

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Cambios epidemiológicos entre los nuevos diagnósticos de  
infección por el VIH: impacto de la profilaxis pre-exposición**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Oskar Ayerdi Aguirrebengoa**

Directores

**Carmen Rodríguez Martín**  
**Vicente Estrada Pérez**

Madrid

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

Cambios epidemiológicos entre los nuevos diagnósticos de infección por el VIH.  
Impacto de la profilaxis pre-exposición.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Oskar Ayerdi Aguirrebengoa

DIRECTOR

Carmen Rodríguez Martín  
Vicente Estrada Pérez



**Aita, Ama, Amona**



## AGRADECIMIENTOS

---



Quiero comenzar agradeciendo la imprescindible ayuda que la Dra. Carmen Rodríguez, directora de la tesis doctoral, y el Dr. Jorge Del Romero, director del Centro Sanitario Sandoval, me han ofrecido durante todos estos años. Desde mi llegada al Centro, me han permitido trabajar codo con codo junto a ellos, en la parte asistencial, docente e investigadora. Han potenciado mi interés por la investigación y han conseguido que me apasione nuestro trabajo. Cada artículo científico que hemos publicado ha sido gracias a su constancia, esfuerzo, genialidad y dedicación, y lo que es aún más de agradecer, hemos disfrutado juntos recorriendo el camino. Gracias por enseñarme a ser exigente con el trabajo bien hecho, por vuestra generosidad, y sobre todo gracias por estar siempre ahí, somos y seremos un equipo que traspasa lo puramente profesional.

Al Dr. Vicente Estrada, director de la tesis doctoral, y al Profesor Elpidio Calvo, Tutor de la tesis doctoral, les agradezco su confianza, supervisión y apoyo en todos los pasos y decisiones que hemos tomado a lo largo de la elaboración de la tesis doctoral. Gracias Manuel por tu paciencia y apoyo, en el análisis estadístico de los datos.

En el Centro Sandoval, he encontrado un lugar de trabajo apasionante y un hogar, donde he conocido a grandes compañeros que siempre formarán parte de mi vida. Quiero agradecer especialmente a la Dra. Mar Vera, gracias a ti tuve la oportunidad de formar parte de este equipo de profesionales, nunca lo olvidaré. Agradecer a la Dra. Teresa Puerta, su enorme generosidad tanto en el ámbito profesional como en el personal, gracias por ser una verdadera amiga. A la Dra. Petunia Clavo, gracias por haber tenido la generosidad de compartir tu enorme experiencia conmigo, espero seguir aprendiendo y disfrutando a tu lado, gracias por tu confianza. Agradecer al Dr. Juan Ballesteros, que haya compartido sus conocimientos conmigo y me haya dado la oportunidad de ser investigador principal, por primera vez, de un ensayo clínico. Montse, gracias por estar siempre. Quisiera decir los nombres de cada uno de los compañeros del Centro, Mónica, Estefanía... y a todos, darles las gracias.

Ninguno de mis logros hubiera sido posible, sin el apoyo incondicional de mi *aita* y *ama*, Bixente y Elisabet. Gracias por enseñarme el valor del esfuerzo, de la constancia, de la importancia de ser un buen compañero, y dar lo mejor de mí. Me siento inmensamente afortunado de teneros. *Eskerrik asko zuen laguntzagatik, nik ere asko maite zaituztet*. A mi hermana, Miren, por ser siempre la mejor compañera de vida que puedo tener, por no soltarme nunca la mano, yo tampoco lo haré. *Eskerrik asko Amona, zuri esker pertsona hobea naiz*. A mi tío Kali, *eskerrik asko beti hor egoteagatik, ni ere egongo naiz*. A mis tíos Koldo e Iciar, por ser mis referentes tanto en el campo profesional como en el personal. *Eskerrik asko* a toda mi familia.

A mis amigos, familia elegida, gracias por vuestro apoyo y sobre todo, por esos momentos de felicidad que me servían para cargar las pilas y seguir adelante. *Eskerrik asko Susans, Maite, Charlie, Clara, María, Carlo, Manu, Roberto, Cristina, Arantzazu, Ion.. zuen animogoengatik.*

Para finalizar, quiero dar las gracias a todos los pacientes, sin su colaboración y solidaridad este trabajo nunca hubiera sido posible.

Muchas gracias a todas las personas que se hayan sentido parte y feliz de que haya conseguido este logro académico. Hoy se cierra un capítulo, y empezarán otros, que afronto con mucha ilusión.

# ÍNDICE

---

AGRADECIMIENTOS .....	4
ABREVIATURAS.....	12
RESUMEN, ABSTRACT .....	18
0. RESUMEN:.....	20
1. ABSTRACT:.....	22
CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN .....	24
1. Historia natural de la infección por el VIH: .....	26
2. Transmisión del VIH: .....	29
2.1. Vías de transmisión: .....	29
2.2. Cofactores que afectan a la transmisión sexual del VIH: .....	29
2.2.1. Susceptibilidad del huésped: .....	29
2.2.2. Influencia del estadio clínico y la carga viral del VIH:.....	30
2.2.3. Prácticas sexuales relacionadas con la transmisión del VIH-1: .....	30
2.2.4. Hábitos tóxicos relacionados con la transmisión del VIH-1:.....	33
2.2.5. Otras infecciones de transmisión sexual relacionadas con la transmisión del VIH-1.....	41
2.2.5.1. GONOCOCIA:.....	43
2.2.5.2. CLAMIDIASIS: .....	44
2.2.5.3. SÍFILIS: .....	45
3. Situación epidemiológica e inmunológica de los nuevos diagnósticos de infección por el VIH: .....	48
3.1 Situación a nivel mundial (68): .....	48
3.2. Situación en Europa (15):.....	49
3.3. Situación en España (19): .....	51
3.4. Situación en la Comunidad de Madrid (69):.....	53
4. La importancia del diagnóstico precoz en la infección por el VIH: .....	53
5. Tratamiento antirretroviral como prevención frente al VIH: .....	54
6. Profilaxis pre-exposición frente al VIH (PrEP): .....	57
CAPÍTULO 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	64
1º Tema: Significant changes in the profile of new HIV diagnoses among MSM in Madrid, 2014-2019.....	66

2º Tema: Implementing pre-exposure prophylaxis could prevent most new HIV infections in transsexual women and men who have sex with men.....	67
3º. Tema: Low use of condom and high STI incidence among men who have sex with men in PrEP programs. ....	68
CAPÍTULO 3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	70
1º Tema: Significant changes in the profile of new HIV diagnoses among MSM in Madrid, 2014-2019.....	73
2º Tema: Implementing pre-exposure prophylaxis could prevent most new HIV infections in transsexual women and men who have sex with men.....	73
3º. Tema: Low use of condom and high STI incidence among men who have sex with men in PrEP programs. ....	74
CAPÍTULO 4. RESULTADOS .....	76
4.1. Tema 1: Significant changes in the profile of new HIV diagnoses among MSM in Madrid, 2014-2019.....	78
4.2. Tema 2: La implementación de la profilaxis pre-exposición podría evitar la mayoría de las nuevas infecciones por el VIH en hombres que tienen sexo con hombres y mujeres transexuales .....	94
4.3. Tema 3: Risk factors associated with sexually transmitted infections and HIV among adolescents in a reference clinic in Madrid. ....	108
CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN .....	120
5.1. DISCUSIÓN TEMA 1: Significant changes in the profile of new HIV diagnoses among MSM in Madrid, 2014-2019.Cambios significativos en el perfil de los nuevos diagnósticos del VIH entre los HSH en Madrid, 2014-2019.....	122
5.2. DISCUSIÓN TEMA 2: La implementación de la profilaxis pre-exposición podría evitar la mayoría de las nuevas infecciones por el VIH en hombres que tienen sexo con hombres y mujeres TSX. ....	126
5.3. DISCUSIÓN TEMA 3: Low use of condom and high STI incidence among men who have sex with men in PrEP programs. ....	130
5.4. DISCUSIÓN CONJUNTA.....	134
CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES.....	140
CAPÍTULO 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	147

# ÍNDICE FIGURAS

Figura 1. Replicación viral del VIH. ....	27
Figura 2. Pastillas de éxtasis .....	37
Figura 3. Usuario de drogas recreativas .....	38
Figura 4. Cristal, metanfetamina (38).....	37
Figura 5. Consumo de drogas recreativas .....	41
Figuras 6. Lesiones producidas por slam. Centro Sanitario Sandoval.....	40
Figuras 7. Sarah Morrison. @S_R_Morrison Sunday 19 January 2014 .....	41
Figura 8 y 9. Secreción uretral amarillenta y espesa, clínicamente sugestiva de una uretritis por NG. Centro Sanitario Sandoval. Neisseria gonorrhoeae: Diplococos Gram negativos. ....	43
Figura 10 y 11. Proctitis por LGV, exploración mediante anoscopio con lámpara de luz fría con abundante secreción mucopurulenta. Centro Sanitario Sandoval.....	44
Figura 12. Lúes primaria. Centro Sanitario Sandoval .....	48
Figura 13. Lesiones de sífilis secundaria. Centro Sanitario Sandoval. ....	47
Figura 14. Número de nuevas infecciones del VIH en el mundo entre 1990-2018 y objetivo para el 2020.....	49
Figura 15. Tasa de nuevos diagnósticos del VIH por 100.000 personas año, por año y sexo, en la Unión Europea (EU/EEA) y Europa según la OMS (WHO European Region) .....	52
Figura 16. Tasas de nuevos diagnósticos de VIH anuales totales y según sexo. Datos de 13 CCAA y Ceuta. 2010-2019. Datos corregidos por retraso en la notificación.....	51
Figura 17. Tasas de nuevos diagnósticos de VIH anuales según modo de transmisión. Datos de 13 CCAA y Ceuta. 2010-2019. Datos corregidos por retraso en la notificación.....	54
Figura 18. The Lancet Hiv. U=U taking off in 2017. Lancet HIV. 2017 Nov;4(11):e475. doi: 10.1016/S2352-3018(17)30183-2. PMID: 29096785 .....	56
Figura 19. Pauta de la PrEP a demanda.....	58
Figura 20. Características sociodemográficas, conductuales y clínicas de los seroconvertidores recientes al VIH .....	59
Figura 21. Centro Sanitario Sandoval, Hospital Clínico San Carlos de Madrid, IdISSC. ....	72
Figura 22. Laboratorio del Centro Sanitario Sandoval, Hospital Clínico San Carlos de Madrid, IdISSC. ....	75
Figura 23. Adaptado de Ken Mayer y Wafaa M. El-Sadr. CROI 2018 .....	124
Figura 24. Figura 24. Factores que influyen en el incremento de las ITS/VHC. Centro Sanitario Sandoval .....	138

## ÍNDICE TABLAS

Tabla 1. Probabilidad estimada por acto, de adquirir la infección por el VIH de una fuente infectada, según la ruta de exposición (30).....	31
Tabla 2. Riesgo estimado de infección tras exposición sexual con fuente VIH+, sin uso del preservativo, rotura o mal uso del mismo (30) .....	35
Tabla 3. Riesgo estimado de infección tras exposición sexual con fuente VIH desconocido, sin uso de preservativo, rotura o mal uso del mismo (30).....	32
Tabla 4. Estudio observaciones y ensayos clínicos sobre la eficacia preventiva de la PrEP, resumen de la guía GESIDA sobre PrEP en 2017 (87).....	57

## ABREVIATURAS

---



µg	microgramos.
µL	microlitros.
ADN/DNA	Ácido desoxirribonucleico
Apps	Aplicaciones
ARN/RNA	Ácido ribonucleico
AZT	Zidovudina
CCAA	Comunidades autónomas
CD4+	Linfocitos T CD4+
CDC	Center for Disease Control
cel.	células
CMIA	Chemiluminescent microparticle immunoassay
cop.	copias
CRF	Circulating recombinant form o formas recombinantes circulantes
CT	<i>Chlamydia trachomatis</i>
CVP	Carga viral plasmática del VIH
DE	Desviación estandar
DT	Diagnóstico tardío del VIH
EACS	European AIDS Clinical Society
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration.
FTC	Emtricitabina
GBHSH	Hombres gais, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres
GESIDA	Grupo de Estudio de Sida-SEIMC
GHB	Gamma hidroxibutirato
HSH	Hombres homo/bisexuales que mantienen sexo con hombres.

HTX	Heterosexuales
IC	Intervalo de confianza
IdISSC	Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos
ITS	Infección de transmisión sexual
LGV	Linfogranuloma venéreo
MDMA	3,4-metilendioximetanfetamina
mg	miligramos
mL	mililitros
MSM	Men who have sex with men
MSSI	Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social
NG	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
OMS/WHO	Organización mundial de la Salud/ World Health Organization
ONG	Organización No Gubernamental
ONUSIDA	Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PID	Personas que se inyectan drogas
PIJ	Programas de intercambio de jeringuillas
PPE	Profilaxis post-exposición al VIH
PrEP	Profilaxis pre-exposición al VIH
PS	Parejas sexuales
PSNP	Prácticas sexuales no protegidas
RIC	Rango intercuartílico
RPR	Rapid plasma reagin
RRR	Reducción de riesgo relativo
SCV	Seroconversión serológica al VIH
SCVr	Seroconversión serológica al VIH reciente
SEMES	Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias

Sida	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SINIVIH	Sistema de información de las nuevas infecciones por el VIH
SRA	Síndrome retroviral agudo
TAF	Tenofovir disoproxil alafenamida
TAR	Tratamiento antirretroviral.
TasP	Treatment as prevention / tratamiento como prevención
TDF	Tenofovir disoproxil fumarato
THC	Tetrahidrocannabinol
TP	<i>Treponema pallidum.</i>
TPHA	Treponema Pallidum Haemagglutination
TPPA	Treponema pallidum particle agglutination
TSO	Terapia sustitutiva de opiáceos
TSX	Transexuales
TV	<i>Trichomonas vaginalis</i>
ua	último año.
UE	Unión Europea
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory
VHA	Virus de la hepatitis A
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VHS	<i>Virus herpes simplex</i>
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VIH-1	Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1
VIH-2	Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2
VPH	Virus del papiloma humano



## RESUMEN, ABSTRACT

---



## 0. RESUMEN:

Para evitar la transmisión del VIH, se han utilizado varias medidas preventivas: uso sistemático del preservativo, educación sexual, cribado de VIH/ITS, profilaxis post-exposición, diagnóstico precoz del VIH, tratamiento antirretroviral inmediato y, más recientemente, profilaxis pre-exposición (PrEP). Esta última consiste en la administración de fármacos antirretrovirales a personas seronegativas con prácticas de alto riesgo para evitar contraer el VIH. Desde su implementación, se ha descrito un aumento de las prácticas sexuales de riesgo, favorecidas por el uso de la PrEP, denominado “*risk compensation*”.

Esta tesis basada en artículos tiene tres objetivos principales: [1] describir las características sociodemográficas, clínicas y conductuales de los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) con nuevo diagnóstico de infección por el VIH y estudiar su evolución entre 2014-2019; [2] estimar el efecto preventivo que supondría haber incluido la PrEP, en los pacientes con seroconversión documentada al VIH entre 2014-2016, y [3] medir los cambios clínicos y conductuales asociados a la PrEP, “*risk compensation*”, mediante el análisis del uso del preservativo en el coito anal, número de parejas sexuales, consumo de drogas para el sexo y frecuencia de ITS. Este trabajo se ha realizado en una Clínica de referencia en VIH/ITS.

Hubo 1.398 HSH con nuevo diagnóstico del VIH analizados, el 2,1% realizaba slam, práctica minoritaria, aunque creciente. El número de nuevos casos del VIH ha descendido en el periodo analizado, sobre todo entre los nacidos en España. La media de edad fue 32,9 años, el 51,8% eran españoles y el 40% latinoamericanos, porcentaje que ha aumentado hasta convertirse en el grupo mayoritario, detectándose cada año en edades más tempranas. El 69,8% tenía antecedentes de ITS, el 57,3% ITS concomitantes con una prevalencia creciente, el 55,2% tenía más de 100 parejas sexuales/vida, el 77,4% mantenía prácticas sexuales desprotegidas bajo el efecto de sustancias recreativas, el 21,4% participaba en sesiones de chemsex y el 77,4% utilizaba Apps para contactos sexuales. El porcentaje de diagnóstico precoz del VIH fue superior al encontrado en España.

En caso de haber estado implementada la PrEP en el año 2014, se hubieran podido evitar al menos tres de cada cuatro seroconversiones al VIH entre los HSH y transexuales (TSX) atendidos en el Centro, donde se ha realizado el estudio.

Durante el periodo analizado, no hubo ningún caso de transmisión del VIH entre los usuarios de PrEP, a pesar de asociarse con una reducción significativa del uso del preservativo en el coito anal. La PrEP no se relacionó con el incremento del número de parejas sexuales, ni con el aumento del uso de sustancias recreativas para mantener relaciones sexuales, aunque su consumo fue alto. La incidencia de ITS fue muy elevada especialmente en

especialmente en localización rectal, sobre todo en menores de 30 años con más de 10 parejas sexuales/mes, sin objetivarse un incremento significativo.

Se deben diseñar estrategias preventivas frente al VIH/ITS, que combinen todas las medidas disponibles, farmacológicas, diagnósticas y conductuales, y dirigirlas a cada individuo en función de sus prácticas de riesgo.

## 1. ABSTRACT:

To prevent the transmission of HIV, several preventive measures have been used: consistent condom use, sex education, HIV/STI screening, post-exposure prophylaxis, early HIV diagnosis, immediate antiretroviral treatment and, more recently, pre-exposure prophylaxis. (PrEP). The latter consists of the administration of antiretroviral drugs to seronegative people with high-risk practices to prevent the contraction of HIV. Since its implementation, an increase in risky sexual practices has been described, facilitated by the use of PrEP, called “risk compensation”.

This article-based thesis has three main objectives: [1] to describe the sociodemographic, clinical and behavioral characteristics of men who have sex with men (MSM) with a new diagnosis of HIV infection and to study their progress between 2014-2019; [2] to estimate the preventive effect that PrEP could have had in patients with documented HIV seroconversion between 2014-2016 in a HIV/STI clinic, and [3] to measure the clinical and behavioral changes associated with PrEP, “risk compensation”, through the analysis of condom use in anal intercourse, number of sexual partners, use of recreational drugs for sex and frequency of STIs. This work has been carried out at a reference centre for STI/HIV.

Among the 1,398 MSM with a new diagnosis of HIV who were analysed, 97.9% were by sexual transmission and 2.1% used slam, a minority practice but a growing one. The number of new HIV cases has decreased in the analysed period, particularly among those born in Spain. The average age was 32.9 years, 51.8% were Spanish and 40% Latin American, a percentage which has increased to the point of becoming the majority group as well as being detected at increasingly early ages. In total, 69.8% had a history of STIs, 57.3% concomitant STIs with an increasing prevalence, 55.2% had more than 100 sexual partners in their lifetime, 77.4% had unprotected sexual practices under the effect of recreational substances, 21.4% participated in chemsex sessions and 77.4% used Apps for sexual

contacts. The percentage of early diagnosis was higher than that which was found in Spain. If PrEP had been implemented in 2014, it could have been possible to prevent at least three out of every four seroconversions to HIV among MSM and transsexuals (TSX) attended to in the Clinic where the study was conducted.

Over the period analysed, there were no cases of HIV transmission among the users of PrEP, despite being associated with a significant reduction in the use of condoms during

anal intercourse. PrEP was not linked to an increase in the number of sexual partners, nor with an increase in the use of recreational substances for sex, though its use was high. The incidence of STIs was very high, particularly those of the rectum, especially in persons under 30 years of age with more than 10 sexual partners/month, without having observed a significant increase.

Preventive strategies against HIV/STIs should be designed which combine all the pharmacological, diagnostic and behavioral measures available and directed towards each individual according to their risk practices.

# CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

---



## 1. Historia natural de la infección por el VIH:

Los primeros casos de una nueva enfermedad de causa desconocida que conducía a una inmunodeficiencia global y que se complicaba con determinadas infecciones oportunistas, como la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, o neoplasias, como el sarcoma de Kaposi o los linfomas primarios del sistema nervioso central o difusos de células B, se describieron en los años 1981-1982 (1,2). La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es una infección que causa replicación viral y enfermedad crónica. La persistencia del virus a nivel molecular se explica por múltiples mecanismos, así como la capacidad del virus para evadir de forma continuada al sistema inmunitario (3).

El VIH-1 grupo M es el responsable principal de la pandemia del sida. Dentro de este grupo, las cepas del subtipo B predominan en Europa y América y son poco frecuentes en África. En España, al igual que en el resto de Europa y América, predomina el subtipo B, aunque se está observando una circulación creciente de subtipos no-B en los últimos años, principalmente el subtipo G y la forma recombinante circulante CRF02\_AG, encontrados sobre todo en pacientes procedentes de África occidental, aunque, como en la mayoría de los países europeos, se han descrito casos de todos los subtipos en población no inmigrante.

Una de las características de la replicación de los retrovirus y en particular del VIH-1 es su gran capacidad de variabilidad genética. El proceso de retrotranscripción tiene una relativa alta tasa de error (1 de cada 10<sup>4</sup> nucleótidos) a lo que se añade la facilidad para la recombinación de fragmentos genómicos, si varias partículas infectan la misma célula. Si consideramos que en un paciente infectado se producen 1.010-1.012 partículas diarias, las posibilidades de que ocurra un cambio en una posición determinada son muy altas (4,5). El VIH-1 se caracteriza por una elevada heterogeneidad genética lo que favorece que en la población del virus de un mismo individuo existan genomas relacionados entre sí, pero no idénticos y que se conocen como cuasiespecies víricas. Evolutivamente, la existencia de cuasiespecies es la consecuencia del proceso continuo de mutación, competición y selección de los genomas mejor adaptados a las condiciones que rodean al virus, como puede ser la presión selectiva ejercida por el sistema inmune o la presencia de fármacos antirretrovirales (6,7). En teoría, todas estas variantes circulantes pueden integrarse en forma de provirus en las células y estar representadas en el reservorio de células latentemente infectadas por el VIH. Si alguno de estos cambios confiere una ventaja

selectiva, como por ejemplo la evasión de la respuesta inmune o resistencia a los antirretrovirales, esta secuencia tendría selección positiva. Este fenómeno de hecho ocurre constantemente y es una de las mayores dificultades con las que se enfrenta nuestro sistema inmunológico y el diseño de estrategias antivirales como vacunas o fármacos.

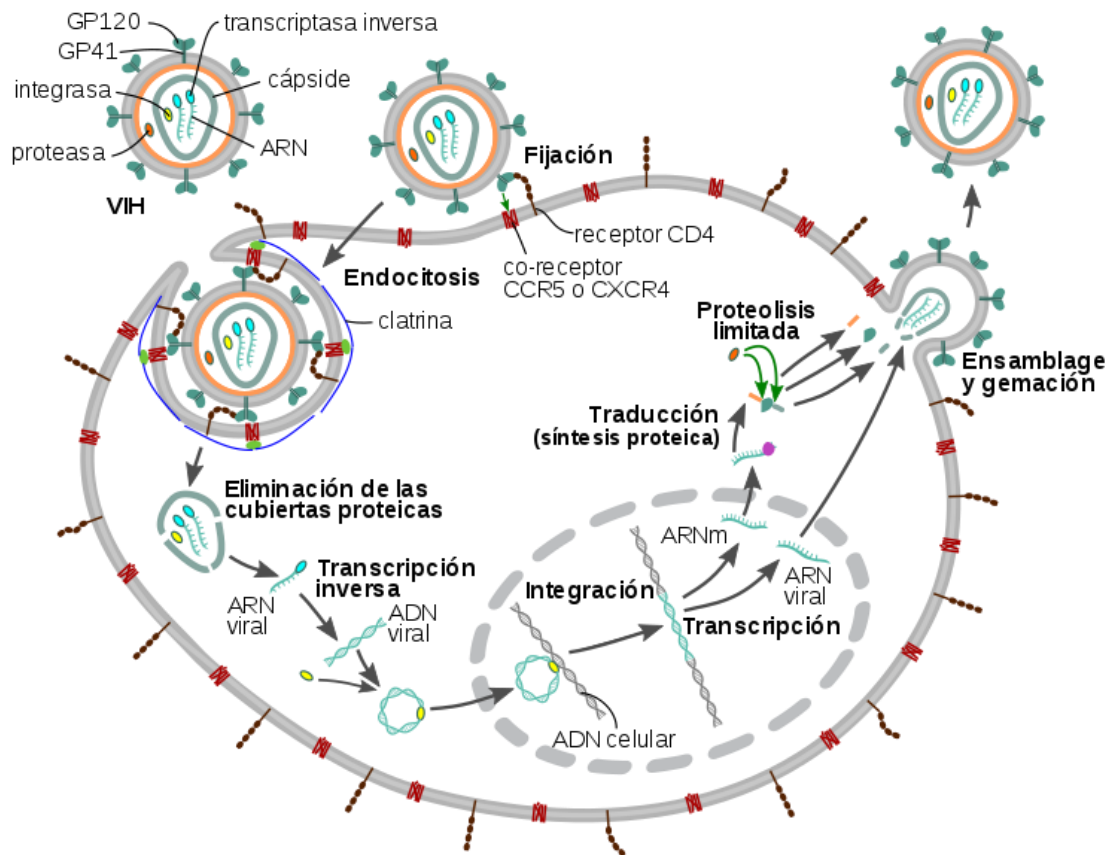


Figura 1. Replicación viral del VIH.

La primoinfección o infección aguda del VIH cursa de forma sintomática o asintomática, seguida de un largo periodo (promedio de 7 a 10 años) clínicamente silente o sólo con complicaciones menores, que a menudo no se identifican como relacionadas con el VIH-1, hasta que aparece alguna de las infecciones o neoplasias oportunistas aceptadas como definitorias de sida. Durante la infección aguda, la concentración de virus libre circulante es muy elevada para, a los pocos semanas o meses, alcanzarse una situación de equilibrio (set point) que suele oscilar entre las 10.000 y 200.000 copias/ml en plasma, carga viral plasmática. La cifra de linfocitos T CD4+ (CD4+) circulantes, que normalmente oscilan entre 600 y 1.200 cel/ $\mu$ L, suele experimentar un descenso

moderado durante la infección aguda y luego más paulatino, con un promedio de 50 cel/año. Los eventos oportunistas suelen aparecer, con excepciones, cuando la cifra cae por debajo de 200 cel/ $\mu$ L y sobre todo cuando cae por debajo de 100 cel/ $\mu$ L y más todavía por debajo de 50 cel/ $\mu$ L.

Desde un punto de vista clínico, la infección aguda o primaria puede ser asintomática (30%) o sintomática (70%), aunque los síntomas a veces sólo se identifican de forma retrospectiva a través de una anamnesis dirigida. Cuando la infección es sintomática asemeja un síndrome gripal con adenopatías y rash cutáneo o una mononucleosis infecciosa aguda. Este cuadro clínico se conoce como síndrome retroviral agudo (SRA) y suele aparecer a los pocos días o semanas de la transmisión del VIH y se autolimita o responde a un tratamiento sintomático en pocos días. Ocasionalmente, se asocia a complicaciones graves como una meningoencefalitis, una polineuropatía o una inmunodeficiencia severa transitoria que puede predisponer a infecciones oportunistas.

La infección crónica por el VIH es la etapa entre la infección aguda y el momento de aparición del sida. La fase aguda, en parte, no es excesivamente diferente a lo que sucede con otras infecciones virales agudas, supone una enfermedad intestinal y de otras mucosas, el establecimiento de un nivel de proliferación viral en equilibrio dinámico y sobre todo el inicio de una hiperactivación crónica del sistema inmune, que persistirá hasta el final. Esta inflamación crónica es lo que mejor se correlaciona con la progresión de la enfermedad. La velocidad de progresión es muy variable de unos individuos a otros, como es el caso de los progresores rápidos, los progresores lentos y los controladores de élite. En la inmensa mayoría de los casos, en el transcurso de la infección crónica, la carga viral del VIH aumenta gradualmente y la cantidad de CD4+ disminuye.

Podríamos definir la fase sida como aquella situación clínica caracterizada por la presencia de una enfermedad definitoria de sida (8). Esta situación se correlaciona con un nivel de CD4+ en sangre periférica por debajo de 200 cel/ $\mu$ L y, sobre todo, por debajo de 50-100 cel/ $\mu$ L.

En 1987 se aprobó la comercialización del primer fármaco antirretroviral, Zidovudina (AZT), pero no fue hasta 1996 cuando la mayor eficacia del tratamiento antirretroviral (TAR) combinado, con la disponibilidad de los inhibidores de la proteasa y la determinación de la carga viral plasmática, lo que cambió la historia natural de la infección (9,10). Desde entonces, los avances en el TAR han sido muy significativos, modificando drásticamente la supervivencia y la calidad de vida de las personas infectadas por el VIH (11).

## 2. Transmisión del VIH:

### 2.1. Vías de transmisión:

El VIH es básicamente una infección de transmisión sexual. Las relaciones sexuales sin protección son la causa de la gran mayoría de los nuevos diagnósticos de la infección por el VIH, heterosexuales en los países en vías de desarrollo y entre hombres que tienen sexo con hombres (HSH) en países desarrollados (12–14).

La transmisión del VIH en personas que se inyectan drogas (PID) ha descendido de forma significativa en los últimos años en población heterosexual (15). Sin embargo, desde hace algunos años, en los países desarrollados, también es una vía de transmisión entre los HSH que practican slam, relaciones sexuales bajo el efecto de sustancias recreativas de administración parenteral. Se considera una práctica poco frecuente, aunque conlleva un alto riesgo (16).

La transmisión vertical (madre-hijo) ha constituido una forma muy importante de diseminación de la infección por el VIH, en aquellas mujeres que no reciben terapia antirretroviral. Se han encontrado tasas significativamente elevadas en África, en cambio es una vía de transmisión muy infrecuente en países con acceso generalizado al TAR (17,18).

Las transfusiones de sangre o hemoderivados también es una vía de transmisión muy infrecuente actualmente (19).

### 2.2. Cofactores que afectan a la transmisión sexual del VIH:

#### 2.2.1. *Susceptibilidad del huésped:*

Existen diversos factores que pueden afectar a la susceptibilidad del huésped frente al VIH: mutaciones en el gen que codifica a los receptores de las quimioquinas, los métodos anticonceptivos utilizados, la existencia de infecciones a nivel local, menstruación o sangrado, el embarazo, la existencia de algún traumatismo en el tracto anogenital y la activación del sistema inmune del huésped (20). Existen datos en la literatura que sugieren la existencia de huéspedes con una disminución en la susceptibilidad a la infección por el VIH. Se han documentado trabajadores del sexo y HSH que no contraían la infección por el VIH a pesar de mantener reiteradas relaciones coitales desprotegidas con parejas VIH positivas, conocidos como expuestos no

infectados (21,22). Las personas que son homocigotas para la mutación en el gen CCR5 parecen mostrar resistencia a la infección, mientras que los heterocigotos no previenen la infección por el VIH, pero parece que producen una progresión más lenta de la enfermedad (23).

### *2.2.2. Influencia del estadio clínico y la carga viral del VIH:*

2.2.2.1. Infección aguda del VIH: Es la primera etapa de la infección por el VIH, inmediatamente después de esta y antes del desarrollo de los anticuerpos. El 50% de las personas pueden desarrollar manifestaciones clínicas sugestivas de un SRA. En esta fase, existen niveles elevados del virus y los pacientes presentan mayor riesgo de transmisión debido a la alta carga viral, por lo que el cribado en esta fase es especialmente importante para la prevención del VIH (24). Las pruebas convencionales para el diagnóstico de la infección por el VIH, en ocasiones no detectan la infección aguda. Al comienzo de la infección hay un aumento de la carga viral en plasma que coincide con un pico en el nivel de antígeno p24. Más tarde, la disminución de la carga viral y los niveles de antígeno p24 coinciden con el incremento de los niveles de anticuerpos. La infección aguda se puede diagnosticar mediante la detección de la carga viral del ARN-VIH en una muestra con un inmunoensayo negativo, o cuando se detecta un inmunoensayo positivo con un test confirmatorio negativo o indeterminado. La gran contribución a la propagación de la epidemia puede ser atribuida a la asociación de infección aguda con dos parámetros que influyen en la diseminación del VIH: su alta capacidad infectiva y la alta tasa de parejas sexuales diferentes (25).

2.2.2.2. Estadio avanzado de la infección por el VIH: Este estadio constituye un potente marcador de infectividad determinado por el diagnóstico de sida, el recuento de CD4+ inferior a 200 cel/ $\mu$ L y por una elevada carga viral (26). La carga viral del VIH es mayor en sangre y semen de hombres con niveles de CD4+ bajos y enfermedad avanzada que los que tienen recuentos de linfocitos más elevados e infección menos desarrollada (27).

### *2.2.3. Prácticas sexuales relacionadas con la transmisión del VIH-1:*

El comportamiento sexual es uno de los factores más importantes en la diseminación de la infección por el VIH, sobre todo debido a su carácter heterogéneo.

Diversos estudios han observado esta heterogeneidad con respecto al número de parejas sexuales, frecuencia de relaciones sexuales y la edad en el momento de la primera relación sexual (28,29).

La probabilidad de transmisión del VIH es diferente según cada práctica sexual, ya que son distintos tipos de exposición. A continuación, se describe la probabilidad de adquirir la infección por el VIH estimada por acto, de una fuente infectada, según la ruta de exposición. El riesgo se refleja mediante el número de transmisiones por cada 10.000 exposiciones (IC 95%) (de mayor a menor riesgo): coito anal receptivo 183 (102-186); coito anal insertivo 11 (4-28); coito receptivo pene-vagina 8 (6-11); coito insertivo pene-vagina 4 (1-14); y oral receptivo e insertivo bajo pero no cero (0-4) (30).

Tipo de exposición	Riesgo por 10.000 exposiciones a una fuente infectada (IC 95%)
<b>Parenteral</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Transfusión sanguínea</li> <li>■ Compartir agujas entre usuarios de drogas</li> <li>■ Pinchazo percutáneo con una aguja</li> </ul>	9.250 (8900-9610) 63 (41-92) 23 (0-46)
<b>Sexual</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Receptivo anal</li> <li>■ Insertivo anal</li> <li>■ Coito receptivo pene-vagina</li> <li>■ Coito insertivo pene-vagina</li> <li>■ Oral receptivo</li> <li>■ Oral insertivo</li> </ul>	138 (102-186) 11 (4-28) 8 (6-11) 4 (1-14) Bajo (pero no cero) (0-4) Bajo, pero no cero (0-4)
<b>Vertical</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Madre a niño (sin TAR)</li> </ul>	2.260 (1700-2900)

Tabla 1. Probabilidad estimada por acto, de adquirir la infección por el VIH de una fuente infectada, según la ruta de exposición (30).

