTC/TAF no precisa disponer de los resultados analíticos ni de genotipado basales. Además, BIC/FTC/TAF es un régimen con alta eficacia virológica y buen perfil de seguridad. Todo ello hace que sea una pauta ideal para la estrategia de inicio inmediato del TAR con ventajas respecto a otros regímenes preferentes.
10. En el estudio de inicio rápido del TAR con BIC/FTC/TAF se observó una alta tasa de pérdidas de seguimiento. Este hallazgo justifica la implementación de intervenciones complementarias que aborden los aspectos biopsicosociales de los pacientes, para poder así mejorar la retención en la atención a medio-largo plazo.







## **IX. BIBLIOGRAFÍA**



1. Sharp PM, Bailes E, Chaudhuri RH, Rodenburg CM, Santiago MO, Hahn BH. The origin of acquired immunodeficiency viruses: where and when? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2001;356(1410):867-76.
2. Sharp PM, Hahn BH. Origin of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011;1(1):a006841.
3. Gilbert MTP, Rambaut A, Wlasiuk G, Spira TJ, Pitchenik AE, Worobey M. The emergence of HIV/AIDS in the Americas and beyond. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(47):18566–70.
4. Centers for Disease Control. HIV and AIDS Timeline [Internet]; 2016 [actualizado enero 2023; consultado enero 2023]. Disponible en: <https://npin.cdc.gov/pages/hiv-and-aids-timeline#1980>.
5. Centers for Disease Control. Pneumocystis Pneumonia - Los Angeles. *MMWR.* 1981;30(21): 250-2.
6. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, et al. Pneumocystis carinii Pneumonia and Mucosal Candidiasis in Previously Healthy Homosexual Men. *N Engl J Med.* 1981;305(24):1425–31.
7. Centers for Disease Control. A cluster of Kaposi's sarcoma and Pneumocystis carinii pneumonia cases among homosexual male residents of Los Angeles and Orange Counties, California. *MMWR.* 1982;31(23):305–7.
8. Jaffe HW, Choi K, Thomas PA, Haverkos HW, Auerbach DM, Guinan ME, et al. National case-control study of Kaposi's sarcoma and Pneumocystis carinii pneumonia in homosexual men. Part 1: Epidemiologic results. *Ann Intern Med.* 1983;99(2):145–51.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Current trends update on Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) – United States. *MMWR.* 1982;31(37):507-8, 513-14.
10. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science.* 1983;220(4599):868–71.
11. Case K. Nomenclature: Human Immunodeficiency Virus. *Ann Intern Med.* 1986;105(1):133.

12. Centers for Disease Control. Provisional Public Health Service inter-agency recommendations for screening donated blood and plasma for antibody to the virus causing acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR*. 1985;34(1):1–5.
13. Mann JM. The World Health Organization’s global strategy for the prevention and control of AIDS. *West J Med*. 1987;147(6):732–4.
14. Centers for Disease Control. Possible Transfusion-Associated Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) - California. *MMWR*. 1982;31(48):652-4.
15. Centers for Disease Control. Pneumocystis carinii pneumonia among persons with hemophilia A. *MMWR*. 1982;31(27):365–7.
16. Centers for Disease Control. Unexplained immunodeficiency and opportunistic infections in infants – New York, New Jersey, California. *MMWR* 1982;31(49):665-7.
17. Centers for Disease Control. Immunodeficiency among female sexual partners of males with acquired immune deficiency syndrome (AIDS) - New York. *MMWR* 1983;31(52):697-8.
18. Organización Mundial de la Salud. Infección por el VIH. Datos y cifras [Internet]; 2023 [actualizado julio 2023; consultado noviembre 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
19. El Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (UNAIDS). The Path That Ends AIDS: UNAIDS Global AIDS Update 2023 [Internet]; 2023 [actualizado julio 2023; consultado noviembre 2023]. Disponible en: [https://thepath.unaids.org/wp-content/themes/unaid2023/assets/files/2023\\_report.pdf](https://thepath.unaids.org/wp-content/themes/unaid2023/assets/files/2023_report.pdf).
20. Unidad de vigilancia de VIH, ITS y hepatitis. Vigilancia epidemiológica del VIH y Sida en España 2022: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III/ División de control de VIH, ITS, Hepatitis virales y tuberculosis. Ministerio de Sanidad [Internet]. Madrid; 2023 [actualizado junio 2023; consultado diciembre 2023]. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/docs/Informe\\_VIH\\_SIDA\\_2023.pdf](https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/docs/Informe_VIH_SIDA_2023.pdf).

21. Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les Infeccions de Transmissió Sexual i Sida de Catalunya (CEEISCAT). Vigilància epidemiològica de la infecció pel VIH i la Sida a Catalunya. Informe anual 2022 [Internet]. Badalona; 2023 [actualizado noviembre 2022; consultado diciembre 2023]. Disponible en:  
[https://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspcat/vigilancia\\_salut\\_publica/vih-sida-its/05\\_CEEISCAT/publicacions-cientifiques/informes/Informe-anual-VIH-2022.pdf](https://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspcat/vigilancia_salut_publica/vih-sida-its/05_CEEISCAT/publicacions-cientifiques/informes/Informe-anual-VIH-2022.pdf).
22. UNODC, World Drug Report 2022 [Internet]. United Nations publication; 2022 [actualizado junio 2022; consultado abril 2023]. Disponible en:  
[https://www.unodc.org/res/wdr2022/MS/WDR22\\_Booklet\\_1\\_spanish.pdf](https://www.unodc.org/res/wdr2022/MS/WDR22_Booklet_1_spanish.pdf).
23. Hurst SA, Appelgren KE, Kourtis AP. Prevention of mother-to-child transmission of HIV type 1: the role of neonatal and infant prophylaxis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(2):169-81.
24. Royce RA, Seña A, Cates W, Cohen MS. Sexual transmission of HIV. *N Engl J Med.* 1997;336(15):1072-8.
25. Ahlgren DJ, Gorny MK, Stein AC. Model-based optimization of infectivity parameters: a study of the early epidemic in San Francisco. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1990;3(6):631-43.
26. Cohen MS, Hellmann N, Levy JA, DeCock K, Lange J. The spread, treatment, and prevention of HIV-1: evolution of a global pandemic. *J Clin Invest.* 2008;118(4):1244-54.
27. Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, Lasry A, Lansky A, Mermin J. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. *AIDS.* 2014;28(10):1509-19.
28. Organización Mundial de la Salud. Prevención combinada de la infección por el VIH [Internet]; 2010 [consultado abril 2023]. Disponible en:  
[https://www.paho.org/sites/default/files/styles/max\\_650x650/public/vih-prev-bajpo-lupa-cuadro-2.jpg?itok=\\_ink-93b](https://www.paho.org/sites/default/files/styles/max_650x650/public/vih-prev-bajpo-lupa-cuadro-2.jpg?itok=_ink-93b).
29. Weller S, Davis K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD003255.

