

# The Network for Multidisciplinary Studies on ARV-Based Prevention of the Sexual Transmission of HIV

# NEMUS

## Las Promesas y Desafíos de la Profilaxis Pre-Exposición dentro del Paradigma Emergente de la Prevención Combinada del VIH

Carlos F. Cáceres<sup>1,2</sup>, Florence Koechlin<sup>3</sup>, Pedro Goicochea<sup>2,4</sup>, Papa-Salif Sow<sup>5</sup>, Kevin O'Reilly<sup>3</sup>, Kenneth Mayer<sup>6</sup>  
and Peter Godfrey-Faussett<sup>7</sup>

<sup>1</sup>*Institute of Studies in Health, Sexuality and Human Development, Cayetano Heredia University, Lima, Peru*

<sup>2</sup>*Secretariat, Network for Multidisciplinary Studies in ARV-Based HIV Prevention (NEMUS)*

<sup>3</sup>*HIV Department, World Health Organization, Geneva, Switzerland*

<sup>4</sup>*Center for AIDS Prevention Studies/University of California San Francisco, San Francisco, USA*

<sup>5</sup>*The Bill and Melinda Gates Foundation, Seattle, USA*

<sup>6</sup>*The Fenway Institute, Fenway Health, Boston, USA*

<sup>7</sup>*Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, Geneva, Switzerland*

### Autor Corresponsal:

Carlos F. Cáceres, MD, MPH, PhD

Profesor Titular de Salud Pública

Y Director del Centro de Investigación Interdisciplinaria en Sexualidad, SIDA y Sociedad, UPCH

Director del Instituto de Estudios en Salud, Sexualidad y Desarrollo Humano

Coordinator, NEMUS ([www.nemus-hiv.net](http://www.nemus-hiv.net))

Av. Armendáriz 445, Lima 18, Peru.

+51 1 203 3300 - [carlos.caceres@upch.pe](mailto:carlos.caceres@upch.pe)

Esta es una traducción del artículo de acceso abierto aparecido en el Journal of the International AIDS Society, Número Especial 3, 2015: <http://www.jiasociety.org/index.php/jias/article/view/19949>.

Dicho número especial de JIAS (<http://www.jiasociety.org/index.php/jias/issue/view/1474>) incluye otros 9 artículos accesibles en el sitio web de JIAS. Fue publicado por NEMUS en colaboración con la Organización Mundial de la Salud.

## Resumen

*Introducción:* Hacia el final del siglo XX, un éxito significativo se había logrado en la reducción de la incidencia de varias epidemias mundiales de VIH a través de las estrategias de prevención en curso. Sin embargo, era incierta la posibilidad de seguir avanzando en el control de la epidemia. Por un lado, era claro que la vulnerabilidad social tenía que ser abordada, a través de intervenciones que abordan los sistemas de salud y otras barreras estructurales. Por otro lado, tan pronto como el tratamiento antirretroviral (TAR) estuvo disponible, se había comenzado a concebir su uso potencial en la disminución de la susceptibilidad en las personas no infectadas, o de la infectividad entre las personas que viven con el VIH (PLH). En este artículo nos centramos en el origen, estado actual, y contribución potencial de la profilaxis pre-exposición oral (PrEP) en el marco de la prevención combinada del VIH.

*Discusión:* Después de una fase de controversia, los ensayos de eficacia de la PrEP se iniciaron. En 2015, la PrEP oral utilizando Tenofovir, solo o en combinación con emtricitabina, ha demostrado ser eficaz, aunque la eficacia parece fuertemente condicionada a la adherencia al uso de la píldora. Los primeros proyectos de demostración después de la publicación de los resultados de eficacia han demostrado que la PrEP puede implementarse en entornos reales y la adherencia puede ser alta, lo que lleva a una alta efectividad. A pesar de su gran potencial, persisten creencias sobre inviabilidad en escenarios de la vida real debido a posibles barreras como la estigmatización, el costo, la adherencia y la compensación de riesgos.

*Conclusiones:* La sinergia estratégica de comunicación para el cambio de comportamiento, estrategias biomédicas (incluyendo PrEP), y programas estructurales, está proporcionando la base para el marco de la Prevención Combinada del VIH. Para que la PrEP llegue a ser alguna vez un componente clave de ese marco, varias creencias negativas deben ser confrontadas con base en la evidencia emergente; asimismo, las brechas de investigación relacionadas con la aplicación PrEP deben cerrarse, y adecuadas estrategias de priorización deben ser identificadas. Esos desafíos son significativos, aunque son proporcionales al considerable impacto que la aplicación de la PrEP puede tener en la respuesta mundial al VIH.

**Palabras clave:** *Prevención del VIH, Profilaxis Pre-Exposición, Salud Pública, Políticas de Salud, Antirretrovirales*

## **Introducción**

Hacia el final del siglo XX, dos décadas después de que la epidemia de VIH se hiciera visible, se había logrado éxito sustancial en el retraso de la transmisión del VIH con las estrategias de prevención utilizadas hasta entonces, pero estas parecían no tener la posibilidad de detener el crecimiento de la epidemia [1, 2]. Por el contrario, el uso del tratamiento antirretroviral combinado para evitar la progresión de la enfermedad [3], y el desarrollo de regímenes eficaces para prevenir la transmisión de madre a hijo (PTMI) [4] fueron pasos importantes en la respuesta al VIH.

Como una analogía con el "tratamiento antirretroviral de gran actividad", se comenzó a discutir la posibilidad de implementar "prevención de gran actividad" [5]. El desarrollo de los antirretrovirales eficaces llevó, desde el principio, a la concepción de tecnologías de prevención biomédica para disminuir ya fuera la susceptibilidad en las personas no infectadas, o la infectividad entre las personas que viven con el VIH (PVV). Dada la falta de una vacuna eficaz contra el virus, se desarrolló estudios muy importantes para evaluar la eficacia preventiva de algunas estrategias basadas en principios biomédicos de prevención del VIH, incluyendo el control de las ITS, la circuncisión médica masculina, y el uso oral o tópico de medicamentos antirretrovirales para reducir la susceptibilidad entre los no infectados [6-14], así como del inicio temprano del tratamiento antirretroviral (TAR) entre PVV para reducir la infectividad [15]. Más de una década después, varias estrategias de prevención nuevas han demostrado eficacia, y otras son muy prometedoras [16, 17]. Entre las tecnologías recientemente disponibles, se está acumulando de manera rápida evidencia de la efectividad en condiciones no experimentales para la profilaxis pre-exposición (PrEP) por vía oral.

Al mismo tiempo, en línea con los Determinantes Sociales de la OMS de enfoque de salud [18], el riesgo de VIH ahora se entiende como el resultado de factores interpersonales, comunitarios y socio-estructurales [19, 20]. En respuesta a estos últimos, intervenciones estructurales enfocadas en los determinantes legales, institucionales, sociales, culturales y económicos de la vulnerabilidad al VIH se consideran esenciales en la respuesta al VIH [21].

Este nuevo entorno de intervenciones a nivel individual, junto con las estrategias estructurales / sociales apropiadas, está contribuyendo al desarrollo del marco conceptual de la prevención combinada [22-25]. En este artículo nos centramos en el origen, el estado actual, y la contribución potencial de la PrEP en el marco prevención combinada del VIH.