El riesgo estimado de infección por el virus tras la exposición sexual con un contacto VIH positivo o desconocido, sin el uso del preservativo, rotura o mal uso del mismo, es distinto en función de la práctica sexual, y se valora en la siguiente tabla.

Riesgo considerable (0,8 - 3%)	Riesgo bajo (0,05 - 0,8%)	Riesgo mínimo (0,01 - 0,05%)	Riesgo despreciable/ nulo (<0,01%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Recepción anal con eyaculación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Recepción vaginal con o sin eyaculación</li> <li>■ Recepción anal sin eyaculación</li> <li>■ Penetración anal</li> <li>■ Penetración vaginal</li> <li>■ Sexo orogenital con eyaculación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Sexo orogenital sin eyaculación</li> <li>■ Sexo orogenital femenino</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Besos</li> <li>■ Caricias</li> <li>■ Masturbación</li> <li>■ Contacto con secreciones con piel íntegra</li> </ul>

Tabla 2. Riesgo estimado de infección tras exposición sexual con fuente VIH+, sin uso del preservativo, rotura o mal uso del mismo (30).

Riesgo bajo* (0,05 - 0,8%)	Riesgo mínimo* (0,01-0,05%)	Riesgo despreciable/ nulo (<0,01%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Recepción anal con eyaculación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Recepción anal sin eyaculación</li> <li>■ Recepción vaginal con o sin eyaculación</li> <li>■ Penetración anal</li> <li>■ Penetración vaginal</li> <li>■ Sexo oral con o sin eyaculación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Besos</li> <li>■ Caricias</li> <li>■ Masturbación</li> <li>■ Contacto con secreciones con piel íntegra</li> </ul>

Tabla 3. Riesgo estimado de infección tras exposición sexual con fuente VIH desconocido, sin uso de preservativo, rotura o mal uso del mismo (30).

Entre las distintas prácticas sexuales, el tipo de exposición de mayor riesgo para la transmisión del VIH es el coito anal. Un estudio realizado en Australia que fue publicado en el AIDS en el año 2010, estudió la probabilidad de transmisión del VIH por coito anal entre HSH. Realizaron un seguimiento prospectivo desde el año 2001 al 2004 a 1.427 HSH sin VIH, de ellos 53 seroconvirtieron. La probabilidad de adquisición del VIH según el tipo de práctica sexual fue: coito anal receptivo con eyaculación 1,43% (95% IC: 0,48-2,85); coito anal receptivo sin eyaculación 0,65% (95% IC: 0,15-1,53); coito anal insertivo (circuncidado) 0,11% (95% IC: 0,02-0,24); y coito anal insertivo (no circuncidado) 0,62% (95% IC: 0,07-1,68) (31).

La tasa del uso del preservativo desempeña un papel fundamental en la transmisión de la infección por el VIH (32).

#### *2.2.4. Hábitos tóxicos relacionados con la transmisión del VIH-1:*

El consumo de alcohol y otras drogas recreativas se ha incrementado en los últimos años. El consumo de estos tóxicos disminuye la percepción del riesgo y aumenta las prácticas sexuales desprotegidas, especialmente entre los entre HSH (33,34).

Los principales tóxicos relacionados con estas conductas de riesgo se describen a continuación (35,36) (en orden alfabético):

- Alcohol: El alcohol es una de las drogas más consumidas en nuestra sociedad y es aceptada como un acompañamiento placentero de las relaciones y encuentros sociales. Esta percepción ha contribuido a extender su consumo, no sólo entre los adultos, sino también entre los jóvenes y adolescentes, que se inician en edades cada vez más tempranas. El principal componente es el etanol, depresor del sistema nervioso central. En ocasiones se confunde erróneamente con un estimulante, ya que en un primer momento produce euforia y desinhibición conductual. El consumo de alcohol, por sí solo y sin tener en cuenta otros factores de riesgo, aumenta las posibilidades de tener sexo sin protección y, por lo tanto, incrementa la incidencia del VIH y otras ITS. Una revisión de 12 estudios, corrobora esta relación de causalidad y señala que un incremento de 0,1 mg/ml de alcohol en sangre aumenta en un 5% las posibilidades de tener relaciones sexuales desprotegidas.
  
- Cánnabis: La planta del cáñamo “cannabis sativa” se conoce desde hace unos 8.000 años. En 1948, la Organización Mundial de la Salud (OMS) llegó a la conclusión de que el cannabis era peligroso desde el punto de vista físico, mental o social. El principio activo de esta planta es el tetrahidrocannabinol (THC) cuya concentración varía según las partes de la planta y también de unas plantas a otras. En todas sus modalidades afecta al sistema nervioso central. Se asocia con el síndrome amotivacional, dificultad en la concentración y aprendizaje. En fases críticas se asocia con la aparición de trastornos psicóticos, entendiéndose psicosis como un trastorno mental caracterizado por delirios y/o alucinaciones y pensamientos desordenados.

- **Cocaína:** Es una droga psicoestimulante y altamente adictiva que se obtiene a partir de las hojas de la planta “*Erythroxylum coca*”, originaria de varios países de Sudamérica. Produce un estado eufórico de corta duración, energía y locuacidad además de efectos físicos potencialmente peligrosos. Es un estimulante poderoso del sistema nervioso central que incrementa la concentración de dopamina en los circuitos cerebrales que regulan el placer y el movimiento. Actúa a nivel de neurotransmisores inhibiendo la recaptación de dopamina provocando un aumento excesivo del neurotransmisor en la sinapsis. Es este aumento de la concentración lo que causa la euforia característica de la cocaína. El consumo repetido provoca adicción y tolerancia.

La cocaína es una de las drogas adictivas más potentes, ya sea de manera esnifada, fumada/inhalada o inyectada. Los efectos físicos del uso de cocaína incluyen constricción de los vasos sanguíneos periféricos, dilatación de las pupilas y aumento de la temperatura, la frecuencia cardíaca y la tensión arterial.

“Crack” es el nombre abreviado que se le da a la forma de cocaína que se fuma, clorhidrato de cocaína y convertida en cristales que se pueden inhalar. El término “crack” se refiere al crujido que se oye cuando se fuma (o se calienta) la mezcla.

- **Éxtasis:** El MDMA (3,4-metilendioxitmetanfetamina) es una droga estimulante y empatógena que produce sensación de euforia, intimidad con los demás y disminución de la ansiedad.

Produce una pérdida de timidez volviendo al individuo más extrovertido, con sensación de alegría absoluta e hiperactividad, así como aumento de la actividad cerebral. También aumenta la sensación de fuerza física y resistencia al cansancio; aumenta la tensión muscular, produce dilatación de pupilas, bruxismo, pérdida parcial del sentimiento de dolor físico, reduce la sensación de sueño, lo cual puede llevar a episodios de insomnio a corto plazo, que remiten en cuanto los efectos más directos del éxtasis desaparecen.

Se toma por vía oral generalmente en forma de cápsula o pastilla. Sus efectos duran aproximadamente de 3 a 6 horas, aunque no es raro que sus usuarios repitan la dosis cuando los efectos de la primera empiezan a disiparse. Comúnmente se toma en combinación con otras drogas. Por ejemplo, algunos HSH que viven en áreas urbanas refieren consumirla como parte de sus experiencias sexuales junto con diversas drogas, como la cocaína, GHB, ketamina y sildenafil para la disfunción eréctil.



Figura 2. Pastillas de éxtasis.

- GHB: El gammahidroxibutirato es una sustancia depresora del sistema nervioso central, que se produce de forma natural en pequeñas cantidades en las células del sistema nervioso central de mamíferos, en las bayas ácidas y como producto de fermentación del vino y la cerveza.  
Conocida coloquialmente como éxtasis líquido, nombre que conduce a equivocaciones en los consumidores ya que al ser depresor produce efecto contrario al éxtasis (droga estimulante). Durante los años 80 se vendía libremente en tiendas de productos energizantes como anabolizante u estimulante de la hormona del crecimiento. Se ha utilizado como anestésico general y se ha experimentado su uso para el tratamiento del edema cerebral y del síndrome de abstinencia alcohólico. En España no tiene ninguna indicación terapéutica y actualmente no forma parte de ningún medicamento. En el año 2002 fue incluido en la lista de sustancias fiscalizadas internacionalmente siendo prohibido tanto su venta como su consumo.  
Como produce fácilmente la pérdida de conocimiento se usa como “droga de violación”. También se le atribuyen propiedades afrodisíacas, utilizada en sesiones de sexo entre HSH.
- Ketamina: Su uso como droga recreativa se debe a su efecto disociativo, con potencial efecto alucinógeno. También conocida como "Special K" o como "Kit Kat". Se utiliza en medicina por sus propiedades analgésicas y anestésicas. La

ketamina es un anestésico, por lo que dosis demasiado altas o demasiado seguidas producirán un considerable entorpecimiento corporal que pueden suponer un importante riesgo de caídas y accidentes.

En el momento de consumir, junto a los efectos buscados y deseados, pueden darse náuseas, vómitos, sensaciones de mareo, vértigos, sudores, dolores de cabeza, confusión y desorientación. Disminuye la capacidad de atención, de concentración y la memoria, pudiendo darse amnesias. El día después, la persona puede sentirse algo cansada, aturdida y con la cabeza pesada.

- Mefedrona: Es una sustancia química de las catinonas, sustancias químicas emparentadas con las anfetaminas. Sus efectos se sitúan entre los estimulantes y los empatógenos del MDMA/éxtasis.

Aparece como cristales transparentes o amarillentos. La forma más habitual de uso es la intranasal. Aunque algunas personas la utilizan también por vía oral, inyectada o intrarrectal. La vía intravenosa es, con diferencia, la que comporta mayores riesgos para la salud. Las dosis recreativas habituales producen percepción del incremento de energía, sensación de estimulación, estado de alerta, euforia y locuacidad. Algunas personas refieren un efecto afrodisíaco o intensificador de las relaciones sexuales.

La mefedrona produce tolerancia con rapidez y es necesario incrementar la dosis para conseguir los mismos efectos. La corta duración de efectos (sobre todo por vía nasal o intravenosa), lleva a algunas personas a tomar dosis sucesivas de forma compulsiva. Con dosis altas la resaca puede ser muy dura, con una sensación de depresión muy intensa.



Figura 3. <https://www.revistamultidisciplinardelsida.com/tag/chemsex/>

- Metanfetamina (“tina”): es un estimulante poderoso y sumamente adictivo que afecta el sistema nervioso central. También conocida como “tina”, “meta”, “crystal-meth”, entre otros nombres, se presenta en forma de cristal transparente o, con menos frecuencia, en polvo. Puede utilizarse por vía intranasal (esnifado), fumada en pipa o inyectada. También es activo por vía oral o intrarrectal (en enemas).

La metanfetamina se creó a principios del siglo XX a partir de la droga original anfetamina, y al comienzo se utilizó en descongestivos nasales e inhaladores bronquiales. Al igual que la anfetamina, causa un aumento en la actividad y la locuacidad, disminuye el apetito y genera una sensación placentera de bienestar y euforia. Sin embargo, la metanfetamina se distingue de la anfetamina en que, a dosis comparables, las cantidades de metanfetamina que llegan al cerebro son mucho mayores, por lo que es un estimulante más potente. Incrementa el deseo sexual, facilita la desinhibición y prolonga la duración de las relaciones sexuales (37).

La metanfetamina produce tolerancia con rapidez y es necesario incrementar la dosis para conseguir los mismos efectos. El riesgo de dependencia es más elevado al de otras drogas de uso recreativo. Es relativamente frecuente el que personas que son capaces de controlar el uso recreativo de otras sustancias tengan problemas para poner límites al consumo de metanfetamina. Los problemas familiares, económicos y sociales en usuarios habituales de metanfetamina son frecuentes. Las vías de administración inyectada y fumada incrementan estos riesgos.



Figura 4. Cristal, metanfetamina (38).

- Poppers: Es un producto líquido formado por nitrato de alquilo y/o amilo, embotellado en tarros pequeños y fabricados por diversas compañías. Su nombre es onomatopéyico y proviene del ruido que se produce al abrir el producto en su presentación inicial –capsulas de vidrio–. Esta droga se inhala directamente, tras lo cual se experimenta una especie de ráfaga en la cabeza que dura dos o tres minutos. Durante el sexo, su empleo produce la sensación de que el orgasmo dura más.

Entre sus efectos secundarios, hay quienes acusan una sensación de desmayo, mareo excesivo, cefaleas y fragilidad, en especial si se intenta realizar un gran esfuerzo. Si entra en contacto con la piel, llega a irritarla –o quemarla–.

En muchos casos dificulta la erección. Se desaconseja el uso de poppers acompañado de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (Viagra®, Levitra® o Cialis®). Igualmente, es peligroso combinarlo con fármacos que reducción de la presión sanguínea.

En los juegos preliminares previos a la penetración, favorece la relajación muscular, disminuye la percepción del dolor y, por tanto, facilita la penetración anal. Seguramente esto contribuye a que su uso sea más común entre HSH.

Cuando se inhala antes del orgasmo, se puede experimentar una sensación de euforia y desinhibición, así como un orgasmo más intenso. Se pueden llegar a ver patrones de distintas formas y colores que cambian rápidamente.

Chemsex: Este término con origen anglosajón surge de la unión de las palabras chems (chemicals) y sex. El uso de la expresión chemsex se popularizó en la comunidad gay a finales de los años noventa, especialmente a partir del lanzamiento en 1999 de la plataforma de contactos gaydar.com, saltando posteriormente al ámbito profesional sanitario, a la literatura científica y a nivel mediático. En España, en cambio, la entrada del vocablo chemsex se produjo primero entre los profesionales de la salud sexual y las adicciones, y posteriormente en medios de comunicación. A nivel colectivo, los hombres que realizan estas prácticas venían utilizando otros términos: sesión, chill... etc. A pesar de que no hay un consenso internacional, en la literatura española, el chemsex ha sido definido como un uso intencionado de drogas para tener relaciones sexuales por un período largo de tiempo (que puede durar varias horas hasta varios días) entre hombres gais, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres (GBHSH), cuyo elemento clave es el tiempo, porque a mayor tiempo puede ocurrir mayor exposición a diversos riesgos o daños (39).



Figura 5. <https://www.revistamultidisciplinardelsida.com/tag/chemsex/>

El consumo de drogas en hombres GBHSH es más frecuente que en la población general, y se ha asociado con prácticas sexuales de riesgo. Algunos elementos que se relacionan con los patrones de consumo y comportamiento sexual observados entre quienes practican chemsex serían: la mayor duración de los encuentros sexuales, dando lugar a la idea de sesión pudiendo implicar tener sexo con diferentes parejas sexuales, ya sea de manera grupal o secuencial; la incorporación de determinadas sustancias al consumo; otras vías de consumo menos frecuentes, como la inyectada; el imaginario colectivo de referencias sexuales, que actúan como engranaje y soporte de las prácticas del chemsex (40,41). La expansión de este fenómeno no podría entenderse sin el papel de algunos elementos facilitadores, como la eclosión del circuito de los grandes eventos internacionales de ocio gay, y la incorporación progresiva de los hombres GBHSH al uso de herramientas y tecnologías de comunicación (smartphones, WhatsApp, App de contactos...) que facilitan enormemente la búsqueda de parejas sexuales y la adquisición de sustancias para uso individual o compartido (42).

Lo más habitual es que el chemsex tenga lugar en casas particulares, también se da en diferentes negocios dirigidos al público gay, como saunas, clubs de sexo, hoteles, fiestas en locales privados, cuartos oscuros, festivales que disponen de áreas designadas para tener sexo, así como en zonas de cruising o encuentros sexuales al aire libre.

Diversas sustancias y fármacos se han asociado a la práctica del chemsex, incluyendo GHB, cocaína, mefedrona, poppers, metanfetamina, ketamina, éxtasis/MDMA, fármacos para favorecer la erección, entre otras, y la mezcla con alcohol. Algunas de estas sustancias proporcionan el “subidón” asociado al incremento del deseo sexual y desinhibición buscadas durante las relaciones sexuales (43,44).

Diversos estudios a nivel nacional e internacional han evidenciado que es habitual el policonsumo de sustancias durante las sesiones de chemsex (44–46). En el estudio

multicéntrico del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida, con una muestra de 2.248 hombres GBHSH, encontraron que aproximadamente la mitad consumían drogas con fines sexuales y, de éstos, un 47% utilizaron tres o más drogas y un 21% utilizaron cinco o más (47).

Slam o slamming: Término utilizado para referirse al consumo inyectado en el contexto del chemsex (48). Las sustancias más frecuentemente utilizadas por esta vía son mefedrona y metanfetamina. El uso de esta vía de consumo implica atravesar la piel con una jeringuilla para alcanzar una vena, por lo que es posible que se inoculen microorganismos por falta de asepsia en la inyección, incrementando la frecuencia de las infecciones de la piel y los tejidos blandos, o que se produzcan lesiones mecánicas que pueden generar dolor y endurecimiento de las venas, comprometiendo su funcionalidad. Además, las personas que se inyectan estimulantes presentan niveles más altos de prácticas de riesgo, tales como compartir y reutilizar jeringuillas. Cuando la inyección de drogas no se ha realizado de forma correcta, es habitual que aparezcan signos de punciones venosas y venas superficiales induradas, trombosadas y a menudo pigmentadas. Estas lesiones casi siempre se localizan en las extremidades superiores, aunque también pueden aparecer en otras localizaciones (ingles, dorso del pene, cuello, ano). Esta práctica, descrita como poco frecuente, se ha asociado muy estrechamente con el riesgo de transmisión de infecciones como el virus de la hepatitis C, el VIH y otras ITS (42).



Figuras 6. Lesiones producidas por slam. Centro Sanitario Sandoval.



Figuras 7. Sarah Morrison. @S\_R\_Morrison Sunday 19 January 2014

### *2.2.5. Otras infecciones de transmisión sexual relacionadas con la transmisión del VIH-1*

Las infecciones de transmisión sexual, también conocidas como infecciones venéreas, son aquellas cuyo rasgo común más importante es que la principal vía de transmisión es la sexual. A pesar de tener un amplio rango de agentes etiológicos diferentes y producir síndromes clínicos diversos, debido a que la vía de transmisión es común, aparecen con frecuencia de manera concomitante.

Representan un importante problema de salud pública debido a su alta prevalencia, así como, al potencial peligro que representan, puesto que son en su mayoría asintomáticas en las primeras fases, lo cual favorece su transmisión por desconocimiento del paciente de su infección, y pueden dejar secuelas permanentes como las infecciones congénitas y perinatales, abortos, embarazos ectópicos, infertilidad, neoplasias en diferentes localizaciones (cérvix, ano, pene...) y pueden facilitar la transmisión de la infección por el VIH (49).

Existe evidencia científica donde se ha observado que el tratamiento de las ITS que comparten vía de transmisión con el VIH, disminuye la incidencia de esta infección y las posteriores complicaciones que puedan surgir (50). El incremento en la transmisión del VIH en pacientes con otras ITS, tanto ulcerativas como no ulcerativas, puede ocurrir por

una gran variedad de mecanismos biológicos, los cuales afectan íntimamente a la infectividad del virus y a la susceptibilidad del huésped. En primer lugar, otras ITS facilitan la entrada del VIH en el tracto anogenital, por lo que se incrementa la infectividad del VIH. En segundo lugar, las ITS también parecen incrementar la susceptibilidad del huésped al VIH, debido al reclutamiento de células inflamatorias susceptibles a este virus y por una disrupción en las barreras mucosas. La relación entre el VIH y otras ITS está afectada por el estado de inmunosupresión del paciente, ya que un estado avanzado de éste puede facilitar la adquisición de otras ITS y su persistencia (51).

Las ITS no ulcerativas también incrementan la expansión del VIH en el tracto genital probablemente por reclutamiento de células inflamatorias infectadas por el VIH como parte de la respuesta inmune (52–54). Existen varios estudios en hombres que han documentado la asociación entre ITS no ulcerativas y un incremento en la concentración viral, mostrando que la carga viral en semen es elevada en presencia de ITS no ulcerativas (55). En individuos VIH negativos, las ITS no ulcerativas incrementan la susceptibilidad al VIH por reclutamiento de células diana en el endocérvix. Por ejemplo, la concentración media de CD4+ en endocérvix fue al menos dos veces mayor en 32 pacientes VIH negativos con infección por NG, CT o TV, que en 32 pacientes sin estas infecciones (56).

Existen también numerosos estudios donde se observa la influencia de las diferentes ITS en la secuencia de seroconversión al VIH. En este grupo de estudios, los autores presentan medidas del riesgo de seroconversión al VIH asociados con úlceras anogenitales, independientemente de la etiología. Todos ellos mostraron una fuerte interacción entre las infecciones ulcerativas y la adquisición del VIH, con valores de odds ratio entre 2.2 y 11.3 (57–61). Otros estudios revelan una asociación significativa entre la sífilis y el incremento en el riesgo de transmisión del VIH en análisis multivariantes, con rangos de riesgo estimados entre 2.3 y 8.6 (62).

El impacto de las ITS no ulcerativas puede ser potencialmente mayor que las ulcerativas debido a que las primeras son más frecuentes en la mayoría de la población. En la literatura se muestra una asociación clara entre infección por NG y seroconversión al VIH, también por CT (58,62,63). No obstante, este impacto podría ser más limitado por dos razones. Primero, la infección por el VIH no altera la historia natural o la respuesta a la terapia de las no ulcerativas del mismo modo que lo hace para las ulcerativas, y en segundo lugar los datos disponibles sugieren, que mientras que las úlceras anogenitales incrementan el riesgo de transmisión del VIH bidireccionalmente, tanto para parejas

sexuales receptoras como insertivas, las infecciones no ulcerativas pueden incrementar el riesgo principalmente para el receptor (50).

Las ITS más frecuentemente asociadas a la presencia del VIH son las siguientes:

#### 2.2.5.1. GONOCOCIA:

Es la infección producida por una bacteria, *Neisseria gonorrhoeae* (NG), coco gram negativo que se agrupa en diplococos y se pueden observar en el interior de células en las muestras tomadas directamente de la lesión. Se aísla en un medio de cultivo específico, Thayer-Martin. El diagnóstico también se realiza mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real (Abbott Real Time CT/NG). Su periodo de incubación varía entre 1 y 14 días (49). En función de la localización de la infección puede ser asintomática o producir clínica como: uretritis (secreción purulenta, disuria etc.), cervicitis (asintomática o producir leucorrea, disuria y prurito), anorrectal (asintomática o rectalagia, tenesmo rectal y secreción anal mucopurulenta) y faríngea (la mayoría asintomáticas). Si la infección por NG no se trata de forma precoz, pueden aparecer complicaciones: abscesos, fístulas, orquiepididimitis (por infección retrógrada desde la uretra), prostatitis, linfangitis dorsal del pene, salpingitis aguda (que puede dejar como secuela infertilidad) y la infección gonocócica diseminada que es potencialmente grave (64).

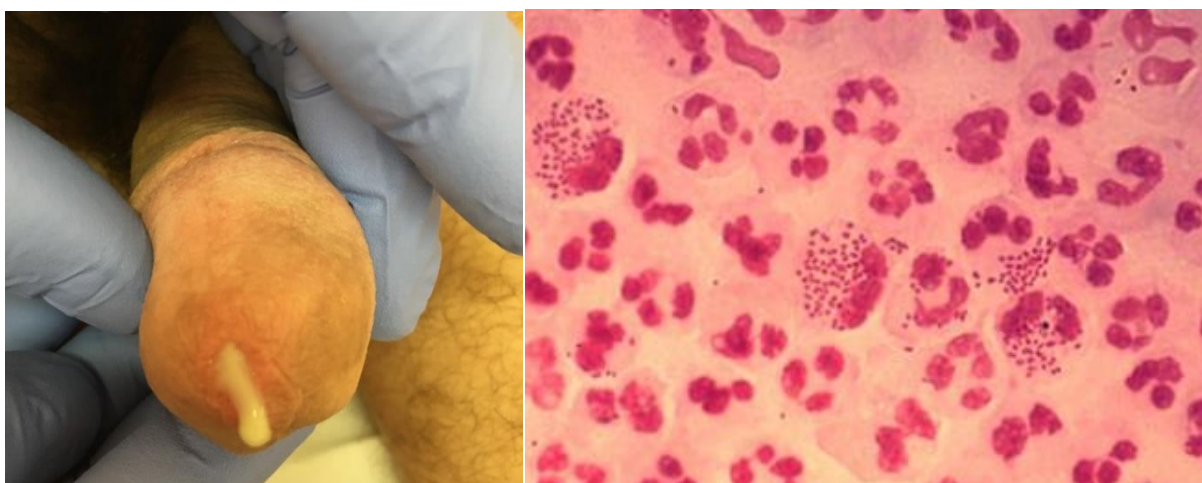


Figura 8. Secreción uretral amarillenta y espesa, clínicamente sugestiva de una uretritis por NG. Centro Sanitario Sandoval. Figura 9. *Neisseria gonorrhoeae*: Diplococos Gram negativos. <https://compendiomicrobiologia.wordpress.com/tag/gonococo/>

El tratamiento varía en función de la manifestación clínica. En las formas de presentación no complicadas se administrará una dosis única de una Cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona 250-500 mg I.M. o cefixima 400 mg V.O.). La dosis de ceftriaxona varía en función de las guías. El tratamiento empírico se asocia con azitromicina 1gr o doxiciclina 100 mg cada 12 horas 7 días, y en caso de complicación hasta 14 días (epididimitis, orquitis...) (49). Una parte fundamental en la curación de la infección es el tratamiento de las parejas sexuales, a través del estudio de contactos.

#### 2.2.5.2. CLAMIDIASIS:

Es la infección producida por *Chlamydia trachomatis* (CT), que es una bacteria intracelular y que puede producir un amplio espectro de manifestaciones clínicas según su localización (uretritis, cervicitis, proctitis, epididimitis, faringitis, enfermedad inflamatoria pélvica, etc) y según el tipo de lesión (asintomáticas, secreción purulenta, úlceras, síndrome inguinal, etc). Se ha postulado como agente causal de la respuesta inmunitaria que desencadena el Síndrome de Reiter, que asocia uretritis/cervicitis, conjuntivitis, artritis y lesiones cutáneas.



Figura 10 y 11. Proctitis por LGV, exploración mediante anoscopio con lámpara de luz fría con abundante secreción mucopurulenta. Centro Sanitario Sandoval.

El diagnóstico se realiza mediante PCR que amplifica una región de la proteína principal de la membrana externa (MOMP) de CT. Los serotipos L1, L2 y L3, son los que producen linfogranuloma venéreo (LGV). Este diagnóstico se realiza mediante genotipado del gen *pmpH* (65).

El tratamiento de primera línea es la azitromicina de 1 gramo en dosis única o doxiciclina 100 mg cada 12 horas durante 7 días. En el caso de LGV, se recomienda tratamiento con doxiciclina 21 días (49). Otras alternativas terapéuticas son las quinolonas. Es fundamental el tratamiento de las parejas sexuales.

### 2.2.5.3. SÍFILIS:

Es la infección por *Treponema pallidum* (TP), microorganismo perteneciente al grupo de las espiroquetas, que es un patógeno humano estricto y no crece en medios de cultivo. Se multiplica por división longitudinal cada 30 horas y es muy sensible, tanto a la desecación como a los desinfectantes, por lo que su transmisión debe ser directa. Este microorganismo fue identificado como el agente etiológico de la sífilis en el año 1905 por Schaudin y Hoffman, y hasta 1944 no se dispuso de un tratamiento eficaz, la penicilina. La presentación clínica varía según el estadio de la infección en el que se encuentre el paciente (66):

Sífilis primaria: Tras un periodo de incubación medio de 21 días aparece una lesión situada en la zona de inoculación de la infección conocida como chancro. Es una lesión ulcerativa, con superficie lisa, indurada y generalmente no dolorosa, por lo que puede pasar desapercibida. También puede haber manifestaciones con múltiples lesiones, sobre todo en pacientes VIH positivos. Puede asociar adenopatías de consistencia dura pero no dolorosas. Las localizaciones más frecuentes de la úlcera son: pene, boca, vagina y ano. Esta lesión es altamente infectiva por la alta presencia de treponemas. Además de la identificación de la misma por la clínica, se puede realizar un exudado de la lesión y estudiarlo mediante PCR o visualizando los treponemas en el microscopio de campo oscuro. También, se realiza serología para confirmación. El diagnóstico en esta fase se considera precoz y con el tratamiento se obtiene la curación. Si no se trata, el chancro sífilítico desaparece de forma espontánea en 3 o 4 semanas y se inicia una fase asintomática denominada "latencia precoz", que puede no existir o durar varios meses, antes de pasar a la fase secundaria.



Figura 12. Lúes primaria. Centro Sanitario Sandoval.

Sífilis secundaria: Es el periodo de diseminación de la infección. La lesión cutánea que aparece como primera manifestación de este estadio es la roséola luética, que consiste en una erupción generalizada de pápulas eritemato-violáceas que de forma característica pueden afectar a palmas y plantas, y que se puede acompañar de adenopatías en diferentes localizaciones. Después de la roséola pueden aparecer otras lesiones cutáneas como clavos sífilíticos o condilomas planos, más frecuentemente localizados en zonas seboreicas. Con menor frecuencia puede producirse afectación visceral en forma de hepatitis, nefritis, meningitis, etc... En cuanto al diagnóstico de confirmación ante la sospecha clínica, se hará mediante serología. Si no se tratan los episodios de actividad clínica serán cada vez menos intensos y más espaciados, con el tiempo, más de un año, se inicia la fase denominada "latencia tardía".



Figura 13. Lesiones de sífilis secundaria. Centro Sanitario Sandoval.

Sífilis terciaria: En esta fase las lesiones que aparecen, “gomas”, son granulomatosas destructivas, y aparecen en diferentes localizaciones: cutáneas (lesiones tuberosas y lesiones gomosas, etc.) son escasas y suelen presentarse agrupadas; las lesiones viscerales que se presentan, aunque menos frecuentes que las cutáneas, son potencialmente graves, pudiendo afectar: sistema nervioso central (parálisis progresiva por afectación de los cordones posteriores de la médula espinal: “tabes dorsal”); óseas (artropatía destructiva y deformante) y aparato cardiovascular (arteritis obliterante, valvulopatías, aneurismas, etc.). Es un estadio no infeccioso y muy poco frecuente en la actualidad.

Para la confirmación diagnóstica de la sífilis, con o sin clínica presente, ya que hay periodos que son asintomáticos, se utilizan pruebas serológicas que se dividen en dos grupos: reagínicas o no treponémicas (RPR y VDRL) y treponémicas (ELISA y TPPA/TPHA).

- Las pruebas serológicas no treponémicas detectan anticuerpos monoclonales específicos frente a TP mediante inmunofluorescencia directa (64). Presentan varias ventajas: elevada sensibilidad, bajo coste y la posibilidad de monitorizar la titulación, que permiten seguir la evolución de la misma. No obstante, en la fase más inicial, pueden presentar falsos negativos por lo que tienen menos utilidad.
- Las pruebas treponémicas se basan en la demostración de anticuerpos específicos contra el treponema y tienen un muy alto valor predictivo positivo (67). Su ventaja más importante es que son muy específicas. No obstante, solamente serán útiles en el primer diagnóstico de sífilis, ya que a partir de ese momento este resultado se mantendrá positivo y no se podrá utilizar como método diagnóstico de una reinfección luética.

El tratamiento de primera elección es la penicilina G bencetazil 2,4 millones UI 1 inyección a la semana durante una o tres semanas consecutivas en función de la fase de la infección. En aquellos pacientes que sean alérgicos a la misma se puede utilizar doxiciclina 100 mg 1 comp cada 12 horas 14 o 28 días en función de la fase de la infección. No existe vacuna (49).

### 3. Situación epidemiológica e inmunológica de los nuevos diagnósticos de infección por el VIH:

#### 3.1 Situación a nivel mundial (68):

Según datos del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (ONUSIDA), se estima que el número de personas que vivían con el VIH en 2019 era de 38 millones. Desde el pico alcanzado en 1998, las nuevas infecciones por el VIH se han reducido en un 40%. En 2019, se produjeron 1,7 millones de nuevas infecciones por el VIH, en comparación con los 2,8 millones de 1998. Desde el año 2010, el descenso de casos está alrededor del 23%. En términos generales, la vía de transmisión más frecuente es la sexual, seguida del uso de drogas inyectadas.

Desde el pico alcanzado en 2004, los casos de muertes relacionadas con el sida se han reducido en más de un 60%. En 2019, alrededor de 690.000 personas fallecieron por enfermedades definitivas de sida en todo el mundo, frente al 1,1 millones de 2010, una disminución del 39%. La morbilidad de la epidemia por el VIH sigue variando considerablemente entre países y regiones.

África subsahariana sigue siendo la región más afectada por la pandemia, donde viven la mayoría de adultos y niños con el VIH. En esta región, cinco de cada seis nuevas infecciones en los adolescentes de entre 15 y 19 años, afectan a niñas. Las mujeres y las niñas representaron aproximadamente el 48% del total de nuevas infecciones por el VIH en 2019.

Desde 2010, las nuevas infecciones por el VIH en niños descendieron un 52%, desde 310.000 en 2010 hasta 150.000 en 2019.

**FIGURE 2.4** Number of new HIV infections, global, 1990–2018 and 2020 target

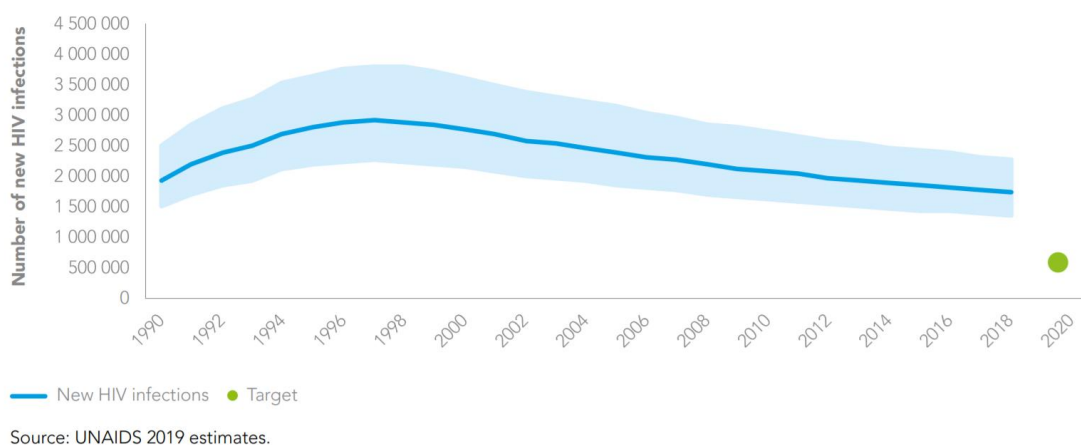


Figura 14. Número de nuevas infecciones del VIH en el mundo entre 1990-2018 y objetivo para el 2020. (65)

### 3.2. Situación en Europa (15):

En 2019, en Europa, según datos notificados por 47 países, fueron diagnosticados en adultos y niños 136.449 nuevos casos de infección por el VIH. La tasa de nuevos diagnósticos del VIH en 2019 fue de 15,6 casos por 100.000 habitantes, la tasa más alta se observó en los países del Este de Europa, 41,7 por 100.000 habitantes.