30. Smith DK, Herbst JH, Zhang X, Rose CE. Condom effectiveness for HIV prevention by consistency of use among men who have sex with men in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;68(3):337-44.
31. Underhill K, Montgomery P, Operario D. Sexual abstinence only programmes to prevent HIV infection in high income countries: systematic review. *BMJ*. 2007;335(7613):248.
32. Elkbuli A, Polcz V, Dowd B, McKenney M, Prado G. HIV prevention intervention for substance users: a review of the literature. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2019;14(1):1.
33. Meader N, Li R, Des Jarlais DC, Pilling S. Psychosocial interventions for reducing injection and sexual risk behaviour for preventing HIV in drug users. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(1):CD007192.
34. Metzger DS, Navaline H. HIV prevention among injection drug users: the need for integrated models. *J Urban Health*. 2003;80(4 Suppl 3):iii59-66.
35. Havlir D, Lockman S, Ayles H, Larmarange J, Chamie G, Gaolathe T, et al. What do the Universal Test and Treat trials tell us about the path to HIV epidemic control?. *J Int AIDS Soc*. 2020;23(2):e25455.
36. Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet*. 2009;373(9657):48-57.
37. Aebi-Popp K, Mulcahy F, Rudin C, Hoesli I, Gintelmaier A, Lyons F, et al. National Guidelines for the prevention of mother-to-child transmission of HIV across Europe - how do countries differ? *Eur J Public Health*. 2013;23(6):1053–1058.
38. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, Puren A. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. *PLoS Med*. 2005;2(11):e298.
39. Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, Makumbi F, Watya S, Nalugoda F, et al. Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. *Lancet*. 2007;369(9562):657-66.



40. Bailey RC, Moses S, Parker CB, Agot K, Maclean I, Krieger JN, et al. Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369(9562):643-56.
41. Baeten JM, Hendrix CW, Hillier SL. Topical Microbicides in HIV Prevention: State of the Promise. *Annu Rev Med*. 2020;71:361-377.
42. Stein ZA. HIV prevention: the need for methods women can use. *Am J Public Health*. 1990;80(4):460-2.
43. Obiero J, Ogongo P, Mwethera PG, Wiysonge CS. Topical microbicides for preventing sexually transmitted infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD007961.
44. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. Acute HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1943-54.
45. Cohen MS, Muessig KE, Smith MK, Powers KA, Kashuba AD. Antiviral agents and HIV prevention: controversies, conflicts, and consensus. *AIDS*. 2012;26(13):1585-98.
46. Patterson KB, Prince HA, Kraft E, Jenkins AJ, Shaheen NJ, Rooney JF, et al. Penetration of tenofovir and emtricitabine in mucosal tissues: implications for prevention of HIV-1 transmission. *Sci Transl Med*. 2011;3(112):112re4.
47. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(6):493-505.
48. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA*. 2016;316(2):171-81.
49. Cohen MS, Gay CL. Treatment to prevent transmission of HIV-1. *Clin Infect Dis*. 2010;50:Suppl 3:S85-S95.
50. Graham SM, Holte SE, Peshu NM, Richardson BA, Panteleeff DD, Jaoko WG, et al. Initiation of antiretroviral therapy leads to a rapid decline in cervical and vaginal HIV-1 shedding. *AIDS*. 2007;21(4):501-7.
51. Vernazza PL, Troiani L, Flepp MJ, Cone RW, Schock J, Roth F, et al. Potent antiretroviral treatment of HIV infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. *AIDS*. 2000;14(2):117-21.

52. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med*. 2000;342(13):921-9.
53. Robinson HL. HIV/AIDS Vaccines: 2018. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;104(6):1062-1073.
54. Flynn NM, Forthal DN, Harro CD, Judson FN, Mayer KH, Para MF, et al. Placebo-controlled phase 3 trial of a recombinant glycoprotein 120 vaccine to prevent HIV-1 infection. *J Infect Dis*. 2005;191(5):654-65.
55. Pitisuttithum P, Gilbert P, Gurwith M, Heyward W, Martin M, van Griensven F, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial of a bivalent recombinant glycoprotein 120 HIV-1 vaccine among injection drug users in Bangkok, Thailand. *J Infect Dis*. 2006;194(12):1661-71.
56. Buchbinder SP, Mehrotra DV, Duerr A, Fitzgerald DW, Mogg R, Li D, et al. Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial. *Lancet*. 2008;372(9653):1881-93.
57. Duerr A, Huang Y, Buchbinder S, Coombs RW, Sanchez J, del Rio C, et al. Extended follow-up confirms early vaccine enhanced risk of HIV acquisition and demonstrates waning effect over time among participants in a randomized trial of recombinant adenovirus HIV vaccine (Step Study). *J Infect Dis*. 2012;206(2):258-66.
58. Gray GE, Allen M, Moodie Z, Churchyard G, Bekker LG, Nchabeleng M, et al. Safety and efficacy of the HVTN 503/Phambili study of a clade-B-based HIV-1 vaccine in South Africa: a double-blind, randomised, placebo-controlled test-of-concept phase 2b study. *Lancet*. 2011;11(7):507-15.
59. Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, Kaewkungwal J, Chiu J, Paris R, et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med*. 2009;361(23):2209-20.
60. Robb ML, Rerks-Ngarm S, Nitayaphan S, Pitisuttithum P, Kaewkungwal J, Kunasol P, et al. Risk behaviour and time as covariates for efficacy of the HIV vaccine regimen ALVAC-HIV (vCP1521) and AIDSVAX B/E: a post-hoc analysis of the Thai phase 3 efficacy trial RV 144. *Lancet*. 2012;12(7):531-7.

61. Hammer SM, Sobieszczyk ME, Janes H, Karuna ST, Mulligan MJ, Grove D, et al. Efficacy trial of a DNA/rAd5 HIV-1 preventive vaccine. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2083–92.
62. Gilbert PB. Ongoing Vaccine and Monoclonal Antibody HIV Prevention Efficacy Trials and Considerations for Sequel Efficacy Trial Designs. *Stat Commun Infect Dis.* 2019;11(1):20190003.
63. Buchbinder SP et Corey L. Special Session-1 results from the Mosaico HIV vaccine trial and future directions for HIV vaccines. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2023; Seattle.
64. Riddell J 4th, Amico KR, Mayer KH. HIV Preexposure Prophylaxis: A Review. *JAMA.* 2018;319(12):1261-1268.
65. Grupo de trabajo de PrEP. División de Control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis. Ministerio de Sanidad. Manual para implementación de un programa de Profilaxis Preexposición al VIH en España [Internet]; 2021 [actualizado diciembre 2021; consultado abril 2023]. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/PrEP/Manual\\_PrEP\\_FINAL.pdf](https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/PrEP/Manual_PrEP_FINAL.pdf).
66. U.S. Department of Health & Human Services / U.S. Food & Drug Administration. Truvada for PrEP Fact Sheet: Ensuring Safe and Proper Use [Internet]; 2012 [actualizado julio 2012; consultado abril 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/83586/download>.
67. National HIV/AIDS Strategy for the United States: Updated to 2020 [Internet]; 2015 [actualizado julio 2015; consultado abril 2023]. Disponible en: <https://files.hiv.gov/s3fs-public/nhas-update.pdf>.
68. European Medicines Agency. First medicine for HIV pre-exposure prophylaxis recommended for approval in the EU. Truvada to enhance existing HIV prevention strategies [Internet]; 2016 [actualizado julio 2016; consultado abril 2023]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/first-medicine-hiv-pre-exposure-prophylaxis-recommended-approval-eu\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/first-medicine-hiv-pre-exposure-prophylaxis-recommended-approval-eu_en.pdf).

69. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano [Internet]; 2017 [actualizado febrero 2017; consultado mayo 2023]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2017/febrero/docs/boletin-mensual-MUH\\_febrero-2017.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2017/febrero/docs/boletin-mensual-MUH_febrero-2017.pdf).
70. Plan Nacional sobre el Sida. Ministerio de Sanidad. Manual para la implementación del programa de Profilaxis Pre - exposición al VIH en España [Internet]; 2020 [actualizado febrero 2020; consultado mayo 2023]. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/MANUAL\\_PREP.pdf](https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/MANUAL_PREP.pdf).
71. EACS. European AIDS Clinical Society. Guía Clínica. Versión 12.0. Pautas iniciales para PVHS sin TAR previo [Internet]; 2023 [actualizado octubre 2023; consultado octubre 2023] Disponible en: <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf>.
72. World Health Organization. Global PrEP Network [Internet]; 2021 [actualizado febrero 2023; consultado mayo 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/groups/global-prep-network/global-state-of-prep#:~:text=Adoption%20of%20WHO%20PrEP%20recommendations,in%20the%20next%20%20years>.
73. Sistema de información de programas de Profilaxis Pre- exposición al VIH en España (SIPrEP). Informe de resultados noviembre 2019 - mayo 2023 [Internet]; 2023 [actualizado julio 2023; consultado julio 2023]. Disponible en: <https://siprep.isciii.es/documentos>.
74. Garcia-Lerma JG, Otten RA, Qari SH, Jackson E, Cong ME, Masciotra S, et al. Prevention of rectal SHIV transmission in macaques by daily or intermittent prophylaxis with emtricitabine and tenofovir. *PLoS Med.* 2008;5(2):e28.
75. Garcia-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(14):14ra4.
76. Andool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, Grobler AC, Baxter C, Mansoor LE, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science.* 2010;329(5996):1168-74.

77. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodhi N, Nair G, et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med.* 2015;372(6):509-18.
78. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med.* 2012;367(5):411-22.
79. 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(22):2121-2132.
80. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med.* 2010;363(27):2587-99.
81. Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2237-46.
82. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet.* 2016;387(10013):53-60.
83. 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(5):423-34.
84. 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(5):399-410.
85. 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):2083–2090.
86. O Murchu E, Marshall L, Teljeur C, Harrington P, Hayes C, Moran P, et al. Oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) to prevent HIV: a systematic review and

- meta-analysis of clinical effectiveness, safety, adherence and risk compensation in all populations. *BMJ Open*. 2022;12(5):e048478.
87. Spinner CD, Boesecke C, Zink A, Jessen H, Stellbrink HJ, Rockstroh JK, et al. HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): a review of current knowledge of oral systemic HIV PrEP in humans. *Infection*. 2016;44(2):151-8.
88. Buchbinder SP, Havlir DV. Getting to Zero San Francisco: A Collective Impact Approach. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019;82 Suppl 3(Suppl 3):S176-S182.
89. 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-e637.
90. Estcourt C, Yeung A, Nandwani R, Goldberg D, Cullen B, Steedman N, et al. Population-level effectiveness of a national HIV preexposure prophylaxis programme in MSM. *AIDS*. 2021;35(4):665-673.
91. 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(3):e1001401.
92. 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.
93. Molina JM, Ghosn J, Assoumou L, Delaugerre C, Algarte-Genin M, Pialoux G, et al. Daily and on-demand HIV pre-exposure prophylaxis with emtricitabine and tenofovir disoproxil (ANRS PREVENIR): a prospective observational cohort study. *Lancet HIV*. 2022;9(8):e554-e562.
94. Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, Baggaley R, O'Reilly KR, Koechlin FM, et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *AIDS*. 2016;30(12):1973-83.
95. Mayer KH, Molina JM, Thompson MA, Anderson PL, Mounzer KC, De Wet JJ, et al. Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a

- randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020;396(10246):239-254.
96. Liegeon G, Assoumou L, Ghosn J, El Mouhebb M, Palich R, Palacios C, et al. Impact on renal function of daily and on-demand HIV pre-exposure prophylaxis in the ANRS-PREVENIR study. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77(12):3427-3435.
97. Ravel J, Gajer P, Fu L, Mauck CK, Koenig SSK, Sakamoto J, et al. Twice-daily application of HIV microbicides alters the vaginal microbiota. *mBio*. 2012;3(6):e00370-12.
98. Landovitz RJ, Donnell D, Clement ME, Hanscom B, Cottle L, Coelho L, et al. Cabotegravir for HIV Prevention in Cisgender Men and Transgender Women. *N Engl J Med*. 2021;385(7):595-608.
99. Delany-Moretlwe S, Hughes JP, Bock P, Ouma SG, Hunidzarira P, Kalonji D, et al; HPTN 084 study group. Cabotegravir for the prevention of HIV-1 in women: results from HPTN 084, a phase 3, randomised clinical trial. *Lancet*. 2022;399(10337):1779-1789.
100. Oral ISL QM as PrEP in Cisgender Women at High Risk for HIV-1 Infection (MK-8591-022) (Impower-022). *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT04644029 [Internet]; 2020 [actualizado agosto 2022; consultado mayo 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04644029>.
101. Oral Islatravir (MK-8591) Once-Monthly as Preexposure Prophylaxis (PrEP) in Men and Transgender Women Who Are at High Risk for HIV-1 Infection (MK-8591-024) (Impower-024). *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT04652700 [Internet]; 2020 [actualizado agosto 2022; consultado mayo 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04652700>.
102. Study to Assess Safety and Efficacy of Lenacapavir and Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide for Pre-Exposure Prophylaxis in Adolescent Girls and Young Women at Risk of HIV Infection (PURPOSE 1). *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT04994509 [Internet]; 2021 [actualizado abril 2023; consultado mayo 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04994509>.
103. Study to Assess the Effectiveness and Safety of Lenacapavir for Human Immunodeficiency Virus (HIV) Pre-Exposure Prophylaxis (PURPOSE 2). *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT04925752 [Internet]; 2021 [actualizado mayo 2023;