## **Profilaxis Farmacológica en Salud Pública y el Concepto de Profilaxis Pre-Exposición al VIH**

Durante las últimas décadas, el uso de determinados medicamentos para prevenir enfermedades se ha convertido en una práctica habitual en la medicina preventiva [26-30] [31-33]. Dentro del campo del VIH, la profilaxis secundaria de la neumonía por *P. carinii* con cotrimoxazol se introdujo entre PVV [34]. Después de varios regímenes en evolución, en 2013 la OMS recomienda que todas las mujeres que viven con el VIH sin haber iniciado tratamiento, en las cuales ocurran embarazos, deben comenzar TAR regular, mientras que los recién nacidos deben recibir un curso de 6 semanas de profilaxis con antirretrovirales (OMS, 2013). Con el

tiempo, los enfoques y éxitos de la PTMI han jugado un papel clave en la formación de pensamiento inicial sobre PrEP para prevenir las infecciones por VIH adquiridas por vía sexual.

### Las primeras controversias en torno a los Ensayos Clínicos sobre PrEP Oral

Una visión general de la compleja historia de las ideas y la investigación que demostró el concepto de PrEP es relevante, ya que puede, en parte, explicar algunas controversias remanentes [35]. Después de que los estudios en animales han demostrado los efectos protectores del uso de ARV antes de la exposición, y los estudios en humanos en fase temprana exitosos demostraron su seguridad [36-38], la planificación de los ensayos de fase III para evaluar la eficacia de pre-exposición oral, profilaxis utilizando tenofovir (TDF, Viread<sup>®</sup>) generaron interés entre los investigadores en prevención del VIH, pero también algunas preocupaciones entre otros interesados. La Tabla 1 muestra una lista de los ensayos de PrEP planificados en el período 2004-2005, que incluye cuatro ensayos terminados antes o después de que el reclutamiento había comenzado.

**Tabla 1: Primera Generación de Ensayos Clínicos para la Profilaxis Pre-Exposición al VIH**

Patrocinador	Localización y fecha de inicio planeada	Población	Exposición	Tamaño muestral	Objetivo	Duración	Status
NIH/FHI	Cambodia, 2004	Mujeres	Vaginal	960	Seguridad y eficacia	12	Cancelado
FHI	Ghana, 2005	Mujeres	Vaginal	400	Seguridad	12	Completado
FHI	Nigeria, 2005	Mujeres	Vaginal	400	Seguridad	12	Cancelado
FHI	Cameroon, 2005	Mujeres	Vaginal	400	Seguridad	12	Cancelado
FHI	Malawi, 2005	Hombres	Peneana	400	Seguridad	12	Cancelado
CDC	Thailand, 2005	Personas que usan drogas	Parenteral	1200	Seguridad y Eficacia	12	Completado
CDC	Botswana, 2005	Hombres y mujeres heterosex.	Vaginal/ Peneana	1600	Seguridad y Eficacia	18	Completado
CDC	San Francisco Atlanta Boston US, 2005	HSH	Peneana y Rectal	400	Seguridad	15	Completado
NIH	Peru/ Ecuador, 2007	HSH	Peneana y Rectal	1400	Seguridad y Eficacia	18	Completado

Cuatro ensayos clínicos previstos en Camboya, Camerún, Nigeria y Malawi fueron cancelados debido a las controversias. El ensayo en Camboya, centrado en la seguridad y eficacia de PrEP entre mujeres trabajadoras sexuales, nunca se inició debido a la preocupación existente acerca del acceso de las mujeres que adquirieran

VIH durante el estudio al tratamiento indefinido, sumado esto a que simultáneamente perderían su fuente de ingresos [39-43]. A principios de 2005, estudios similares en mujeres con alto riesgo de VIH fueron cancelados en Camerún (debido a las denuncias sobre estándares inadecuados [44]) y Nigeria (donde el patrocinador consideró que las condiciones para la conducción del estudio eran inapropiadas [35, 37, 45]). En Malawi, el gobierno detuvo el ensayo por temor al desarrollo de resistencia a los medicamentos en el caso de que los participantes se infectasen durante su ejecución [45]. El ensayo clínico previsto entre personas que se inyectan drogas en Tailandia también estuvo en riesgo de cancelación, debido a las denuncias por parte de actores comunitarios sobre normas éticas inadecuadas (es decir, por el hecho de que no se ofreciesen agujas y jeringas limpias, además de metadona, según las directrices de la OMS) [46]. El ensayo terminó en mayo de 2011 [12], pero las organizaciones de usuarios de drogas han reiterado que el ensayo clínico era poco ético y sus conclusiones no son aceptables [47].

En mayo de 2005, una consulta de actores involucrados se celebró con la participación de financiadores y representantes de la comunidad de Camerún, Ghana, Malawi y Tailandia [48]. Los participantes convinieron en que se necesitaba una evaluación inmediata de diseño y protocolo en los procedimientos de los estudios en curso y por comenzar, para asegurar el cumplimiento de los más altos estándares de atención, la participación de la sociedad civil en el diseño e implementación de los estudios, y la disponibilidad de mecanismos de retroalimentación y resolución de conflictos en los sitios de estudio [45]. Siguiendo una de las recomendaciones, el ONUSIDA en colaboración con *Global Advocacy for HIV Prevention (AVAC)*, y en consulta con las comunidades, revisó y elaboró una serie de directrices [49-53] para la evaluación ética y definición de estándares apropiados para la conducción de estudios internacionales sobre VIH. Se transmitió el mensaje de que la comunidad científica había abordado las preocupaciones planteadas acerca de los ensayos en curso, y de que, junto con las comunidades, se había establecido un nuevo marco de trabajo.

### **Implementación de los Principales Ensayos Clínicos para evaluar la Eficacia de PrEP: Resultados Heterogéneos y Lecciones Aprendidas**

El incremento del acceso global al TAR y las formulaciones individuales y combinadas mejor toleradas, así con la resolución de las controversias iniciales en torno a la PrEP, finalmente dieron lugar a la puesta en práctica de ensayos de PrEP. Algunos de los ensayos de PrEP retrasados, y otros nuevos, fueron implementados entre 2007 y 2013. Estos incluyeron: dos ensayos exclusivamente con mujeres (es decir, FEM-PrEP [54], y VOICE [55]; además del estudio de gel vaginal (CAPRISA 004, [9]), dos entre heterosexuales (es decir, Partners' PrEP en parejas serodiscordantes, y TDF2 en heterosexuales en alto riesgo [12, 56]), uno entre hombres que tienen sexo con hombres-HSH y personas trans (iPrEx) en las Américas, África del Sur y Tailandia [57]; y uno entre personas que se inyectan drogas en Tailandia (CDC BTS) [13]. Teniendo en cuenta las preocupaciones sobre la resistencia con base en los resultados de un estudio preclínico en macacos [58], los investigadores de iPrEx y TDF2 decidieron utilizar, en lugar de tenofovir (TDF) solo, la combinación de tenofovir y emtricitabina (TDF-FTC, como se ofrece en la formulación de Truvada® por Gilead), mientras que Partners' PrEP optó por tener brazos separados para TDF y TDF-FTC para comparar los hallazgos. La Tabla 2 muestra la lista de los ensayos de PrEP orales que han sido llevados a cabo, así como sus resultados heterogéneos.