**Fig. B.** Rate of new HIV diagnosis per 100 000 population, by year of diagnosis and gender, EU/EEA and WHO European Region, 2010–2019

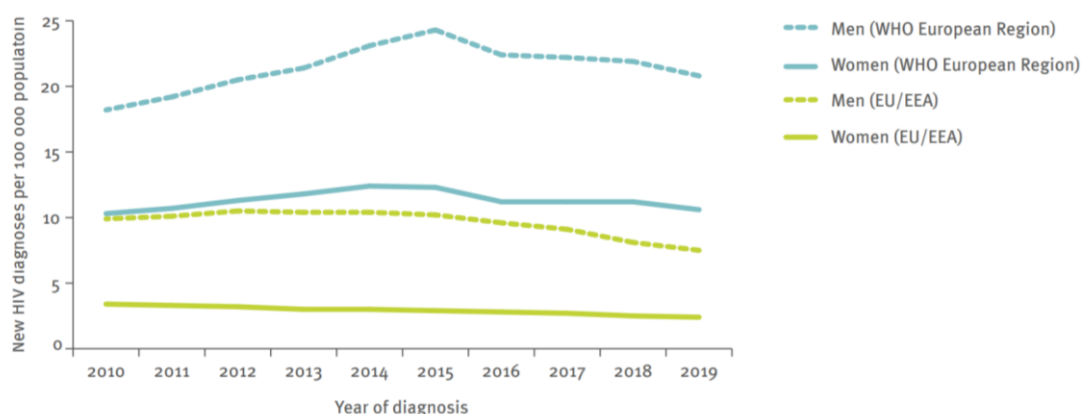


Figura 15. Tasa de nuevos diagnósticos del VIH por 100.000 personas año, por año y sexo, en la Unión Europea (EU/EEA) y Europa según la OMS (WHO European Region) (15).

Dentro de la Unión Europea (UE), según los datos recogidos en 30 países, hubo 24.801 personas con nuevo diagnóstico por el VIH, con una tasa de 5,4 por 100.000 habitantes. Los países con mayores tasas fueron: Malta (16,2; 80 casos); Letonia (15,4; 295) y Estonia (13,4;178). Por otro lado, las tasas más bajas correspondieron a: Eslovaquia (1,9;101 casos) y Eslovenia (1,6; 34).

Como en años anteriores la mayor proporción de nuevos diagnósticos del VIH en la UE se produjo en HSH (39%), siendo la transmisión heterosexual la segunda vía de transmisión más frecuente (33%). La transmisión en usuarios de drogas inyectadas se estimó en torno al 4% y en el 24% el mecanismo de transmisión era desconocido. La ratio entre hombre y mujer fue de 3:1.

En 2019 la situación inmunológica en el momento del diagnóstico del VIH se encontraba disponible en 15.279 casos procedentes de 25 países. Aproximadamente la mitad de los diagnósticos (49,7%) tenían presentación tardía ( $CD4+ < 350 \text{ cel}/\mu\text{L}$ ) y un 29,5% enfermedad avanzada (EA) ( $CD4+ < 200 \text{ cel}/\mu\text{L}$ ). La proporción de diagnóstico tardío (DT) fue mayor entre los heterosexuales procedentes de países endémicos del VIH (57%) y entre los PID (51.5%). Las tasas menores de DT se presentaron entre los HSH (41,6%).

Se diagnosticaron 2.772 casos de sida documentados por 29 países de la UE, con una tasa de 0,5 casos por 100.000 habitantes en el año 2019. Las tasas mayores de casos de sida se registraron en Letonia (4,7). En Europa el número de casos de sida ha ido descendiendo paulatinamente desde 1990.

### 3.3. Situación en España (19):

Según el sistema de información de las nuevas infecciones por el VIH (SINIVIH), en el año 2019 se notificaron 2.698 en España, lo que supone una tasa de 5,94 por 100.000 habitantes, sin corregir por retraso en la notificación. Tras corregir por este retraso, se estima que la tasa será de 7,46 por 100.000 habitantes. Se incluyeron los nuevos diagnósticos del VIH notificados en las comunidades autónomas (CCAA) de Asturias, Baleares, Canarias, Cataluña, Extremadura, La Rioja, Navarra, el País Vasco y la ciudad autónoma de Ceuta desde el año 2003; en Galicia desde el año 2004; en Madrid desde el 2007; en Aragón, Castilla La Mancha y la ciudad autónoma de Melilla desde el 2008; en Cantabria, Castilla León y Murcia desde el año 2009, en la Comunidad Valenciana desde 2012 y en Andalucía desde el 2013. Debido a la sobrecarga de los servicios de vigilancia epidemiológica de las CCAA en el contexto de la pandemia por COVID-19, al cierre de esta actualización 15 CCAA y Ceuta habían notificado casos del VIH en el año 2019; el resto de CCAA han notificado casos provisionales.

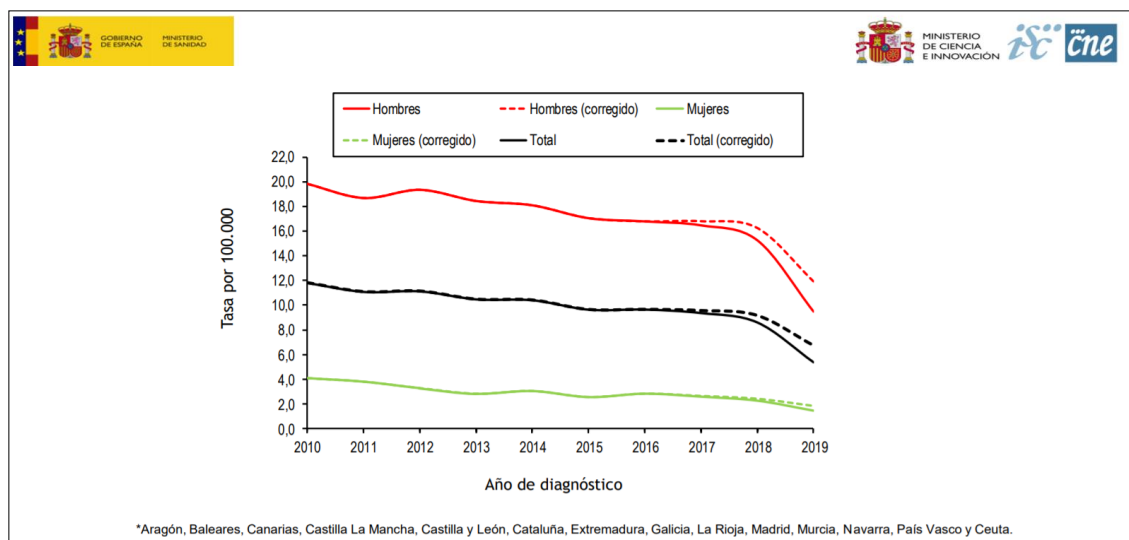


Figura 16. Tasas de nuevos diagnósticos de VIH anuales totales y según sexo. Datos de 13 CCAA y Ceuta. 2010-2019. Datos corregidos por retraso en la notificación (19).

El 85,8% eran hombres y la mediana de edad fue de 36 años (rango intercuartílico: 28-45). La transmisión en HSH fue la más frecuente, 56,6%, seguida de la heterosexual, 32,3%, y la que se produce en personas que se inyectan drogas (PID), 2,6%. El 36,1% de los nuevos diagnósticos de infección por el VIH se realizó en personas originarias de otros países.

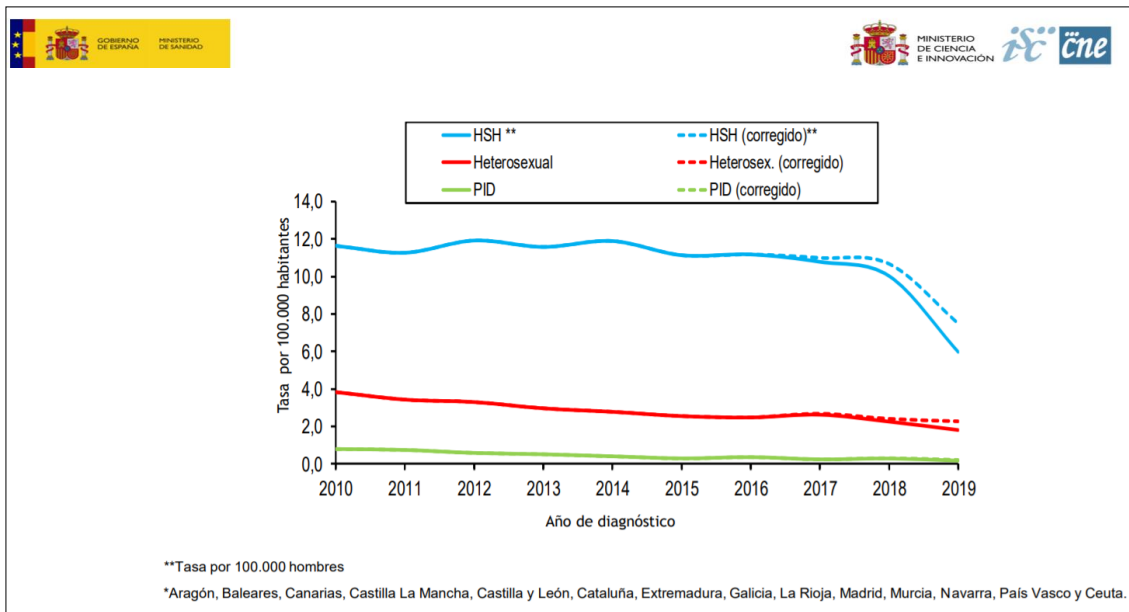


Figura 17. Tasas de nuevos diagnósticos de VIH anuales según modo de transmisión. Datos de 13 CCAA y Ceuta. 2010-2019. Datos corregidos por retraso en la notificación (19).

El 88,2% de los nuevos diagnósticos del VIH en el año 2019 disponía de información sobre la primera determinación de linfocitos CD4+ realizada tras el diagnóstico (n=2.379). La mediana de CD4+ fue de 378 cel/ $\mu$ L (RIC: 198-592). El porcentaje de casos con EA fue del 25,1% y con DT de 45,9%, siendo mayor en mujeres frente a hombres (53,4% vs 44,6%). En relación a la edad, el DT aumentó con el incremento de edad, siendo del 29,5% en los menores de 25 años y del 62,3% en los de 50 años o más. Al ser analizado según modo de transmisión, el DT es máximo en los casos de transmisión heterosexual tanto en mujeres (53,5%), como en hombres (52,3%).

La tendencia en las tasas totales en el periodo 2010-2019 es descendente, tanto en hombres como en mujeres. Según el modo de transmisión, se aprecia un descenso en las tasas en PID y en heterosexuales (HTX) a nivel global y en ambos sexos. Las tasas de nuevos diagnósticos entre HSH muestran una estabilización entre 2010 y 2017, y a partir de ese año se observa una tendencia descendente, especialmente HSH españoles.

Tras corregir por retraso en la notificación, se estiman 351 casos de sida, que supone una tasa de 0,9/100.000 habitantes. El 81% eran varones, y la mediana de edad al diagnóstico de sida fue de 43 años (RIC: 34-52). Del total de casos, el 39,6% se produjeron en hombres y mujeres HTX, el 39,9% en HSH y el 9,2% en PID. Desde el inicio de la epidemia en España hasta el 30 de junio de 2020 se han notificado un total

de 88.367 casos de sida. La proporción de casos de sida en personas cuyo país de origen es distinto de España ha ido subiendo progresivamente desde el año 1998 hasta alcanzar el 32,2% en 2019. En el periodo 2012-2019, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* ha sido la enfermedad definitoria de sida más frecuente (30,4%), seguida de la tuberculosis de cualquier localización (18,3%) y de la candidiasis esofágica (12,8%).

### 3.4. Situación en la Comunidad de Madrid (69):

Según el informe epidemiológico VIH sida, en el año 2018, se diagnosticaron 870 nuevos casos del VIH. A 31 de diciembre de 2020 tenemos constancia de que al menos 21.529 personas con residencia en la Comunidad de Madrid presentaban infección por el VIH. De estos, el 82,2% (n=17.706) eran hombres y el 17,8% (n=3.823) mujeres.

La media de edad al diagnóstico fue de 35,4 años (DE:10,7). En cuanto al lugar de nacimiento, el 55,0% eran españoles y el 45,0% inmigrantes. El principal mecanismo de transmisión fue la vía sexual, el 81,3% de los hombres diagnosticados eran HSH, y cada vez menor entre las PID. En el año 2018, un 22,3% presentó EA y un 40,6% DT. El retraso diagnóstico es mayor en mujeres, en infecciones por vía heterosexual y en PID, más frecuente entre inmigrantes, y presentaron mayor probabilidad de desarrollo de sida y mortalidad.

Entre el 2010-2020, el 12,6% de las personas diagnosticadas de infección por VIH fueron diagnosticadas también de sida. Este porcentaje fue de 11,7% entre los autóctonos y del 13,7% en foráneos.

## 4. La importancia del diagnóstico precoz en la infección por el VIH:

El diagnóstico precoz de los procesos patológicos, tanto agudos como crónicos, es generalmente determinante para la buena evolución de los mismos tanto a nivel individual como colectivo. A nivel individual es bien conocido que el pronóstico de muchos trastornos depende de la precocidad del diagnóstico, y a nivel colectivo la prevención secundaria, a través del diagnóstico temprano, juega un importante papel en la salud pública.

La aparición del tratamiento antirretroviral de gran eficacia (TAR) cambió la historia natural de la infección por el VIH, modificando drásticamente la supervivencia y calidad de vida de las personas infectadas (70). En un país como España, en el que el acceso al TAR es gratuito y universal, el retraso del diagnóstico de la infección por el VIH supone una pérdida de oportunidad tanto desde el punto de vista individual como desde una perspectiva de salud pública (71). En el primer caso, el inicio tardío del tratamiento repercutirá negativamente en el grado de recuperación inmunológica alcanzado por el individuo, y en el incremento de la tasa de la mortalidad (72,73). En el segundo, el riesgo de transmitir el virus será mayor cuanto más tiempo permanezca sin conocer su infección, al no adoptar comportamientos de menor riesgo, y mantener, sin tratamiento, una carga viral posiblemente elevada. Se sabe que la transmisión del VIH es mayor a partir de sujetos infectados que desconocen su seroestatus (74,75).

Por ello, la reducción del tiempo que pasa entre la infección y el diagnóstico del VIH es una prioridad de todos los programas de prevención del VIH/sida (76–78). Todo diagnóstico nuevo de infección por el VIH debería hacerse cuando los pacientes todavía no presenten una disminución de CD4+ por debajo de 500 células para obtener la máxima efectividad posible del tratamiento. Junto al beneficio individual, debe señalarse el que puede obtenerse en términos de salud pública. Hay que tener en cuenta, que a veces durante la seroconversión serológica al VIH el recuento de CD4+ puede sufrir un descenso significativo temporalmente.

## 5. Tratamiento antirretroviral como prevención frente al VIH:

A lo largo de las últimas décadas se han efectuado múltiples intervenciones biomédicas preventivas con el objetivo de disminuir la incidencia del VIH en el mundo. Aunque se han conseguido éxitos limitados con programas de intercambio de jeringuillas o con el tratamiento sustitutivo con metadona en las PID, la circuncisión masculina y la profilaxis de la transmisión perinatal, las intervenciones destinadas a conseguir modificaciones en las conductas sexuales, no han conseguido los objetivos deseados.

El concepto “tratamiento como prevención” (Treatment as prevention, TasP) surge como consecuencia de la elevada efectividad preventiva del TAR descrita en varios estudios prospectivos observacionales y en un concluyente ensayo clínico, realizados en cohortes de parejas serodiscordantes al VIH. En ellos, se ha observado una significativa

reducción del riesgo de transmisión del virus en parejas en las que el miembro infectado recibía TAR.

En 1989, en el Centro Sanitario Sandoval de Madrid, se puso en marcha un programa dirigido específicamente a parejas heterosexuales serodiscordantes al VIH, cuyo principal objetivo era prevenir la transmisión del VIH. En el año 2005, se publicaron los primeros hallazgos relativos a la alta efectividad preventiva del TAR entre las primeras 399 parejas en las que no se había producido ningún caso de transmisión del VIH entre las que el miembro infectado recibía TAR (75).

Un meta-análisis elaborado con datos de 11 cohortes que incluían a 5.021 parejas heterosexuales serodiscordantes al VIH en el año 2009, no observó ningún caso de transmisión del virus entre aquellas en las que el caso índice recibía TAR y mantenía una carga viral inferior a 400 copias/ml (27). En un estudio prospectivo de 3.381 parejas heterosexuales inicialmente serodiscordantes al VIH, en siete países africanos en el que se realizó el seguimiento durante 24 meses, se produjeron 103 transmisiones del VIH en el contexto de la relación de pareja (79). Tan solo un caso se produjo desde un caso índice que recibía TAR, hacía menos de 1 mes que había comenzado el tratamiento. Entre las parejas que no recibían TAR hubo 102 transmisiones. Las tasas más elevadas de transmisión se observaron en las parejas en las que los casos índice tenían un recuento de CD4+ por debajo de 200 cel/ $\mu$ L y una carga viral superior a 50.000 copias/ml. Este estudio confirma que los niveles bajos de CD4+ como las cargas virales elevadas se asocian con mayor riesgo de transmisión sexual.

En 2011 se publicó un concluyente ensayo clínico, HPTN 052, aleatorizado, diseñado para evaluar si el inicio precoz del TAR frente al diferido reducía el riesgo de transmisión sexual del VIH en parejas serodiscordantes y si el inicio del TAR con CD4+ entre 350-550 cel/ $\mu$ L ofrecía algún beneficio clínico respecto a los pacientes que lo comenzaron de modo más tardío. El estudio se realizó en 13 centros localizados en 9 países en 3 continentes, y se incluyeron 1.763 parejas serodiscordantes que fueron asignadas aleatoriamente a uno de los dos grupos. Durante el seguimiento del estudio se produjeron 28 transmisiones del VIH vinculadas, confirmadas mediante análisis filogenético. De ellas, 27 se produjeron en el grupo del TAR diferido y solamente uno en el grupo de tratamiento inmediato. Esta diferencia fue estadísticamente significativa. El análisis preliminar de los datos, mostró que el comienzo precoz del TAR había reducido un 96% el riesgo de transmisión sexual del VIH. Este estudio demostró de modo concluyente que el inicio temprano del TAR reduce drásticamente las tasas de transmisión sexual del VIH (26).

El Partner Study también confirmó la elevada eficacia preventiva del TAR sobre la transmisión del VIH en parejas heterosexuales serodiscordantes, Partner-1, y también en parejas homosexuales, Partner-2, en el que el miembro seropositivo está en TAR supresivo (80). En esta segunda fase del estudio, se incluyeron 972 parejas masculinas entre septiembre 2010 y julio 2017. Durante el periodo de seguimiento, se produjeron 15 nuevos casos del VIH. Se realizó un análisis filogenético, y ninguna de las transmisiones se produjeron dentro de la pareja. Estos resultados reforzaron que las personas infectadas con VIH en TAR con carga viral indetectable no transmiten la infección, indetectable=intransmisible (I=I; undetectable=untransmittable, U=U) (81).

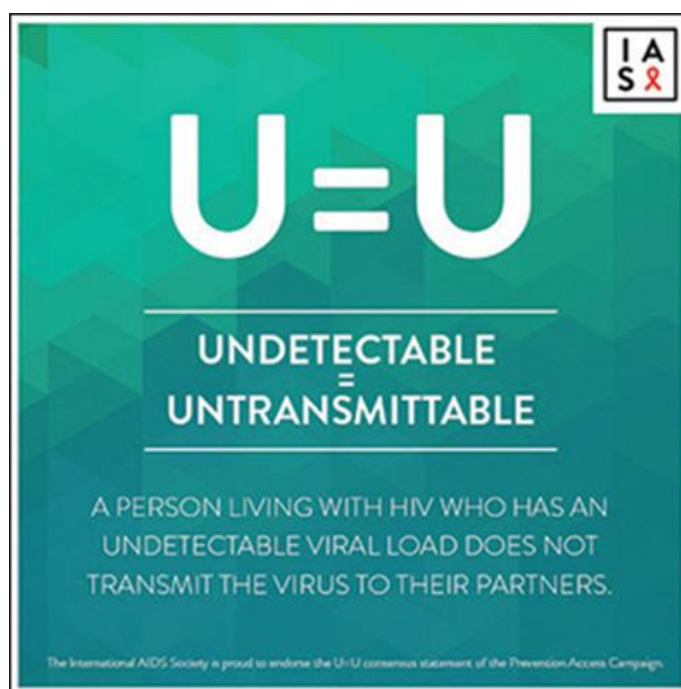


Figura 18. The Lancet Hiv. U=U taking off in 2017. Lancet HIV. 2017 Nov;4(11):e475. doi: 10.1016/S2352-3018(17)30183-2. PMID: 29096785 (82).

Numerosos estudios demuestran que la transmisión del VIH es mayor a partir de sujetos infectados que desconocen su seroestatus (74). Por ello, el diagnóstico precoz del VIH y el TAR inmediato son herramientas de prevención fundamentales. Por ello, la reducción del tiempo que transcurre entre la transmisión del VIH y el diagnóstico y tratamiento de la infección es una prioridad de todos los programas de prevención.

Existe otra medida farmacológica útil en la prevención, conocida como profilaxis post-exposición (PPE), aquella que se recomienda tras una exposición de riesgo. En marzo del 2015, GESIDA conjuntamente con otras sociedades científicas elaboraron un documento de consenso sobre la PPE ocupacional y no ocupacional en relación con el VIH, VHB y VHC en adultos y niños (30).

Durante años, se han implementado distintas medidas de prevención frente al VIH, como el uso del preservativo, la educación sexual, el cribado frecuente del VIH, el despistaje y tratamiento precoz de las ITS y medidas farmacológicas como TasP o PPE. A pesar de todas las medidas preventivas mencionadas, el número de nuevos diagnósticos del VIH continúa siendo elevado. Ante esta necesidad, se ha implementado otra herramienta adicional, conocida como profilaxis pre-exposición (PrEP) al VIH.

## 6. Profilaxis pre-exposición frente al VIH (PrEP):

La profilaxis preexposición al VIH es una herramienta preventiva consistente en la administración de fármacos antirretrovirales a las personas seronegativas para el VIH con prácticas de riesgo considerables, con el objetivo de reducir la probabilidad de adquirir la infección.

Varios ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo, han confirmado que la PrEP oral diaria es segura y efectiva (83). El tenofovir disoproxil fumarato (TDF) junto a emtricitabina (FTC), en pauta oral diaria, reduce significativamente la incidencia del VIH en todas las categorías de transmisión: HSH, transexuales (TSX), hombres y mujeres HTX y PID (84–86).

Estudio (año)	Población, lugares de reclutamiento	N	Diseño	Intervención	Infecciones VIH, N		Reducción en la tasa de infección por el VIH, % (IC 95%)
					PrEP	Placebo*	
iPrEx <sup>11</sup> (2010)	HSH y mujeres transexuales de 11 ciudades de EE.UU., Sudamérica, África y Tailandia	2499	Aleatorización 1:1 a TDF/FTC oral diario o placebo	TDF/FTC	36	64	44 (15 a 63)
PROUD <sup>20</sup> (2016)	HSH y mujeres transexuales de Inglaterra	544	Aleatorización 1:1 a TDF/FTC oral diario inmediato o diferido	TDF/FTC inicio inmediato	3	20*	86 (IC90%, 64 a 96)
IPERGAY <sup>21</sup> (2015)	HSH y mujeres transexuales de Francia y Canadá	400	Aleatorización 1:1 a TDF/FTC "a demanda" o placebo	TDF/FTC	2	14	86 (40 a 98)
Partners PrEP <sup>24</sup> (2012)	Parejas serodiscordantes de Kenia y Uganda	4747 parejas	Aleatorización 1:1:1 a TDF, TDF/FTC o placebo	TDF	17	52	67 (44 a 81)
				TDF/FTC	13		75 (55 a 87)
TDF <sup>25</sup> (2011)	Hombres y mujeres heterosexuales en Botsuana	1219	Aleatorización 1:1 a TDF/FTC oral diario o placebo	TDF/FTC	9	24	62 (21 a 83)
FEM-PrEP <sup>26</sup> (2012)	Mujeres sexualmente activas de Kenia, Sudáfrica y Tanzania	2120	Aleatorización 1:1 a TDF/FTC oral diario o placebo	TDF/FTC	33	35	6 (-34 a 41) HR 0,94 (0,59 a 1,52)
VOICE <sup>29</sup> (2013)	Mujeres sexualmente activas de Sudáfrica, Uganda y Zimbabue	5029	Aleatorización 1:1:1:1 a TDF oral, TDF/FTC, oral, placebo oral, gel vaginal de TDF, gel vaginal de placebo	TDF	52	35	-49 HR 1,49 (0,97 a 2,29)
				TDF/FTC	61	60	-4 HR 1,04 (0,73 a 1,49)
Thai IDU-Bangkok Study <sup>36</sup> (2013)	Voluntarios de 17 centros de tratamiento para usuarios a drogas por vía parenteral de Tailandia	2413	Aleatorización 1:1 a TDF oral diario o placebo	TDF	17	33	49 (10 a 72)

Tabla 4. Estudio observaciones y ensayos clínicos sobre la eficacia preventiva de la PrEP, resumen de la guía GESIDA sobre PrEP en 2017 (87).

La Food and Drug Administration (FDA) aprobó la indicación de PrEP con TDF/FTC en 2012 (88). Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomendaron el uso diario de un comprimido coformulado con 300 mg de TDF y 200 mg FTC, por su rápida difusión y elevada concentración en el tracto rectal y genital (89,90). El estudio PROUD, realizado en 13 clínicas de ITS en Inglaterra, encontró la misma eficacia preventiva de la PrEP diaria que en el estudio IPERGAY con la pauta «a demanda» pre y poscoital (91,92). Esta pauta se dirige a personas con prácticas sexuales de riesgo esporádicas, se toman dos comprimidos entre dos y 24 horas antes de la exposición y un comprimido cada 24 horas durante dos días más. La efectividad de la PrEP guarda una estrecha correlación con el grado de adherencia a la misma (84,92).

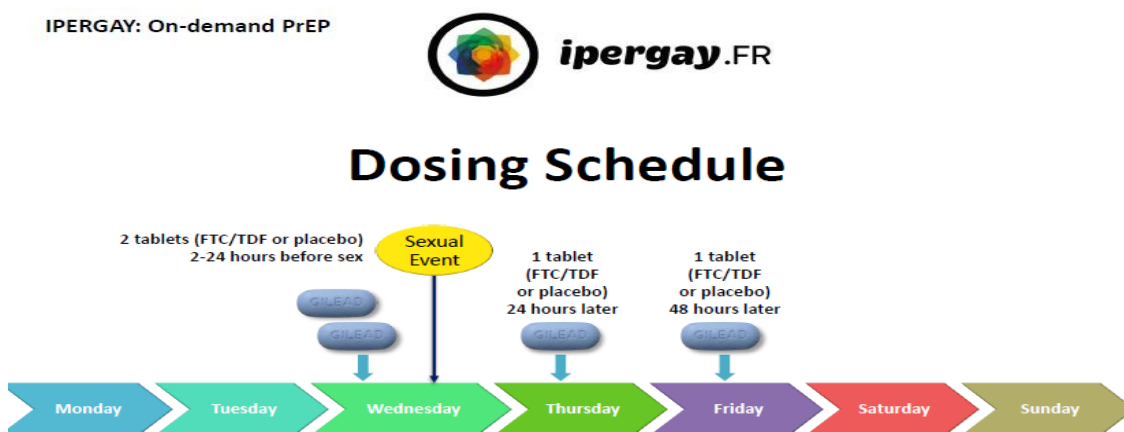


Figura 19. Pauta de la PrEP a demanda (93).

La OMS recomienda ofrecer la PrEP oral diaria, a las personas con riesgo «sustancial» de adquirir la infección y que pertenezcan a grupos poblacionales con una incidencia del VIH superior al 3 por 100 personas-año, junto a otras medidas preventivas como la promoción del uso del preservativo, despistaje de otras ITS, acceso al diagnóstico precoz del VIH y TAR universal (94).

En el año 2016, el Centro Sanitario Sandoval elaboró el primer estudio de investigación sobre PrEP en España titulado “¿A quién proponer la PrEP?” (95). Este trabajo, tuvo el objetivo de identificar a las personas que obtendrían mayor beneficio al utilizar PrEP, y para ello se realizó un estudio descriptivo observacional de las personas que recientemente habían seroconvertido al VIH, entre los años 2013 y 2014, con una media de seroconversión de 6 meses. Entre los 61 seroconvertidores recientes en su mayoría eran, HSH entre 20 a 39 años, con antecedentes de ITS y múltiples parejas con las que

manteniendo sexo sin preservativo en muchos casos bajo el efecto de drogas recreativas. Esta fue la primera publicación en la línea de investigación sobre PrEP del Centro Sanitario Sandoval, con el Dr. Ayerdi como primer autor, doctorando de esta tesis.

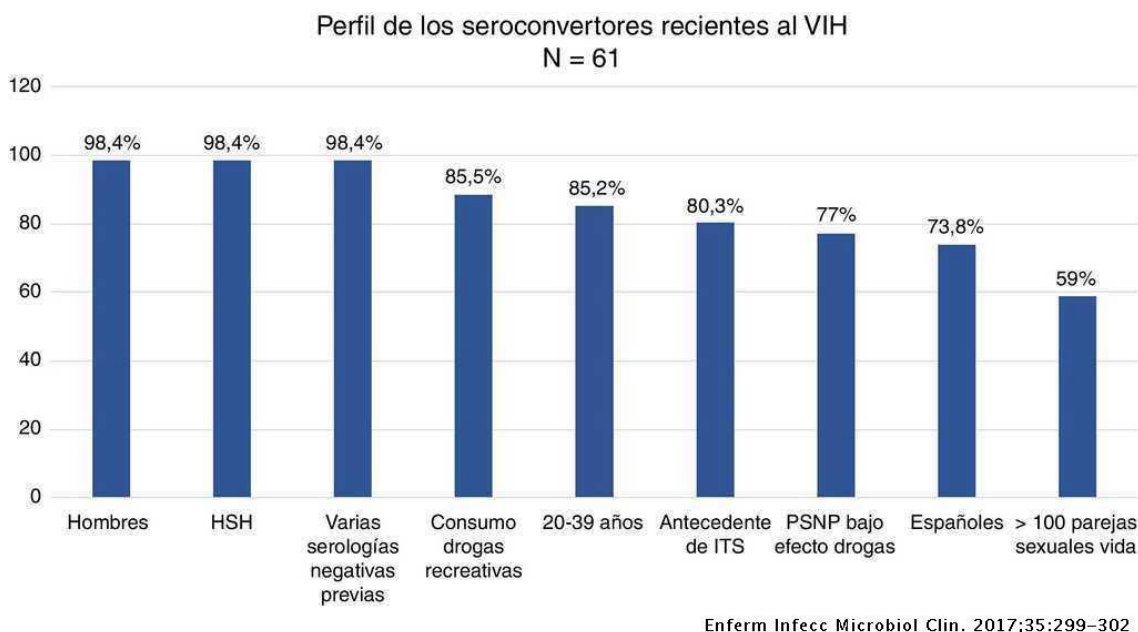


Figura 20. Características sociodemográficas, conductuales y clínicas de los seroconvertidores recientes al VIH (95).

En el año 2017, el grupo de estudio GESIDA publicó unas recomendaciones sobre la PrEP en España (87). Este documento, describe que se debe valorar la PrEP en las personas que solicitan o aceptan de modo voluntario la intervención y que cumplen los siguientes criterios:

1. Tener descartada la infección por el VIH. En caso de duda sobre una posible infección reciente (síndrome mononucléosico u otro criterio), no se debe recomendar PrEP hasta excluir de modo razonable la infección por el VIH.
2. Mostrarse dispuesto a cumplir de modo regular las recomendaciones y a adherirse a un programa de seguimiento en el tiempo.
3. No tener contraindicación clínica o analítica para recibir TDF o FTC.
4. Pertener a una de las poblaciones diana para recibir la PrEP.
  - A. Se debe recomendar a las personas que tienen un riesgo elevado de infectarse por VIH. Se entiende por riesgo elevado pertenecer a un

colectivo en el que el riesgo supere 2 casos por 100 personas-año (AI):

- i. HSH y mujeres transexuales que en los 6 meses previos han tenido relaciones sexuales sin uso de preservativo y, además, uno de los siguientes:
    1. Relaciones sexuales con más de 2 parejas
    2. Diagnóstico de una o más ITS
    3. Administración de profilaxis post-exposición
    4. Uso de sustancias psicoactivas durante las relaciones sexuales
- B. Se debe considerar en las personas que pueden tener un riesgo elevado o en los que hay cierta evidencia de beneficio:
- i. Personas con pareja/s infectadas por VIH sin control clínico o virológico y sin utilizar preservativo (BI)
  - ii. Personas con relaciones sexuales no protegidas e intención transaccional (dinero, drogas, casa) (BIII)
  - iii. PID que comparten jeringuillas (BI)
  - iv. Personas en situación de vulnerabilidad social expuestas a contactos sexuales no protegidas con alto riesgo de infección por VIH (CIII)

Asimismo, el Ministerio Sanidad publicó un documento de consenso sobre la PrEP al VIH en España en el año 2018 (96). Los criterios de elegibilidad que se plantean en España fueron:

1. En el grupo HSH:
  - a. Tener más de 18 años.
  - b. Descartar la existencia de una infección por el VIH.
  - c. Al menos dos de los siguientes criterios de alto riesgo de infección por VIH:
    - i. Más de 10 parejas sexuales diferentes en el último año.
    - ii. Práctica de sexo anal sin protección en el último año.
    - iii. Uso de drogas relacionado con el mantenimiento de relaciones sexuales sin protección en el último año.