- consultado mayo 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04925752>.
104. Nunn AS, Brinkley-Rubinstein L, Oldenburg CE, Mayerg KH, Mimiagaa M, Patel R, et al. Defining the HIV pre-exposure prophylaxis care continuum. *AIDS*. 2017;31(5):731–4.
105. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for HIV, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention. Fact Sheets: PrEP for HIV Prevention in the U.S. [Internet]. Atlanta; 2021 [actualizado noviembre 2021; consultado mayo 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchhstp/default.htm>.
106. Encuesta europea on-line para hombres que tienen sexo con hombres (EMIS-2017): resultados en España. Ministerio de Sanidad [Internet]; 2020 [actualizado 2020; consultado mayo 2023]. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/INFORMES/Encuesta\\_Europea\\_On-line\\_para\\_hombres\\_que\\_tienensexo\\_con\\_otros\\_hombres.\\_Acces.pdf](https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/INFORMES/Encuesta_Europea_On-line_para_hombres_que_tienensexo_con_otros_hombres._Acces.pdf).
107. Inieta C, Folch C, Meyer S, Vázquez M, Casanoba J, Díaz A. Would eligible gay, bisexual and other men who have sex with men use PrEP? Awareness, knowledge, eligibility and intention to use PrEP among EMIS-2017 participants in Spain. *Prev Med*. 2022;156:106962.
108. Inieta C, Álvarez-Del Arco D, García-Sousa LM, Alejos B, Díaz A, Sanz N, et al. Awareness, knowledge, use, willingness to use and need of pre-exposure prophylaxis (PrEP) during World Gay Pride 2017. *PLoS ONE*. 2018;13(10):e0204738.
109. Mayer KH, Ducharme R, Zaller ND, Chan PA, Case P, Abbott D, et al. Unprotected sex, underestimated risk, undiagnosed HIV and sexually transmitted diseases among men who have sex with men accessing testing services in a New England bathhouse. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;59(2):194-8.
110. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Fact Sheet: HIV Among Gay and Bisexual Men [Internet]; 2021 [actualizado 2021; consultado mayo 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchhstp/newsroom/fact-sheets/hiv/HIV-gay-bisexual-men.html>.



111. Dimitrov DT, Mâsse BR, Donnell D. PrEP Adherence Patterns Strongly Affect Individual HIV Risk and Observed Efficacy in Randomized Clinical Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;72(4):444-51.
112. Doblecki-Lewis S, Liu AY, Feaster DJ, Cohen SE, Elion R, Bacon O, et al. Patterns and Correlates of Participant Retention in a Multi-City Pre-Exposure Prophylaxis Demonstration Project. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2018;79(1):62-69.
113. Tao J, Montgomery MC, Williams R, Patil P, Rogers BG, Sosnowy C, et al. Loss to follow-up and re-engagement in HIV pre-exposure prophylaxis care in the United States, 2013–2019. *AIDS Patient Care STDS.* 2021;35(7):271–7.
114. Grupo de Estudio de Sida de la SEIMC (GeSIDA). Recomendaciones sobre la Profilaxis Pre-Exposición para la Prevención de la Infección por VIH en España [Internet]; 2023 [actualizado 2023; consultado mayo 2023]. 2023. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2023/03/Guia-profilaxis.pdf>.
115. Iniesta C, Coll P, Barberá MJ, García Deltoro M, Camino X, Fagúndez G, et al. Implementation of pre-exposure prophylaxis programme in Spain. Feasibility of four different delivery models. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246129.
116. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *MMWR Recomm Rep.* 2021;70(4):192.
117. Galvin SR, Cohen MS. The role of sexually transmitted diseases in HIV transmission. *Nat Rev Microbiol.* 2004;2(1):33-42.
118. McClelland RS, Lingappa JR, Srinivasan S, Kinuthia J, John-Stewart GC, Jaoko W, et al. Evaluation of the association between the concentrations of key vaginal bacteria and the increased risk of HIV acquisition in African women from five cohorts: a nested case-control study. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(5):554–64.
119. Organización Mundial de la Salud. Infecciones de transmisión sexual [Internet]; 2021 [actualizado noviembre 2021; consultado mayo 2023]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)#:~:text=todo%20el%20mundo.-,Cada%20d%C3%ADa%2C%20m%C3%A1s%2](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis)#:~:text=todo%20el%20mundo.-,Cada%20d%C3%ADa%2C%20m%C3%A1s%2)

Ode%20un%20mill%C3%B3n%20de%20personas%20contraen%20una,y%20tricomoniasis%20(156%20millones).

120. Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, Rockstroh J, Antinori A, Harrison LB, et al. Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries — April–June 2022. *N Engl J Med*. 2022;387(8):679-691.
121. Unidad de vigilancia de VIH, ITS y hepatitis B y C. Vigilancia epidemiológica de las infecciones de transmisión sexual, 2021. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III/Plan Nacional sobre el Sida, Dirección General de Salud Pública [Internet]; 2021 [actualizado febrero 2023; consultado mayo 2023]. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/Vigilancia\\_ITS\\_1995\\_2021.pdf](https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/Vigilancia_ITS_1995_2021.pdf).
122. Richardson D, Nambiar KZ, Nadarzynski T. Understanding the diverse sexual repertoires of men who have sex with men, trans and gender-diverse groups is important for sexually transmitted infection prevention. *BMJ Sex Reprod Health*. 2021;47(3):e3.
123. U.S. Department of Health and Human Services. 2020. Viral Hepatitis National Strategic Plan for the United States: A Roadmap to Elimination (2021–2025) [Internet]. Washington; 2021 [actualizado 2021; consultado mayo 2023]. Disponible en: <https://www.hhs.gov/sites/default/files/Viral-Hepatitis-National-Strategic-Plan-2021-2025.pdf>.
124. Lockart I, Matthews GV, Danta M. Sexually transmitted hepatitis C infection: the evolving epidemic in HIV-positive and HIV-negative MSM. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(1):31-37.
125. Bradshaw D, Matthew G, Danta M. Sexually transmitted hepatitis C infection: the new epidemic in MSM? *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26(1):66-72.
126. Laguno M, Martínez-Rebollar M, de la Mora L, Pérez-del-Pulgar S, Mallolas J. Barriers to hepatitis C virus elimination in MSM living with HIV: the high risk of reinfection. Case study: a patient with 6 episodes. *Gastroenterol Hepatol*. 2019;42(9):555–6.

127. Martínez-Rebollar M, De La Mora L, Campistol M, Cabrera B, Bagué A, De Lazzari E, et al. Impact of Sexualized Substance Use and Other Risk Practices on HCV Microelimination in gbMSM Living with HIV: Urgent Need for Targeted Strategies. Results of a Retrospective Cohort Study. *Infect Dis Ther.* 2021;10(3):1253-1266.
128. Hoornenborg E, Coyer L, Boyd A, Achterbergh RCA, Schim van der Loeff MF, Bruisten S, et al. High incidence of HCV in HIV-negative men who have sex with men using pre-exposure prophylaxis. *J Hepatol.* 2020;72(5):855-864.
129. Bourne A, Reid D, Hickson F, Torres-Rueda S, Weatherburn P. Illicit drug use in sexual settings ('chemsex') and HIV/STI transmission risk behaviour among gay men in South London: findings from a qualitative study. *Sex Transm Infect.* 2015;91(8):564–8.
130. John SA, Parsons JT, Rendina HJ, Grov C. Club drug users had higher odds of reporting a bacterial STI compared with non-club drug users: results from a cross-sectional analysis of gay and bisexual men on HIV pre-exposure prophylaxis. *Sex Transm Infect.* 2019;95(8):626-628.
131. Montañó MA, Dombrowski JC, Dasgupta S, Golden MR, Duerr A, Manhart LE, et al. Changes in Sexual Behavior and STI Diagnoses Among MSM Initiating PrEP in a Clinic Setting. *AIDS Behav.* 2019;23(2):548-555.
132. Nguyen VK, Greenwald ZR, Trottier H, Cadieux M, Goyette A, Beauchemin M, et al. Incidence of sexually transmitted infections before and after preexposure prophylaxis for HIV. *AIDS.* 2018;32(4):523-530.
133. Noret M, Balavoine S, Pintado C, et al. Daily or on demand oral tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine for HIV pre-exposure prophylaxis: experience from a hospital-based clinic in France. *AIDS.* 2018;32(15):2161–9.
134. Chen Y-H, Snowden JM, McFarland W, Raymond HF. Preexposure prophylaxis (PrEP) use, seroadaptation, and sexual behavior among men who have sex with men, San Francisco, 2004–2014. *AIDS Behav.* 2016;20(12):2791–7.
135. Traeger MW, Schroeder SE, Wright EJ, Hellard ME, Cornelisse VJ, Doyle JS, et al. Effects of Pre-exposure Prophylaxis for the Prevention of Human Immunodeficiency Virus Infection on Sexual Risk Behavior in Men Who Have Sex With Men: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2018;67(5):676-686.