Como se muestra en la Tabla 2, los efectos protectores de los tres primeros ensayos de PrEP completados en 2010-2011 (es decir, de iPrEx, Partners PrEP y TDF2) [12, 56], trajeron optimismo. La terminación subsiguiente

de FEM-PrEP y VOICE debido a futilidad [54, 55], sin embargo, llevó a la evaluación de las posibles fuentes de dicha variabilidad. Los datos sobre la concentración de ARV en suero, plasma y cabello mostraron adherencia muy variable entre sedes y dentro de cada sede de investigación, lo que probablemente explica las diferencias importantes entre los hallazgos sobre la base de la distribución experimental original (i.e. “intención-de-tratar”) y los que controlan según la exposición a dosis efectiva. La adherencia global fue extremadamente baja en FEM-PrEP y VOICE, explicando sus resultados [59], ya que no hay evidencia de la interferencia de los anticonceptivos orales en el efecto protector de la profilaxis pre-exposición oral. Los análisis retrospectivos que utilizan modelos matemáticos en los datos mostraron que la eficacia está fuertemente asociada con la droga detectada en suero / tejidos. Una alta adherencia se asocia con una protección de más del 99% en iPrEx [60, 61]. Es importante destacar que estos análisis también mostraron la presencia de *forgiveness (magnanimidad)*: La PrEP oral es probablemente protectora con menos de una dosis diaria (aunque con no menos de 4 dosis por semana), así como la posibilidad de que la *magnanimidad* pueda ser menor en las mujeres debido a concentraciones relativamente bajas de droga en tejido vaginal, en comparación con el tejido rectal después de la misma dosis oral [62].

**Tabla 2: Ensayos Aleatorizados Controlados de PrEP y sus Hallazgos**

Estudio (referencia)	Ubicación	Población	Eficacia	
			Estimado Puntual	IC 95%
iPrEx (Grant et al., 2010)	Peru, Ecuador, Brazil, USA, Africa del Sur, Tailandia	HSH	42%	18% - 60%
Partners PrEP (Baeten et al. 2011)	Kenya, Uganda	Hombres	84%	49% - 94%
		Mujeres	66%	19% -- 82%
TDF2 (Thigpen et al., 2012)	Botswana	Hombres	80%	25% - 97%
		Mujeres	49%	22% - 81%
FEM-PrEP (Van Damme et al., 2012)	Kenya Tanzania	Mujeres	6%	-52% - 42%
VOICE (Marazzo et al., 2013)	Africa del Sur Uganda Zimbabwe	Mujeres	-4%	-50% - 30%
The CDC BTS (Choopaya et al., 2013)	Tailandia	Personas que usan drogas	49%	10% - 72%
Ipergay (Jean-Michel Molina et al., 2015)	Francia Canada	HSH	86%	39% - 98%
PROUD (Sheena, McCormack et al., 2015)	Reino Unido	HSH	86%	58% - 96%

### PrEP Oral y Efectividad en Estudios Posteriores

Los bajos niveles de adherencia en los ensayos de eficacia generaron preocupación por la viabilidad de la PrEP como estrategia de salud pública. Sin embargo, se reconoció que la adherencia en la vida real de un producto de eficacia demostrada, probablemente será diferente de la adherencia en un ensayo controlado con placebo,

donde se dice a los participantes que la eficacia de intervención todavía no está clara, y que la mitad de ellos están recibiendo un placebo [63]. Esto fue demostrado por la extensión abierta de iPrEx [64], donde se reportaron mayores niveles de adherencia, y la PrEP redujo la incidencia entre los que tomaron el medicamento consistentemente. Asimismo, en octubre 2014 el Estudio PROUD en HSH del Reino Unido, que ofrecía PrEP de acceso inmediato al grupo de estudio versus PrEP de acceso diferido al grupo de control en Clínicas de Salud Sexual, detuvo el brazo de tratamiento diferido y ofreció PrEP a todos los participantes, debido a la protección que, en un corto tiempo transcurrido, el estudio piloto en curso había demostrado [65]. Dos semanas más tarde, el Ipergay, ensayo francés de PrEP pericoital intermitente, cerró el brazo de placebo basado en un análisis intercurrente que demostró la adherencia y "eficacia considerable" [66]. En febrero 2015 los resultados de ambos estudios mostraron similar efectividad (86%) en la prevención de la infección por VIH entre los HSH en mayor riesgo, quienes en general mostraron una alta adherencia. El panorama general es que los HSH que están motivados para usar la PrEP pueden mantener una adherencia suficiente para lograr una reducción en la incidencia de VIH bastante mayor que la observada en iPrEx [67].

En un contexto de epidemia diferente, es decir, entre parejas serodiscordantes en entornos de epidemia generalizada, el proyecto de demostración Partners, un estudio observacional abierto de PrEP y tratamiento temprano en Kenia y Uganda, también mostró una reducción general relativa del riesgo del 96%, en un análisis intermedio [68]. Estos resultados sugieren que el uso de la PrEP como un estrategia transitoria en parejas serodiscordantes - donde el VIH negativo toma PrEP para su protección a la espera de que la pareja con VIH inicie el tratamiento y minimice su carga viral. Varios proyectos de demostración están empezando en otros países, muchos de los cuales se centran en las mujeres trabajadoras sexuales, es decir, en Benin, India, Kenia, Senegal, Sudáfrica y Zimbabwe. Como es cada vez más evidente, estos proyectos de demostración ayudarán a diseñar planes de implementación de PrEP como parte de la prevención combinada en contextos programáticos.

### **El Contexto Post-Ensayo: Necesidad Real, Dilemas Programáticos y Paradojas Sociales**

A principios-mediados de 2015, evidencia que apoya la eficacia de la PrEP podría justificar una implementación más proactiva de la misma. Sin embargo, para que la PrEP vez se convierta en un componente importante de la respuesta mundial al VIH, varios temas deben ser abordados y resueltos.

***Preocupaciones Previas al Término de los Ensayos Clínicos.*** Algunas preocupaciones tempranas no han sido totalmente resueltas, o han adoptado nuevas dimensiones. En primer lugar, la PrEP generó una resistencia sustancial ya que desestabilizó la norma social de "uso del condón en un 100%", lo que impidió tantas infecciones en tres décadas, aunque, de hecho, dicha norma social ya había comenzado a debilitarse [69, 70]. En segundo lugar, se malinterpretó los planes en torno de la PrEP, asumiéndose que se planeaba que sustituyera a los condones, cuando, de hecho, se le concebía como un elemento más, no el único, en el paradigma emergente de la prevención combinada [24]. En tercer lugar, muchos se opusieron a una medicalización percibida de la prevención del VIH, aunque esto se puede interpretar como el miedo de convertir la prevención en un proceso mecánico sin componente social / estructural; aunque estudios recientes han demostrado que la implementación exitosa de la PrEP implica la interacción social y un convencimiento progresivo de su utilidad en la comunidad. En cuarto lugar, las controversias de las primeras fases de los ensayos internacionales de PrEP llevaron a los temores de que la PrEP se implementase de manera obligatoria entre las poblaciones clave (por ejemplo, trabajadores sexuales), o sirviese como excusa para no proporcionar herramientas básicas de

prevención (por ejemplo, la reducción de daños para usuarios de drogas inyectables) sin prestar atención a los derechos humanos [71-75]; sin embargo, como la PrEP no es barata, su uso obligatorio parece poco probable con las poblaciones clave en cualquier lugar. En quinto lugar, las organizaciones PVV y algunos responsables políticos han temido la competencia con el tratamiento en una era de recursos en disminución, aunque parece claro que los componentes de PrEP de las respuestas al VIH, a fin de seguir siendo rentables, debe centrarse en pequeñas fracciones de la población en riesgo muy alto, mientras que otras estrategias se deben utilizar con otras personas [72]. Por último, la PrEP puede haber generado un "pánico moral" entre actores preocupados por una posible pérdida de las restricciones sexuales, dando lugar a la llamada "compensación del riesgo" (es decir, tener relaciones sexuales más riesgosas y neutralizar así el beneficio de la PrEP). Incluso dentro de la comunidad gay, esto ha creado un cierto estigma que afecta a la PrEP [76]. Con el enfoque actual de los medios sobre la PrEP y HSH, muchos asumen que los HSH deben "ser responsables y simplemente utilizar condones", que proporcionan una protección suficiente para ellos. Este punto de vista no considera que (1) por varias razones, para muchos HSH los condones no son una opción viable, incluyendo la pérdida de la dinámica de placer y de poder en las relaciones [77, 78]; (2) una discusión más matizada es necesaria sobre los beneficios potenciales de la profilaxis pre-exposición para las mujeres, incluidas las trabajadoras sexuales, así como para las mujeres trans, para las que la PrEP ofrece una estrategia de prevención bajo su control [79-81].