- iv. Administración de profilaxis post-exposición en varias ocasiones en el último año.
- v. Al menos una ITS bacteriana en el último año.

#### En el grupo HSH:

- Tener más de 18 años
- Descartar la existencia de una infección por el VIH
- Al menos dos de las siguientes criterios de alto riesgo de infección por VIH:
  - a. Más de 10 parejas sexuales diferentes en el último año.
  - b. Practica de sexo anal sin protección en el último año.
  - c. Uso de drogas relacionado con el mantenimiento de relaciones sexuales sin protección en el último año.
  - d. Administración de profilaxis postexposición en varias ocasiones en el último año.
  - e. Al menos una ITS bacteriana en el último año.

En personas transexuales que tengan prácticas sexuales de alto riesgo, se aplicaran los mismos criterios que para el grupo HSH.

Tabla 5. Criterios de elegibilidad en HSH y personas transexuales (96).

- 2. En personas transexuales que tengan prácticas sexuales de alto riesgo, se aplicaran los mismos criterios que para el grupo HSH.
- 3. Otras poblaciones clave a considerar, siempre que tengan más de 18 años y se hubiese descartado una infección por el VIH, serían:
  - a. PID y comparten material de inyección, incluidos en programas de intercambio jeringuillas (PIJ) y/o terapia sustitutiva de opiáceos (TSO), y que mantienen relaciones sexuales sin protección.
  - b. Personas que ejercen la prostitución expuestas a relaciones sexuales sin protección
  - c. Personas altamente vulnerables:
    - i. Relaciones sexuales sin protección en el último año con múltiples parejas sexuales distintas y con desconocimiento de su estado serológico.
    - ii. Relaciones sexuales sin protección en el último año con parejas procedentes de grupos de población con alta prevalencia de VIH (países con alta prevalencia (>1%), o con personas que se inyectan drogas).
    - iii. Con antecedentes de ITS ulcerativas en el último año.

Las indicaciones de la PrEP recomendadas, tanto por las guías de GESIDA como por el Documento de Consenso del Ministerio de Sanidad, comparten criterios similares y coinciden con las conclusiones del estudio realizado en el Centro Sanitario Sandoval en el año 2016, sobre la descripción del perfil de los candidatos que mayor beneficio obtendrían de la PrEP. En estos casos se estima que la PrEP es coste-efectiva y que incluso podría suponer una medida de ahorro (97).

En octubre de 2019, la FDA aprobó una segunda combinación de fármacos, tenofovir alafenamida (TAF)/FTC para la PrEP dirigida a HSH y mujeres TSX (98,99). No obstante, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aún no ha aprobado este fármaco con la indicación de PrEP. Además de los fármacos descritos, en estos momentos, hay en marcha varios ensayos clínicos que estudian distintas alternativas con otros medicamentos, pautas y vías de administración para PrEP.

En España, en octubre del 2019, el Ministerio de Sanidad aprobó la implementación y financiación de la PrEP, como una medida de prevención adicional frente al VIH dentro del Sistema Nacional de Salud (100). Desde la aparición de esta nueva herramienta preventiva varias publicaciones han descrito una disminución en la incidencia de nuevos diagnósticos de la infección por el VIH (101). No obstante, también se ha observado una disminución en el uso del preservativo y un aumento de ITS entre los usuarios de la PrEP (102). El aumento de las prácticas sexuales de riesgo favorecidas por la implementación de la PrEP, se conoce con el término “risk compensation”.

A pesar de todas las medidas de prevención implementadas durante los últimos años, el número de nuevos casos por el VIH continúa siendo elevado en España. Por ello, es necesario estudiar el perfil de las personas con nuevo diagnóstico del VIH para conocer los marcadores de alto riesgo asociados a la transmisión. Actualizar esta información es fundamental para poder diseñar programas preventivos específicos ajustados a los cambios epidemiológicos.

Además, estudiar las prácticas sexuales de riesgo favorecidas por la implementación de la PrEP es necesario para poder diseñar programas de seguimiento que tengan en cuenta el “risk compensation”.



## CAPÍTULO 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---



## 1º Tema: Significant changes in the profile of new HIV diagnoses among MSM in Madrid, 2014-2019

*Oskar Ayerdi, Mar Vera, Teresa Puerta, Petunia Clavo, Juan Ballesteros Martín, Clara Lejarraga, Manuel Enrique Fuentes, Montserrat Raposo, Vicente Estrada, Jorge Del Romero, Carmen Rodríguez, Sandoval Study Group. Significant changes in the profile of new HIV diagnoses in Madrid, 2014-2019. Manuscript Accepted - queued for editing, Eurosurveillance.Feb/2021. Egiting. Ref.: Ms. No. eurosurveillance-D-20-01501*

Desde el inicio de la epidemia del VIH, el interés por conocer los factores asociados a la transmisión del virus ha sido constante, para establecer estrategias preventivas actualizadas dirigidas especialmente a las personas más afectadas (103).

Conocer los indicadores de riesgo asociados a la transmisión del VIH es necesario para diseñar programas específicos de prevención que sean eficaces tanto para evitar su transmisión como para diagnosticar precozmente, especialmente dirigidos a la población diana.

La hipótesis de nuestro estudio es que las características clínicas de los pacientes recién diagnosticados de VIH han variado a lo largo de los últimos años; su identificación puede contribuir a mejorar las estrategias de prevención.

En el primer tema de esta tesis, se estudian los marcadores de riesgo asociados a la transmisión del VIH. Para ello, se ha realizado un estudio descriptivo entre todos los nuevos diagnósticos del VIH realizados en el Centro Sanitario Sandoval, un total de 1.509 entre los años 2014 y 2019.

- Objetivo 1: Describir las características sociodemográficas, clínicas y conductuales de los HSH con nuevo diagnóstico de infección por el VIH y estudiar la evolución a lo largo del periodo analizado en un centro de referencia en VIH/ITS de la Comunidad de Madrid desde 2014 a 2019.

## 2º Tema: Implementing pre-exposure prophylaxis could prevent most new HIV infections in transsexual women and men who have sex with men.

*Ayerdi Aguirrebengoa O, Vera García M, Portocarrero Nuñez JA, Puerta López T, García Lotero M, Escalante Garcia C, Raposo Utrilla M, Estrada Pérez V, Del Romero Guerrero J, Rodríguez Martín C. Implementing pre-exposure prophylaxis could prevent most new HIV infections in transsexual women and men who have sex with men. Rev Clin Esp. 2019 Oct;219(7):360-366. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2019.02.001. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30982539.*

Para evitar la transmisión del VIH, se han utilizado varias medidas preventivas, como la promoción del uso sistemático del preservativo, la educación sexual, el cribado de VIH/ITS, la PPE, el diagnóstico precoz y el TAR inmediato, que probablemente es la medida de mayor impacto de los últimos años. Además, en 2012 la FDA aprobó otra medida preventiva conocida como PrEP al VIH, recomendada por distintas agencias de salud y sociedades científicas como CDC, OMS, EACS o GESIDA (87,89,100,104,105). En algunos países desarrollados, la implementación de estrategias preventivas de forma combinada y dirigida a las poblaciones diana, se ha asociado a una disminución significativa de nuevos casos del VIH, por primera vez desde hace años también entre los HSH (101).

La hipótesis de este estudio fue que la utilización de la PrEP en estos pacientes hubiera podido evitar la infección por VIH. El objetivo fue estimar el hipotético impacto potencial que hubiera tenido la utilización de la PrEP desde el año 2014.

- Objetivo 2: Estimar el efecto preventivo que supondría haber incluido la PrEP, según las guías GESIDA 2017, en los pacientes con seroconversión documentada al VIH entre 2014 y 2016 en una clínica de VIH/ITS de Madrid.

### 3º. Tema: Low use of condom and high STI incidence among men who have sex with men in PrEP programs.

Ayerdi Aguirrebengoa O, Vera García M, Arias Ramírez D, Gil García N, Puerta López T, Clavo Escribano P, Ballesteros Martín J, Lejarraga Cañas C, Fernandez Piñeiro N, Fuentes Ferrer ME, García Lotero M, Hurtado Gallegos E, Raposo Utrilla M, Estrada Pérez V, Del Romero Guerrero J, Rodríguez Martín C. Low use of condom and high STI incidence among men who have sex with men in PrEP programs. *PLoS One*. 2021 Feb 4;16(2):e0245925. doi: 10.1371/journal.pone.0245925. PMID: 33539363; PMCID: PMC7861516.

En noviembre de 2019, el Ministerio de Sanidad anunció la financiación de la PrEP en España dentro del Sistema Nacional de Salud, como una medida de prevención adicional frente al VIH (80). En enero de 2020, el Centro Sanitario Sandoval de Madrid fue designado como el único centro de referencia para la dispensación y seguimiento de la PrEP en la Comunidad de Madrid, unidad donde se ha desarrollado la tesis. Desde la implementación y financiación de esta medida preventiva, cabría esperar un aumento considerable de usuarios de PrEP en las grandes ciudades del país.

La hipótesis del tercer tema fue que la implementación de la PrEP, podría favorecer un cambio en las características clínicas y conductuales de sus usuarios, “*risk compensation*”.

- Objetivo 3: Medir los cambios clínicos y conductuales, “*risk compensation*”, asociados a la implementación de la PrEP, en una clínica de ITS de Madrid, mediante el análisis del uso del preservativo en el coito anal, el número de parejas sexuales, el consumo de drogas recreativas para el sexo y la frecuencia de ITS.



## CAPÍTULO 3. MATERIAL Y MÉTODOS

---



Los tres estudios se han realizado en el Centro Sanitario Sandoval de Madrid. Es una clínica monográfica, ambulatoria, orientada, desde su inauguración en 1928, a la prevención, diagnóstico y tratamiento de las ITS/VIH. Está adscrita al Hospital Clínico San Carlos de Madrid e integrada en el Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC), con el objetivo de trabajar prioritariamente en las líneas de investigación: epidemiología de las ITS/VIH en grupos vulnerables, diagnóstico y tratamiento de las ITS/VIH, y medidas de prevención para estas infecciones. Sus peculiares características: gran accesibilidad asistencial, ubicado en el centro de la ciudad, diagnóstico microbiológico rápido y convencional, administración inmediata del tratamiento de las ITS, y estrecha interacción con Atención Primaria, Hospitalaria y ONG's, han facilitado la captación de poblaciones especialmente vulnerables para las ITS/VIH y que la Clínica se constituya como un dispositivo "centinela" para la vigilancia epidemiológica de las ITS/VIH en la Comunidad de Madrid y una clínica de referencia para estas patologías en España. Desde el año 2019, es el Centro de referencia para la dispensación de la PrEP en la Comunidad de Madrid.



Figura 21. Centro Sanitario Sandoval, Hospital Clínico San Carlos de Madrid, IdISSC.

## 1º Tema: Significant changes in the profile of new HIV diagnoses among MSM in Madrid, 2014-2019

Se trata de un estudio descriptivo observacional transversal realizado en el Centro Sanitario Sandoval, entre los años 2014 y 2019. En este trabajo, se incluyeron a todas las personas con nuevo diagnóstico por el VIH durante los 6 años de seguimiento. Se recogió información sobre las características sociodemográficas, clínicas y conductuales, se realizaron pruebas complementarias relativas a la situación inmunoviológica y un cribado de otras ITS en el momento del diagnóstico del VIH.

En el análisis estadístico, las variables cualitativas se muestran con la frecuencia absoluta y relativa. Las variables cuantitativas se expresan con la media y desviación estándar (DE). La comparación de la tendencia de las variables cualitativas de los nuevos diagnósticos del VIH en función de los años, se realizó mediante el test de chi cuadrado de tendencia lineal y para las variables cuantitativas mediante el análisis de la varianza (ANOVA). Para todas las pruebas se aceptó un valor de significación del 5%. El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el paquete estadístico STATA 15.0.

## 2º Tema: Implementing pre-exposure prophylaxis could prevent most new HIV infections in transsexual women and men who have sex with men.

Estudio descriptivo y retrospectivo, realizado en el mismo Centro anteriormente citado. Se han incluido todos los nuevos casos del VIH, diagnosticados entre el 1 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2016, que además tuvieran documentada una prueba del VIH negativa posterior al 1 de enero del 2014. Durante este periodo, se documentaron 231 seroconversiones al VIH.

Se identificaron a las personas que cumplían las indicaciones para recibir la PrEP, teniendo en cuenta las recomendaciones de las guías GESIDA 2017 (87). Para ello, se obtuvo información de los últimos 6 meses sobre: el uso del preservativo, número de parejas sexuales, presencia de otras ITS concomitantes al diagnóstico del VIH, prácticas sexuales desprotegidas bajo el efecto de drogas recreativas y la solicitud previa de la PPE. Se tuvo en cuenta una eficacia preventiva de la PrEP del 86% (91,106).

Para estimar los casos de infección por el VIH que se hubieran evitado, se efectuó un análisis estadístico mediante STATA 14.0. Las variables cualitativas se muestran como

número absoluto y porcentaje, y las cuantitativas como mediana y rango intercuartílico (RIC).

### 3º. Tema: Low use of condom and high STI incidence among men who have sex with men in PrEP programs.

Estudio descriptivo retrospectivo de los usuarios de PrEP que han realizado un seguimiento durante dos años, desde 2017 a 2019, en el mismo Centro mencionado anteriormente, unidad de referencia para la dispensación de la PrEP en la Comunidad de Madrid. En el periodo analizado, un total de 110 HSH y TSX han completado el seguimiento, con revisiones trimestrales programadas, en las que se incluían las pruebas del VIH/ITS y también recogían información sobre: el uso del preservativo en el coito anal, el número de parejas sexuales al mes, el consumo de drogas recreativas para el sexo y la presencia de ITS, entre otras variables descritas en el artículo.

Las variables cualitativas se resumen mediante la distribución de frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se resumen con la media y desviación estándar (DE) o con la mediana y el rango intercuartílico (RIC) si no se ajustan a una distribución normal. Se realizó la comparación entre de las variables cualitativas (frecuencia del uso del preservativo y número de parejas sexuales) antes y después del uso de la PrEP mediante el test para comparaciones apareadas de McNemar.

El número de diagnósticos de las ITS, se analizó cada 6 meses y de manera global en el periodo de dos años. Se calcularon las tasas de incidencia de ITS por 100 persona-años para CT, NG, sífilis y VHC, y las tasas generales de infección (todas las localizaciones combinadas/any site), dividiendo el número de infecciones por el sumatorio del tiempo a riesgo. Se realizó un análisis univariado y multivariado para identificar las características basales que se relacionaban con la tasa de incidencia de alguna ITS durante los dos años. El análisis estadístico se efectuó mediante el paquete estadístico STATA 15.0.

Para llevar a cabo los tres estudios, se utilizaron las siguientes técnicas diagnósticas: detección de anticuerpos frente al VIH en suero realizado mediante CMIA de cuarta generación (HIV 1/2 Ag Ab, Architect. Abbott Laboratories®) que detecta anticuerpos del VIH-1/VIH-2 y antígeno p24 del VIH-1. Se confirmó el resultado positivo mediante las técnicas del Western blot (BIO-RAD®) y Geenius HIV 1/2 Confirmatory Assay (BIO-

RAD®). La cuantificación de la carga viral plasmática (CVP) del VIH-1 se efectuó mediante PCR en tiempo real (Versant® kPCR Siemens). Tras el diagnóstico se efectuó el recuento de subpoblaciones linfocitarias CD45/CD3/CD4/CD8 mediante citometría de flujo (Epics XL y Aquios C.L. Beckman Coulter). Sífilis (ELISA, TPPA, RPR, microscopia de campo oscuro), *Neisseria gonorrhoeae* (tinción de Gram, cultivo en medio Thayer Martin y PCR), *Chlamydia trachomatis* (PCR), genotipado para linfogranuloma venéreo (LGV) y serología de virus hepatotropos: VHA, VHB y VHC mediante CMIA (Abbott Laboratories®).

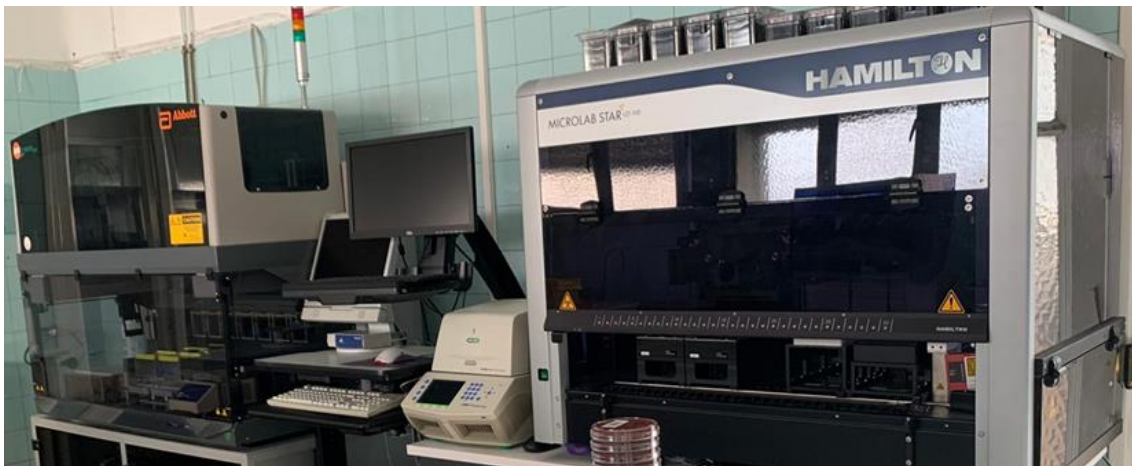


Figura 22. Laboratorio del Centro Sanitario Sandoval, Hospital Clínico San Carlos de Madrid, IdISSC.

## CAPÍTULO 4. RESULTADOS

---



## 4.1. Tema 1: Significant changes in the profile of new HIV diagnoses among MSM in Madrid, 2014-2019

---

Este primer tema corresponde a un artículo aceptado para publicación en la revista Eurosurveillance, en proceso de edición:

*Oskar Ayerdi, Mar Vera, Teresa Puerta, Petunia Clavo, Juan Ballesteros Martín, Clara Lejarraga, Manuel Enrique Fuentes, Montserrat Raposo, Vicente Estrada, Jorge Del Romero, Carmen Rodríguez, Sandoval Study Group. Significant changes in the profile of new HIV diagnoses in Madrid, 2014-2019. Manuscript Accepted - queued for editing, Eurosurveillance.Feb/2021. Egiting. Ref.: Ms. No. eurosurveillance-D-20-01501*



## **ABSTRACT**

### **Introduction:**

Knowing the factors associated with HIV transmission is necessary in order to design preventive programs tailored to the epidemiological situation in each region and population. The objective was to study the sociodemographic, clinical, and behavioral characteristics of MSM newly diagnosed with HIV infection in an STI/HIV clinic in Madrid between 2014-2019.

### **Methodology:**

An observational, descriptive, cross-sectional study carried out on all MSM newly diagnosed with HIV infection in an STI/HIV clinic in Madrid between 2014-2019. A description of sociodemographic, clinical, and behavioral characteristics of participants per year of diagnosis was conducted.

### **Results:**

A total of 1,398 people with HIV infection were detected, 253 of whom were recent seroconverters (rSCV) with a median duration of documented seroconversion of 6 months. From the total, 97.9% were sexually transmitted and 2.1% used injected drugs, slam. The average age was 32.9 years, 51.8% were Spanish and 40% Latin American. These diagnoses decreased in Spanish people and increased in Latin Americans. Of the rSCV, 73.9% had unprotected sex under the influence of drugs and 28.9% participated in chemsex sessions. Apps were used by 92.6% for sexual encounters and 70.4% attributed HIV transmission to their use.

### **Conclusions:**

Combination of HIV prevention strategies, as PrEP, should be reinforced among young MSM, especially those born in Latin America, those that use drugs for sex, and those that use Apps in search of sexual contacts.

## Introduction:

Since the start of the AIDS epidemic, the interest in knowing the factors associated with the transmission of infection of the human immunodeficiency virus (HIV) has been constant in order to establish up-to-date prevention strategies aimed particularly at the most affected groups (103).

Numerous studies show that HIV transmission is higher in infected subjects who are unaware of their sero-status (74). Thus, early diagnosis and antiretroviral treatment (ART) are essential tools for prevention. In 1987, the sale of the first drug, Zidovudine (AZT), was approved, but it was not until 1996 when the greater efficacy of combination ART changed the history of the infection (9,10). Since then, advances in ART have been highly significant, dramatically improving the survival and quality of life of infected people (11). The results obtained in several studies confirmed that seropositive patients with undetectable viral load under ART did not transmit the infection to their sexual partners (26,80). Therefore, the reduction of the time between the transmission of HIV and the diagnosis and treatment of the infection is a priority of all prevention programs for this disease. Several preventive measures have been used against HIV, such as the promotion of consistent condom use, sex education, screening for HIV/sexually transmitted infections (STIs), postexposure prophylaxis (PEP) or early diagnosis and immediate ART, which is probably the measure that has had the greatest impact in recent years. In 2016, another preventive measure known as pre-exposure prophylaxis (PrEP) was approved in Europe, recommended by different health agencies and scientific societies such as CDC, WHO, EACS or GeSIDA (84,87,94,104,107,108). In November 2019, the Ministry of Health announced the funding of PrEP in Spain as an additional measure of prevention against HIV within the National Health System (100). According to UNAIDS data, there has been a 16% reduction in new HIV diagnoses globally, from 2.1 million in 2010 to 1.7 million in 2018 (109). In some high income countries, the implementation of preventive strategies in a combined manner and directed at target populations has been associated with a significant decrease in new cases of HIV, even in MSM for the first time in years (105,110,111).

In 2018 in Europe, 26,164 new cases of HIV infection were reported, a rate of 5.6 per 100,000 people/year (101). According to the Sistema de Información sobre nuevos diagnósticos de VIH (SINIVIH) of the Ministry of Health, 3,244 new cases were detected in Spain in 2018, a rate of 8.65 per 100,000 inhabitants, the majority among men who have sex with men (MSM) and the usual mode of transmission was sexual (19).

The objective of this work was to describe the sociodemographic, clinical and behavioral characteristics of the new diagnoses of HIV infection among MSM between 2014-2019 and to compare the changes over the period analyzed in a reference center for HIV/STIs in Madrid.

#### Methods:

This is an observational, descriptive, cross-sectional study carried out in a reference STI/HIV clinic in Madrid, between 2014 and 2019. The Center offers universal care without administrative barriers, attends to more than 30,000 consultations a year and is located in the heart of the city. All MSM with new HIV diagnosis during the 6-year period were invited to participate in the study, in the same day or close to the diagnosis, by the health professional and also offered linkage for immediate ART and STI screening. All of them were given a complete clinical history by the physician where information on sociodemographic, clinical, and behavioral characteristics was collected, used usually in STI/HIV clinics. The collected variables are described in table 1.

Variables	
Mode of transmisión	Sexual; people who inject drugs (PWID)
Age	<=19; 20-29; 30-39; 40-49; 50-59; >60
Place of birth	Spain; Latin America; Other
CD4+ T lymphocyte count	advanced disease <200 cell/ $\mu$ L, late diagnosis 200-350 cell/ $\mu$ L, 351-500 cell/ $\mu$ L and early diagnosis >500 cell/ $\mu$ L
Plasma HIV viral load	<37 cop/mL, 37-1,000 cop/mL, 1,001-10,000 cop/mL, 10,001-50,000 cop/mL, 50,001-100,000 cop/mL and >100,000 cop/mL
Prior negative results (PNR) at the time of HIV diagnosis	Yes/No
Recent seroconverters (rSCV)	Yes/No
History of other STIs*	Yes/No
Concomitant STIs* at the time of HIV	Yes/No

diagnosis	
Age of sexual debut	(<15 years, between 15-18, 19-25 and >25 years
number of sexual partners in the last year prior to HIV diagnosis	0-5, 6-25, 26-100, >100
number of sexual partners during lifetime	1-10, 11-100, 101-1,000, >1,000
consistent condom use according to sexual activity in the last year prior to HIV diagnosis	orogenital, vaginal and anal sex
sex worker	Yes/No
Use of PEP and PrEP	Yes/No
Use of drugs for sex in the 12 months prior to the diagnosis of HIV	Alcohol “in excess”, cannabis, cocaine, poppers, ketamine, GHB, ecstasy, mephedrone, methamphetamine and others
condomless sex under the influence of drugs	yes/no and which
Slam: parenteral drug use in the sexual context)	Yes/No
Chemsex sessions: sexual relations with multiple people under the influence of drugs	Yes/No
Use of Apps to search for sexual contacts in the last year prior to HIV diagnosis	Yes/No

Table 1. All study variables. STIs\*: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis/lymphogranuloma venereum*, syphilis, *herpes simplex virus*, anogenital condylomas, scabies, pediculosis pubis, HAV, HBV, and HCV. rSCV\*: were considered to be those that have a documented negative HIV serology in the 12 months prior to diagnosis or that are in the process of seroconversion.

**Diagnostic techniques:** The detection of antibodies against HIV in serum was performed by fourth-generation CMIA (HIV 1/2 Ag Ab Architect Abbott Laboratories, Wiesbaden, Germany SA) which detects antibodies to HIV-1/HIV-2 and p24 antigen of HIV-1. The positive result was confirmed by Western blot (BIO-RAD®: Marnes-la-Coquette, France) and Geenius HIV ½ Confirmatory Assay (BIO-RAD®) techniques. The quantification of HIV plasma viral load (PVL) was carried out through real-time PCR (Versant® kPCR Siemens: Erlangen, Germany). After the diagnosis, the CD4+ lymphocyte count was performed using CD45/CD3/CD8/CD4 flow cytometry (Epics® XL and Aquios C.L. Beckman Coulter, Brea, Carolina).

**Statistical analysis:** The qualitative variables are presented as absolute and relative frequencies. The quantitative variables are expressed as the mean and standard deviation (SD). No data imputation has been made. Unlike the others, the variables chemsex and Apps have been collected from 2016 to 2019. The comparison of the trend of the qualitative variables of the new HIV diagnoses based on years was carried out with the chi-square test for linear trend and the quantitative variables by the analysis of variance (ANOVA). For all tests, a significance value of 5% will be accepted. The statistical analysis of the data was carried out using the STATA 15.0 statistical package.

**Ethics statement:** All data derived from medical histories were fully anonymized prior to access. The study protocol was approved by the IRB of Hospital Clínico San Carlos, approval Number: 20/795-E. The ethics committee waived the need for informed consent, since the information obtained for the study is collected in routine clinical practice.

## Results:

Between 2014 and 2019, 1,398 new infections of HIV were diagnosed among MSM, of which, in 253 cases, a recent seroconversion was able to be documented. During this period, a downward trend was observed in the number of cases and rSCV ( $p=0.034$ ) [Figure 1].

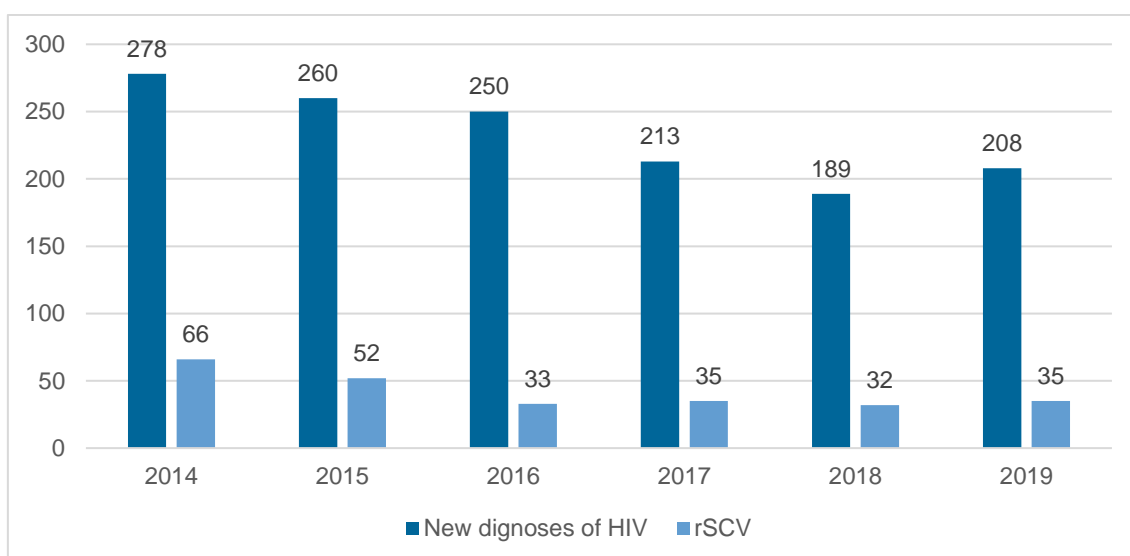


Figure 1. New diagnoses of HIV infection among MSM (n=1,398) and cases of recent seroconversion (rSCV; n=253) documented at the center itself, 2014-2019.

**Sociodemographic and clinical characteristics of the new diagnoses of HIV infection among MSM (n=1,398):**

The most relevant characteristics of MSM with new HIV diagnoses are described year-on-year in table 2, from 2014 to 2019. Regarding the transmission category, 97.9% were via sexual means and 2.1% in PWIDs. The use of intravenous drugs was done in a sexual context. This practice, known as slam, remains infrequent but it has increased during the study period. The average age was 32.8 ( $\pm$  8.8) years and the range from 15.6 to 74.9 years. Regarding the place of birth, diagnoses decreased among Spanish people and increased among Latin Americans, with a statistically significant trend (p linear tren <0.001) [Figure 2]. The majority were early diagnoses, yet, since 2016, the number of late diagnoses and advanced disease increased with a statistically significant upward trend.

	% (n/278)		% (n/260)		% (n/250)		% (n/213)		% (n/189)		% (n/208)		% (n/1,398)		
	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	
<b>Mode of transmission</b>															<0.001
Sexual	99.6	277	99.2	258	98.8	247	96.2	205	96.8	183	95.7	199	97.9	1,369	
PWID/slam	0.4	1	0.8	2	1.2	3	3.8	8	3.2	6	4.3	9	2.1	29	
<b>Age</b>															0.151
<=19	1.4	4	0.4	1	1.2	3	1.9	4	1.6	3	0	0	1.1	15	
20-29	40.6	113	44.2	115	41.2	103	43.7	93	49.7	94	47.6	99	44.1	617	
30-39	38.5	107	35.8	93	33.6	84	39.9	85	29.6	56	37.0	77	35.9	502	
40-49	15.5	43	15.0	39	19.2	48	10.8	23	12.7	24	10.6	22	14.2	199	
≥50	4.0	11	4.6	12	4.8	12	3.8	8	6.3	12	4.8	10	4.6	65	
<b>Place of birth</b>															<0.001
Spain	66.5	189	57.7	150	54.4	136	47.9	102	40.2	76	36.1	75	51.8	724	
Latin America	25.2	70	31.9	83	36.0	90	42.3	90	55.0	104	58.7	122	40.0	559	
Other	8.3	23	10.4	27	9.6	24	9.9	21	4.8	9	5.3	11	8.2	115	
<b>CD4+ Count</b>															<0.001
≤200	6.2	15	6.0	13	5.4	11	11.9	23	11.6	19	9.2	17	8.1	98	
201-350	12.0	29	15.6	34	12.8	26	21.2	41	22.6	37	27.6	51	18.1	218	
351-500	16.2	39	22.5	49	23.6	48	25.9	50	31.7	52	25.4	47	23.7	285	
>500	65.6	158	56.0	122	58.1	118	40.9	79	34.1	56	37.8	70	50.1	603	
<b>HIV viral load</b>															0.829
<37	0.4	1	1.8	4	2.0	4	3.1	6	1.8	3	3.2	6	2.0	24	
37-1,000	2.9	7	7.3	16	4.9	10	6.2	12	6.1	10	5.9	11	5.5	66	
1,001-10,000	17.4	42	10.6	23	14.3	29	17.1	33	17.1	28	14.1	26	15.0	181	
10,001-50,000	29.0	70	32.1	70	30.5	62	32.1	62	22.6	37	22.7	42	28.5	343	
50,001-100,000	17.0	41	13.3	29	20.7	42	15.0	29	15.9	26	11.9	22	15.7	189	
>100,000	33.2	80	34.9	76	27.6	56	26.4	51	36.6	60	42.2	78	33.3	401	
History of STIs	70.9	197	62.3	162	71.6	179	69.0	147	70.4	133	76.0	158	69.8	976	0.074
STI Concomitant	48.9	136	53.1	138	60.8	152	56.8	121	63.5	120	68.3	142	57.9	809	<0.001
PWID: people who inject drugs; STI: sexually transmitted infections															

Table 2. Most relevant sociodemographic and clinical characteristics of new HIV diagnoses described among MSM year-on-year, 2014-2019 (n=1,398).

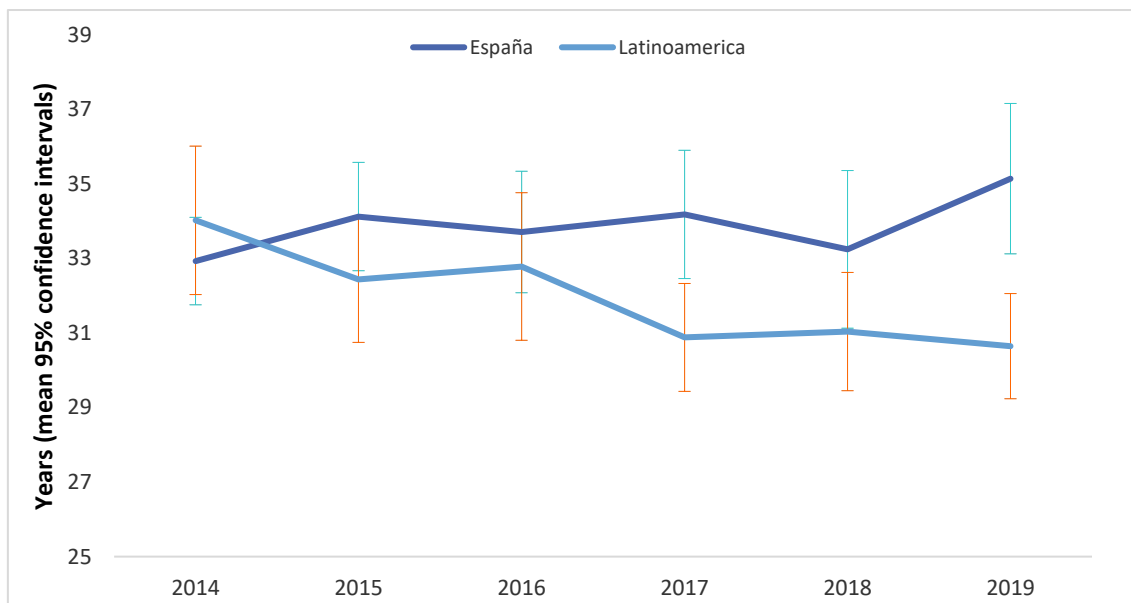


Figure 2. Average age at the time of diagnosis of HIV according to the region of origin (Spanish and Latin American) among MSM, 2014-2019 (n=1,398).