136. Marcus JL, Hurley LB, Hare CB, Nguyen DP, Phengrasamy T, Silverberg MJ, et al. Preexposure Prophylaxis for HIV Prevention in a Large Integrated Health Care System: Adherence, Renal Safety, and Discontinuation. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;73(5):540-546.
137. Rojas Castro D, Delabre RM, Molina JM. Give PrEP a chance: moving on from the "risk compensation" concept. *J Int AIDS Soc*. 2019;22Suppl6(Suppl Suppl 6):e25351.
138. Gafos M, Horne R, Nutland W, Bell G, Rae C, Wayal S, et al. The context of sexual risk behaviour among men who have sex with men seeking PrEP, and the impact of PrEP on sexual behaviour. *AIDS Behav*. 2019;23(7):1708–1720.
139. Hoornenborg E, Coyer L, van Laarhoven A, Achterbergh R, de Vries H, Prins M, et al. Change in sexual risk behaviour after 6 months of pre-exposure prophylaxis use: results from the Amsterdam pre-exposure prophylaxis demonstration project. *AIDS*. 2018;32(11):1527-1532.
140. Ayerdi Aguirrebengoa O, Vera García M, Arias Ramírez D, Gil García N, Puerta López T, Clavo Escribano P, et al. Low use of condom and high STI incidence among men who have sex with men in PrEP programs. *PLoS One*. 2021;16(2):e0245925.
141. Ayerdi Aguirrebengoa O, Vera Garcia M, Puerta López T, Clavo Escribano P, Ballesteros Martín J, Lejarrag Cañas C, et al. Changes in the profile of newly HIV-diagnosed men who have sex with men, Madrid, 2014 to 2019. *Euro Surveill*. 2021;26(47):2001501.
142. Sewell J, Cambiano V, Miltz A, Speakman A, Lampe FC, Phillips A, et al. Changes in recreational drug use, drug use associated with chemsex, and HIV-related behaviours, among HIV-negative men who have sex with men in London and Brighton, 2013–2016. *Sex Transm Infect*. 2018;94(7):494–501.
143. Guerras JM, Hoyos J, García de Olalla P, de la Fuente L, Herrero L, Palma D, et al. Comparison of Polydrug Use Prevalences and Typologies between Men Who Have Sex with Men and General Population Men, in Madrid and Barcelona. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(21):11609.
144. United Nations. World Drug Report 2022 [Internet]; 2022 [actualizado 2022; consultado mayo 2023]. Disponible en: <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2022.html>.

145. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Informe 2021. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Madrid: Ministerio de Sanidad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas [Internet]; 2021 [actualizado 2020; consultado mayo 2023]. Disponible en: <https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/2021OEDA-INFORME.pdf>.
146. Daskalopoulou M, Rodger A, Phillips AN, Sherr L, Speakman A, Collins S, et al. Recreational drug use, polydrug use, and sexual behaviour in HIV-diagnosed men who have sex with men in the UK: results from the cross-sectional ASTRA study. *Lancet HIV*. 2014;1(1):e22–31.
147. Hammoud MA, Vaccher S, Jin F, Bourne A, Haire B, Maher L, et al. The new MTV generation: using methamphetamine, Truvada, and Viagra to enhance sex and stay safe. *Int J Drug Policy*. 2018;55:197–204.
148. Sewell J, Miltz A, Lampe FC, Cambiano V, Speakman A, Phillips AN, et al. Poly drug use, chemsex drug use, and associations with sexual risk behaviour in HIV-negative men who have sex with men attending sexual health clinics. *Int J Drug Policy*. 2017;43:33-43.
149. González-Baeza A, Dolengevich-Segal H, Pérez-Valero I, Cabello A, Téllez MJ, Sanz J, et al. Sexualized Drug Use (Chemsex) Is Associated with High-Risk Sexual Behaviors and Sexually Transmitted Infections in HIV-Positive Men Who Have Sex with Men: Data from the U-SEX GESIDA 9416 Study. *AIDS Patient Care STDS*. 2018;32(3):112-118.
150. Kirby T, Thornber-Dunwell M. High-risk drug practices tighten grip on London gay scene. *Lancet Lond Engl*. 2013;381(9861):101–2.
151. European Centre for Disease Prevention and Control, Sigma Research (London School of Hygiene and Tropical Medicine), Robert Koch Institute. EMIS - 2017: the European men who have sex with men Internet survey: key findings from 50 countries [Internet]. LU: Publications Office; 2019 [actualizado 2019; consultado mayo 2023]. Disponible en: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/690387>.
152. Flores Anato JL, Panagiotoglou D, Greenwald ZR, Trottier C, Vaziri M, Thomas R, et al. Chemsex practices and pre-exposure prophylaxis (PrEP) trajectories among

- individuals consulting for PrEP at a large sexual health clinic in Montreal, Canada (2013–2020). *Drug Alcohol Depend.* 2021;1(226):108875.
153. Spinelli MA, Glidden DV, Anderson PL, Gandhi M, Cohen S, Vittinghoff E, et al. Brief Report: Short-Term Adherence Marker to PrEP Predicts Future Nonretention in a Large PrEP Demo Project: Implications for Point-of-Care Adherence Testing. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019;81(2):158-162.
154. Ambrosioni J, Petit E, Liegeon G, Laguno M, Miró JM. Primary HIV-1 infection in users of pre-exposure prophylaxis. *Lancet HIV.* 2021;8(3):e166-e174.
155. Elliott T, Sanders EJ, Doherty M, Ndung'u T, Cohen M, Patel P, et al. Challenges of HIV diagnosis and management in the context of pre-exposure prophylaxis (PrEP), post-exposure prophylaxis (PEP), test and start and acute HIV infection: a scoping review. *J Int AIDS Soc.* 2019;22(12):e25419.
156. Parikh UM, Mellors JW. How could HIV-1 drug resistance impact preexposure prophylaxis for HIV prevention?. *Curr Opin HIV AIDS.* 2022;17(4):213-221.
157. Chivite I, Riera-Monroig J, Ambrosioni J, Laguno M. HIV infection in the setting of PrEP: Development of antiretroviral resistance and breakthrough infection. Report of two cases in real-life. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2022;40(5):280-281.
158. Maxwell S, Shahmanesh M, Gafos M. Chemsex behaviours among men who have sex with men: A systematic review of the literature. *Int J Drug Policy.* 2019;63:74–89.
159. Schmidt AJ, Bourne A, Weatherburn P, Reid D, Marcus U, Hickson F; EMIS Network. Illicit drug use among gay and bisexual men in 44 cities: Findings from the European MSM Internet Survey (EMIS). *Int J Drug Policy.* 2016;38:4-12.
160. European Centre for Disease Prevention and Control. EMIS 2010, the European men-who-have-sex-with-men internet survey: findings from 38 countries [Internet]. LU: Publications Office; 2013 [actualizado 2013; consultado mayo 2023]. Disponible en: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/79639>.
161. SIDA STUDI. Consumo recreativo de drogas y su uso sexualizado (Chemsex) en hombres gay, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres (GBHSH) de España (Estudio HOMOSALUD, 2021) [Internet]; 2021 [actualizado 2021; consultado mayo 2023]. Disponible en: <https://www.sidastudi.org/resources/inmagic-img/DD76178.pdf>.