**Salud Pública y Enfoque Clínico.** En 2012, a través de su procedimiento estándar de elaboración de lineamientos, la OMS emitió una recomendación condicional para usar PrEP utilizar entre las parejas serodiscordantes y entre hombres y mujeres transgénero que tienen sexo con hombres, a partir de un enfoque de salud pública. Pidió que se implementase proyectos de demostración para evaluar las condiciones para su posible aplicación [82]. En 2014, la OMS actualizó su guía y lanzó una recomendación fuerte para la consideración de componentes de PrEP entre las estrategias de prevención combinada para los HSH en los países con alta carga de enfermedad en esas poblaciones [24]. En los Estados Unidos, se aprobó una indicación profiláctica para TDF-FTC para PrEP en 2012 [83], y a principios de 2014 el CDC consolidó la indicación de profilaxis pre-exposición para las personas en riesgo de adquirir el VIH [84, 85].

Además del enfoque de salud pública (relevante para los programas públicos de prevención en los países), un enfoque clínico es necesario para reconocer que la PrEP no está destinada a ser utilizada para toda la vida. Como cualquier otra profilaxis, la PrEP tiene sentido durante los períodos de alta exposición, que rara vez cubren toda la vida del individuo. Regímenes pericoitales como el tema del estudio Ipergay [86] también pueden desempeñar un papel en la implementación de la PrEP. El contexto en el que la PrEP oral puede ser recomendada de forma individual para algunas personas puede presentar algunos puntos en común con el contexto en que otros fármacos se utilizan actualmente, recomendados para la prevención de otras enfermedades. Este es el caso de las estatinas que se usan para prevenir las enfermedades cardiovasculares, ya que son esencialmente seguras, como los medicamentos antirretrovirales, pero en ocasiones raras puede causar una toxicidad grave [87].

**Población Foco.** La PrEP se recomienda para aquellos que enfrentan un riesgo genuinamente alto de contraer el adquirir el VIH. Es evidente que el beneficio que se obtiene a partir de la PrEP depende de la tasa de incidencia del VIH, que tiene que ser balanceada con los (pequeños) riesgos de la medicación. Mientras que los efectos adversos son poco frecuentes, los beneficios del tratamiento para las personas que viven con el VIH son muy altos. En cambio, los beneficios de la profilaxis pre-exposición para quienes son VIH-negativos dependen



totalmente de sus posibilidades de adquirir la infección. Sobre la base de estimaciones de incidencia disponibles y datos de comportamiento, el uso de PrEP podría tener un claro impacto positivo entre los HSH en casi todas partes, no solo entre las trabajadoras sexuales en muchos lugares, o entre los jóvenes en el sur de África, sino también entre las parejas serodiscordantes y los que tratan de concebir, así como en otras poblaciones clave en diversos ámbitos (por ejemplo, las parejas de los trabajadores migrantes o los conductores de camiones) [24]. Una orientación programática con base en evidencias es crucial para evitar que la PrEP termine siendo prescrita principalmente para los 'sanos preocupados' [88]. Queda por definirse cómo identificar mejor a las personas que se beneficiarían de la PrEP en epidemias generalizadas (potencialmente con base en localizaciones con mayor incidencia).

**Acceso.** El acceso estará determinado por las decisiones políticas de los órganos normativos, la disponibilidad de drogas, y un régimen de financiación (es decir, de bolsillo, a través de un seguro, o por un programa de salud pública). Se han expresado inquietudes acerca del control que la industria farmacéutica podría tener sobre los precios de los regímenes de PrEP - que, al menos en los países de ingresos más altos, podría ser difícil mantener [89-92]. No sin dificultades, la PrEP está lentamente comenzando a ser prescrita a las personas en riesgo en EEUU, financiada por las compañías de seguros médicos, los programas de salud pública nacionales para los pobres o discapacitados, o a través del fabricante de TDF-FTC, Gilead, a través de un programa de asistencia de medicamentos para las personas con seguro insuficiente [93]. Algunos programas están incluyendo a la PrEP como una parte de la prevención combinada, incluyendo el programa de HSH de la ciudad de Nueva York [94]; o la iniciativa SUEÑOS recientemente anunciado por el PEPFAR en 10 países prioritarios para proporcionar un conjunto de intervenciones dirigidas a la lucha contra el VIH entre las adolescentes y mujeres jóvenes) [95].

La evolución reciente de los ensayos de PrEP en Europa pueden acelerar los cambios regulatorios también allí. Sin embargo, TDF-FTC no sólo no está licenciado para su uso como medida de prevención en la mayor parte del mundo; ni siquiera está disponible para el tratamiento en muchos lugares. Mientras que en muchos países los medicamentos pueden ser utilizados "off-label", esto suele ser posible sólo para las indicaciones agudas con diagnóstico incierto o para situaciones que amenazan la vida sin tratamiento estándar eficaz, lo que no sería el caso de la PrEP. No obstante, los proyectos de demostración en curso en Brasil, varios países de África, Tailandia y Australia, pueden llevar a la aprobación local de uso de TDF-FTC para esta indicación. Por último, el precio está ligado a las decisiones comerciales basadas en estimaciones de mercado y acuerdos comerciales, y también se relaciona con las políticas diferenciadas de envasado y comercialización de los fármacos.

**El papel de los condones.** Dadas las inquietudes acerca de la llamada compensación del riesgo, algunas instancias normativas han decidido seguir sosteniendo que la PrEP se debe utilizar junto con los condones [24, 84, 85, 96]. Sin embargo, los datos iniciales de los estudios de demostración en HSH muestran que las personas que optan por tomar la PrEP puede ser en realidad quienes reportan episodios de sexo anal sin protección, y reportan una elevada adherencia a la PrEP, sin compensación del riesgo subsiguiente o sin cambios en su actual uso del condón [97]. Por lo tanto, al menos entre los HSH, la PrEP puede llegar a ser una opción entre las personas en situación de riesgo debido al sexo anal sin condón, que creen poder adaptarse mejor a una píldora diaria que a los condones. Tal vez un mensaje balanceado sobre PrEP podría afirmar que: (a) la PrEP no tiene la intención de sustituir a los condones, sino incrementar la protección otorgada por el condón; (b) la PrEP no protege contra las enfermedades de transmisión sexual bacteriana; (c) la PrEP puede llegar a ser especialmente

útil para aquellos que tienen dificultades con el uso consistente del condón, siempre y cuando se tome según las indicaciones.