**Behavioral characteristics of the new diagnoses of HIV infection among MSM (n=1,398):**

The majority began sexual relations between 16 and 18 years old, had more than 10 sexual partners in the last year and more than 100 in their lifetime. Consistent condom use was 0.4% in oral sex, 13.6% in insertive anal sex and 19.4% in receptive anal sex. From the total, 69.8% had a history of STIs and 57.9% concomitant diseases at the time of diagnosis of HIV. The request of pharmacological prevention was low, 3.8%(51) used PPE on some occasion and 1.1% (15) PrEP. Use of alcohol “in excess” or recreational drugs were recorded in 83.4% and 64.5% had condomless sex under their effects. Chemsex sessions were noted in 21.4% and 2.1% practiced slam [Table 3]. Prior negative HIV test results were seen in 86.6% and recent seroconversion could be documented in 18.1%. The 81.6% (697) use Apps for sex.

% (n/N)	2014 %(n/278)		2015 %(n/260)		2016 %(n/250)		2017 %(n/213)		2018 %(n/189)		2019 %(n/208)		Total %(n/1,398)		p
	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	
Age of sexual debut															0.141
<13	5.4	15	5.8	15	3.2	8	3.8	8	4.2	8	7.7	16	5.0	70	
13-15	23.0	64	21.5	56	24.0	60	22.5	48	25.9	49	24.5	51	23.5	328	
16-18	46.0	128	45.4	118	46.0	115	48.8	104	49.2	93	46.2	96	46.8	654	
19-25	24.5	68	24.2	63	24.8	62	23.0	49	19.0	36	19.7	41	22.8	319	
>25	1.1	3	3.1	8	2.0	5	1.9	4	1.6	3	1.9	4	1.9	27	
Number of sexual partners in lifetime															0.271
1-10	7.2	20	5.1	13	6.0	15	5.2	11	18.5	15	6.3	13	6.3	87	
11-100	44.6	123	37.8	96	34.5	86	33.8	72	39.8	70	39.3	81	38.4	528	
101-1,000	41.7	115	47.2	120	48.2	120	48.4	103	44.3	78	42.7	88	45.4	624	
>1,000	6.5	18	9.8	25	11.2	28	12.7	27	7.4	13	11.7	24	9.8	135	
Number of sexual partners in last year															0.775
0-5	29.3	81	28.0	71	28.9	72	25.4	54	28.6	53	30.8	64	28.5	395	
6-25	44.9	124	42.1	107	36.9	92	38.0	81	40.5	75	35.1	73	39.9	552	
26-100	12.0	33	13.4	34	17.3	43	28.6	61	19.5	36	22.1	46	18.3	253	
>100	13.8	38	16.5	42	16.9	42	8.0	17	11.4	21	12.0	25	13.4	185	
Sex worker	6.8	19	8.8	23	9.2	23	10.3	22	11.1	21	10.1	21	9.2	129	0.115
Use of drugs for sex	86.0	239	84.2	219	87.2	218	83.1	177	78.8	149	78.8	164	83.4	1,166	0.008
<u>Condomless</u> sex under effect of drugs	67.3	187	65.8	171	66.4	166	67.6	144	56.6	107	61.1	127	64.5	602	0.038
Chemsex sessions	-	-	-	-	22.0	55	19.2	41	16.9	32	26.9	56	21.4	184	0.343

Table 3. Most relevant behavioral characteristics of new HIV diagnoses described among MSM year-on-year, 2014-2019 (n=1,398)

**Sociodemographic, clinical and behavioral characteristics among MSM HIV recent seroconversion (n=253):**

Among the 253 MSM HIV rSCV, 80.2% were between 20-39 years old, 65.6% (168) were Spanish, and 26.5% (72) Latin American. Alcohol “in excess” or recreational drugs were consumed on a regular basis by 88.1% and 73.9% had condomless sexual relations under their effects. The substances that were most associated with sex and having sexual relations without a condom were: mephedrone (100%), GHB (95.2%), methamphetamine (94.4%), ketamine (92.6%) and poppers (89, 2%) [Figure 3]. Use of some of these substances increased during the study period, particularly methamphetamine [Figure 4]. Of the rSCV, 28.9% participated in chemsex sessions with an upward trend, 24.2% in 2016, 28.6% in 2017, 25.0% in 2018 and 37.8% in 2019. Apps were used to search for sexual contacts by 92.6% of the rSCV, with a stable trend during the period studied. The most common were: Grindr 83.0%, Scruff 29.6% and Wapo 23.0%. Transmission of the infection was attributed to a sexual contact found through Apps by 70.4%.

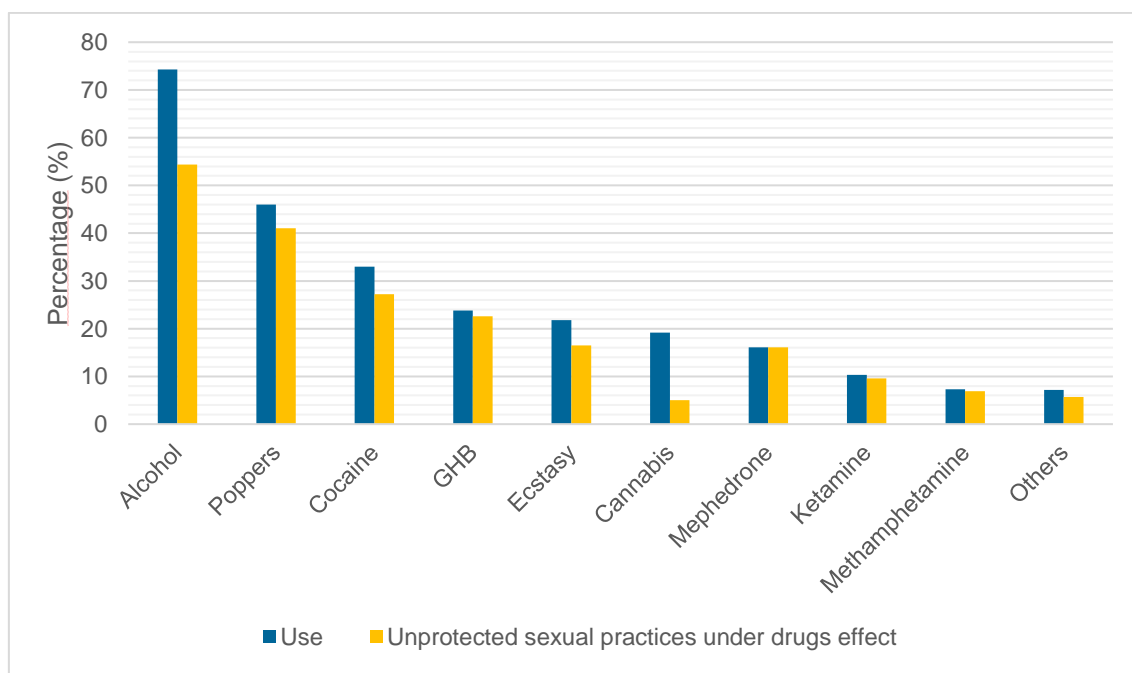


Figure 3. Use according to type of substance and frequency of unprotected sexual practices under its effect, among MSM HIV-positive rSCV (n=253).

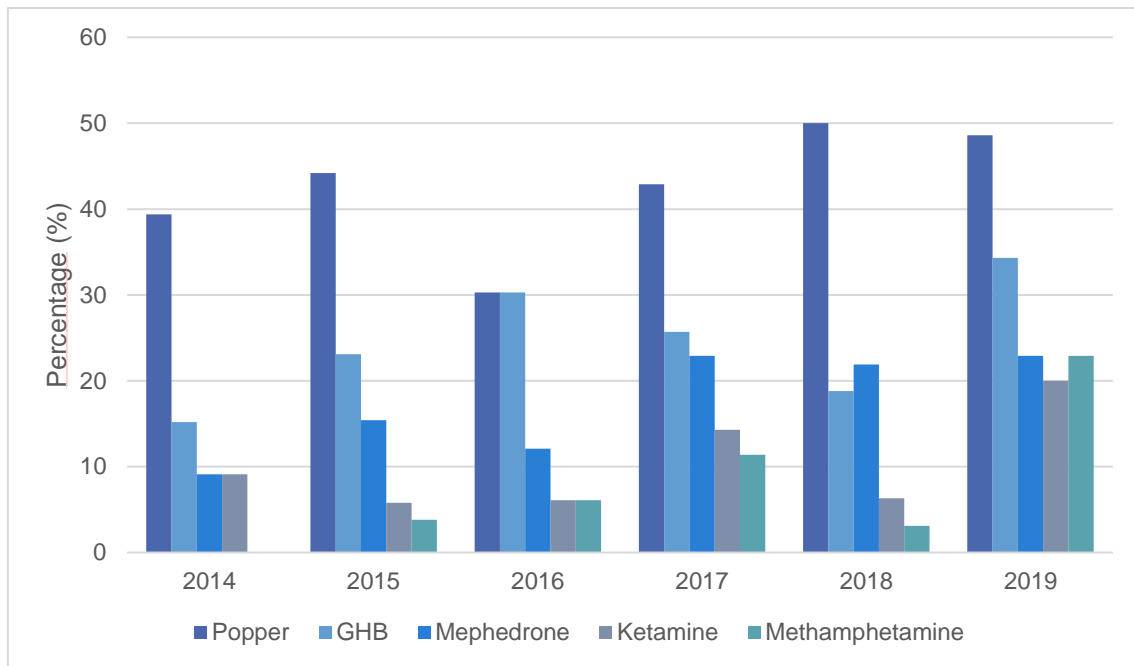


Figure 4. Frequency of use of substances that have been associated with unprotected sex in MSM HIV-positive rSCV, 2014-2019 (n=253).

#### Discussion:

In high income countries, a downward trend has been observed, especially in recent years, and for the first time in the history of the HIV epidemic, also among MSM. This trend has been even more noteworthy in cities where a combination of HIV prevention strategies have been implemented with the inclusion of PrEP (110,111). According to data published by the United Kingdom's National Health Service, from 2015 to 2019, new HIV diagnoses went down by 34% globally. The decline in MSM is significant, from a peak of 3,214 in 2014 and 2,079 in 2018 to 1,700 diagnosed in 2019 (a 47% and 18% drop respectively). The steepest declines were observed among MSM of white ethnicity (2,550 in 2014, 1,425 in 2018 and 1,107 in 2019) and born in the UK (1,869 in 2014, 950 in 2018 and 715 in 2019) (112). In our study, the decrease in new infections has been observed more slowly. In other parts of the world, such as in Latin American countries, they have experienced an increase in the incidence of HIV, the number of new infections in this region increased by 7% between 2010 and 2018 (109).

In Spain, the number of new diagnoses of HIV remains high among MSM, with a slower decline than in surrounding countries (101,109). One of the reasons that explains this is the high number of cases from other countries with a high incidence of HIV infection, particularly from Latin America.

According to the SINIVIH registry, in 2019, 63.9% were Spanish and 22.9% Latin American (19). In our study, the percentage of people born in Latin American was higher and presented an upward trend, 25.2% in 2014 and 58.7% in 2019. In addition, the cases of new HIV diagnoses among MSM born in Spain decrease significantly in our study, 66.5% in 2014 and 36.1% in 2019, more pronounced than in national figure (19). These data match with those recorded in San Francisco where, from 2012 to 2018, the percentage of new HIV cases decreased significantly among white people and increased among African Americans and Latinos (111). The most affected group of new cases changed from white to Latino between 2017 and 2018, as seen in our work between 2018 and 2019.

In terms of age, the majority of new HIV diagnoses in Europe have occurred in people between 20-39 years of age, with a downward trend in all age groups, except in those over 50, which remains stable (101). In this work, in 2019, 47.6% were between 20-29 years old and 37.0% between 30-39, compared against the SINIVIH data where 26.9% were between 20-29 and 32.3% between 30-39 years (19). According to the temporal analysis conducted in our study, the diagnosis of HIV was detected among increasingly younger people. This trend was linear and significant among Latin Americans, whereas among Spanish people it remained stable at around 33 years of age.

If we compare the CD4+ lymphocyte count at the time of HIV diagnosis between the Spanish registry and in our study among MSM, in 2019 they were 378 cells/mL vs 533 cells/mL on average, 20.5% vs 9.2% with <200 cells/mL (AE) and 20.8% vs 27.6% with between 201-350 cells/mL (DT) (19). These figures, compared to the governmental data, reflect an earlier diagnosis in the STI/HIV clinic, likely related to the follow-up of seronegative people with risky practices. However, in the last three years a lower CD4+ count has been observed at the time of diagnosis. This could be explained by the later diagnosis among foreigners and the numerous diagnoses of acute infection, coinciding with the decrease in CD4+.

The WHO declares that MSM are highly vulnerable to acquiring HIV infection (113). In this work, they presented clinical and behavioral markers considered high risk: history of STIs (69.8%), high number of sexual partners, condomless sexual practices under the effect of recreational substances (64.5%) and the use of Apps to search for sexual contacts (77.4%). Several publications have associated the use of recreational drugs with the increased incidence of HIV and other STIs (40). Among the MSM analyzed, 64.5% had condomless sexual relations under the influence of drugs, while among the rSCV this percentage was higher (73.9%) and similar to that found in a meta-analysis

carried out among HIV-positive people (16). The USEX-Study found that 29.1% of HIV-positive MSM used drugs for sex and, in our study, 28.9% of the rSCV participated in chemsex sessions (114). It is fundamental to know the type of drug used and the route of administration. Substances such as mephedrone, methamphetamine, GHB, ketamine and popper, were strongly related to condomless sex and, as Pakianathan et al. noted, were identified as facilitating drugs for HIV transmission (115). Even though their use by parenteral route is uncommon, it is increasing, from 0.4% in 2014 to 4.3% in 2019. All PWIDs use substance in a sexual context, data which overlap with Bui et al. in which they record that 4.7% of MSM being monitored in an Australian Clinic practiced slam (116). The growth of chemsex occurs coinciding with a decrease in new HIV diagnoses, which could be explained by the high preventive efficacy of ART and PrEP. Additionally, the use of Apps to search for sexual contacts was high among MSM, especially among rSCV, and, as has been published in other works, the use of some social networks has been linked to risk behaviors for acquiring HIV and others STIs (117). This coincided with the fact than in our work, 70.4% of HIV rSCV attributed the transmission of the virus to the use of these Apps.

Despite all this, the use of preventive strategies such as PEP (3.8%) or PrEP (1.1%) was very scarce. The delay in the implementation of PrEP in Spain could be one of the factors that explains the slow decline in new cases compared to other European or North American countries (100,118). The funding of PrEP, combined with the rest of the measures in our country, may represent an opportunity to reduce the number of new cases more significantly.

Our work could be limited by the fact that it is a monocentric study and analyzed MSM, since most of the diagnoses were made among them (92.6%). These data could not be extrapolated to heterosexual men and women or transgender women with very different sociodemographic, clinical, and behavioral characteristics. It is an important line of research that should be studied. Despite this limitation, this is a study carried out in a reference STI/HIV clinic where care is offered without administrative barriers. Half of the people attended to are MSM and many of them are of foreign place of birth, mainly Latin American. The fact that it is the reference center for PrEP in the Community of Madrid, and its particular characteristics, means it is considered a sentinel center prepared to detect the epidemiological changes that accompany a HIV epidemic at an early stage. Knowing the profile of people newly infected with HIV allows for the design of optimal preventive strategies specifically aimed at each individual or population group.

The analyzed results reflect a reduction in new cases of HIV, in particular among Spanish MSM, although the trend is not as significant as it is in other countries. Combination of HIV prevention strategies with the inclusion of PrEP and frequent HIV testing, should be reinforced among young MSM, especially those born in Latin America, those that use drugs for sex, and those that use Apps in search of sexual contacts.

## 4.2. Tema 2: La implementación de la profilaxis pre-exposición podría evitar la mayoría de las nuevas infecciones por el VIH en hombres que tienen sexo con hombres y mujeres transexuales

---

Este segundo tema corresponde al artículo:

*Ayerdi Aguirrebengoa O, Vera García M, Portocarrero Nuñez JA, Puerta López T, García Lotero M, Escalante García C, Raposo Utrilla M, Estrada Pérez V, Del Romero Guerrero J, Rodríguez Martín C. Implementing pre-exposure prophylaxis could prevent most new HIV infections in transsexual women and men who have sex with men. Rev Clin Esp. 2019 Oct;219(7):360-366. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2019.02.001. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30982539.*



## Resumen

**Introducción:** La profilaxis pre-exposición (PrEP) consiste en administrar fármacos antirretrovirales a personas seronegativas al VIH con prácticas de alto riesgo, con el fin de reducir la probabilidad de adquirir la infección. A pesar de su eficacia y seguridad, en España, la PrEP aún no está disponible dentro del sistema sanitario público.

El objetivo fue estimar el impacto preventivo que supondría añadir la PrEP junto al resto de medidas preventivas. Se estimó el número de seroconversiones al VIH que se hubieran podido evitar, entre los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y mujeres transgénero (TSX) inicialmente seronegativos, en caso de disponer de la PrEP.

**Métodos:** Estudio descriptivo de los seroconvertidores recientes al VIH entre 2014-2016 en una clínica de VIH/ITS de referencia en Madrid. Se analizaron a las personas que tenían indicación de recibir la PrEP, según las guías de Grupo de Estudio del SIDA 2016. El análisis estadístico para estimar las infecciones por el VIH que se hubieran podido evitar, en caso de disponer de la PrEP, se efectuaron mediante Stata 14.

**Resultados:** Se estimó que de los 228 HSH y TSX, con seroconversión documentada al VIH, 195 tenían la indicación de PrEP. Teniendo en cuenta la eficacia preventiva descrita en estudios europeos, se estimó que se hubieran podido evitar 168 seroconversiones al VIH, lo que supone el 73,7% de las infecciones diagnosticadas.

**Conclusiones:** Los resultados confirman la necesidad de impulsar programas preventivos combinados frente al VIH que integren todas las medidas posibles incluyendo la PrEP.

## **Abstract**

**Introduction:** HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) consists of administering antiretroviral drugs to seronegative individuals with high-risk practices to reduce the probability of acquiring the infection. It is an effective and safe measure that should be offered along with other preventive tools. In Spain, PrEP is not yet available within the public health system.

The objective was to evaluate the preventive impact of including the PrEP along with the rest of preventive measures. The number of seroconversions to HIV that could have been avoided was estimated between men who have sex with men (MSM) and transgender women (TSX) initially seronegative, in case of having PrEP.

**Methods:** Descriptive study of recent HIV seroconvertors between 2014-2016 in a reference HIV/STI clinic in Madrid. The people who had an indication of receiving PrEP were analyzed according to the 2016 GeSIDA guidelines. The statistical analysis to estimate the HIV infections that could have been avoided, if PrEP was available, were made through Stata 14.

**Results:** It was estimated that of the 228 MSM and TSX, with documented seroconversion to HIV, 195 had the indication of PrEP. Taking into account the preventive efficacy described in european studies, it was estimated that 168 seroconversions to HIV could have been avoided, which represents 73.7% of the infections diagnosed.

**Conclusions:** The results confirm the need to promote combined preventive programs that include all possible measures such as PrEP.

## Introducción

En España, según los datos del registro SINIVIH, se notificaron 3.353 nuevos diagnósticos del VIH en el año 2016. Tras corregir por retraso, se estimó que la tasa para 2016 sería de 8,60 por 100.000 habitantes. De ellos, el 83,9% eran hombres y la mediana de edad fue de 36 años. La categoría de transmisión HSH fue la más frecuente 53,1%, seguida de la heterosexual 26,5%, y la correspondiente a las personas que se inyectan drogas (PID) 3,6%. Según este registro, la tendencia global de la incidencia del VIH en el periodo de 2009-2016 es ligeramente descendente (119).

Un estudio publicado en 2016 una clínica monográfica de infecciones de transmisión sexual (ITS) de Madrid, describe el perfil de las personas que habían documentado una seroconversión reciente (SCVr) al VIH, con una media de 6 meses. La mayoría eran HSH entre 20-39 años, con varias pruebas del VIH negativas previas, antecedentes de ITS, múltiples parejas sexuales y que mantenían relaciones sexuales sin protección bajo el efecto de drogas recreativas (95).

El consumo de alcohol y otras sustancias para mantener relaciones sexuales, algunas de ellas emergentes, se ha incrementado significativamente en los últimos años especialmente entre los HSH. Con frecuencia dichas drogas, que producen una intensa desinhibición, se utilizan en un patrón de policonsumo en el contexto de relaciones sexuales desprotegidas con numerosas parejas. Este fenómeno se conoce como “Chemsex”, y es una práctica cada vez más habitual entre los HSH (40). La participación en estas largas “sesiones” de sexo bajo el efecto de las drogas, se ha relacionado con un incremento de la incidencia del VIH y de otras ITS.

En los últimos años, además de las medidas preventivas recomendadas hasta la actualidad, como el uso sistemático del preservativo, el cribado del VIH/ITS, el diagnóstico precoz de la infección, el TAR inmediato, la profilaxis post-exposición (PPE) y la educación sexual y sobre drogas, ha surgido otra medida preventiva adicional conocida como profilaxis pre-exposición (PrEP). Consiste en la administración de antirretrovirales a personas seronegativas al VIH con prácticas de alto riesgo, con el objetivo de reducir la probabilidad de que adquirir la infección (84). En 2012 la FDA aprobó la indicación de la PrEP con TDF/FTC en pauta oral diaria y la EMA en 2016 (88,107). En la actualidad está recomendada por distintas agencias de salud y sociedades científicas como los CDC, la OMS o la EACS (89,94,104).

En España, el Grupo de Estudio del SIDA (GeSIDA) de la SEIMC no solo lo recomienda, sino que en 2016 estableció, a través de unas guías clínicas, su indicación y manejo (87). Según esta guía, la PrEP debe ser ofrecida a aquellas personas seronegativas al VIH que pertenezcan a un grupo poblacional con una incidencia del VIH superior a 2 casos por 100 personas-año y que siendo HSH o mujeres transgénero (TSX) no usan de forma sistemática el preservativo. Además, deben cumplir al menos uno de los siguientes criterios en los últimos 6 meses: tener al menos 2 parejas sexuales, algún episodio de ITS, haber recibido profilaxis post-exposición (PPE) o mantener relaciones sexuales bajo el efecto de sustancias psicoactivas. Al igual que el documento de consenso sobre la PrEP del Plan Nacional del Sida del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (MSSI) hacen referencia a otros grupos poblacionales como las PID o los heterosexuales con prácticas de riesgo, a considerar de forma individual (96).

Varios ensayos clínicos han demostrado que la PrEP es una herramienta segura con una eficacia preventiva del 86% (91,106). Su eficacia, guarda una estrecha correlación con el grado de adherencia (94).

La OMS incluyó dentro de su listado de medicamentos esenciales TDF/FTC con indicación de PrEP en 2017 (120). No obstante, la PrEP aún no se ofrece dentro del sistema sanitario público español (Julio/2018). Cada vez son más las instituciones que solicitan con fuerza su implementación, teniendo en cuenta el persistente número de nuevas infecciones que se detectan. Hasta el momento el acceso a la PrEP en España está limitado a la participación en ensayos clínicos o estudios de factibilidad (121). Ha aumentado el número de personas que adquieren el medicamento (TDF/FTC) a través de páginas web de forma irregular, en muchos casos fuera de la supervisión de profesionales sanitarios.

## **Objetivo**

Estimar el impacto preventivo que supondría haber incluido la PrEP junto al resto de medidas preventivas, según las guías GeSIDA 2016, en los pacientes seroconvertidos al VIH entre 2014 y 2016 en una clínica de VIH/ITS de Madrid.

## **Pacientes y Métodos**

Desde el 1 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2016, se diagnosticaron 856 nuevos casos de infección por el VIH en una clínica de referencia de ITS/VIH de la Comunidad de Madrid. De ellos, el 30,0% (231) tenía documentada una serología del VIH negativa previa con fecha posterior al 1 de enero del 2014. Todos ellos eran VIH negativos al inicio del año 2014 y seroconvirtieron durante el periodo de estudio.

De ellos, se analizaron a las personas que cumplían indicaciones de recibir PrEP teniendo en cuenta las recomendaciones de las guías GESIDA 2016<sup>10</sup>. Se recogió información sobre características sociodemográficas, clínicas y conductuales a través de un cuestionario clínico y epidemiológico estructurado. Se obtuvo información sobre el uso del preservativo, número de parejas sexuales, presencia de otras ITS concomitantes al diagnóstico del VIH, prácticas sexuales desprotegidas bajo el efecto de drogas recreativas en los últimos 6 meses y solicitud previa de la profilaxis post-exposición (PPE).

Además, a todos los pacientes se les efectuó una evaluación inmunoviroológica en el momento del diagnóstico del VIH y un despistaje de otras ITS: sífilis (ELISA y TPPA), *Neisseria gonorrhoeae* (tinción de Gram, cultivo en medio Thayer Martin y PCR), *Chlamydia trachomatis* (PCR), genotipado para linfogranuloma venéreo (LGV) y serología de virus hepatotropos: VHA, VHB y VHC (CMIA).

Para estimar los casos de infección por el VIH que se hubieran evitado, se efectuó un análisis estadístico mediante STATA software (versión 14.0; Stata Corporation, College Station, Texas, USA). Las variables cualitativas se dan como número absoluto y porcentaje, las cuantitativas como mediana y rango intercuartil (RIQ).

Se tuvo en cuenta la eficacia preventiva de la PrEP mostrada en estudios europeos, 86%<sup>12,13</sup>.

## **Resultados**

Desde el 1 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2016 se diagnosticaron 231 seroconversiones al VIH. Todas estas personas tenían documentada una serología del VIH que demostraba que el 1 de enero del 2014 no tenían la infección. La mediana de seroconversión fue de 257 días (RIC:172-413). El resto de personas diagnosticadas en ese periodo de tiempo no fueron analizadas en este estudio, ya que se desconocía su seroestatus a esa fecha y por lo tanto no se hubiera podido afirmar que fueran candidatos a la PrEP.

De las 231 SCVr al VIH, el 97,8% (226) correspondían hombres y de ellos, 99,1% (224) a HSH. Hubo una mujer heterosexual (0,4%) y cuatro TSX (1,7%). La mediana de edad fue de 30,5 años (RIC: 26,3-38,3). El 57,6% (133) eran de origen español, el 32,0% (74) latinoamericanos, el 7,4% (17) europeo y el 3% (7) de otro origen. El 60,6% (140) tenía estudios universitarios y el 28,1% (65) secundarios. El 32,0% (74) tuvo su primera relación sexual antes de los 15 años (Figura 1). El 8,0% (18) de los hombres y el 75% (3) de las TSX eran trabajadores del sexo (Figura 2).

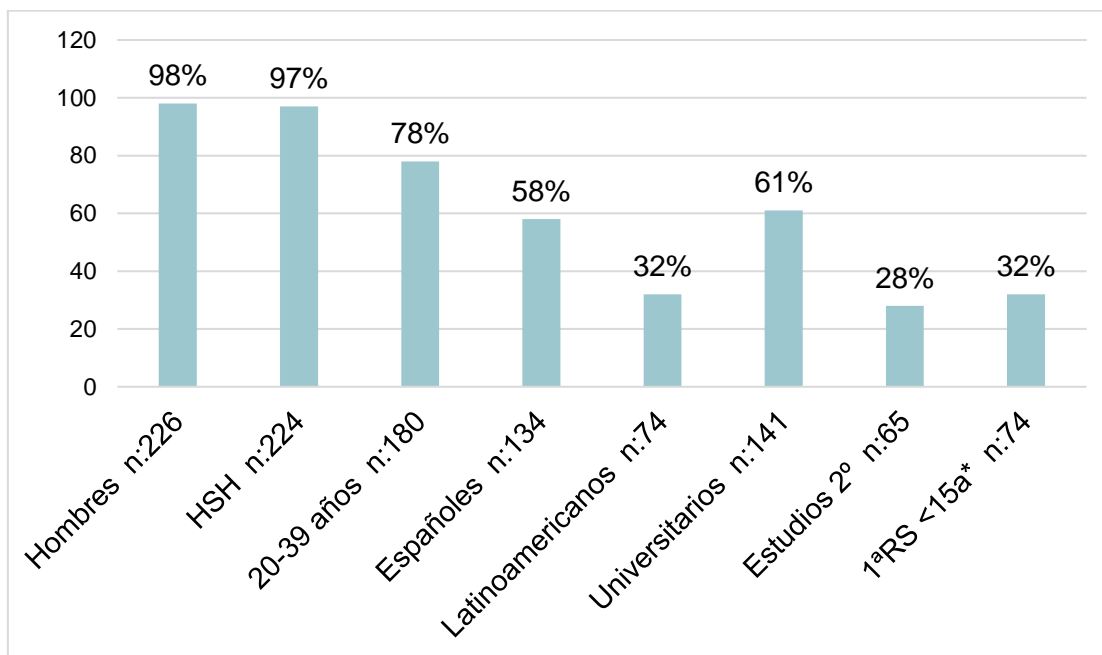


Figura 1. Perfil del SCV reciente al VIH 2014-2016 (n:231). \* 1ªRS <15a\*: Primera relación sexual antes de los 15 años.

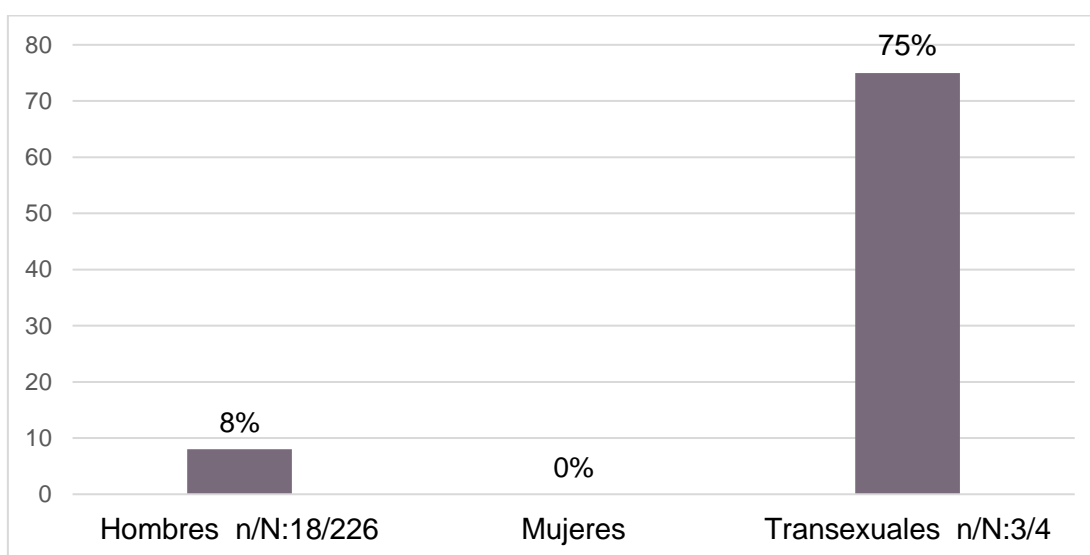


Figura 2. Trabajadores del sexo con SCV reciente al VIH, según género entre 2014-2016.

Del total de las personas con seroconversión documentada entre 2014-2016, 228 (98,7%) eran HSH o TSX. De estos posibles candidatos a la PrEP, tres pacientes presentaron criterios de exclusión por hepatitis B crónica. De los 225 HSH y TSX restantes, ninguno utilizaba sistemáticamente el preservativo en los últimos 6 meses. De ellos, se valoró el cumplimiento de al menos alguno de los siguientes criterios:

- Relaciones sexuales no protegidas con más de 2 personas distintas en los últimos 6 meses: 77,3% (174).
- Al menos una ITS concomitante al diagnóstico de la infección por el VIH: 51,6% (116). El 20,9% (47) presentó una gonococia concomitante, el 20,4% (46) sífilis, el 16,0% (36) clamidiasis y el 3,1% (7) LGV (Figura 3). El 2,2% (5) fue diagnosticado de hepatitis C concomitantemente. El 12,0% (27) presentó dos o más ITS al diagnóstico del VIH.
- Mantener sexo desprotegido bajo el efecto de alguna droga recreativa, el 67,6% (152). La frecuencia de consumo según tipo de droga se describe en la figura 4. El 26,2% (59) tenía un patrón de policonsumo, con el uso combinación de al menos tres o más drogas, "chemsex".
- El 3,5% (8) había recibido PPE en algún momento de su vida, no pudiendo documentar la fecha por lo que esta indicación no fue tomada en cuenta en la estimación.

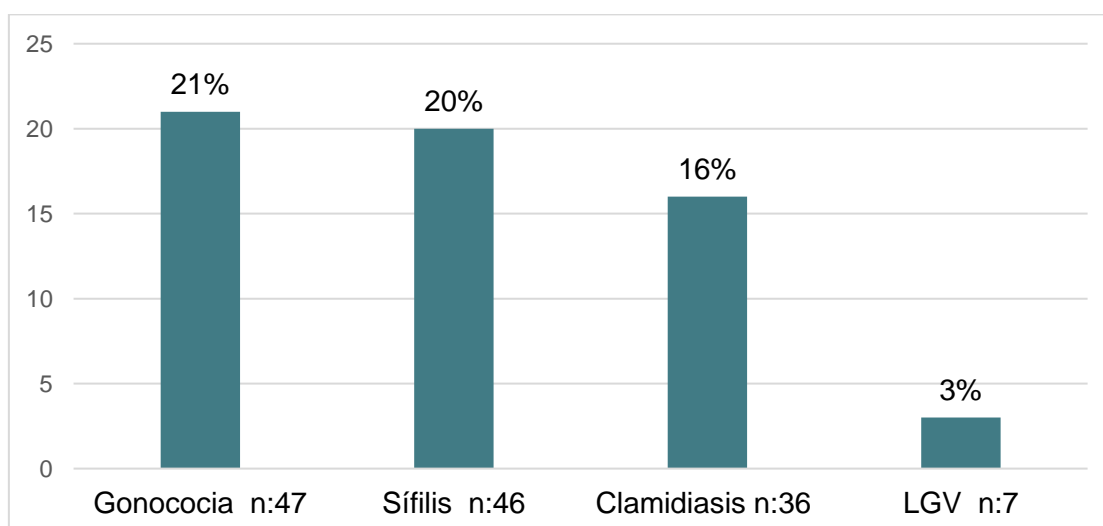


Figura 3. ITS concomitantes al diagnóstico del VIH entre los HSH y TSX con SCV reciente, 2014-2016 (n=225).