162. De La Mora L, Laguno M, De Lazzari E, Ugarte A, Leal L, Torres B. *et al.* Vulnerability Conditions in a Cohort of Men Who Have Sex with Men Who Engage in Chemsex in Barcelona City: a Cross-Sectional Study. *Sex Res Soc Policy* (2022). <https://doi.org/10.1007/s13178-022-00702-1>.
163. Gavín P, Arbelo N, Monràs M, Nuño L, Bruguera P, de la Mora L, et al. Methamphetamine use in chemsex and its consequences on mental health: a descriptive study. *Rev Esp Salud Pública*. 2021;31(95):e202108108.
164. Pakianathan M, Whittaker M, Lee MJ, Avery J, Green S, Nathan B, et al. Chemsex and new HIV diagnosis in gay, bisexual and other men who have sex with men attending sexual health clinics. *HIV Med*. 2018;19:485–90.
165. Rajasingham R, Mimiaga MJ, White JM, Pinkston MM, Baden RP, Mitty JA. A Systematic Review of Behavioral and Treatment Outcome Studies Among HIVInfected Men Who Have Sex with Men Who Abuse Crystal Methamphetamine. *AIDS Patient Care STDs*. 2012;26(1):36–52.
166. Dolengevich-Segal H, Gonzalez-Baeza A, Valencia J, Valencia-Ortega E, Cabello A, Tellez-Molina MJ, et al. Drug-related and psychopathological symptoms in HIV positive men who have sex with men who inject drugs during sex (slamsex): Data from the U-SEX GESIDA 9416 Study. *PLOS ONE*. 2019;14(12):e0220272.
167. De La Mora L, Nebot MJ, Martinez-Rebollar M, De Lazzari E, Tuset M, Laguno M, et al. Do ART and Chemsex Drugs Get Along? Potential Drug-Drug Interactions in a Cohort of People Living with HIV Who Engaged in Chemsex: A Retrospective Observational Study. *Infect Dis Ther*. 2022;11(6):2111-2124.
168. O’Halloran C, Rice B, White E, Desai M, Dunn DT, McCormack S, et al. Chemsex is not a barrier to self-reported daily PrEP adherence among PROUD study participants. *Int J Drug Policy*. 2019;74:246–54.
169. Downing J, Yee K, Sevelius JM. PrEP use and adherence among transgender patients. *AIDS Behav*. 2022;26(4):1251–9. 54.
170. Townes A, Pyra M, Smith DK, Babu AS, Williams T, Wiener J, et al. PrEP Use and Adherence among Transgender Persons in Chicago, IL (SHIPP Study, 2014-2018, USA). *AIDS Behav*. 2023;27(3):901-908.

171. Zarwell M, John SA, Westmoreland D, Mirzayi C, Pantalone DW, Golub S, et al. PrEP Uptake and Discontinuation Among a U.S. National Sample of Transgender Men and Women. *AIDS Behav.* 2021;25(4):1063-1071.
172. Watson CW, Pasipanodya E, Savin MJ, Ellorin EE, Corado KC, Flynn RP, et al. Barriers and Facilitators to PrEP Initiation and Adherence Among Transgender and Gender Non-Binary Individuals in Southern California. *AIDS Educ Prev.* 2020;32(6):472-485.
173. Cattani VB, Jalil EM, Eksterman L, Torres T, Cardoso SW, Castro CRV, et al. Impact of feminizing hormone therapy on tenofovir and emtricitabine plasma pharmacokinetics: a nested drug-drug interaction study in a cohort of Brazilian transgender women using HIV pre-exposure prophylaxis. *J Antimicrob Chemother.* 2022;77(10):2729-2736.
174. Glick JL, Russo R, Jivapong B, Rosman L, Pelaez D, Footer KHA, et al. The PrEP Care Continuum Among Cisgender Women Who Sell Sex and/or Use Drugs Globally: A Systematic Review. *AIDS Behav.* 2020;24(5):1312-1333.
175. Lopez-Corbeto E, Sanclemente C, González V, Mansilla R, Casabona J, Folch C. HIV, Chlamydia and gonorrhoea vulnerability depending to sex work site. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2022;40(4):166-171.
176. Tanner MR, Miele P, Carter W, Valentine SS, Dunville R, Kapogiannis BG, et al. Preexposure Prophylaxis for Prevention of HIV Acquisition Among Adolescents: Clinical Considerations, 2020. *MMWR Recomm Rep.* 2020;69(3):1-12.
177. Valencia J, Ryan P, Alvaro-Meca A, Troya J, Gutierrez J, Cuevas G, et al. High HIV seroconversion rate in hepatitis C virus-infected drug users followed in a harm reduction unit: a lost opportunity for preexposure prophylaxis. *AIDS.* 2018;32(9):1157-1163.
178. Landovitz RJ, Currier JS. Clinical practice. Postexposure prophylaxis for HIV infection. *N Engl J Med.* 2009;361(18):1768-75.
179. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, Srivastava PU, Marcus R, Abiteboul D, et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med.* 1997;337(21):1485-90.



180. Satcher D. Case-control study of HIV seroconversion in health-care workers after percutaneous exposure to HIV-infected blood--France, United Kingdom, and United States, January 1988-August 1994. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 1995;44(50):929–33.
181. Smith DK, Grohskopf LA, Black RJ, Auerbach JD, Veronese F, Struble KA, et al. Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection-drug use, or other nonoccupational exposure to HIV in the United States: recommendations from the U.S. Department of Health and Human Services. *MMWR Recomm Rep.* 2005;54(RR-2):1-20.
182. Kahn JO, Martin JN, Roland ME, Bamberger JD, Chesney M, Chambers D, et al. Feasibility of Postexposure Prophylaxis (PEP) against Human Immunodeficiency Virus Infection after Sexual or Injection Drug Use Exposure: The San Francisco PEP Study. *J Infect Dis.* 2001;183(5):707–14.
183. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331(18):1173-80.
184. Subbarao S, Otten RA, Ramos A, Kim C, Jackson E, Monsour M, et al. Chemoprophylaxis with tenofovir disoproxil fumarate provided partial protection against infection with simian human immunodeficiency virus in macaques given multiple virus challenges. *J Infect Dis.* 2006;194(7):904–11.
185. Fazely F, Haseltine WA, Rodger RF, Ruprecht RM. Postexposure chemoprophylaxis with ZDV or ZDV combined with interferon-alpha: failure after inoculating rhesus monkeys with a high dose of SIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1991;4(11):1093–1097.
186. Irvine C, Egan KJ, Shubber Z, Van Rompay KKA, Beanland RL, Ford N. Efficacy of HIV Postexposure Prophylaxis: Systematic Review and Meta-analysis of Nonhuman Primate Studies. *Clin Infect Dis.* 2015;60:S165–S169.
187. Documento de Consenso sobre Profilaxis post-exposición ocupacional y no ocupacional en relación con el VIH, VHB y VHC en adultos y niños. GESIDA [Internet]; 2015 [actualizado marzo 2015; consultado mayo 2023]. Disponible en:

<https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2015-Pr ofilaxispostexposicion-VIH-VHC-VHB.pdf>.