**Suministro.** Algunas adaptaciones locales del modelo de suministro de PrEP se verán pronto en los proyectos de demostración en curso. Es probable, sin embargo, que algunas personas que podrían beneficiarse más de PrEP sean quienes habitualmente tienen mayor dificultad para llegar a un servicio de salud. Debe diseñarse modelos de entrega que sean apropiados para las poblaciones con las que se trabaja, sin dejar de ser al mismo tiempo "adecuados para el propósito" (por ejemplo, cómo podría integrarse la entrega de PrEP al otorgamiento de servicios que atiendan las necesidades integrales de salud de la población; y que en relación con VIH sean capaces de realizar pruebas confiables de diagnóstico, vinculadas a los servicios de tratamiento; que sean capaces de detectar la toxicidad grave; y de referir los casos complejos a otros niveles de atención) [98, 99]. Los proyectos de demostración están evaluando los modelos de prestación. Por ejemplo, PROUD entregó PrEP a través de clínicas de salud sexual con visitas trimestrales en el Reino Unido [86, 100]; mientras que los proyectos de demostración entre los trabajadores sexuales en Benin y en Sudáfrica están estableciendo modelos en los que la PrEP podría ser parte de un paquete de prevención combinada de PrEP y TASP. En la India se evalúa si se puede implementar PrEP en los servicios de salud en prostíbulos y con trabajadoras sexuales que ofrecen sus servicios en la calle; y en Zimbabwe se está ofreciendo en el contexto del trabajo sexual que se desarrolla en las carreteras. Los proyectos de demostración en EEUU están evaluando paquetes de prevención personalizados para HSH y mujeres trans, por ejemplo, algunos que pueden incluir la PrEP, la 'prueba y vinculación' para que jóvenes HSH afroamericanos lleguen a servicios de salud sexual, y la intervención de mensajes de texto para mejorar la adherencia.

**La adherencia, resistencia a ARV y efectos secundarios.** Los médicos temían que la adherencia en la vida real sería baja (como se vio en diversas ensayos), lo que configuraría la situación de aparición de resistencia a un fármaco complejo utilizado inapropiadamente en la atención primaria [101, 102]. Sin embargo, estudios abiertos han demostrado que, entre las personas que perciben su necesidad, la adherencia puede ser muy alta [103]. La adherencia debe ser un mensaje central a los usuarios, a pesar de la 'magnanimidad' demostrada en los estudios hasta la fecha [60], donde los participantes generalmente se adhirieron bien [64]. Como la PrEP se da a las personas no infectadas por el VIH, no puede causar resistencia a menos que la persona adquiera el VIH primero y luego siga tomando PrEP. Por ello es esencial construir sistemas de entrega que comprueban de manera fiable y regular el status VIH de quienes quieren usar o seguir usando PrEP, y evitar los canales de distribución informales. Los modelos matemáticos muestran que la mayor parte de la resistencia viene de PVV que no son totalmente adherentes al tratamiento; por lo tanto, la prevención de nuevas infecciones a través del uso de la PrEP podría reducir en lugar de exacerbar los niveles de resistencia en una comunidad. Por último, se temía también la toxicidad y los efectos secundarios de los medicamentos [104, 105], pero la experiencia hasta ahora ha demostrado que se mantienen en niveles razonablemente bajos [106-109].

### **Conclusión: Perspectivas y Retos a partir de 2015**

Una serie de estudios en la agenda actual pueden continuar agilizando las opciones de prevención basada en ARV, incluyendo Ipergay (PrEP oral pericoital entre los HSH, que recientemente suspendió el brazo de placebo [66]); los Estudios Ring y Aspire (diseñado para determinar si un anillo vaginal mensual que entrega dapivirina ayuda a prevenir la infección por VIH en las mujeres y es seguro para el uso a largo plazo) [110, 111]; y los

estudios de antirretrovirales con largas vidas medias como Rilpivirina y Cabotegravir, que se administran por vía parenteral cada 8 a 12 semanas [112, 113]. Tales enfoques para la entrega PrEP eventualmente pueden llegar a ser más ampliamente aplicables que PrEP oral, pero solo luego de varios años estos agentes podrían estar disponibles (lo que implica producción, licencia de uso y asequibilidad).

Dado que la prescripción de PrEP oral individual puede llegar a ser la única forma de PrEP disponible en muchos lugares, los gobiernos pueden implementar programas de PrEP poblacionales centrados en la rentabilidad, teniendo en cuenta los costos, la asequibilidad y la financiación. Sin embargo, las decisiones sobre los programas de PrEP enfocadas para poblaciones con alta transmisión del VIH en curso no deben basarse en el impacto. Dado el alto precio de Truvada en los países de altos ingresos, la viabilidad programática será definida, en parte, por el papel de la industria farmacéutica, que tendrá que definir las condiciones de acceso a los suministros de TDF o TDF-FTC a nivel mundial en un futuro próximo. La concesión de licencias en curso y la negociación del precio de TDF-FTC en muchos lugares será difícil, sobre todo en el contexto de los nuevos acuerdos de libre comercio [114]. La resolución de los problemas actuales en la distribución de tratamiento en muchos países, y un compromiso de garantizar el suministro de ARV para los programas de PrEP, serán cuestiones fundamentales [115].

En las epidemias de VIH concentradas en HSH, la auto-selección de hombres en alto riesgo insuficientemente protegidos por condones, con una mayor adherencia a la PrEP y sin evidencia de compensación de riesgos, como se observa en los proyectos de demostración a la fecha, sugiere un ajuste deseable entre una nueva herramienta y una población en necesidad. Sin embargo, también demuestra la importancia de los estudios interdisciplinarios y el análisis de políticas para comprender mejor cómo la PrEP es en realidad adoptada por las comunidades en riesgo y, en esas condiciones, qué factores podrían mejorar o afectar su eficacia; cómo las diferentes formas de entrega de PrEP podrían evitar nuevas infecciones, y cuál es la relación costo-efectividad; qué papel podría jugar la modelización matemática en el análisis de la eficacia y la rentabilidad; y cómo se podría promover el diálogo sobre políticas para asegurar que esta estrategia sea apropiadamente considerada por los gobiernos.

En conclusión, en los últimos años, algunos resultados de investigaciones importantes han mejorado nuestra comprensión de los determinantes biomédicos y sociales de la transmisión del VIH, y han proporcionado la evidencia necesaria para transformar la respuesta preventiva a través de la combinación de enfoques preventivos, incluyendo estrategias sociales y estructurales en distintos niveles, en lo que ahora se llama un "marco de prevención combinada". Entre los métodos de prevención, la profilaxis oral pre-exposición al VIH, utilizando TDF o TDF-FTC ha surgido como una opción basada en la evidencia para las personas en riesgo de contraer el VIH. A pesar de su gran potencial, la contribución adecuada de la PrEP para la respuesta al VIH implica abordar dos tipos de desafíos: primero, los relativos a aclarar los numerosos conceptos erróneos que han llevado a muchos a ignorar la creciente evidencia de la utilidad de la PrEP; segundo, los concernientes a llenar los vacíos de investigación en relación con la PrEP y su aplicación, y resolver una serie de cuestiones relacionadas con su pertinencia en diferentes contextos geográficos y epidemiológicos, las estructuras y los procedimientos de los sistemas de salud, el acceso, el costo y las estrategias de priorización apropiados. Esos son los principales desafíos, los cuales son proporcionales a la magnitud del cambio que estamos presenciando en el paradigma dominante de prevención del VIH, en el que el impacto de la PrEP puede finalmente ayudar a solidificar la base del concepto, hasta ahora esquivo, de la prevención combinada del VIH.