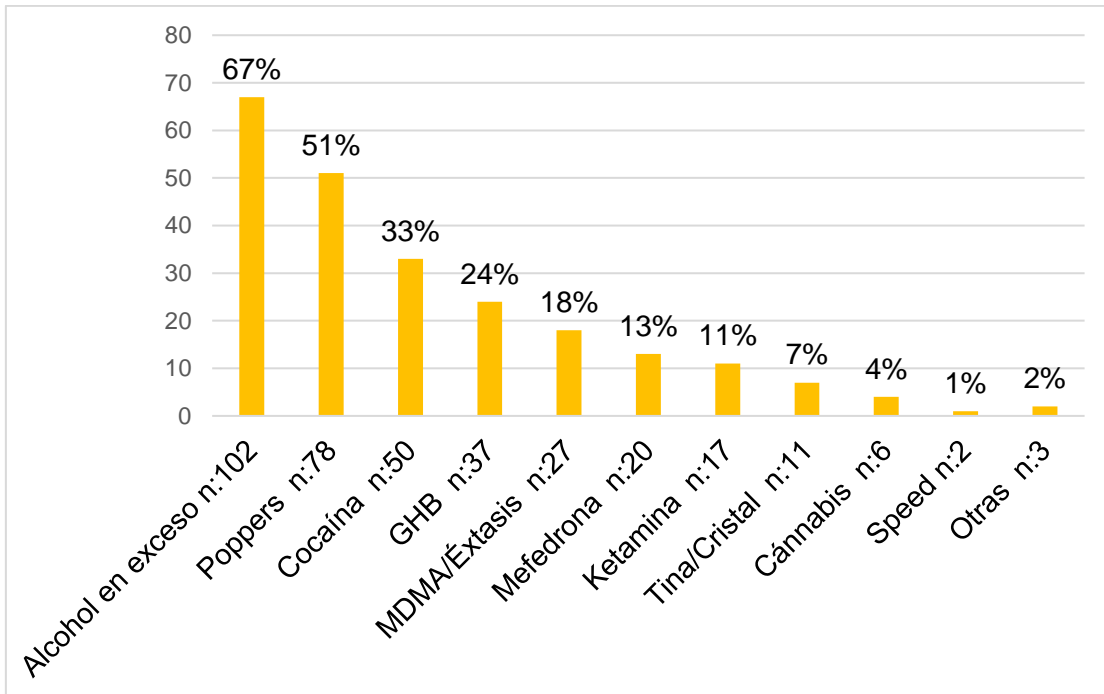


Figura 4. Sustancias recreativas usadas para el sexo entre los HSH y TSX consumidores con SCV al VIH 2014-2016 (n=152).

Se estimó que de los 228 HSH y TSX con SCV recientes al VIH, 195 habían tenido indicación de la PrEP antes de haberse infectados. Por tanto, el 86,6% (195) de los HSH y TSX SCV hubieran sido candidatos a la PrEP según las recomendaciones de GESIDA. Los estudios PROUD e IPERGAY publicaron una reducción relativa del riesgo (RRR) del 86%. Teniendo en cuenta esta eficacia preventiva, se estimó que se hubieran podido evitar 168 seroconversiones al VIH, lo que supone el 73,7% de las infecciones diagnosticadas entre los HSH y las TSX (Figura 5).

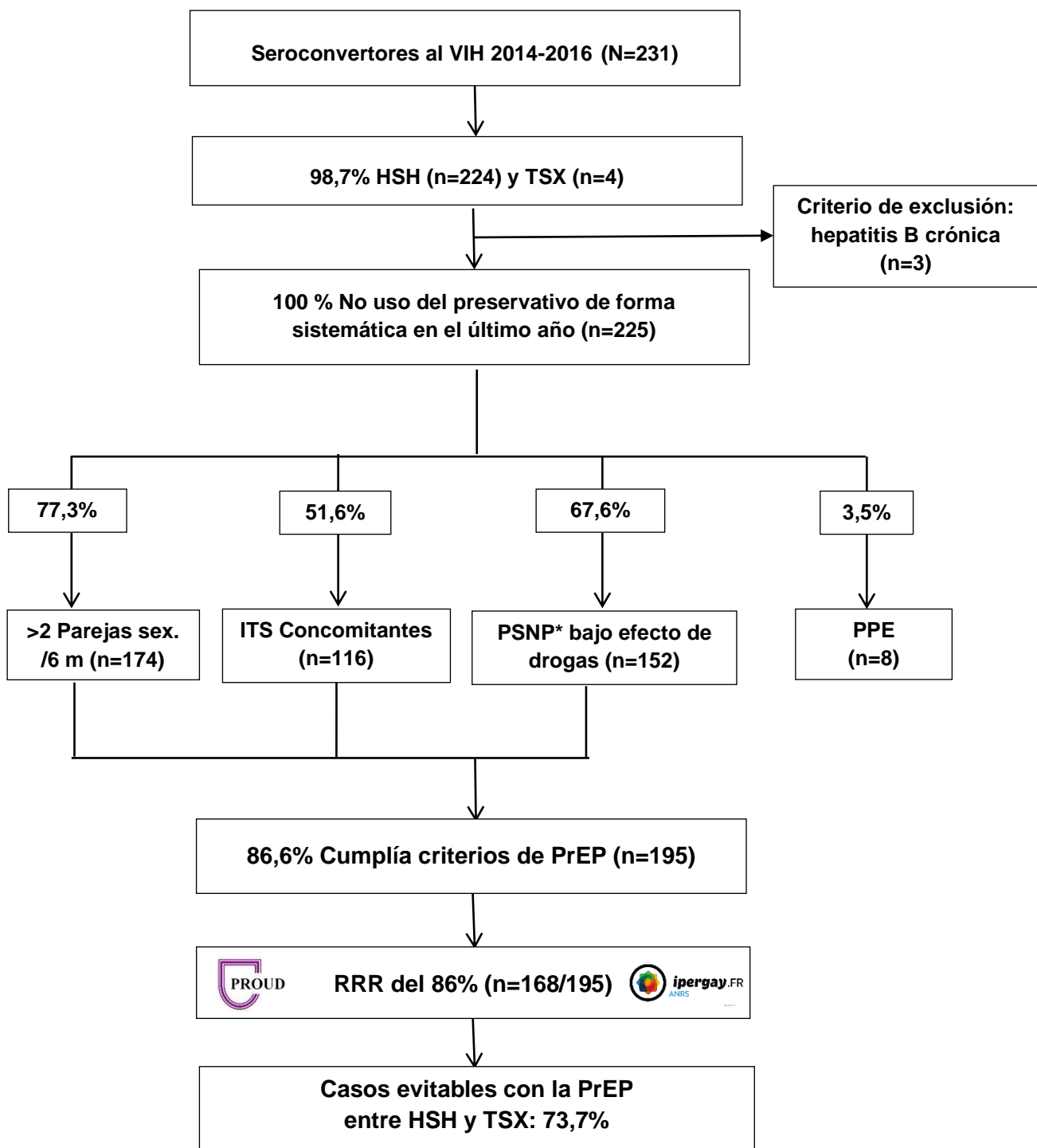


Figura 5. Algoritmo para la estimación de las infecciones por el VIH que se hubieran podido evitar entre los SCV recientes con la PrEP (2014-2016). \*PSNP: prácticas sexuales no protegidas.

## Discusión

Los resultados del estudio demuestran la necesidad de disponer de la PrEP, como una medida preventiva adicional, dirigida a personas que no tienen VIH pero que presentan de forma reiterada marcadores sociodemográficos, clínicos y conductuales de alto riesgo para su adquisición.

La PrEP debe ser ofrecida dentro de un programa de prevención combinado. Así lo han hecho en algunas ciudades donde, por primera vez en la historia de la epidemia, se ha publicado una significativa disminución de nuevos casos del VIH entre los HSH (110,122). Explican que la fórmula para reducir la incidencia del VIH fue integrar intervenciones conductuales, biomédicas y farmacológicas, como el tratamiento antirretroviral inmediato, la PPE o la PrEP. Entre estas medidas preventivas, es significativo el escaso uso de PPE entre los pacientes analizados en este estudio, 3,5%, ya que precisamente hubieran sido las personas que mayor beneficio preventivo hubieran obtenido.

La PrEP ha demostrado ser segura y eficaz para prevenir nuevas infecciones del VIH. Cada vez más países disponen de esta profilaxis, pero aún no ha sido implementada en España (julio/2018) (123). Esto, se puede deber a diversos factores que se comentan a continuación.

En los últimos 20 años se ha observado un incremento de las ITS. El uso de la PrEP se ha asociado, entre otros factores, a una elevada incidencia de las ITS entre los usuarios, en gran medida, debido a la disminución del uso del preservativo y también a la mayor frecuencia de cribado y búsqueda de infecciones extragenitales (102). Es fundamental realizar una adecuada selección de los candidatos a la PrEP, para minimizar los cambios negativos que pueden repercutir en su conducta.

El documento de aprobación de PrEP por la EMA no indica necesariamente que deba ser un fármaco de uso hospitalario y así lo demuestran algunos países como Francia o Reino Unido, pioneros en la PrEP en Europa, con resultados satisfactorios (107,110). No obstante, en algunos países, como en España, existen barreras administrativas que dificultan el acceso a la PrEP. Las guías de GESIDA contemplan la posibilidad de incluir también centros extrahospitalarios como dispositivos donde dispensar la PrEP (87). El estudio de factibilidad puesto en marcha por el MSSI podrá ofrecer más información sobre el diseño de los circuitos en el manejo de la PrEP en España (121). Las

dificultades administrativas para la disponibilidad de la PrEP, se podrían minimizar con la coordinación de las instituciones sanitarias utilizando circuitos factibles e incluyendo también dispositivos asistenciales extrahospitalarios adaptados, como las clínicas de ITS.

Por otro lado, entre los SCV analizados se ha observado una mayor incidencia de hepatitis C, respecto a la población general. Así, Valencia J et al. describen la hepatitis C como un factor independiente que se asocia con el incremento de la probabilidad de adquirir el VIH (124). Por lo tanto, consideramos que debería incluirse como un criterio de selección para ofrecer la PrEP.

En 2016 Ratman et al. muestran que en caso de haber ofrecido un programa de prevención que incluía la PrEP a la mitad de los HSH se habrían evitado el 66% de los casos de infección por el VIH (125). Este resultado, es inferior al encontrado en nuestro estudio, posiblemente debido a que la PrEP se ofreció solamente a la mitad.

La eficacia preventiva de la PrEP está estrechamente relacionada con la adherencia. Para la estimación de infecciones evitadas, se tuvo en cuenta la reducción relativa del riesgo (RRR) de adquirir el VIH (86%) descrita por los estudios PROUD e IPERGAY (91,106). No obstante, otras publicaciones más recientes informan sobre una mejor eficacia preventiva, superior al 90%, en las personas con una mayor adherencia, probablemente relacionada con un mejor conocimiento de la medicación entre los usuarios (126). Por lo tanto, es posible que en la actualidad se hubieran podido evitar aún más casos de los estimados en este análisis.

Un estudio realizado en España y publicado en *AIDS and Behavior* en el año 2016, describió que un 57,6% de los HSH con indicación de PrEP estarían realmente dispuestos a tomarla (127). Durante estos últimos 2 años la PrEP se ha popularizado, sobre todo entre los HSH, y es posible que la disposición a tomarla haya aumentado. En España y otros países de Europa, cada vez más usuarios consiguen la medicación de forma irregular mediante internet y solicitan asesoramiento médico. La ausencia de control en este fenómeno, conocido como “PrEP libre”, puede tener negativas consecuencias para la salud individual y pública.

Como fortaleza, los criterios de inclusión utilizados para el presente estudio fueron más exigentes que los indicados por las guías: se registraron únicamente las ITS concomitantes al diagnóstico del VIH y como no fue posible documentar la fecha de la PPE tampoco se tuvo en cuenta este criterio. Esto, supone una infraestimación de los candidatos respecto a lo recomendado por GESIDA. Consideramos que el perfil del SCV reciente al VIH refleja de forma fiel cuáles son los indicadores sociodemográficos,

clínicos y conductuales que se deben identificar en aquellas personas seronegativas para obtener el mayor beneficio preventivo de la PrEP. Como limitación, el estudio es unicéntrico, una clínica de ITS donde se atiende a población de alto riesgo para el VIH, por lo que los resultados habría que extrapolarlos con cautela al resto de la geografía española.

### **Conclusiones**

Se estima que casi tres de cada cuatro serconversiones al VIH ocurridas entre los HSH y TSX con prácticas de alto riesgo diagnosticados entre 2014 y 2016, se hubieran podido evitar en caso de disponer de la PrEP.

Los resultados confirman la necesidad de impulsar programas preventivos combinados frente al VIH que integren todas las medidas posibles incluyendo la PrEP.

### 4.3. Tema 3: Risk factors associated with sexually transmitted infections and HIV among adolescents in a reference clinic in Madrid.

---

Este tercer tema corresponde al artículo:

*Ayerdi Aguirrebengoa O, Vera García M, Arias Ramírez D, Gil García N, Puerta López T, Clavo Escribano P, Ballesteros Martín J, Lejarraga Cañas C, Fernandez Piñeiro N, Fuentes Ferrer ME, García Lotero M, Hurtado Gallegos E, Raposo Utrilla M, Estrada Pérez V, Del Romero Guerrero J, Rodríguez Martín C. Low use of condom and high STI incidence among men who have sex with men in PrEP programs. PLoS One. 2021 Feb 4;16(2):e0245925. doi: 10.1371/journal.pone.0245925. PMID: 33539363; PMCID: PMC7861516.*



## **ABSTRACT**

### **Objective**

Since the recent introduction of preexposure prophylaxis (PrEP), several studies have reported a decrease in the use of condoms and a rise in STIs among users. This rise in risk behavior associated with the advent of PrEP is known as “risk compensation.” The aim of this study is to measure clinical and behavioral changes associated with the introduction of PrEP by analyzing condom use for anal intercourse, number of sexual partners, sexualized drug use and STI incidence.

### **Methods**

We performed a retrospective descriptive study of PrEP users followed every 3 months over a 2-year period spanning 2017–2019 in a referral clinic specializing in STI/HIV in Madrid, Spain. One hundred ten men who have sex with men and transgender women underwent regular screening for STIs and hepatitis C virus (HCV) infection. Sociodemographic, clinical, and behavioral data were gathered for all subjects studied.

### **Results**

The risk compensation observed in this study consisted primarily of a lower rate of condom use, while the number of sexual partners and recreational drug consumption remained stable. We observed a very high incidence of STIs in this sample, particularly rectal gonorrhea and chlamydia. The factors shown to be independently associated with the presence of an STI on multivariate analysis were age below 30 years and over 10 sexual partners/month.

### **Conclusion**

The incidence of STI acquisition was higher than expected, indicating a need for strategies to minimize this impact, particularly among younger individuals with a higher number of sexual partners.

## INTRODUCTION

HIV preexposure prophylaxis (PrEP) is a preventive measure that consists of administering antiretroviral drugs to uninfected individuals who engage in high-risk sexual behavior in order to avoid infection (84). Several randomized clinical trials comparing tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and emtricitabine (FTC) to a placebo have confirmed that daily oral PrEP is safe and effective (83,85,86). The efficacy of PrEP in preventing infection is strongly correlated with levels of adherence (84).

The FDA approved the use of TDF/FTC as PrEP in 2012, and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) have recommended the treatment since 2014 (128). The IPERGAY trial (106), in which on-demand PrEP was prescribed, before and after sexual activity, showed the same efficacy as the PROUD Study (91), in which PrEP was taken daily. In October 2019, the FDA approved a second drug combination, tenofovir alafenamide (TAF)/FTC, for PrEP in men who have sex with men (MSM) and in transgender women (TGW) (98). The WHO recommends offering PrEP to people at “substantial” risk of infection who belong to population groups in which the incidence of HIV is over 3 infections per 100 person-years (PY) as well as other preventive measures such as condom use, screening for other STIs, and universal access to early diagnosis and antiretroviral treatment (ART) (94). The most relevant indications for PrEP use in MSM and TGW are condomless sex with multiple partners, presence of a bacterial STI infection in the rectum, and use of drugs to engage in sexual intercourse (87,96). It is believed that PrEP is a cost-effective approach in such cases (97).

Since the introduction of this preventive measure, several studies have reported a decrease in the use of condoms and a rise in STIs among users of PrEP (102). The concept of exhibiting higher sexual risk after adoption of a safety measure like PrEP is known as “risk compensation” (129).

In November 2019, the Spanish Ministry of Health announced that it would include PrEP as a publicly funded additional measure of protection against HIV infection within the country’s national health system (100). An increase in PrEP is to be expected in light of this decision, particularly in large cities. Therefore, knowledge of risk compensation among these individuals is essential in order to design specific strategies to limit such compensatory behavior.

The aim of this study is to measure clinical and behavioral changes and risk compensation associated with the advent of PrEP by analyzing condom use for anal intercourse, number of sexual partners, sex-related recreational drug use, and STI incidence.

## **METHODS**

### **Study design and study population**

We performed a retrospective descriptive study of PrEP users followed over the 2-year period spanning from 2017 to 2019 in a specialized referral clinic for STI/HIV located in Madrid, Spain. A total of 110 MSM and TGW were selected, all of them complete the duration of the study period, which consisted of outpatient visits every three months. On-demand care, was also provided in cases of clinical or epidemiologic suspicion of STI transmission; all infections diagnosed during these unscheduled visits were addressed in the subsequent screening. The eligibility criteria was taking PrEP, so all participants had sexual risk indications for this preventative measure as proposed by the guidelines [9, 10] and started taking PrEP at the first visit of the study.

### **Variables**

In the first day visit and at the end of 2-year study period, a structured epidemiological questionnaire was completed systematically to gather sociodemographic, clinical, and behavioral data, which included gender (MSM or TGW), age (20–30; 31–40; >40), region of origin (Spain, Latin America, other), adherence to PrEP (calculated the number of days taking PrEP: high: >90%, low: 50%; 50), substance use (alcohol, cannabis, poppers, cocaine, ecstasy, MDMA, GHB, mephedrone, and methamphetamine), sexualized drug use (condomless sex occurring under the effects of drugs and type), “slamming” (injection of recreational drugs), “chemsex” (sexual activity typically with multiple partners under the effects of drugs), use of substances for erectile enhancement, and dating-app use.

During the 2-year study period, all participants had the following tests performed every 3 months: HIV serology (chemiluminescent micro-particle immunoassay (CMIA) with Western blot confirmation) and syphilis testing (RPR, EIA, and TPPA). Swab-based throat and rectal samples were performed systematically by a health-care professional to detect the following: *Neisseria gonorrhoeae* (NG) by means of Gram staining, Thayer-Martin agar, API NH, and PCR; *Chlamydia trachomatis* (CT) by PCR; lymphogranuloma venereum (LGV) via genotyping; and NG and CT screening of urine samples by PCR. Serology testing for HCV infection (CMIA) was conducted every 6 months. All users of PrEP included were vaccinated against hepatitis A and B infection at the beginning of the study. No patients with acute or chronic hepatitis participated in the study. Follow-up of STIs detected in on-demand visits was included as part of the following scheduled visit.

## **Statistical analysis**

Qualitative variables are expressed as absolute and relative frequencies. Continuous variables are summarized as mean values and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR) in case of nonnormal distribution. McNemar's test for paired data was used to compare qualitative variables (frequency of condom use and number of sexual partners) before and after PrEP.

Every 6 months, we calculated the total number of CT and NG diagnoses in the pharynx, rectum, and urethra as well as all cases diagnosed with acute syphilis and HCV infection. We further calculated the incidence rate per 100 person-years (PY) for CT, NG, syphilis, and HCV. Additionally, we determined the overall infection rates (all infection sites combined/any site) by dividing the number of infections by the total time at risk.

A bivariate analysis was performed using the Poisson regression model to identify baseline characteristics related to the rate of incidence of any STI at 2 years. Factors found to be significant on bivariate analysis ( $p < 0.05$ ) were entered into a multivariate Poisson regression model. For the multivariate analysis, related to drug use, the variable sexualized drug was used and not chemsex, as all drugs were accounted for in the former category. Incidence rate ratios are presented alongside their corresponding 95% confidence interval. For all comparisons, the null hypothesis was rejected for a bilateral test of alpha risk of  $< 0.05$ . Statistical analysis was performed using the STATA statistical software package, release 15.0.

## **Ethics statement**

Data were obtained from a structured epidemiological questionnaire completed systematically in the course of ordinary clinical practice. All data derived from medical histories were fully anonymized prior to access. The study protocol was approved by the IRB of Hospital Clínic San Carlos, approval Number: 20/214-E. The ethics committee waived the need for informed consent, since the information obtained for the study is collected in routine clinical practice. The study did not include minors.

## **RESULTS**

All participants in this study were MSM with the exception of two TGW. Mean patient age was 34.7 years (SD: 6.72) with a range of 20 to 60 years. Table 1 contains descriptive variables such as age and region of origin as well as the STIs diagnosed during the enrollment visit, that is, before beginning PrEP.

Variables		% (N)
Age		
	20–30	21.8 (24)
	31–40	58.2 (64)
	>40	20.0 (22)
Region of origin		
	Spain	76.4 (84)
	Latin America	12.7 (14)
	Other	10.9 (12)
STIs detected on screening visit		
NG		
	Pharynx	16.4 (18)
	Rectum	22.7 (25)
	Urethra	0 (0)
CT		
	Pharynx	2.7 (3)
	Rectum	12.7 (14)
	Urethra	1.8 (2)
Syphilis		5.4 (6)
Positive hepatitis C virus serology		0.9 (1)
No. of STIs detected on screening visit		
	0	55.5 (61)
	1	28.2 (31)
	2	15.5 (17)
	3	0.9 (1)

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245925.t001>

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245925.t001>

During the 2-year study period, 98.2% (n = 108) of patients reported high adherence to the drug.

Behavioral changes concerning condom use and number of sexual partners before and after PrEP were analyzed (Table 2). As of the initiation of PrEP, 78.2% (n = 86) of users reported a reduction in condom use for anal intercourse; this decrease was statistically significant (p<50%) in anal intercourse; 10.0% (n = 11) occasionally (<50%) and 4.5% (n = 5) never. After PrEP, the 30.0% (n = 34) of participants used condoms usually, 50.0% (n = 55) occasionally and 20.0% (n = 22) never. Of the individuals studied, 80.9% reported no increase in the number of sexual partners since beginning PrEP, which reflected no statistically significant change. Before PrEP, 32.7% (n = 36) had 1–5 sexual partners per month, 47.3% (n = 52) 6–10, 15.5% (n = 17) 11–50 and 4.5% (n = 5) more than 50 per month. After PrEP, the 31.8% (n = 35) had 1–5 sexual partners per month,

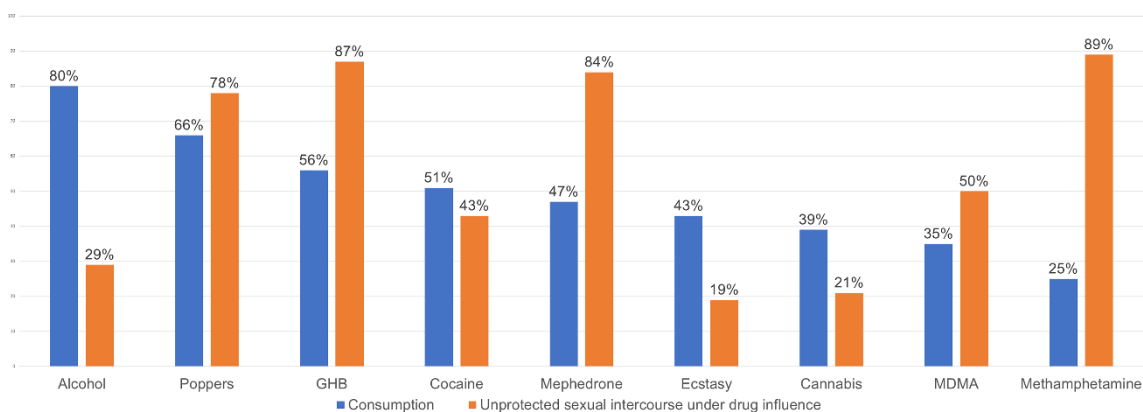
40.0% (n = 44) 6–10, 24.5% (n = 27) 11–50 and 3.6% (n = 4) more than 50 sexual partners per month.

	Enrollment without PrEP % (N)	After two years on PrEP % (N)
Use of condom in anal intercourse		
• Usually (>50%)	85.4 (94)	30.0 (34)
• Occasionally (<50%)	10.0 (11)	50.0 (55)
• Never (0%)	4.5 (5)	20.0 (22)
Number of sexual partners per month		
• 1–5	32.7 (36)	31.8 (35)
• 6–10	47.3 (52)	40.0 (44)
• 11–50	15.65 (17)	24.5 (27)
• >50	4.5 (5)	3.6 (4)

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245925.t002>

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245925.t002>

Alcohol and other recreational drugs were consumed by 94.5% (n = 104) of PrEP users, and 89.1% (n = 98) reported no increased consumption of these substances. Excessive alcohol consumption and use of poppers, GHB, and cocaine were the most common drugs used (Fig 1). While under the effects of these substances, 85.4% (n = 89) engaged in condomless sexual intercourse. The drugs most closely associated with condomless sex were methamphetamine, mephedrone, GHB and poppers. Over half, 53.6% (n = 59), took part in chemsex, with a median number of sessions per year of 4 (IQR: 2–12). Two individuals practiced slamming. Erection-enhancing substances were consumed by 67.3% (n = 74).



<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245925.q001>

Prior to beginning PrEP, 84.5% (n = 93) used dating Apps to search for sexual partners, and 55.5% (n = 61) made reference to this on their profile.

No cases of HIV Infection were diagnosed during the study period. The detection rate for STIs of any type was 197.369 cases per 100 PY (Table 3). This table presents the STIs detected during the 2-year study period as well as the rates of infection by pathogen and by location. The most frequently detected diseases were NG and CT of the rectum. An analysis of the incidence rate at 12, 18, and 24 months revealed no statistically significant changes when compared to the first semester (IRR12m: 1.214; p = 0.148; IRR18m: 1.015; p = 0.917; IRR24m:0.891; p = 0.891).

	No.	Frequency per 100 PY
<b>NG</b>		
Pharynx	61	29.365 (22.46–37.72)
Rectum	174	83.761 (71.77–97.17)
Urethra	23	11.072 (7.19–16.13)
Any location	219	105.423 (91.92–120.35)
<b>CT</b>		
Pharynx	13	6.258 (3.33–10.70)
Rectum	129	62.099 (51.85–73.79)
LGV of the rectum	39	18.774 (13.35–25.66)
Urethra	24	11.553 (7.40–17.19)
Any location	155	74.615 (63.33–87.33)
<b>Syphilis</b>		
Early latent	19	9.15 (5.51–14.28)
Primary	4	1.93 (0.52–4.93)
Secondary	9	4.33 (1.98–8.22)
Total	32	15.404 (10.54–21.74)
Acute hepatitis C	4	1.93 (0.52–4.93)
Total STIs, any site	410	197.369 (178.72–217.43)
6-month visit	106	191.751 (156.91–231.91)
12-month visit	118	232.788 (192.68–278.78)
18-month visit	100	194.553 (158.30–236.63)
24-month visit	86	170.770 (136.59–210.90)
<b>Number of STIs in any site over 2 years: % (N)</b>		
0	5.5 (6)	
1	16.4 (18)	
2	14.5 (16)	
3	12.7 (14)	
4	11.8 (13)	
5	17.3 (19)	
≥6	21.8 (24)	

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245925.t003>

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245925.t003>

Table 4 shows the relationship between sociodemographic, clinical and behavioral characteristics and the incidence rate for any STI among the PrEP users studied. On bivariate analysis, the variables associated with a higher rate of incidence were age, number of sexual partners per month of over 10, condomless sex under the influence of drugs (sexualized drug use), participation in chemsex, dating-app use and lower use of condoms for anal sex. A multivariate analysis was performed by including those variables found to be statistically significant in the bivariate analysis ( $p < 0.05$ ). For variables related to drug use, we decided to include the variable sexualized drug use and not chemsex, as all drugs were accounted for in the former category. The factors shown to be independently associated with the presence of an STI on multivariate analysis were age below 30 years and over 10 sexual partners per month.

Characteristics	Univariate IRR	p	Multivariate	p
<b>Age</b>				
Age Continuous	0.970 (0.95–0.99)	<0.001	0.978 (0.96–0.99)	0.007
20–30	1			
31–40	0.956 (0.76–1.21)	0.700		
>40	0.690 (0.50–0.95)	0.022		
<b>Region of origin</b>				
Spain	1			
Other	1.078 (0.86–1.35)	0.506		
<b>No. of STIs at enrollment visit, that is, before start of PrEP</b>				
0	1			
1	0.929 (0.75–1.15)	0.505		
2	1.204 (0.89–1.64)	0.233		
<b>No. of sexual partners/month before start of PrEP</b>				
<10	1			
>10	1.311 (1.05–1.64)	0.018	1.257 (1.00–1.58)	0.047
<b>Condom use for anal intercourse before start of PrEP</b>				
>50%	1			
<50%	1.284 (1.00–1.64)	0.046	1.247 (0.97–1.61)	0.086
<b>Condomless sex under the effects of recreational drugs</b>				
No	1			
Yes	1.53 (1.15–2.04)	0.003	1.315 (0.98–1.76)	0.072
<b>Condomless sex under the effects of recreational drugs, by drug type*</b>				
Alcohol	0.977 (0.78–1.23)	0.847		
Cannabis	1.537 (1.14–2.07)	0.005		
Poppers	1.184 (0.97–1.44)	0.089		
Cocaine	1.321 (1.06–1.64)	0.012		
Ecstasy	1.097 (0.78–1.54)	0.782		
MDMA	1.095 (0.86–1.40)	0.469		
GHB	1.592 (1.30–1.94)	<0.001		
Mephedrone	1.543 (1.27–1.87)	<0.001		
Methamphetamine	1.453 (1.17–1.80)	0.001		
<b>Chemsex</b>				
No	1			
Yes	1.363 (1.12–1.66)	0.002		
<b>Dating apps</b>				
No	1			
Yes	1.442 (1.06–1.96)	0.019	1.278 (0.93–1.75)	0.126

\* Each of the drugs are evaluated as yes/no and the reference category is "no".

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245925.t004>

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245925.t004>

## DISCUSSION

This study evaluated risk compensation among users of PrEP by measuring condom use, number of sexual partners, drug consumption and STI presence. Some existing studies have found no decrease in condom use associated with PrEP (84). However, among the PrEP users included in the Kaiser cohort, 41% decreased the use of condoms after beginning PrEP (130) as compared with 78% reported here, although we found no independent relationship between condomless sex and an increase in STI incidence.

Although some studies (131) have found an increase in the number of sexual partners, this change did not reach statistical significance for our cohort: 81% had the same number of sexual partners, and a similar rate (74%) was found in a cohort studied in San Francisco (130).

Though chemsex is a common practice among PrEP users, our data reveal no increase in drug use associated with this preventive measure. Although, we found that 15.6% of patients reported missing a dose while under the effects of alcohol or other recreational drugs, this was no significant difference, a finding also reported in the study by O'Halloran et al. (132).

McCormack et al. (91) compared the incidence of STI transmission between users and nonusers of PrEP, finding no difference. Nguyen et al. (133) analyzed the rate of STI transmission before and after initiation of PrEP (48 vs. 84 cases per 100 PY) and found a significant increase, partially owing to a greater number of patient visits and STI screening procedures. We observed 197 STI cases per 100 PY, which is substantially above the rate described in most research published to date (102). The most common infection found in the study by Nguyen et al. (133) was chlamydia (29 cases per 100 PY) followed by rectal gonorrhea and syphilis, both of which had a rate of 15 infections per 100 PY. In our study, the most common infections were rectal gonorrhea (84 cases per 100 PY), rectal chlamydia (62 cases per 100 PY), pharyngeal gonorrhea (29 cases per 100 PY), and rectal LGV (19 cases per 100 PY). These rates are significantly higher than those reported previously, with the exception of syphilis, which was consistent with other reports (15 infections per 100 PY). However, Beymer et al. (134) found that syphilis infection showed the greatest increase after the start of PrEP.

Presence of an STI was most closely related to sexualized drug use followed by a higher number of sexual partners and less frequent condom use. Nonetheless, age under 30 years and over 10 sexual partners per month were the only factors independently associated with the presence of an STI, reaching statistical significance. Young-adult and adolescent MSM and TSW are particularly susceptible to STI/HIV infection (135).

Guidelines could recommend PrEP for adolescents belonging to these population groups, thus making analyses of risk compensation in these individuals particularly beneficial.

Despite the high rate of STI transmission observed, the reduction in condom use was not the only factor involved in the increased rate of infection, as found in other studies (134). Frequent STI screening in asymptomatic individuals, searching for signs of infection in extragenital sites, many of which show no symptoms, and sample-taking performed by health-care professionals instead of self-testing all facilitate STI detection in cases that would otherwise go unnoticed.

The present study has certain limitations that should be considered. First, it is a retrospective descriptive study conducted in a single specialist center for STI/HIV and includes a small sample size. However, it is the first study of risk compensation in PrEP users carried out in Spain, the number of patients lost to follow-up was very low, and prospective data were recorded meticulously. Other than the results from MSM, the TGW results were not found representative as there were only two participants in the study. In addition to regularly scheduled appointments, several visits were held on demand due to clinical or epidemiologic suspicion of STI transmission. To facilitate data recording and analysis, infections detected during these on-demand visits were addressed in the subsequent scheduled examination, thereby increasing the number of infections per visit. Another limitation of this study is the absence of a control group made up of MSM/TSW who do not use PrEP, in order to compare STI incidence. Future research should include comparisons of cohorts of users and nonusers of PrEP to compare STI incidence and behavioral changes between both groups. This method of preventing HIV infection was included as a publicly funded measure covered under the Spanish national health system, which suggests the potential for additional research in the future.

The risk compensation observed in this study consisted primarily of a lower rate of condom use, while the number of sexual partners and recreational drug consumption remained stable. The incidence of STI acquisition was higher than expected, indicating a need for strategies to minimize this impact, particularly among younger individuals with a higher number of sexual partners.

Data were obtained through a structured epidemiological questionnaire completed systematically filled during the ordinary clinical practice. For this research no specific grant was received from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors. All data derived from medical histories were fully anonymized prior to access.