188. Updated Guidelines for Antiretroviral Postexposure Prophylaxis After Sexual, Injection Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV— United States, 2016 [Internet]; 2018 [actualizado mayo 2018; consultado mayo 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/programresources/cdc-hiv-npep-guidelines.pdf>.
189. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV [Internet]; 2018 [actualizado diciembre 2018; consultado mayo 2023]. Disponible en: <file:///C:/Users/ahuertasmartinez/Downloads/WHO-CDS-HIV-18.51-eng.pdf>.
190. Fernández I, de Lazzari E, Inciarte A, Diaz-Brito V, Milinkovic A, Arenas-Pinto A, et al. Network meta-analysis of post-exposure prophylaxis randomized clinical trials. *HIV Med.* 2021;22(3):218-224.
191. Martin JN, Roland ME, Neilands TB, Krone MR, Bamberger JD, Kohn RP, et al. Use of postexposure prophylaxis against HIV infection following sexual exposure does not lead to increases in high-risk behavior. *AIDS.* 2004;18(5):787- 92.
192. Shoptaw S, Rotheram-Fuller E, Landovitz R, Wang J, Moe A, Kanouse DE, et al. Non-occupational post exposure prophylaxis as a biobehavioral HIV-prevention intervention. *AIDS Care.* 2008;20(3):376-81.
193. Leal L, Torres B, León A, Lucero C, Inciarte A, Diaz-Brito V, et al. Predictive Factors for HIV Seroconversion Among Individuals Attending a Specialized Center After an HIV Risk Exposure: A Case-Control Study. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2016;32(10-11):1016-1021.
194. Ford N, Irvine C, Shubber Z, Baggaley R, Beanland R, Vitoria M, et al. Adherence to HIV postexposure prophylaxis: a systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2014;28(18):2721-7.
195. Roland ME, Neilands TB, Krone MR, Coates TJ, Franes K, Chesney MA, et al. A randomized noninferiority trial of standard versus enhanced risk reduction and adherence counseling for individuals receiving post-exposure prophylaxis following sexual exposures to HIV. *Clin Infect Dis.* 2011;53(1):76-83.

196. Prada N, Davis B, Jean-Pierre P, La Roche M, Duh FM, Carrington M, et al. Drug-susceptible HIV-1 infection despite intermittent fixed-dose combination tenofovir/emtricitabine as prophylaxis is associated with low-level viremia, delayed seroconversion, and an attenuated clinical course. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;49(2):117-22.
197. Roland ME, Neilands TB, Krone MR, Katz MH, Franses K, Grant RM, et al. Seroconversion following nonoccupational postexposure prophylaxis against HIV. *Clin Infect Dis*. 2005;41(10):1507–1513.
198. Cohen MS, Gay C, Kashuba AD, Blower S, Paxton L. Narrative review: antiretroviral therapy to prevent the sexual transmission of HIV-1. *Ann Intern Med* 2007;146:591-601.
199. Castilla J, Del Romero J, Hernando V, Marinovich B, García S, Rodríguez C. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40(1):96-101.
200. Donnell D, Baeten JM, Kiarie J, Thomas KK, Stevens W, Cohen CR, et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2092-8.
201. Attia S, Egger M, Müller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: Systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2009;23(11):1397-404.
202. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Degen O, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet*. 2019;393(10189):2428-2438.
203. Das M, Chu PL, Santos GM, Scheer S, Vittinghoff E, McFarland W, et al. Decreases in community viral load are accompanied by reductions in new HIV infections in San Francisco. *PLoS One*. 2010;5(6):e11068.
204. Montaner JS, Lima VD, Barrios R, Yip B, Wood E, Kerr T, et al. Association of highly active antiretroviral therapy coverage, population viral load, and yearly new

- HIV diagnoses in British Columbia, Canada: a population-based study. *Lancet*. 2010;376(9740):532-9.
205. Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, Gatell JM, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis*. 2008;197(8):1133-44.
206. Lundgren JD, Babiker A, El-Sadr W, Emery S, Grund B, Neaton JD, et al. Inferior clinical outcome of the CD4+ cell count-guided antiretroviral treatment interruption strategy in the SMART study: role of CD4+ Cell counts and HIV RNA levels during follow-up. *J Infect Dis*. 2008;197(8):1145-55.
207. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(9):795-807.
208. Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, Ouassa T, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015;373(9):808-22.
209. World Health Organization Guidelines. Managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy [Internet]. 2017 [actualizado 2023; consultado julio 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/who-guidelines>.
210. Boyd MA, Boffito M, Castagna A, Estrada V. Rapid initiation of antiretroviral therapy at HIV diagnosis: definition, process, knowledge gaps. *HIV Med*. 2019;20Suppl 1:3-11.
211. Ford N, Migone C, Calmy A, Kerschberger B, Kanters S, Nsanzimana S, et al. Benefits and risks of rapid initiation of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2018;32(1):17-23.
212. Rosen S, Maskew M, Fox MP, Nyoni C, Mongwenyana C, Maletse G, et al. Initiating antiretroviral therapy for HIV at a patient's first clinic visit: the RapIT randomized controlled trial. *PLoS Med*. 2016;13(5):e1002015.
213. Huhn GD, Crofoot G, Ramgopal M, Gathe J, Bolan R, Luo D, et al. Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in a Rapid-Initiation Model of Care for Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection: Primary Analysis of the DIAMOND Study. *Clin Infect Dis*. 2020;71(12):3110-3117.