### ***Conflictos de Interés***

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

### ***Contribuciones de los Autores***

Carlos F. Cáceres escribió el primer borrador del manuscrito, coordinó e incorporó los aportes de los coautores, y completó el manuscrito. Kenneth Mayer, Florence Koechlin, Pedro Goicochea, Kevin O'Reilly y Salif Sow formularon observaciones sustanciales a los borradores anteriores. Peter Godfrey-Fausset proporcionó ideas claves para algunos de los principales argumentos presentados en el trabajo.

## Referencias

1. Kaufman MR, Cornish F, Zimmerman RS, Johnson BT. Health behavior change models for HIV prevention and AIDS care: practical recommendations for a multi-level approach. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2014;66 Suppl 3:S250-8.
2. Lettenmaier C, Kraft JM, Raisanen K, Serlemitsos E. HIV communication capacity strengthening: a critical review. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2014;66 Suppl 3:S300-5.
3. Detels R, Muñoz A, McFarlane G, Kingsley LA, Margolick JB, Giorgi J, et al. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. Multicenter AIDS Cohort Study Investigators. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1998;280(17):1497-503.
4. WHO, IATT ITTT, UNICEF. Expanding and Simplifying Treatment for Pregnant Women Living with HIV: . 2013 Apr 15. Report No.
5. Coates TJ, Richter L, Cáceres C. Behavioural strategies to reduce HIV transmission: how to make them work better. *The Lancet*. 2008;372(9639):669-84.
6. 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 medicine*. 2005;2(11):e298.
7. 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.
8. 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.
9. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, Grobler AC, Baxter C, Mansoor LE, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science*. 2010;329(5996):1168-74.
10. Baeten JM. Antiretroviral Pre-Exposure Prophylaxis for HIV-1 prevention among heterosexual African men and women: the Partners PrEP Study. 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; Rome, Italy: IAS; 2011.
11. Grant R, Lama J, Anderson P, McMahan V, Liu A, Vargas L, et al. Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(27).
12. 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.
13. 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. *The Lancet*. 2013.
14. Boyles S. STD treatment reduces HIV in rural Tanzania. *AIDS WEEKLY*. 1995:3.
15. Cohen M, Chen Y, McCauley... M. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *New England Journal ...* 2011.
16. Hoffman IF, Taha TE, Padian NS, Kelly CW, Welch JD, Martinson FE, et al. Nonoxynol-9 100 mg gel: multi-site safety study from sub-Saharan Africa. *AIDS (London, England)*. 2004;18(16):2191-5.
17. Buchbinder S, Mehrotra D, Duerr A, Fitzgerald D, Mogg R, Li D. 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;372:1881-93.
18. WHO. Social determinants of health Policy Report. 2012 Nov 23. Report No.
19. Buot ML, Docena JP, Ratemo BK, Bittner MJ, Burlew JT, Nuritdinov AR, et al. Beyond race and place: distal sociological determinants of HIV disparities. *PloS one*. 2014;9(4):e91711.
20. Hirsch JS. Labor migration, externalities and ethics: theorizing the meso-level determinants of HIV vulnerability. *Social science & medicine (1982)*. 2014;100:38-45.
21. Auerbach JD, Parkhurst JO, Cáceres CF. Addressing social drivers of HIV/AIDS for the long-term response: conceptual and methodological considerations. *Glob Public Health*. 2011;6 Suppl 3:S293-309.
22. Hankins CA, Dybul MR. The promise of pre-exposure prophylaxis with antiretroviral drugs to prevent HIV transmission. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2013;8(1):50-8.
23. WHO, editor. Policy Brief: HIV PREVENTION, DIAGNOSIS, TREATMENT AND CARE FOR KEY POPULATIONS. Geneva: WHO; 2014.
24. (WHO) WHO. HIV PREVENTION, DIAGNOSIS, TREATMENT AND CARE FOR KEY POPULATIONS 2014 Jul 09. 1-184 p.
25. Padian NS, McCoy SI, Manian S, Wilson D, Schwartländer B, Bertozzi SM. Evaluation of large-scale combination HIV prevention programs: essential issues. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2011;58(2):e23-8.

26. Biamonte MA, Wanner J, Le Roch KG. Recent advances in malaria drug discovery. *Bioorg Med Chem Lett*. 2013;23(10):2829-43.
27. Upke IS, Moonasar D, Raman J, Barnes KI, Baker L, Blumberg L. Case management of malaria: treatment and chemoprophylaxis. *S Afr Med J*. 2013;103(10 Pt 2):793-8.
28. Feldstein CA. Statins as antihypertensives. *Recent patents on cardiovascular drug discovery*. 2008;3(2):92-7.
29. Simko F, Pechanova O. Potential roles of melatonin and chronotherapy among the new trends in hypertension treatment. *Journal of pineal research*. 2009;47(2):127-33.
30. Sepanlou SG, Farzadfar F, Jafari E, Danaei G. Cardiovascular disease prevention using fixed dose pharmacotherapy in Iran: updated meta-analyses and mortality estimation. *Archives of Iranian medicine*. 2012;15(9):531-7.
31. Steyn DW, Steyn P. Low-dose dopamine for women with severe pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(1):Cd003515.
32. Genest DS, Falcao S, Michel C, Kajla S, Germano MF, Lacasse AA, et al. Novel role of the renin-angiotensin system in preeclampsia superimposed on chronic hypertension and the effects of exercise in a mouse model. *Hypertension*. 2013;62(6):1055-61.
33. Dorniak-Wall T, Grivell RM, Dekker GA, Hague W, Dodd JM. The role of L-arginine in the prevention and treatment of pre-eclampsia: a systematic review of randomised trials. *Journal of human hypertension*. 2014;28(4):230-5.
34. Podzamczar D, Santin M, Jimenez J, Casanova A, Bolao F, Gudiol GR. Thrice-weekly cotrimoxazole is better than weekly dapsone-pyrimethamine for the primary prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients. *AIDS (London, England)*. 1993;7(4):501-6.
35. Singh JA, Mills EJ. The abandoned trials of pre-exposure prophylaxis for HIV: what went wrong? *PLoS medicine*. 2005;2(9):e234.
36. Grohskopf LA, Chillag KL, Gvetadze R, Liu AY, Thompson M, Mayer KH, et al. Randomized trial of clinical safety of daily oral tenofovir disoproxil fumarate among HIV-uninfected men who have sex with men in the United States. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2013;64(1):79-86.
37. Peterson L, Taylor D, Clarke E, Doh A, Phillips P, Belai G, et al. Findings from a double-blind, randomized placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for prevention of HIV infection in women. XVI International AIDS Conference; Toronto, Canada 2006.
38. Mayer KH, Karim SA, Kelly C, Maslankowski L, Rees H, Profy AT, et al. Safety and tolerability of vaginal PRO 2000 gel in sexually active HIV-uninfected and abstinent HIV-infected women. *Aids*. 2003;17(3):321-9.
39. Lancet T. The trials of tenofovir trials. *The Lancet*. 2005;365:1.
40. Singh JA, Mills EJ. The Abandoned Trials of Pre-Exposure Prophylaxis for HIV: What Went Wrong? *PLoS medicine*. 2005;2(9):4.
41. Page-Shafer K, Saphonn V, Penh Sun L, Chi vun M, Cooper DA, Kaldor JM. HIV prevention research in resource-limited setting: the experience of planning a trial in Cambodia. *The Lancet*. 2005;5.
42. Cohen J. More Woes for Novel HIV Prevention Approach. *Science*. 2005;307:1.
43. Loff B, Jenkins C, Dittmore M, Overs C, Barbero R. Unethical clinical trials in Thailand: A community response. *The Lancet*. 2005;365:2.
44. Mills E, Rachlis B, Wu P, Wong E, Wilson K, Singh S. Media reporting of tenofovir trials in Cambodia and Cameroon. *BMC international health and human rights*. 2005;5:6.
45. Alcorn K, Bernard EJ, Carter M, Smart T. Preventing HIV. Nam DS, editor. London 2006.
46. Chua A, Ford N, Wilson D, Cawthorne P. The tenofovir pre-exposure prophylaxis trial in Thailand: researchers should show more openness in their engagement with the community. *PLoS medicine*. 2005;2(10):e346.
47. AIDS MEDS. Trial of PrEP in Drug Users Called Into Question 2013 [cited 2014 11/08/2014]. Available from: [http://www.aidsmeds.com/articles/Thai\\_trial\\_1667\\_24172.shtml](http://www.aidsmeds.com/articles/Thai_trial_1667_24172.shtml).
48. IAS. Stakeholder Consultation to Address Issues Related to Tenofovir Prophylactic Research. Seattle, Washington: International AIDS Society, 2005 19-20 May, 2005. Report No.
49. UNAIDS. Ethical considerations in HIV preventive vaccine research. 2000.
50. UNAIDS. Ethical considerations in biomedical HIV prevention trials. 2nd ed. Geneva, Switzerland: UNAIDS; 2012. p. 1-80.
51. UNAIDS. Good participatory practice: guidelines for biomedical HIV prevention trials. Geneva, Switzerland: Joint United Nations Programme of HIV/AIDS, 2007.
52. UNAIDS. Good participatory practice: Guidelines for biomedical HIV prevention trials. Geneva, Switzerland: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2011.