**Acknowledgments:** Charles Baker, Luisa María Cabello Ballesteros

## CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN

---



## 5.1. DISCUSIÓN TEMA 1:

### Significant changes in the profile of new HIV diagnoses among MSM in Madrid, 2014-2019. Cambios significativos en el perfil de los nuevos diagnósticos del VIH entre los HSH en Madrid, 2014-2019.

Este artículo fue aceptado para publicación en febrero del 2021 en Eurosurveillance (Q1; Factor de impacto: 6.454 en 2019), una revista médica de acceso abierto enfocado en temas relevantes relacionado con la epidemiología, la vigilancia, la prevención y el control de enfermedades transmisibles en Europa.

Desde el inicio de la epidemia del sida, el interés por conocer los factores asociados a la transmisión de la infección por el VIH ha sido constante, para establecer estrategias preventivas actualizadas dirigidas especialmente a los colectivos más afectados (103). Por ello, el objetivo de este trabajo fue actualizar el perfil de las personas recién diagnosticadas de la infección por el VIH en Madrid.

Para poder elaborar este trabajo, se diseñó un estudio descriptivo observacional transversal incluyendo a todas las personas recién diagnosticadas de infección por el VIH en una clínica monográfica de ITS/VIH de referencia en la Comunidad de Madrid, entre 2014 y 2019. El Centro, adscrito al Hospital Clínico San Carlos, ofrece atención universal sin barreras administrativas. Durante los seis años de seguimiento, se diagnosticaron 1.509 nuevas infecciones por el VIH. En este trabajo, el 92,6% (n=1.398) eran HSH, por lo que el estudio se centró en este grupo de personas. A todos, en el momento del diagnóstico del VIH, se les pasó un cuestionario estructurado donde se recogía información sobre las características sociodemográficas, clínicas y conductuales.

Entre los 1.398 HSH con nuevo diagnóstico del VIH, hubo 253 seroconvertidores recientes (SCVr), personas con una serología negativa del VIH documentada en los 12 meses previos al diagnóstico o que se encontraban en proceso de seroconversión documentado mediante analítica. El 97,9% de las transmisiones fueron por vía sexual y el 2,1% consumían drogas inyectadas en el contexto sexual, práctica conocida como slam.

La OMS declara que los HSH son personas altamente vulnerables a adquirir la infección por el VIH (113). Así mismo, los HSH analizados en este trabajo, presentaron marcadores clínicos y conductuales considerados de alto riesgo para contraer el VIH: antecedentes de ITS (69,8%), ITS concomitantes (57,3%), elevado número de parejas sexuales, prácticas sexuales desprotegidas bajo el efecto de sustancias recreativas (77,4%), el 21,4% participaba en sesiones de chemsex y utilizaban Apps para la

búsqueda de contactos sexuales (77,4%), todos ellos, factores asociados a la transmisión del VIH (117). El 70,4% de los SCVr refería que la transmisión del VIH se produjo a través de una persona que conoció mediante el uso de Apps.

Uno de los resultados más relevantes de este estudio, fue la reducción del número de nuevos casos del VIH durante los últimos años entre los HSH. Estos datos fueron compatibles con lo descrito en otros países desarrollados, como Reino Unido, donde esta reducción fue incluso más llamativa, especialmente en aquellas regiones en las cuales se han implementado programas preventivos combinados en los que se incluye la PrEP (110,112). En España, el registro SINIVIH también describió una reducción en el número de nuevos casos por el VIH, por primera vez entre los HSH (69). No obstante, esta disminución fue más lenta que en algunas ciudades de países desarrollados donde se han implementado programas de prevención combinados. El retraso en la implementación de la PrEP en España, podría ser uno de los factores que explicaría el lento descenso de nuevos casos respecto a otros países europeos o norteamericanos (118). Otro de los motivos podría ser el elevado número de casos provenientes de otros países con alta incidencia de infección por el VIH, principalmente de Latinoamérica (109). Entre los nuevos diagnósticos, el 51,8% eran españoles y el 40% latinoamericanos. No obstante, en el análisis temporal entre 2014 y 2019, los diagnósticos del VIH disminuyeron entre los españoles y aumentaron entre los latinoamericanos, con una tendencia estadísticamente significativa ( $p$  lineal trend  $<0.001$ ). De hecho, en el año 2019 hubo más latinoamericanos con infección por el VIH que españoles. Al igual que ocurre en otras ciudades de países desarrollados, la disminución significativa se ha producido principalmente entre los autóctonos de raza blanca (111).

En cuanto a la edad al diagnóstico, la media fue de 32,8 años ( $\pm 8,8$ ). Sin embargo, la edad al diagnóstico del VIH entre los latinoamericanos fue menor que entre los españoles, también con una tendencia significativa ( $p$  lineal trend  $<0.001$ ) (Figura 2). Los latinoamericanos, cada vez más jóvenes, son las personas que tienen mayor incidencia del VIH en nuestros resultados.

Las personas con nuevo diagnóstico del VIH consumían drogas recreativas como mefedrona, metanfetamina, GHB, ketamina y popper con frecuencia, y mantenían relaciones sexuales sin preservativo bajo su efecto. Esta práctica se ha asociado con la reducción en el uso del preservativo y con el aumento de la incidencia del ITS (16,40,114,115). La práctica del islam, fue infrecuente, pero se detectó un incremento significativo en los últimos años (0,4% en el año 2014 y 4,3% en 2019), datos que

coinciden con otra publicación en Australia (116). A pesar de la difusión del chemsex y el elevado uso de las Apps para la búsqueda de contactos sexuales ocurre, se detecta un descenso de nuevos diagnósticos del VIH que se podría justificar por la alta eficacia preventiva del TAR y la reciente incorporación de la PrEP(80,102).

Como limitación de este artículo, se trata de un estudio realizado en un único Centro. Además, dada su prevalencia se centra en HSH, por lo que los datos no son extrapolables a otros grupos poblacionales. El estudio del perfil de hombres y mujeres heterosexuales, y mujeres TSX son interesantes líneas de investigación en marcha.

A pesar de esta limitación, se trata de un centro de referencia sobre las ITS/VIH y de la PrEP en la Comunidad de Madrid, y es considerado un centro centinela para detectar los cambios epidemiológicos de la infección por el VIH de una forma muy precoz. En comparación con los datos nacionales, se detectaron más casos de diagnóstico precoz del VIH en el Centro Sandoval, probablemente por tratarse de una unidad de ITS/VIH, donde se realiza seguimiento a las personas seronegativas con prácticas de riesgo para estas infecciones (69).

Analizar el perfil de las personas recién infectadas por el VIH, permite diseñar estrategias preventivas óptimas dirigidas específicamente a cada individuo o grupo poblacional. A pesar de ello, el uso de estrategias preventivas como la PPE (3,8%) o PrEP (1,1%) fue muy escaso entre las personas analizadas en este estudio. Se deben reforzar las medidas de prevención combinadas frente al VIH, incluyendo la PrEP, especialmente en las personas más vulnerables como los HSH, sobre todo los jóvenes y de origen latinoamericano, los usuarios de drogas para el sexo y de Apps para la búsqueda de contactos sexuales.

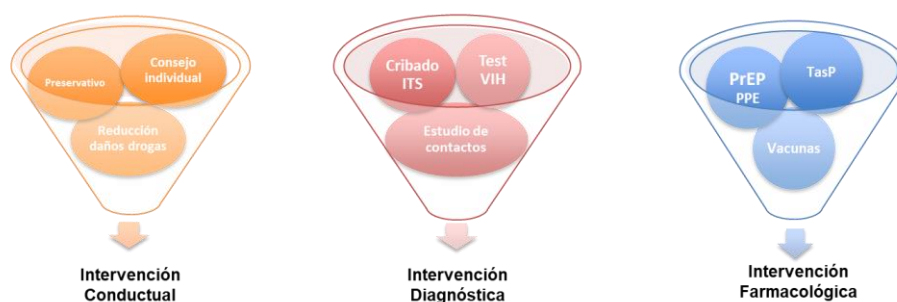


Figura 23. Adaptado de Ken Mayer y Wafaa M. El-Sadr. CROI 2018



## 5.2. DISCUSIÓN TEMA 2:

La implementación de la profilaxis pre-exposición podría evitar la mayoría de las nuevas infecciones por el VIH en hombres que tienen sexo con hombres y mujeres TSX.

Este artículo fue publicado en abril del 2019 en la Revista Clínica Española, indexada con un factor de impacto en 2019 de 1,304 (Cuartil: Q3; Rank: 100/165).

La PrEP había demostrado una gran eficacia preventiva y seguridad, en el momento de elaborar este artículo, sin embargo, aún no se había incluido dentro del programa de prevención frente al VIH en el Sistema Nacional de Salud (84,89,94). El objetivo de este trabajo fue estimar el impacto preventivo que supondría haber incluido la PrEP junto al resto de medidas preventivas en Madrid en el año 2014.

Para ello, se estimó el número de seroconversiones al VIH que se hubieran podido evitar, entre los HSH y mujeres TSX inicialmente seronegativos, en caso de disponer de la PrEP en una clínica de ITS/VIH en el año 2014. Se consideró seroconvertor al VIH (SCV) a todas las personas que habían adquirido la infección del VIH entre el 1 de enero del 2014 y 31 de diciembre del 2016. Durante los dos años de seguimiento, en 231 personas se pudo documentar la seroconversión al VIH con una media de 257 días. A todos ellos, se les pasó un cuestionario que recogía características sociodemográficas, clínicas y conductuales de forma estructurada y se identificaron los criterios de indicación de la PrEP. Los criterios de selección para ofrecer la PrEP que se utilizaron en este trabajo se basaron en las recomendación de las guías sobre PrEP que elaboró el grupo de estudio GESIDA en el año 2017 (87). Para completar la información, se efectuó un despistaje de otras ITS en el momento del diagnóstico: sífilis, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, linfogranuloma venéreo (LGV) y serología del VHC.

Durante años, se han utilizado distintas herramientas preventivas frente al VIH, principalmente, el uso sistemático del preservativo, los programas de intercambio de jeringuillas, el cribado para el VIH y otras ITS, el diagnóstico precoz de la infección por el VIH y el tratamiento antirretroviral inmediato, la PPE, la educación sexual y la reducción de daños sobre el consumo de drogas recreativas. Teniendo en cuenta que el número de nuevos casos del VIH continuaba siendo elevado, y buscando otras alternativas, en el año 2010 se conocieron las primeras publicaciones de una nueva herramienta preventiva conocida como PrEP (84). Consiste en la administración de antirretrovirales a personas seronegativas al VIH con prácticas de alto riesgo, con el objetivo de reducir la probabilidad de contraer la infección (84). Tras la aprobación de

tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) como PrEP desde la FDA en 2012 y la EMA en 2016, las distintas agencias de salud y sociedades científicas como los CDC, la OMS o la EACS recomiendan su uso (89,94,104).

En España, el Grupo de Estudio del SIDA-SEIMC, GESIDA, estableció a través de unas guías su indicación y manejo (87). Según estas recomendaciones, la PrEP debe ser ofrecida a aquellas personas seronegativas al VIH que pertenezcan a un grupo poblacional con una incidencia de infección por el VIH superior a 2 casos por 100 personas-año y que siendo HSH o mujeres TSX no usen de forma sistemática el preservativo, y además cumplan al menos uno de los siguientes criterios en los últimos 6 meses: tener dos o más parejas sexuales, algún episodio de ITS, haber recibido PPE o mantener relaciones sexuales bajo el efecto de sustancias recreativas. El Plan Nacional del Sida del MSSI, elaboró un documento de consenso con similares recomendaciones, que también coinciden con lo propuesto en otros países de nuestro entorno (96).

El seguimiento que se realiza en las clínicas de ITS a las personas seronegativas al VIH con prácticas de alto riesgo, permite actualizar el perfil del candidato que mayor beneficio podría obtener de la PrEP. Así mismo en 2016, en el Centro Sanitario Sandoval, se publicó un artículo en la revista *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* titulado “A quien proponer la profilaxis pre-exposición frente al VIH” (95). Este estudio, concluían que los HSH entre 20 a 39 años, con antecedentes de ITS y múltiples parejas con las que mantenían sexo sin preservativo, en muchos casos bajo el efecto de drogas recreativas, podrían ser las personas idóneas a quienes proponer esta herramienta preventiva. Fue el primer artículo publicado sobre la idoneidad de la PrEP en España, y el primer autor fue el doctorando de esta tesis, Ayerdi-Aguirrebengoa O et al.

Entre las personas con seroconversión al VIH desde el año 2014 al 2016, hubo 224 HSH y cuatro mujeres TSX. En base a las características que se recogieron el día del diagnóstico de la infección por el VIH, se identificaron los criterios de indicación para la PrEP anteriormente citados. Teniendo en cuenta la eficacia preventiva descrita por los estudios PROUD e IPERGAY, se aplicó una reducción relativa del riesgo del 86% (91,106). Nuestro artículo estimó que se hubieran podido evitar 168 seroconversiones al VIH, lo que suponía el 73,7% de las infecciones diagnosticadas entre HSH y mujeres TSX. Es posible que el número de casos evitados hubiera sido mayor que el obtenido en este análisis, ya que hay publicaciones que demuestran que la eficacia preventiva de la PrEP es superior al 86% si la adherencia es correcta (122). De hecho, en las unidades

donde se ha implementado la PrEP, la reducción de nuevos casos del VIH ha sido significativa (110).

Por otro lado, entre los SCV analizados en este estudio se observó un mayor número de casos de hepatitis C que la detectada en la población general (136). Por ello, se proponía que el diagnóstico de hepatitis C, sobre todo si es reciente, debe incluirse como un criterio de selección para ofrecer PrEP. Así, Valencia et al, describen la hepatitis C como un factor independiente que se asocia con el incremento de la probabilidad de adquirir el VIH (124).

Los resultados del estudio demostraron la gran necesidad de ofrecer la PrEP, como una medida adicional dentro de un programa preventivo combinado, dirigida a personas que no tienen VIH pero que presentan indicadores sociodemográficos, clínicos y conductuales de alto riesgo para su adquisición. La ausencia de control de la PrEP entre aquellos usuarios que la adquirirían sin prescripción médica, podía tener negativas consecuencias para la salud individual y pública. Además, la implementación de la PrEP, podría ser el escenario perfecto para insistir en el resto de medidas preventivas ya existentes, que se observa en este estudio se utilizan poco. Como ejemplo, en este trabajo llamó la atención el escaso uso de la PPE (3,5%), precisamente entre las personas que más lo habrían necesitado.

Como limitación, se trata de una estimación realizada en un único Centro, una clínica de ITS donde se atiende a población de alto riesgo para el VIH, por lo que los resultados habría que extrapolarlos con cautela al resto de la geografía española. No obstante, es cierto que los criterios de inclusión utilizados para el presente estudio fueron más exigentes que los indicados por las guías y que la eficacia preventiva real es superior si se mantiene una correcta adherencia y la hepatitis B crónica no sería un criterio absoluto de exclusión, por lo que los resultados podrían estar infraestimados (137).

Estos datos confirman la necesidad de impulsar programas preventivos combinados frente al VIH que integren todas las medidas disponibles incluyendo la PrEP, especialmente en las personas más vulnerables según las características epidemiológicas de cada región.



### 5.3. DISCUSIÓN TEMA 3:

#### Low use of condom and high STI incidence among men who have sex with men in PrEP programs.

Este artículo fue aceptado para su publicación en febrero del 2021 en la revista médica PlosOne (Cuartil: Q2; Rank: 27/71; Factor de impacto: 2,74 en 2019), titulado: *Low use of condom and high STI incidence among men who have sex with men in PrEP programas*. Después de estudiar el perfil de las personas diagnosticadas del VIH e identificar a las que podrían obtener un mayor beneficio de la PrEP, se quiso evaluar los cambios clínicos y conductuales que esta medida preventiva podría ocasionar entre sus usuarios.

La PrEP es una herramienta preventiva segura y efectiva frente al VIH, que consiste en la administración de tenofovir/emtricitabina, a personas no infectadas por el VIH con prácticas de alto riesgo, con el objetivo de evitar contraer la infección por el VIH (83–86). Desde la implementación de esta nueva medida preventiva, varias publicaciones han descrito una disminución en el uso del preservativo y un aumento de la incidencia de ITS entre los usuarios de la PrEP (102). El aumento de las prácticas sexuales de riesgo, favorecidas por la implementación de la PrEP, se conoce por el término “*risk compensation*” (129).

Desde noviembre del 2019, la PrEP se financia, como una medida de prevención adicional frente al VIH, dentro del Sistema Nacional de Salud en España (100). Por ello, es fundamental conocer los *risk compensation*, que esta medida preventiva podría causar entre sus usuarios, y diseñar estrategias específicas para minimizarlos. El objetivo de este trabajo fue medir los cambios clínicos y conductuales, *risk compensation*, asociados a la implementación de la PrEP, mediante el análisis del uso del preservativo en el coito anal, el número de parejas sexuales, el consumo de drogas recreativas para mantener relaciones sexuales y la frecuencia de ITS.

Para cumplir el objetivo, se diseñó un estudio descriptivo retrospectivo de los usuarios de PrEP que habían completado el seguimiento durante dos años con revisiones trimestrales, desde que iniciaron la PrEP en 2017 hasta 2019, en una clínica monográfica de ITS/VIH de referencia en Madrid. En cada revisión se llevó a cabo un cribado de ITS/VIH, que incluía detección gonococia y clamidiasis en localización faríngea, uretral y rectal, y serologías de lúes y del VIH de forma trimestral y hepatitis C semestral. A los primeros 110 HSH y mujeres TSX que completaron el seguimiento, se les realizó una anamnesis detallada que recogía información sobre las características

sociodemográficas, clínicas y conductuales antes de iniciar la PrEP y al completar dos años en el programa preventivo.

En cuanto al análisis estadístico, se comparó la frecuencia del uso del preservativo, el número de parejas sexuales y el consumo de sustancias recreativas para el sexo, antes y después del uso de la PrEP. Además, se calculó la tasa de incidencia de ITS, cada seis meses, por 100 personas año, por microorganismo y localización, y también de forma general todas las ITS en cualquier localización. Se realizó un análisis univariado y multivariado sobre las variables que se asociaban con una mayor presencia de ITS.

Todos los participantes del estudio eran HSH a excepción de dos mujeres TSX. Durante el seguimiento, el 85,4% mantuvo relaciones sexuales sin preservativo bajo el efecto de sustancias como metanfetamina, mefedrona, GHB o poppers. El 53,6% participaron en sesiones de chemsex, que consistía en mantener relaciones sexuales con múltiples parejas bajo el efecto de sustancias recreativas durante varias horas, con una mediana de cuatro sesiones por año (RIC: 2-12). Dos personas practicaban slam. A pesar de encontrar un alto consumo de sustancias recreativas entre los usuarios de este estudio, el 98,2% mantuvo una alta adherencia al fármaco durante los dos años, y no hubo ninguna transmisión del VIH durante el seguimiento. La eficacia preventiva de la PrEP ha demostrado ser muy eficaz cuando existe un alto grado de adherencia (84). A pesar del consumo de drogas, la adherencia no se alteró significativamente, al igual que en el estudio publicado por O'Halloran et al. (132), consolidándose la indicación de la PrEP entre los usuarios de chemsex. Además, no se objetivó un aumento en el consumo de sustancias recreativas durante el seguimiento. El 94,5% consumía alcohol u otras sustancias recreativas, y el 89,9% refirió no incrementar su uso tras el inicio de la PrEP.

El 78% refirió una reducción en el uso del preservativo en el coito anal desde el inicio de la PrEP, resultados aún más llamativos que en otros estudios como en la cohorte Kaiser, donde el 41% redujo el uso del preservativo tras iniciar PrEP (130). A pesar de ello, no se ha asociado de forma independiente con una mayor incidencia de ITS.

Por otro lado, a pesar de que algunas publicaciones describen un incremento en el número de parejas sexuales, en el presente trabajo el 81% mantuvo el mismo número de parejas sexuales, al igual que el 74% en la cohorte de San Francisco (131).

La tasa de presentar cualquier ITS fue de 197 casos por 100 p-a, una incidencia muy por encima de lo descrito en la mayoría de los estudios hasta ahora publicados (102). Las infecciones más frecuentes fueron: gonococia rectal, 84 casos por 100 p/a; clamidiasis rectal, 62 casos por 100 p/a; gonococia faríngea, 29 por 100 p/a; y LGV rectal, 19 por 100 p/a, tasas superiores a lo descrito por otros autores (133). A pesar de

la elevada presencia de ITS, la tasa de incidencia analizada por semestre, no aumentó durante el seguimiento, al igual que en otras publicaciones (130).

La presencia de ITS se relacionó, con edad menor de 30 años, consumir drogas para mantener relaciones sexuales, tener más de diez parejas sexuales al mes y con un uso del preservativo inferior al 50% en el coito anal. No obstante, los factores que de forma independiente se asoció significativamente fueron tener menos de 30 años, y más de diez de parejas sexuales al mes.

La disminución del uso del preservativo, descrita también en este trabajo, no es el único factor implicado en el incremento de las ITS. También, se debe tener en cuenta el frecuente cribado de ITS que incluye la localización extragenital, que facilita el diagnóstico de ITS, que de otra manera quedarían ocultas, especialmente en asintomáticos (134).

Como limitación principal del estudio, se trata de un estudio descriptivo y retrospectivo realizado en un único centro monográfico de ITS/VIH con un número de participantes reducido. Sin embargo, es el primer estudio sobre *risk compensation* de la PrEP en España, que tuvo un estrecho registro de los datos recogidos de forma prospectiva. En el futuro, sería interesante hacer un estudio de cohortes entre usuarios y no usuarios de PrEP, para poder comparar la incidencia de ITS y los cambios conductuales, así como también entre los seropositivos al VIH en TAR.

La PrEP ha demostrado ser eficaz para la prevención del VIH, sin bien es cierto que se asocia con un menor uso del preservativo, no aumenta el número de parejas sexuales ni tampoco el consumo de sustancias recreativas. La incidencia de ITS entre los usuarios de PrEP es muy elevada, especialmente en localización rectal, por lo que es necesario incluir estrategias que minimicen el impacto del riesgo asociado a la PrEP, sobre todo entre los menores de 30 años y que tienen más de 10 parejas sexuales al mes.



## 5.4. DISCUSIÓN CONJUNTA

En España desde el año 2017 los datos del SINIVIH publicados por el Ministerio de Sanidad reflejan una reducción del número de nuevos casos de infección por el VIH entre los HSH (19). El primer tema de la tesis, describe la reducción de nuevos casos de forma significativa desde el año 2014, tendencia que parece consolidarse sobre todo entre personas autóctonas, al igual que sucede en algunas ciudades de países desarrollados (112). No obstante, el número de nuevos casos continúa siendo alto por lo que se deben implementar todas las medidas preventivas disponibles. En el primer tema de la tesis, se describe el perfil de las personas recién diagnosticadas del VIH con el fin de poder diseñar estrategias preventivas específicas. En el segundo tema, se evidencia que los programas preventivos combinados, que incluyen la PrEP, son necesarios y eficaces para evitar la transmisión del VIH. En el año 2019 la PrEP se implementó como una herramienta preventiva adicional dentro del Sistema Nacional de Salud en España (100).

Según las características sociodemográficas, clínicas y conductuales de cada individuo la prevención del VIH será de una forma determinada. Un elevado número de HSH y mujeres TSX han encontrado en la PrEP, una forma eficaz de prevenir la infección por el VIH. A estos usuarios, se les realiza una prueba del VIH cada 3 meses, aunque la incidencia esperada de esta infección sea mínima. No obstante, en caso de contraer el VIH, por una baja adherencia al fármaco o iniciar la PrEP en periodo ventana, se diagnosticaría precozmente. Otras personas en cambio, pueden considerar que la PrEP no es una medida que se ajuste a sus necesidades, bien porque no mantengan prácticas que consideren de alto riesgo para la adquisición del VIH, porque no cumplan las recomendaciones de las guías sobre a quién ofrecer PrEP, o no quieran tomar una medicación de forma diaria (138). En estos casos, se debe insistir en el uso del preservativo de forma sistemática y diseñar un cribado del VIH en función del riesgo de adquirir la infección. También, existe la posibilidad de solicitar la PPE en caso de una exposición puntual.

Por otro lado, las personas seropositivas al VIH con carga viral indetectable bajo TAR, no transmiten la infección (80). Esta medida terapéutica y preventiva se considera clave en la reducción de la incidencia del VIH. Según los resultados de la Actualización del Continuo de Atención del VIH en España, 2017-2019, nuestro país habría alcanzado los objetivos 90-90-90 planteados por ONUSIDA para el porcentaje de personas diagnosticadas en TAR (97,3%) y las que consiguen supresión viral (90,4%), y estaría muy cerca de alcanzarlo para el porcentaje de personas que conocen su diagnóstico

(87,0%) (139). Por lo que es necesario mejorar este último objetivo. El frecuente cribado del VIH incluido en los programas de PrEP, facilita el diagnóstico precoz. Aquellas personas seronegativas o de serología desconocida que no toman la PrEP, deben realizarse la prueba de forma periódica en función de las prácticas de riesgo. Así mismo SEMES, ha elaborado un documento de consenso que recomienda solicitar la prueba del VIH desde los servicios de emergencias ante algunas enfermedades indicadoras de la infección por el VIH, con el objetivo de diagnosticar infección oculta (140).

Por lo tanto, existen distintas medidas preventivas frente al VIH que se deben ofrecer de forma dirigida en función de las características individuales y del entorno. Se ha descrito un mayor éxito preventivo a través de la combinación de todas las estrategias disponibles (141,142). Próximamente, se podrán implementar nuevas pautas y fármacos que ofrezcan alternativas para diseñar la mejor estrategia preventiva para cada usuario. El Ministerio de Sanidad ha aprobado la PrEP con pauta diaria, no obstante, la pauta a demanda se debería considerar en personas con prácticas sexuales desprotegidas esporádicas, tal y como se ha observado en algunos ensayos (143). Existen también, otras líneas de investigación relativas a la PrEP con nuevos medicamentos y pautas alternativas, así como ensayos clínicos que estudian la eficacia preventiva de la vacuna frente al VIH (144–146).

La implementación de eficaces medidas farmacológicas como la PrEP, la PPE o el acceso universal e inmediato al TAR, han favorecido un clima de confianza y la pérdida del miedo al SIDA. Las personas seropositivas al VIH con carga viral indetectable bajo TAR no transmiten la infección y los usuarios de PrEP no la adquieren, a pesar de la disminución del uso del preservativo, tal y como se ha observado en el tercer tema de la tesis (11,80,84). Se ha descrito un impacto de la PrEP a nivel comunitario, observándose que incluso los HSH que no la usaban reducían el uso del preservativo a medida que aumentaba la cobertura de esta medida preventiva (147).

El consumo de sustancias recreativas para mantener relaciones sexuales, especialmente en sesiones de chemsex, disminuye la percepción del riesgo y también, se ha asociado con menor uso del preservativo (148,149). La existencia de algunas Apps con geolocalización como Grindr, facilita la búsqueda de contactos para mantener relaciones sexuales y es una herramienta que se utiliza con frecuencia para participar en sesiones de chemsex.

La pérdida del miedo al sida generada por las medidas farmacológicas, el consumo de drogas recreativas para mantener relaciones sexuales y el uso de Apps para buscar contactos sexuales, son factores que han creado el escenario idóneo que facilita la

transmisión de las ITS, aunque coincide a su vez con una disminución de nuevos casos del VIH gracias a la gran eficacia preventiva de los fármacos. Todos estos factores pueden justificar el incremento incesante de las ITS y evidencia la necesidad de actualizar los programas de cribado de estas infecciones (150).

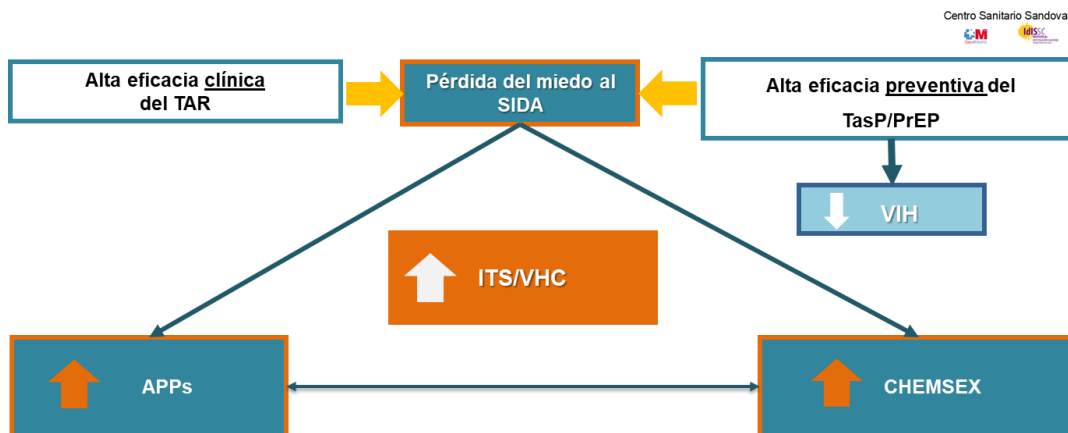


Figura 24. Factores que influyen en el incremento de las ITS/VHC. Centro Sanitario Sandoval.

En el tercer tema, se estudian los cambios conductuales y clínicos que se producen en implementar la PrEP como una medida de prevención adicional frente al VIH. Si bien es cierto que la PrEP se ha asociado con menor uso del preservativo, no se relaciona directamente con un incremento de la incidencia de ITS, ni con un aumento en el consumo de sustancias recreativas, a pesar de que en ambos casos la frecuencia es muy elevada entre los usuarios de PrEP.

A las personas que participan en los programas de PrEP, además de la serología del VIH, se les realiza un cribado trimestral de ITS, que consiste en: serología de sífilis, toma de muestra para gonococia y clamidiasis en localización uretral, faríngea y rectal, y también detección del VHC cada seis meses (87). Tal y como se ha analizado en los datos obtenidos en el tercer tema de esta tesis, existe una gran incidencia de ITS que se mantiene estable entre los usuarios de PrEP, lo que demuestra la necesidad de mantener un frecuente cribado de estas infecciones (102,151).

No obstante, es necesario implementar nuevas estrategias para el control de las ITS, ya que en función de las prácticas sexuales de cada usuario de PrEP, existen diferencias según la transmisibilidad del microorganismo, su localización anatómica y la presencia o ausencia de manifestaciones clínicas (152). Al igual que sucede en otros estudios, la presencia de ITS en recto es tres o cuatro veces más frecuente que en otras localizaciones, como la faringe o la uretra, por lo que no parece razonable que la

frecuencia de cribado sea la misma en las tres localizaciones (102,153). También, se observó que muchas de las ITS recaían en un mismo grupo de personas, demostrando que existe una gran heterogeneidad entre los usuarios de PrEP, por lo que no todos obtendrían el mismo beneficio del cribado.

La PrEP se debe adaptar a las necesidades de cada individuo, y en base a su riesgo recomendar la pauta y el posterior seguimiento. En la cohorte AMPrEP de Ámsterdam, se encontró una mayor incidencia de ITS entre los usuarios que tomaban la PrEP diaria, frente a la pauta a demanda (154).

Así mismo, deben barajarse los diferentes modelos para implementar la PrEP dentro del Sistema Nacional de Salud, que garanticen la accesibilidad al medicamento y el adecuado seguimiento (155).

Por otro lado, entre las personas seropositivas al VIH no existen claras recomendaciones sobre la frecuencia del cribado de ITS. El documento de consenso sobre ITS elaborado por GESIDA, recomienda un despistaje de ITS de gonococia, clamidiasis y sífilis anual o con mayor frecuencia, en función del riesgo (134). Si bien es cierto que, entre los HSH se recomienda efectuar el cribado cada 3-6 meses en caso de mantener prácticas consideradas de riesgo alto, en muchos casos este despistaje se efectúa ante una sospecha clínica (156). No obstante, hay que tener en cuenta que muchas ITS cursan de forma asintomática, especialmente aquellas de localización extragenital. La alta incidencia de ITS detectada entre los usuarios de PrEP podría deberse a la elevada frecuencia de cribado de ITS, incluyendo la localización rectal. Por ello, es esperable un infradiagnóstico de ITS entre los seropositivos al VIH que no efectúan el mismo cribado (134). Especialmente teniendo en cuenta, que en ambos grupos se ha descrito un escaso uso del preservativo y un alto consumo de drogas para mantener relaciones sexuales (16,114). Por todo ello, llama la atención que las recomendaciones frente al diagnóstico de ITS sean tan rígidas para los usuarios de PrEP y tan flexibles entre los seropositivos al VIH, cuando mantienen prácticas sexuales de similares características y su exposición frente a otras ITS, que no sea el VIH, es parecida.

Identificar y actualizar los factores que aumentan el riesgo de adquirir ITS, es fundamental para diseñar programas de prevención ajustados a las necesidades de cada colectivo o individuo. Los usuarios de PrEP, las personas seropositivas al VIH y las personas que practican chemsex tienen mayor predisposición a contraer ITS, por lo que deben realizar un cribado de estas infecciones. La frecuencia y pruebas a efectuar

dependerá de las prácticas de riesgo que mantengan y su evaluación se debe realizar de forma individualizada.

Según los resultados encontrados en esta tesis la edad se ha considerado un marcador determinante, a menor edad mayor es el riesgo de contraer ITS/VIH. Los adolescentes presentan un mayor riesgo de adquirir ITS en comparación con los adultos, tanto es así, que la OMS los considera como una población especialmente vulnerable (157–159). A pesar de ello, no existen recomendaciones sobre la frecuencia de cribado de ITS/VIH estandarizado en este grupo etario (160). Un estudio realizado en el Centro Sanitario Sandoval, describió que el 28% de las ITS diagnosticadas en primera visita entre adolescentes cursaba de forma asintomática y, en el caso de la gonococia y clamidiasis de localización extragenital hasta el 55,7% (135). Es evidente, que recomendar un cribado basado únicamente en la sospecha clínica es ineficaz, sobre todo en poblaciones de riesgo (161,162). Se deben diseñar programas preventivos específicos para este grupo, en los que se integren todas las herramientas disponibles. Asimismo, la incidencia del VIH entre los HSH adolescentes evidencia la necesidad de ampliar la recomendación de la PrEP, con los mismos criterios que en los adultos. Las Apps pueden ser herramientas idóneas que permitan acceder a las personas de este grupo de edad, que de otra forma sería difícil de acercar al sistema sanitario (163). Así mismo, los avances tecnológicos y la gran difusión de las redes sociales podría ser un instrumento para implementar nuevas estrategias para el estudio de contactos, tanto en adolescentes como en adultos.