214. Rolle CP, Berhe M, Singh T, Ortiz R, Wurapa A, Ramgopal M, et al. Sustained Virologic Suppression With Dolutegravir/Lamivudine in a Test-and-Treat Setting Through 48 Weeks. *Open Forum Infect Dis.* 2023;10(3):ofad101.
215. Bachelard A, Isernia V, Vallois D, Le Gac S, Chalal L, Landman R, et al. Efficacy and tolerability of combined antiretroviral treatment with bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide initiated at the time of primary HIV infection. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(9):2484-2485.
216. Abdool Karim SS. HIV-1 Epidemic Control - Insights from Test-and-Treat Trials. *N Engl J Med.* 2019;381(3):286-288.
217. Pilcher CD, Ospina-Norvell C, Dasgupta A, Jones D, Hartogensis W, Torres S, et al. The effect of same-day observed initiation of antiretroviral therapy on HIV viral load and treatment outcomes in a US public health setting. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;74(1):44–51.
218. Koenig SP, Dorvil N, Devieux JG, Hedt-Gauthier BL, Riviere C, Faustin M, et al. Same-day HIV testing with initiation of antiretroviral therapy versus standard care for persons living with HIV: A randomized unblinded trial. *PLoS Med.* 2017;14(7):e1002357.
219. Labhardt ND, Ringera I, Lejone TI, Klimkait T, Muhairwe J, Amstutz A, et al. Effect of offering same-day ART vs usual health facility referral during home-based HIV testing on linkage to care and viral suppression among adults with HIV in lesotho: the CASCADE randomized clinical Trial Effect on viral suppression of same-day ART vs care referral after home HIV testing in Lesotho Effect on viral suppression of same-day ART vs care referral after home HIV testing in Lesotho. *JAMA.* 2018;319(11):1103-1112.
220. Girometti N, Nwokolo N, McOwan A, Whitlock G. Outcomes of acutely HIV-1-infected individuals following rapid antiretroviral therapy initiation. *Antivir Ther.* 2017;22(1):77-80.
221. Fox MP, Rosen S. A new cascade of HIV care for the era of “treat all”. *PLoS Med.* 2017;14(4):e1002268.

222. Pérez-González A, Represa M, Coll P, Potel C, Rodríguez-Rivero S, Flores EV, et al. Real-life cohort experience after implementing HIV pre-exposure prophylaxis for one year in northwest Spain. *Front Public Health*. 2022;10:1005622.
223. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services [Internet]. 2022 [actualizado marzo 2023; consultado julio 2023]. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv><https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>.
224. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [Internet]. 2023 [actualizado enero 2023; consultado julio 2023]. Disponible en: [https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2023/02/Guia\\_Modificada\\_DocumentoDeConsensoDeGeSIDAPlanNacionalSobreElSidaRespectoAlTratamientoAntirretroviralEnAdultosInfectadosPorElVirusDeLaInmunodeficienciaHumana.pdf](https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2023/02/Guia_Modificada_DocumentoDeConsensoDeGeSIDAPlanNacionalSobreElSidaRespectoAlTratamientoAntirretroviralEnAdultosInfectadosPorElVirusDeLaInmunodeficienciaHumana.pdf).
225. Antiretroviral Regimen Considerations for Initial Therapy Based on Specific Clinical Scenarios. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services [Internet]. 2022 [actualizado septiembre 2022; consultado julio 2023]. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/table-7-antiretroviral-regimen?view=full>.
226. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Initial Combination Regimen for ART-naïve Adult PLWH [Internet]. 2019 [actualizado noviembre 2019; consultado julio 2023]. Disponible en: [https://www.eacsociety.org/media/2019\\_guidelines-10.0\\_final.pdf](https://www.eacsociety.org/media/2019_guidelines-10.0_final.pdf).
227. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services [Internet]. 2019 [actualizado noviembre 2019; consultado julio 2023]. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.

228. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [Internet]. 2019 [actualizado enero 2019; consultado julio 2023]. Disponible en:  
[https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/01/gesida\\_DC\\_TAR\\_2019\\_v\\_finall.pdf](https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/01/gesida_DC_TAR_2019_v_finall.pdf).
229. Cordova E, Hernández Rendon J, Mingrone V, Martín P, Arevalo Calderon G, Ballivian J, et al. Efficacy of dolutegravir plus lamivudine in treatment-naïve people living with HIV without baseline drug-resistance testing: week 24 results of the randomized: D2ARLING study. Poster TUPEB02. IAS 2023 conference, the 12th IAS Conference on HIV Science. Brisbane, Australia. Disponible en:  
[https://www.natap.org/2023/IAS/IAS\\_28.htm](https://www.natap.org/2023/IAS/IAS_28.htm).
230. Major Nucleoside RT Inhibitor (NRTI) Resistance Mutations. Stanford University. HIV Drug Resistance Database [Internet]. 2022 [actualizado octubre 2022; consultado julio 2023]. Disponible en:  
<https://hivdb.stanford.edu/dr-summary/resistance-notes/NRTI/#m184v.i>.
231. McClung RP, Oster AM, Ocfemia MCB, Saduvala N, Heneine W, Johnson JA, et al. Transmitted Drug Resistance Among Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Diagnoses in the United State, 2014-2018. *Clin Infect Dis*. 2022;74(6):1055-1062.
232. Pérez-Latorre L, Berenguer J, Micán R, Montero M, Cifuentes C, Puig T, et al. HIV/HBV coinfection: temporal trends and patient characteristics, Spain, 2002 to 2018. *Euro Surveill*. 2021;26(25):2000236.
233. Deeks ED. Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide: A Review in HIV-1 Infection. *Drugs*. 2018;78(17):1817-1828.
234. Ambrosioni J, Rojas Liévano J, Berrocal L, Inciarte A, de la Mora L, et al. Real-life experience with bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in a large reference clinical centre. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77(4):1133-1139.
235. Orkin C, Wang J, Bergin C, Molina JM, Lazzarin A, Cavassini M, et al. An epidemiologic study to determine the prevalence of the HLA-B\*5701 allele among HIV-positive patients in Europe. *Pharmacogenet Genomics*. 2010 May;20(5):307-14.

236. Martínez Buitrago E, Oñate JM, García-Goez JF, Álvarez J, Lenis W, Sañudo LM, et al. HLA-B\*5701 allele prevalence in treatment-Naïve HIV-infected patients from Colombia. *BMC Infect Dis.* 2019 Sep 9;19(1):793.
237. Ford N, Darder M, Spelman T, Maclean E, Mills E, Boulle A. Early adherence to antiretroviral medication as a predictor of long-term HIV virological suppression: five-year follow up of an observational cohort. *PLoS One.* 2010 5:e10460.
238. Senkoro E, Vanobberghen F, Weisser M. “Linkage to care” among people living with HIV-definition in the era of “universal test and treat” in sub-Saharan African setting. *Swiss Med Wkly.* 2021;151:w20535.
239. Halperin J, Conner K, Butler I, Zeng P, Myers L, Clark R, et al. A Care Continuum of Immediate ART for Newly Diagnosed Patients and Patients Presenting Later Care at a Federally Qualified Health Center in New Orleans. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(4):ofz161.
240. Brown LB, Havlir DV, Ayieko J, Mwangwa F, Owaraganise A, Kwarisiima D, et al. High levels of retention in care with streamlined care and universal test and treat in East Africa. *AIDS.* 2016;30(18):2855-2864.
241. Bell-Mandla N, Wilson E, Sharma D, Sloot R, Bwalya J, Schaap A, et al. Predictors of participant retention in a community-based HIV prevention cohort: perspectives from the HPTN 071 (PopART) study. *Trials.* 2023;24(1):434.
242. Plazy M, Farouki KE, Iwuji C, Okesola N, Orne-Gliemann J, Larmarange J, et al. Access to HIV care in the context of universal test and treat: challenges within the ANRS 12249 TasP cluster-randomized trial in rural South Africa. *J Int AIDS Soc.* 2016;19(1):20913.



**\* \* \***