53. UNAIDS. Ethical Considerations in HIV Preventive Vaccine Research. Third edition ed. Geneva, Switzerland 2000 April, 2004. 48 p.
54. 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.
55. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodhi N, Nair G, et al. Tenofovir-Based Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. *The New England journal of medicine*. 2015;372(6):509-18.
56. 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.
57. 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 - Supplemental Appendix. *N Engl J Med*. 2010;363(27):1-33.
58. Garcia-Lerma JG, Otten RA, Qari SH, Jackson E, Cong ME, Masciotra S, et al. Prevention of rectal SHIV transmission in macaques by daily or intermittent prophylaxis with emtricitabine and tenofovir. *PLoS medicine*. 2008;5(2):e28.
59. Murnane PM, Heffron R, Ronald A, Bukusi EA, Donnell D, Mugo NR, et al. Pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention does not diminish the pregnancy prevention effectiveness of hormonal contraception. *AIDS (London, England)*. 2014;28(12):1825-30.
60. Anderson PL, Glidden DV, Liu A, Buchbinder S, Lama JR, Guanira JV, et al. Emtricitabine-Tenofovir Concentrations and Pre-Exposure Prophylaxis Efficacy in Men Who Have Sex with Men. *Science Translational Medicine*. 2012;4(151):151ra25-ra25.
61. Donnell D, Baeten JM, Bumpus NN, Brantley J, Bangsberg DR, Haberer JE, et al. HIV Protective Efficacy and Correlates of Tenofovir Blood Concentrations in a Clinical Trial of PrEP for HIV Prevention. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;66(3):340-8.
62. Cortrell M, Yang k, Prince H, Kashuba A, al. e, editors. Predicting Effective Truvada PrEP Dosing Strategies With a Novel PK-PD Model Incorporating Tissue Active Metabolites and Endogenous Nucleotides (EN). *HIV Research for Prevention (HIVR4P)*; 2014 October 28-31, 2014; Cape Town, South Africa.
63. Amico KR, Stirratt MJ. Adherence to Preexposure Prophylaxis: Current, Emerging, and Anticipated Bases of Evidence. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;59(suppl 1):S55-S60.
64. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, Liu A, Amico KR, Mehrotra M, et al. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *The Lancet Infectious diseases*. 2014;14(9):820-9.
65. PROUD study interim analysis finds pre-exposure prophylaxis (PrEP) is highly protective against HIV for gay men and other men who have sex with men in the UK [press release]. London, UK: Medical Research Council Press Office, 16 October 2014 2014.
66. ANRS. UN GRAND SUCCES DANS LA LUTTE CONTRE LE VIH/SIDA. Un médicament pris au moment des rapports sexuels réduit efficacement le risque d'infection ANRS; 2014 [cited 2014 10/29/2014]. Available from: <http://www.ipergay.fr>.
67. Cohen S, al. e, editors. Implementation of PrEP in STD Clinics: High Uptake and Drug Detection Among MSM in the Demonstration Project. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; 2014; Boston, MA.
68. Baeten J. Near Elimination of HIV Transmission in a Demonstration Project of PrEP and ART. *CROI 2015*; February 24th, 2015; Seattle, Washington 2015.
69. Guest G, Shattuck D, Johnson L, Akumatey B, Clarke EE, Chen PL, et al. Changes in sexual risk behavior among participants in a PrEP HIV prevention trial. *Sex Transm Dis*. 2008;35(12):1002-8.
70. Paxton LA. Considerations regarding antiretroviral chemoprophylaxis and heterosexuals in generalized epidemic settings. *Curr Opin HIV AIDS*. 2012;7(6):557-62.
71. O'Hara KM. Pre-exposure prophylaxis: where HIV prevention and responsibility intersect. *JAAPA : official journal of the American Academy of Physician Assistants*. 2012;25(12):61-2.
72. Bailey TC, Sugarman J. Social justice and HIV vaccine research in the age of pre-exposure prophylaxis and treatment as prevention. *Curr HIV Res*. 2013;11(6):473-80.
73. Philpott S. Social justice, public health ethics, and the use of HIV pre-exposure prophylaxis. *American journal of preventive medicine*. 2013;44(1 Suppl 2):S137-40.
74. Rowniak S, Portillo C. Pre-exposure prophylaxis: an ethical discussion. *The Journal of the Association of Nurses in AIDS Care : JANAC*. 2013;24(1):6-10.
75. Venter F, Allais L, Richter M. Exposure ethics: does hiv pre-exposure prophylaxis raise ethical problems for the health care provider and policy maker? *Bioethics*. 2014;28(6):269-74.

76. 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(2):87-94.
77. Johnson BT, Scott-Sheldon LA, Smoak ND, Lacroix JM, Anderson JR, Carey MP. Behavioral interventions for African Americans to reduce sexual risk of HIV: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51(4):492-501.
78. Albarracin D, Durantini MR. Are we going to close social gaps in HIV? Likely effects of behavioral HIV-prevention interventions on health disparities. *Psychology, health & medicine*. 2010;15(6):694-719.
79. Peng B, Yang X, Zhang Y, Dai J, Liang H, Zou Y, et al. Willingness to use pre-exposure prophylaxis for HIV prevention among female sex workers: a cross-sectional study in China. *HIV/AIDS (Auckland, NZ)*. 2012;4:149-58.
80. Jackson T, Huang A, Chen H, Gao X, Zhang Y, Zhong X. Predictors of willingness to use HIV pre-exposure prophylaxis among female sex workers in Southwest China. *AIDS Care*. 2013;25(5):601-5.
81. Mack N, Evens EM, Tolley EE, Brelsford K, Mackenzie C, Milford C, et al. The importance of choice in the rollout of ARV-based prevention to user groups in Kenya and South Africa: a qualitative study. *J Int AIDS Soc*. 2014;17(3 Suppl 2):19157.
82. WHO. Guidance on pre-exposure oral prophylaxis (prep) for serodiscordant couples, men and transgender women who have sex with men at high risk of HIV: Recommendations for use in the context of demonstration projects. Geneva: World Health Organization; 2012. p. 1-19.
83. FDA. FDA approves first drug for reducing the risk of sexually acquired HIV infection Washington, DC: Food and Drug Administration; 2012 [cited 2013 February 3rd]. Press release]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm312210.htm>.
84. CDC. Pre Exposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States / 2014. Guidelines. Atlanta, Georgia: US Public Health Service, 2014 May 14th, 2014. Report No.
85. CDC. Pre Exposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States - 2014. Clinical Providers' Supplement. Guidelines for Providers. US Public Health Service, 2014 May 14th, 2014. Report No.
86. Molina J-M, editor On Demand PrEP with Oral TDF-FTC in MSM: Results of the ANRS Ipergay Trial. *CROI 2015*; 2015 February 24th, 2015; Seattle, Washington.
87. D'Agostino RB, Sr., Ansell BJ, Mora S, Krumholz HM. Clinical decisions. The guidelines battle on starting statins. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1652-8.
88. Mera R, Ng LK, Magnuson D, Campos A, Silva M, Rawling M, editors. Characteristics of Truvada for Pre-Exposure Prophylaxis Users in the US (January 2012-September 2013). *HIV Drug Therapy in the Americas*; 2014 May 8-10, 2014; Rio de Janeiro, Brazil.
89. 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 medicine*. 2013;10(3):e1001401.
90. Hellinger FJ. Assessing the cost effectiveness of pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in the US. *PharmacoEconomics*. 2013;31(12):1091-104.
91. Verguet S, Stalcup M, Walsh JA. Where to deploy pre-exposure prophylaxis (PrEP) in sub-Saharan Africa? *Sex Transm Infect*. 2013;89(8):628-34.
92. Alistar SS, Grant PM, Bendavid E. Comparative effectiveness and cost-effectiveness of antiretroviral therapy and pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in South Africa. *BMC medicine*. 2014;12:46.
93. Flash C, et al, editors. Two years of Truvada for pre-exposure prophylaxis utilization in the US. . *International Congress of Drug Therapy in HIV Infection*; 2014; Glasgow.
94. Health Department Launches New PrEP and PEP Campaign: New Ways to Prevent HIV [press release]. New York City Department of Health and Mental Hygiene, January 12th, 2015.
95. PEPFAR. The U.S. President's Emergency Plan for AIDS Relief, the Bill & Melinda Gates Foundation, and the Nike Foundation Partner on \$210 Million Initiative to Reduce New HIV Infections in Adolescent Girls and Young Women USA2014 [cited 2015 March 25th]. Available from: <http://www.pepfar.gov/press/releases/2014/234531.htm>.
96. Bekker L-G, Kevin R, Brown B, Budnik P, de Swardt G, Duby Z, et al. Southern African guidelines for the safe use of pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men who are at risk for HIV infection. 2012.
97. Marcus JL, Glidden DV, Mayer KH, Liu AY, Buchbinder SP, Amico KR, et al. No evidence of sexual risk compensation in the iPrEx trial of daily oral HIV preexposure prophylaxis. *PLoS One*. 2013;8(12):e81997.



98. Pines HA, Gorbach PM, Weiss RE, Shoptaw S, Landovitz RJ, Javanbakht M, et al. Sexual risk trajectories among MSM in the United States: implications for pre-exposure prophylaxis delivery. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2014;65(5):579-86.
99. Boffito M, Jackson A, Owen A, Becker S. New approaches to antiretroviral drug delivery: challenges and opportunities associated with the use of long-acting injectable agents. *Drugs*. 2014;74(1):7-13.
100. McCormack S, editor Programatic Open-Label Randomised Trial of Preesposrue Prophylaxis: The PROUD Study. CROI 2015; 2015 February 24, 2015; Seattle, Washington.
101. Tellalian D, Maznavi K, Bredeek UF, Hardy WD. Pre-exposure prophylaxis (PrEP) for HIV infection: results of a survey of HIV healthcare providers evaluating their knowledge, attitudes, and prescribing practices. *AIDS Patient Care STDS*. 2013;27(10):553-9.
102. Gengiah TN, Moosa A, Naidoo A, Mansoor LE. Adherence challenges with drugs for pre-exposure prophylaxis to prevent HIV infection. *International journal of clinical pharmacy*. 2014;36(1):70-85.
103. Grant RM. Scale-Up of Preesposure Prophylaxis in SAn Francisco to Impact HIV Incidence. CROI 2015; Seattle, Washington 2015.
104. Ware NC, Wyatt MA, Haberer JE, Baeten JM, Kintu A, Psaros C, et al. What's love got to do with it? Explaining adherence to oral antiretroviral pre-exposure prophylaxis for HIV-serodiscordant couples. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;59(5):463-8.
105. Wade Taylor S, Mayer KH, Elsesser SM, Mimiaga MJ, O'Cleirigh C, Safren SA. Optimizing content for pre-exposure prophylaxis (PrEP) counseling for men who have sex with men: Perspectives of PrEP users and high-risk PrEP naive men. *AIDS Behav*. 2014;18(5):871-9.
106. Abraham BK, Gulick R. Next-generation oral preexposure prophylaxis: beyond tenofovir. *Curr Opin HIV AIDS*. 2012;7(6):600-6.
107. Jespers V, Millwood IY, Poynten IM, Van Damme L, Kaldor JM. The evolving design and methods for trials evaluating the safety of candidate vaginal microbicides: a systematic review. *Sex Transm Dis*. 2013;40(9):729-36.
108. Krakower D, Mayer KH. What primary care providers need to know about preexposure prophylaxis for HIV prevention: a narrative review. *Ann Intern Med*. 2012;157(7):490-7.
109. Mayer KH. Antiretroviral chemoprophylaxis: state of evidence and the research agenda. *Clin Infect Dis*. 2014;59 Suppl 1:S47-51.
110. ClinicalTrials.gov. Safety and Effectiveness of Tenofovir Gel in the Prevention of Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Infection in Women and the Effects of Tenofovir Gel on the Incidence of Herpes Simplex Virus (HSV-2) Infection US: US National Institutes of Health; 2014 [cited 2014 October 23]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01386294?term=FACTS001&rank=1>.
111. ClinicalTrials.gov. Project ASPIRE Efficacy Pilot: Achieving Superior Parental Involvement for Rehabilitative Excellence US: US National Institutes of Health; 2014 [cited 2014 October 23]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01753661?term=ASPIRE&rank=1>.
112. ClinicalTrials.gov. A Phase IIb Study to Evaluate a Long-Acting Intramuscular Regimen for Maintenance of Virologic Suppression (Following Induction With an Oral Regimen of GSK1265744 and Abacavir/Lamivudine) in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infected, Antiretroviral Therapy-Naive Adult Subjects US: US National Institutes of Health; 2014 [cited 2014 October 23]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02120352?term=gsk744&rank=1>.
113. Spreen W, Ford SL, Chen S, Wilfret D, Margolis D, Gould E, et al. GSK1265744 Pharmacokinetics in Plasma and Tissue Following Single-Dose Long-Acting (LA) Injectable Administration in Healthy Subjects. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2014.
114. Westerhaus M, Castro A. How do intellectual property law and international trade agreements affect access to antiretroviral therapy? *PLoS medicine*. 2006;3(8):e332.
115. Windisch R, Waiswa P, Neuhann F, Scheibe F, de Savigny D. Scaling up antiretroviral therapy in Uganda: using supply chain management to appraise health systems strengthening. *Globalization and Health*. 2011;7(1):25.