En los tres temas de esta tesis se ha descrito un alto uso de sustancias recreativas para mantener relaciones sexuales, en su mayoría sin preservativo, tanto entre los nuevos diagnósticos del VIH como entre los usuarios de PrEP. Las prácticas continuadas de chemsex pueden tener implicaciones graves para la salud, incluyendo: alto riesgo para la adquisición y transmisión del VIH y otras ITS, y también un importante impacto sobre la salud mental. Tanto es así, que el Plan Nacional del Sida del Ministerio de Sanidad, a través de un documento de consenso, define el chemsex, también como un problema de salud pública, que necesita un abordaje multidisciplinar (39). La PrEP ha demostrado ser una medida eficaz para prevenir la infección por el VIH entre los usuarios de chemsex, aunque es importante insistir en la correcta adherencia (132). No obstante, se debe diseñar un cribado de ITS dirigido a estas personas. Además del aumento de estas infecciones, se han descrito importantes problemas de salud mental asociados al uso de las sustancias recreativas (39). En el estudio de factibilidad de la implementación de la PrEP en España, se observó un descenso significativo en el uso de las drogas recreativas durante el seguimiento, lo que podría deberse a la capacidad de los

programas de PrEP para abordar de manera amplia la salud sexual de los usuarios (164). Es necesario definir circuitos asistenciales dentro de la red del Sistema Nacional de Salud, que den una respuesta integrada tanto para prevenir, diagnosticar y tratar el VIH/ITS, como para abordar los problemas mentales asociados a su consumo.

Por último, esta tesis evidencia la necesidad de continuar investigando en el campo de la prevención de la infección por el VIH/ITS. Seguir con la misma línea de esta tesis, estudiar el perfil sociodemográfico, clínico y conductual de las personas con nuevo diagnóstico del VIH, es fundamental para actualizar las estrategias de prevención. Existen ya varios ensayos clínicos en marcha dirigidos a buscar alternativas a la PrEP oral diaria o incluso una vacuna preventiva frente al VIH. Por otro lado, respecto al diagnóstico de otras ITS, es necesario realizar un estudio que compare la frecuencia del cribado más adecuado para los HSH independiente al estado serológico del VIH y al uso de PrEP. Este estudio complementaría la información obtenida en esta tesis, y despejaría dudas en relación al impacto del “risk compensation” de la PrEP.

## CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES

---





1. El número de nuevos casos del VIH ha descendido entre los HSH, sobre todo entre los nacidos en España.
2. Entre las personas con nuevo diagnóstico del VIH, el porcentaje de latinoamericanos ha aumentado hasta convertirse en el grupo mayoritario en el año 2019, detectándose cada vez en edades más tempranas.
3. El número de diagnósticos precoces fue superior al encontrado en el resto de España. La presencia de ITS concomitantes al diagnóstico ha aumentado de forma significativa.
4. La mayoría de las personas con nuevo diagnóstico del VIH consumían drogas recreativas para mantener relaciones sexuales, y aunque la práctica del slam fue minoritaria su frecuencia ha aumentado significativamente. El uso de Apps para la búsqueda de parejas sexuales también fue muy frecuente.
5. En caso de haber estado implementada la PrEP en el año 2014, se hubieran podido evitar al menos tres de cada cuatro seroconversiones al VIH entre los HSH y TSX atendidos en el Centro donde se ha realizado el estudio.
6. Entre los usuarios de PrEP no hubo ningún caso de transmisión del VIH, a pesar de asociarse con una reducción significativa del uso del preservativo en el coito anal.
7. La PrEP no se ha asociado con el incremento del número de parejas sexuales ni con el aumento del uso de sustancias recreativas para mantener relaciones sexuales, aunque su consumo fue muy elevado durante el seguimiento.



8. La incidencia de ITS entre los usuarios de PrEP fue muy elevada, especialmente en localización rectal, entre los menores de 30 años y en los que tenían más de 10 parejas sexuales al mes, aunque no se pudo objetivar un incremento significativo durante el seguimiento.
9. Se deben diseñar estrategias preventivas frente al VIH, que combinen todas las medidas farmacológicas, diagnósticas y conductuales disponibles, y dirigir las a cada individuo en función de sus prácticas de riesgo.
10. La frecuencia del cribado de ITS, tanto entre los usuarios de PrEP como entre los pacientes con infección por el VIH, se debe recomendar en función de las prácticas de riesgo de cada individuo.
11. La indicación de la PrEP se debería considerar para los adolescentes HSH y TSX, con los mismos criterios que en los adultos.
12. La PrEP es una herramienta eficaz también entre los usuarios de chemsex. Estas personas además de efectuarse cribados periódicos de otras ITS, deben recibir un abordaje multidisciplinar que incluya la atención a los problemas de salud mental asociados a su consumo.



## CAPÍTULO 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---



1. Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato I, Stouwe RA, Holzman RS, et al. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med*. 1981 Dec 10;305(24):1431–8.
2. Trono D, Van Lint C, Rouzioux C, Verdin E, Barré-Sinoussi F, Chun T-W, et al. HIV persistence and the prospect of long-term drug-free remissions for HIV-infected individuals. *Science*. 2010 Jul 9;329(5988):174–80.
3. Gatell J. *Guía práctica del SIDA*. . Antares; 2013. 709 p.
4. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature*. 1995 Jan 12;373(6510):123–6.
5. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science*. 1996 Mar 15;271(5255):1582–6.
6. Domingo E, Mas A, Yuste E, Pariente N, Sierra S, Gutiérrez-Riva M, et al. Virus population dynamics, fitness variations and the control of viral disease: an update. *Prog Drug Res Fortschritte Arzneimittelforschung Progres Rech Pharm*. 2001;57:77–115.
7. Domingo null, Menéndez-Arias null, Holland null. RNA virus fitness. *Rev Med Virol*. 1997 Jul;7(2):87–96.
8. CLASIFICACIÓN CDC REVISADA DE LA INFECCIÓN Y VIGILANCIA DE INFECCIÓN POR VIH EN ADULTOS Y ADOLESCENTES MMR 41:RR-17, Dec 18, 1992.
9. Kolata G. FDA approves AZT. *Science*. 1987 Mar 27;235(4796):1570.
10. Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. Recommendations of an international panel. International AIDS Society-USA. *JAMA*. 1996 Jul 10;276(2):146–54.
11. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373(9):795–807.
12. Keele BF, Giorgi EE, Salazar-Gonzalez JF, Decker JM, Pham KT, Salazar MG, et al. Identification and characterization of transmitted and early founder virus envelopes in primary HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 May 27;105(21):7552–7.
13. Salazar-Gonzalez JF, Salazar MG, Keele BF, Learn GH, Giorgi EE, Li H, et al. Genetic identity, biological phenotype, and evolutionary pathways of transmitted/founder viruses in acute and early HIV-1 infection. *J Exp Med*. 2009 Jun 8;206(6):1273–89.
14. Li H, Bar KJ, Wang S, Decker JM, Chen Y, Sun C, et al. High Multiplicity Infection by HIV-1 in Men Who Have Sex with Men. *PLoS Pathog*. 2010 May 13;6(5):e1000890.
15. European Centre for Disease Prevention and Control. HIV/AIDS surveillance in Europe 2020 – 2019 data. 2020.

16. 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 Jan;63:74–89.
17. Wiktor SZ, EE, Nduati RW. Prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa. 1997 Jan;11:79–87.
18. Mitka M. MTCT-Plus program has two goals: end maternal HIV transmission + treat mothers. *JAMA*. 2002 Jul;288(2):153–4.
19. Unidad de Vigilancia de VIH, ITS y hepatitis. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2019: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - D.G. de Salud Pública / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Nov 2020.
20. Royce RA, Seña A, Cates W, Cohen MS. Sexual transmission of HIV. *N Engl J Med*. 1997 Apr 10;336(15):1072–8.
21. Restrepo C, Rallón NI, Carrillo J, Soriano V, Blanco J, Benito JM. Host factors involved in low susceptibility to HIV infection. *AIDS Rev*. 2011 Mar;13(1):30–40.
22. Moore JP, Trkola A, Dragic T. Co-receptors for HIV-1 entry. *Curr Opin Immunol*. 1997 Aug;9(4):551–62.
23. Fowke KR, Nagelkerke NJ, Kimani J, Simonsen JN, Anzala AO, Bwayo JJ, et al. Resistance to HIV-1 infection among persistently seronegative prostitutes in Nairobi, Kenya. *The Lancet*. 1996 Nov;348(9038).
24. Ahlgren DJ, GM, 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.
25. Jacquez JA, KJ, Simon CP, Longini IM Jr. Role of the primary infection in epidemics of HIV infection in gay cohorts. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1988. 1994 Nov;7(11):1169–84.
26. 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 Aug;365(6):493–505.
27. 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 Lond Engl*. 2009 Jul 17;23(11):1397–404.
28. May RM, Anderson RM. Transmission dynamics of HIV infection. *Nature*. 1987 Mar 12;326(6109):137–42.
29. Donovan B, Ross MW. Preventing HIV: determinants of sexual behaviour. *Lancet Lond Engl*. 2000 May 27;355(9218):1897–901.
30. Grupo de expertos de Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA), Sociedad Española de Medicina y Seguridad del Trabajo (SEMST), Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH), Asociación Española de Especialistas en Medicina del Trabajo (AEEMT), Sociedad Española de Salud Laboral en Administración Pública (SESLAP), et al. [Consensus Document on post-exposure prophylaxis against HIV, HBV and HCV in adults and children]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016 Feb;34(2):121.e1-15.

31. Jin F, Jansson J, Law M, Prestage GP, Zablotska I, Imrie JCG, et al. Per-contact probability of HIV transmission in homosexual men in Sydney in the era of HAART. *AIDS Lond Engl*. 2010 Mar 27;24(6):907–13.
32. Bunnell R, Ekwaru JP, Solberg P, Wamai N, Bikaako-Kajura W, Were W, et al. Changes in sexual behavior and risk of HIV transmission after antiretroviral therapy and prevention interventions in rural Uganda. *AIDS Lond Engl*. 2006 Jan 2;20(1):85–92.
33. Fernández-Dávila P, Zaragoza Lorca K. [Internet and sexual risk in men who have sex with men]. *Gac Sanit*. 2009 Oct;23(5):380–7.
34. Crepaz N, Marks G, Liau A, Mullins MM, Aupont LW, Marshall KJ, et al. Prevalence of unprotected anal intercourse among HIV-diagnosed MSM in the United States: a meta-analysis. *AIDS Lond Engl*. 2009 Aug 24;23(13):1617–29.
35. NIDA. 2014, March 31. Lessons from Prevention Research DrugFacts. Retrieved from <https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/lessons-prevention-research> on 2021, May 24.
36. NIDA. 2018, June 6. Understanding Drug Use and Addiction DrugFacts. Retrieved from <https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/understanding-drug-use-addiction> on 2021, May 24.
37. Kish SJ. Pharmacologic mechanisms of crystal meth. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2008 Jun 17;178(13):1679–82.
38. NIDA. 2020, Junio 1. Información sobre la metanfetamina. Retrieved from <https://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/juventud-latina/informacion-sobre-la-metanfetamina> en 2021, June 7.
39. Abordaje del fenómeno del chemsex. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. Ministerio de Sanidad. 2020.
40. 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 Mar;28(4):362–6.
41. Santoro P, Rodríguez R, Morales P, Morano A, Morán M. One ‘chemsex’ or many? Types of chemsex sessions among gay and other men who have sex with men in Madrid, Spain: findings from a qualitative study. *Int J Drug Policy*. 2020 Aug;82:102790.
42. Coll J FC. Drogas recreativas y sexo en hombres que tienen sexo con hombres: chemsex. Riesgos, problemas de salud asociados a su consumo, factores emocionales y estrategias de intervención. *Rev Enf Emerg*. 2016;15:77–84.
43. Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ*. 2019 Aug 1;97(8):548-562P.
44. 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.

45. Pufall EL, Kall M, Shahmanesh M, Nardone A, Gilson R, Delpech V, et al. Sexualized drug use ('chemsex') and high-risk sexual behaviours in HIV-positive men who have sex with men. *HIV Med.* 2018 Apr;19(4):261–70.
46. Dolengevich-Segal H, Rodríguez-Salgado B, Gómez-Arnau J, Sánchez-Mateos D. Severe Psychosis, Drug Dependence, and Hepatitis C Related to Slamming Mephedrone. *Case Rep Psychiatry.* 2016;2016:8379562.
47. 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 Oct;1(1):e22-31.
48. Flores J. FUNDACION SEIMC-GESIDA. Manejo de las comorbilidades en el paciente que practica chemsex. 2017.
49. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015 Jun 5;64(RR-03):1-137.
50. Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect.* 1999 Feb;75(1):3–17.
51. Wasserheit JN. Epidemiological synergy. Interrelationships between human immunodeficiency virus infection and other sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis.* 1992 Apr;19(2):61–77.
52. Ghys PD, Fransen K, Diallo MO, Ettiègne-Traoré V, Coulibaly IM, Yeboué KM, et al. The associations between cervicovaginal HIV shedding, sexually transmitted diseases and immunosuppression in female sex workers in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS Lond Engl.* 1997 Oct;11(12):F85-93.
53. Atkins MC, Carlin EM, Emery VC, Griffiths PD, Boag F. Fluctuations of HIV load in semen of HIV positive patients with newly acquired sexually transmitted diseases. *BMJ.* 1996 Aug 10;313(7053):341–2.
54. Mostad SB, Overbaugh J, DeVange DM, Welch MJ, Chohan B, Mandaliya K, et al. Hormonal contraception, vitamin A deficiency, and other risk factors for shedding of HIV-1 infected cells from the cervix and vagina. *Lancet Lond Engl.* 1997 Sep 27;350(9082):922–7.
55. Cohen MS, Hoffman IF, Royce RA, Kazembe P, Dyer JR, Daly CC, et al. Reduction of concentration of HIV-1 in semen after treatment of urethritis: implications for prevention of sexual transmission of HIV-1. AIDSCAP Malawi Research Group. *Lancet Lond Engl.* 1997 Jun 28;349(9069):1868–73.
56. Levine WC, Pope V, Bhoomkar A, Tambe P, Lewis JS, Zaidi AA, et al. Increase in endocervical CD4 lymphocytes among women with nonulcerative sexually transmitted diseases. *J Infect Dis.* 1998 Jan;177(1):167–74.
57. Nopkesorn T, Mock PA, Mastro TD, Sangkharomya S, Sweat M, Limpakarnjanarat K, et al. HIV-1 subtype E incidence and sexually transmitted diseases in a cohort of military conscripts in northern Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology Off Publ Int Retrovirology Assoc.* 1998 Aug 1;18(4):372–9.

58. Plummer FA, Simonsen JN, Cameron DW, Ndinya-Achola JO, Kreiss JK, Gakinya MN, et al. Cofactors in male-female sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis.* 1991 Feb;163(2):233–9.
59. Mehendale SM, Rodrigues JJ, Brookmeyer RS, Gangakhedkar RR, Divekar AD, Gokhale MR, et al. Incidence and predictors of human immunodeficiency virus type 1 seroconversion in patients attending sexually transmitted disease clinics in India. *J Infect Dis.* 1995 Dec;172(6):1486–91.
60. Nelson KE, Eiumtrakul S, Celentano D, Maclean I, Ronald A, Suprasert S, et al. The association of herpes simplex virus type 2 (HSV-2), *Haemophilus ducreyi*, and syphilis with HIV infection in young men in northern Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology Off Publ Int Retrovirology Assoc.* 1997 Dec 1;16(4):293–300.
61. de Vincenzi I. A longitudinal study of human immunodeficiency virus transmission by heterosexual partners. European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV. *N Engl J Med.* 1994 Aug 11;331(6):341–6.
62. Darrow WW, Echenberg DF, Jaffe HW, O'Malley PM, Byers RH, Getchell JP, et al. Risk factors for human immunodeficiency virus (HIV) infections in homosexual men. *Am J Public Health.* 1987 Apr;77(4):479–83.
63. Laga M, Manoka A, Kivuvu M, Malele B, Tuliza M, Nzila N, et al. Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women: results from a cohort study. *AIDS Lond Engl.* 1993 Jan;7(1):95–102.
64. García-Rodríguez JAPJ. *Compendio de Microbiología Médica*, Harcourt. 2003. 817 p.
65. Rodriguez-Dominguez M, Gonzalez-Alba JM, Puerta T, Menendez B, Sanchez-Diaz AM, Canton R, et al. High Prevalence of Co-Infections by Invasive and Non-Invasive *Chlamydia trachomatis* Genotypes during the Lymphogranuloma Venereum Outbreak in Spain. *PLoS One.* 2015;10(5):e0126145.
66. GRUPO DE EXPERTOS DEL GRUPO DE ESTUDIO DE SIDA DE LA SEIMC (GESIDA) SDPNSES (SPNS) GRUPO DE ESTUDIO DE ITS DE LA SEIMC (GEITS), GRUPO ESPAÑOL PARA LA INVESTIGACIÓN DE LAS ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL DE LA AEDV Y SEIP. Documento de consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual en adultos, niños y adolescentes. 2017 Mar.
67. Longo DL, KD Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, LJ. HARRISON: Principios de la Medicina Interna. 18th ed. Mc Graw Hill. Vol. 1. 2012.
68. UNAIDS/WHO. 2019 Report on the global AIDS epidemic. 2019.
69. Red de Vigilancia Epidemiológica DG de SPúblicaC de SanidadC de Madrid. INFORME EPIDEMIOLOGICO VIGILANCIA VIH/SIDA. 2021 Enero.
70. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998 Mar 26;338(13):853–60.
71. Panel de expertos de GESIDA, Plan Nacional sobre el Sida. [Treatment of opportunistic infections in adolescent and adult patients infected with the human immunodeficiency virus during the era of highly active antiretroviral therapy. AIDS Study Group (GESIDA) and National AIDS Plan Expert Committee]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008 Jul;26(6):356–79.

72. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet Lond Engl.* 1998 Nov 28;352(9142):1725–30.
73. Sabin CA, Smith CJ, Gumley H, Murphy G, Lampe FC, Phillips AN, et al. Late presenters in the era of highly active antiretroviral therapy: uptake of and responses to antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl.* 2004 Nov 5;18(16):2145–51.
74. Marks G, Crepaz N, Janssen RS. Estimating sexual transmission of HIV from persons aware and unaware that they are infected with the virus in the USA. *AIDS Lond Engl.* 2006 Jun 26;20(10):1447–50.
75. Castilla J, Del Romero J, Hernando V, Marincovich B, García S, Rodríguez C. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2005 Sep 1;40(1):96–101.
76. British HIV Association BA of SHH. UK National Guidelines for HIV Testing 2008. London: British HIV Association. 2008;
77. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, Janssen RS, Taylor AW, Lyss SB, et al. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep.* 2006 Sep 22;55(RR-14):1–17; quiz CE1-4.
78. Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan Multisectorial frente al VIH y el sida. España 2008–2012. 2009;
79. 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 Lond Engl.* 2010 Jun 12;375(9731):2092–8.
80. 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. *The Lancet.* 2019 Jun;393(10189):2428–38.
81. Eisinger RW, Dieffenbach CW, Fauci AS. HIV Viral Load and Transmissibility of HIV Infection: Undetectable Equals Untransmittable. *JAMA.* 2019 Feb 5;321(5):451.
82. The Lancet Hiv null. U=U taking off in 2017. *Lancet HIV.* 2017 Nov;4(11):e475.
83. 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. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013 Sep 1;64(1):79–86.
84. 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 Diciembre;363(27):2587–99.
85. 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 Aug 2;367(5):423–34.
86. 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 Jun;381(9883):2083–90.
87. Grupo de Estudio de Sida de la SEIMC (GeSIDA). Recomendaciones sobre Profilaxis Pre-Exposición en adultos para la Prevención de la Infección por VIH en España. Grupo de Estudio de Sida de la SEIMC (GeSIDA); 2017.
  88. U.S Department of Health & Human Services / U.S Food & Drug Administration. Truvada for PrEP Fact Sheet: Ensuring Safe and Proper Use. 2012.
  89. Centers for Disease Control and Prevention: US Public Health Service: Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States—2017 Update: a clinical practice guideline. <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/risk/prep/cdc-hiv-prep-guidelines-2017.pdf>. Published March 2018
  90. 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 Dec 7;3(112):112re4-112re4.
  91. 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 Lond Engl*. 2016 Jan 2;387(10013):53–60.
  92. 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 Dec 3;373(23):2237–46.
  93. Molina JM, Charreau I, Spire B, Cotte L, Chas J, Capitant C, et al. Efficacy, safety, and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study. *Lancet HIV*. 2017 Sep;4(9):e402–10.
  94. WHO Expands recommendation on oral pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV infection (PrEP). World Health Organization; 2015.
  95. Ayerdi-Aguirrebengoa O, Vera-García M, Puerta-López T, Raposo-Utrilla M, Rodríguez-Martín C, Del Romero-Guerrero J. To whom is HIV pre-exposure prophylaxis proposed? *Enfermedades Infecc Microbiol Clin Engl Ed*. 2017 May;35(5):299–302.
  96. Plan Nacional Sobre el Sida-Grupo de Expertos PrEP. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Profilaxis Preexposición al VIH en España. Enero 2018.
  97. 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 Jan;18(1):85–94.
  98. U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. La FDA aprueba un segundo medicamento para prevenir las infecciones de VIH como parte de sus esfuerzos continuos para poner fin a la epidemia de VIH. FDA NEWS RELEASE. US FOOD & DRUG ADMINISTRATION. 2019 Oct.
  99. Mayer KH, Molina J-M, 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. *The Lancet*. 2020 Jul;396(10246):239–54.
100. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Nota de prensa: El Sistema Nacional de Salud (SNS) financia la PrEP desde mañana como medida de prevención del VIH en personas de alto riesgo. Press release. 31.Oct.2019, Madrid.
  101. European Centre for Disease Prevention and Control. European Centre for Disease Prevention and Control. HIV/AIDS surveillance in Europe 2019 - 2018 data. 2019.
  102. 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 Aug;67(5):676–86.
  103. Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1981 Jun 5;30(21):250–2.
  104. European AIDS Clinical Society. European AIDS Clinical Society Guidelines. Version 9.0.2017. Available at [http://www.eacsociety.org/files/guidelines\\_9.0-english.pdf](http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf) (accessed 01 April 2018). 2017.
  105. 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 Nov;5(11):e629–37.
  106. Molina J-M, Charreau I, Chidiac C, Pialoux G, Cua E, Delaugerre C, et al. Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the ANRS IPERGAY trial. *Lancet Infect Dis*. 2018 Mar;18(3):308–17.
  107. European Medicines Agency. First medicine for HIV pre-exposure prophylaxis recommended for approval in the EU. Truvada to enhance existing HIV prevention strategies. 2016.
  108. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States-2017 clinical practice guidelines.
  109. ONUSIDA. ONUSIDA. HOJA INFORMATIVA — DIA MUNDIAL DEL SIDA 2019. 2020.
  110. Brown AE, Mohammed H, Ogaz D, Kirwan PD, Yung M, Nash SG, et al. Fall in new HIV diagnoses among men who have sex with men (MSM) at selected London sexual health clinics since early 2015: testing or treatment or pre-exposure prophylaxis (PrEP)? *Euro Surveill*. 2017 Jun 22;22(25):30553.
  111. San Francisco Department of Public Health. San Francisco Department of Public Health. Population Health Division. HIV Epidemiology Section. 2019 Annual Report. 2020.
  112. Public Health England. Trends in new HIV diagnoses and people receiving HIV-related care in the United Kingdom: data to the end of. December 2019. Health Protection Report Volume 14 Number 20.
  113. World Health Organization. GLOBAL HEALTH SECTOR STRATEGY ON HIV 2016-2021 TOWARDS ENDING AIDS. 2016.

114. 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 Mar;32(3):112–8.
115. Pakianathan M, Whittaker W, Lee M, 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 Aug;19(7):485–90.
116. Bui H, Zablotska-Manos I, Hammoud M, Jin F, Lea T, Bourne A, et al. Prevalence and correlates of recent injecting drug use among gay and bisexual men in Australia: Results from the FLUX study. *Int J Drug Policy*. 2018 May;55:222–30.
117. Francisco Luz Nunes Queiroz AA, Lopes de Sousa ÁF, Evangelista de Araújo TM, Milanez de Oliveira FB, Batista Moura ME, Reis RK. A Review of Risk Behaviors for HIV Infection by Men Who Have Sex With Men Through Geosocial Networking Phone Apps. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2017 Sep;28(5):807–18.
118. Ayerdi Aguirrebengoa O, Vera García M, Portocarrero Nuñez JA, Puerta López T, García Lotero M, Escalante Garcia C, et al. Implementing pre-exposure prophylaxis could prevent most new HIV infections in transsexual women and men who have sex with men. *Rev Clin Esp*. 2019 Oct;219(7):360–6.
119. Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Plan Nacional sobre el Sida - S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2016: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. 2017.
120. World Health Organization. Model List of Essential Medicines. 20TH List. 2017.
121. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estudio de Factibilidad. BOE-A-2017-9748. 2017.
122. Buchbinder SP, Havlir DV. Getting to Zero San Francisco: A Collective Impact Approach. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2019 Dec;82 Suppl 3:S176–82.
123. European Centre for Disease Prevention and Control. Pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in Europe. ECDC. Evidence Brief. 2016.
124. 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 Lond Engl*. 2018 Jun 1;32(9):1157–63.
125. Ratmann O, van Sighem A, Bezemer D, Gavryushkina A, Jurriaans S, Wensing A, de Wolf F, Reiss P, Fraser C; ATHENA observational cohort. Sources of HIV infection among men having sex with men and implications for prevention. *Sci Transl Med*. 2016 Jan;6(8):320.
126. Centers for Disease Control and Prevention. Información básica sobre la profilaxis de preposición (PrEP). 2018.
127. Ferrer L, Folch C, Fernandez-Davila P, Garcia A, Morales A, Belda J, et al. Awareness of Pre-exposure Prophylaxis for HIV, Willingness to Use It and Potential Barriers or Facilitators to Uptake Among Men Who Have Sex with Men in Spain. *AIDS Behav*. 2016 Jul;20(7):1423–33.

128. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim guidance for clinicians considering the use of preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in heterosexually active adults. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012 Aug 10;61(31):586–9.
129. Rojas Castro D, Delabre RM, Molina J-M. Give PrEP a chance: moving on from the 'risk compensation' concept. *J Int AIDS Soc.* 2019 Aug;22 Suppl 6:e25351.
130. Volk JE, Marcus JL, Phengrasamy T, Blechinger D, Nguyen DP, Follansbee S, et al. No New HIV Infections with Increasing Use of HIV Preexposure Prophylaxis in a Clinical Practice Setting. *Clin Infect Dis.* 2015 Nov;61(10):1601–3.
131. Chen Y-H, Guigayoma J, McFarland W, Snowden JM, Raymond HF. Increases in Pre-exposure Prophylaxis Use and Decreases in Condom Use: Behavioral Patterns Among HIV-Negative San Francisco Men Who have Sex with Men, 2004–2017. *AIDS Behav.* 2019 Jul;23(7):1841–5.
132. 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 Dec;74:246–54.
133. Nguyen V-K, 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 Lond Engl.* 2018 Feb 20;32(4):523–30.
134. Beymer MR, DeVost MA, Weiss RE, Dierst-Davies R, Shover CL, Landovitz RJ, et al. Does HIV pre-exposure prophylaxis use lead to a higher incidence of sexually transmitted infections? A case-crossover study of men who have sex with men in Los Angeles, California. *Sex Transm Infect.* 2018 Sep;94(6):457–62.
135. Ayerdi Aguirrebengoa O, Vera Garcia M, Rueda Sanchez M, D Elia G, Chavero Méndez B, Alvargonzalez Arrancudiaga M, et al. Risk factors associated with sexually transmitted infections and HIV among adolescents in a reference clinic in Madrid. *PLoS One.* 2020;15(3):e0228998.
136. Grupo de trabajo del estudio de prevalencia de la infección por hepatitis C en población general en España; 2017-2018. Resultados del 2º Estudio de Seroprevalencia en España (2017-2018). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019.
137. Solomon MM, Schechter M, Liu AY, McManhan VM, Guanira JV, Hance RJ, et al. The Safety of Tenofovir–Emtricitabine for HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) in Individuals With Active Hepatitis B. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016 Mar 1 ;71(3):281–6.
138. Meireles P, Plankey M, Rocha M, Brito J, Mendão L, Barros H. Different guidelines for pre-exposure prophylaxis (PrEP) eligibility estimate HIV risk differently: an incidence study in a cohort of HIV-negative men who have sex with men, Portugal, 2014-2018. *Euro Surveill.* 2020 Jul;25(28):1900636.
139. Unidad de vigilancia del VIH, ITS y hepatitis. Actualización del Continuo de Atención del VIH en España, 2017-2019. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología – Instituto de Salud Carlos III / Plan Nacional sobre el Sida – Dirección General de Salud Pública; 2020.
140. González Del Castillo J, Burillo-Putze G, Cabello A, Curran A, Jaloud Saavedra E, Malchair P, et al. Recommendations for the early diagnosis of suspected human immunodeficiency virus infection in the emergency department and the referral of

- patients for follow-up: a consensus statement of the Spanish Society of Emergency Medicine (SEMES). *Emerg Rev Soc Espanola Med Emerg*. 2020 Nov;32(6):416–26.
141. Wirtz AL, Weir BW, Mon SHH, Sirivongrangson P, Chemnasiri T, Dunne EF, et al. Testing the Effectiveness and Cost-Effectiveness of a Combination HIV Prevention Intervention Among Young Cisgender Men Who Have Sex With Men and Transgender Women Who Sell or Exchange Sex in Thailand: Protocol for the Combination Prevention Effectiveness Study. *JMIR Res Protoc*. 2020 Jan 27;9(1):e15354.
  142. Pattanasin S, Cadwell BL, Smith DK, Sukwicha W, Mock PA, Wimonsate W, et al. Estimating the impact of HIV combination prevention in men who have sex with men, the Bangkok MSM Cohort Study, Thailand. *Int J STD AIDS*. 2020 Jun;31(7):637–41.
  143. Antoni G, Tremblay C, Delaugerre C, Charreau I, Cua E, Rojas Castro D, et al. On-demand pre-exposure prophylaxis with tenofovir disoproxil fumarate plus emtricitabine among men who have sex with men with less frequent sexual intercourse: a post-hoc analysis of the ANRS IPERGAY trial. *Lancet HIV*. 2020 Feb;7(2):e113–20.
  144. Markowitz M, Grobler JA. Islatravir for the treatment and prevention of infection with the human immunodeficiency virus type 1. *Curr Opin HIV AIDS*. 2020 Jan;15(1):27–32.
  145. Barouch DH, Tomaka FL, Wegmann F, Stieh DJ, Alter G, Robb ML, et al. Evaluation of a mosaic HIV-1 vaccine in a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2a clinical trial (APPROACH) and in rhesus monkeys (NHP 13-19). *Lancet Lond Engl*. 2018 Jul 21;392(10143):232–43.
  146. Hsu DC, O’Connell RJ. Progress in HIV vaccine development. *Hum Vaccines Immunother*. 2017 May 4;13(5):1018–30.
  147. Holt M, Lea T, Mao L, Kolstee J, Zablotska I, Duck T, et al. Community-level changes in condom use and uptake of HIV pre-exposure prophylaxis by gay and bisexual men in Melbourne and Sydney, Australia: results of repeated behavioural surveillance in 2013-17. *Lancet HIV*. 2018 Aug;5(8):e448–56.
  148. Evers YJ, Van Liere GAFS, Hoebe C JPA, Dukers-Muijters NHTM. Chemsex among men who have sex with men living outside major cities and associations with sexually transmitted infections: A cross-sectional study in the Netherlands. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216732.
  149. Guerras J-M, Hoyos J, Agustí C, Casabona J, Sordo L, Pulido J, et al. Substance use in Sexual Context among Spanish Resident Men who have Sex with Men. *Adicciones*. 2020 Nov 30;0(0):1371.
  150. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2019. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2021.
  151. McManus H, Grulich AE, Amin J, Selvey C, Vickers T, Bavinton B, et al. Comparison of Trends in Rates of Sexually Transmitted Infections Before vs After Initiation of HIV Preexposure Prophylaxis Among Men Who Have Sex With Men. *JAMA Netw Open*. 2020 Dec 1;3(12):e2030806.
  152. Ramchandani MS, Golden MR. Confronting Rising STIs in the Era of PrEP and Treatment as Prevention. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2019 Jun;16(3):244–56.
  153. Quaife M, MacGregor L, Ong JJ, Gafos M, Torres-Rueda S, Grant H, et al. Risk compensation and STI incidence in PrEP programmes. *Lancet HIV*. 2020 Apr;7(4):e222–3.

154. Hoornenborg E, Coyer L, Achterbergh RCA, Matser A, Schim van der Loeff MF, Boyd A, et al. Sexual behaviour and incidence of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men using daily and event-driven pre-exposure prophylaxis in AMPPrEP: 2 year results from a demonstration study. *Lancet HIV*. 2019 Jul;6(7):e447–55.
155. Mir JF, Mazarío MF, Coll P. Modelos de implementación y acceso a la profilaxis preexposición para el VIH en España. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2020 May;38(5):234–7.
156. GRUPO DE ESTUDIO DEL SIDA-SEIMC. Documento de consenso de GESIDA sobre control y monitorización de la infección por el VIH (Actualización en abril 2018).
157. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2017. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2018. <http://www.cdc.gov/std/stats>.
158. Wangu Z, Burstein GR. Adolescent Sexuality: Updates to the Sexually Transmitted Infection Guidelines. *Pediatr Clin North Am*. 2017 Apr;64(2):389–411.
159. Organización Mundial de la Salud. (2016). Estrategia mundial del sector de la salud contra el VIH 2016–2021: hacia el fin del SIDA. Organización Mundial de la Salud. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/250574> .
160. Davoren MP, Hayes K, Horgan M, Shiely F. Sexually transmitted infection incidence among adolescents in Ireland. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2014 Oct;40(4):276–82.
161. Yavorsky RL, Hollman D, Steever J, Soghomonian C, Diaz A, Strickler H, et al. Prevalence of sexually transmitted infections in at-risk adolescent females at a comprehensive, stand-alone adolescent health center in New York City. *Clin Pediatr (Phila)*. 2014 Aug;53(9):890–5.
162. Tilson EC, Sanchez V, Ford CL, Smurzynski M, Leone PA, Fox KK, et al. Barriers to asymptomatic screening and other STD services for adolescents and young adults: focus group discussions. *BMC Public Health*. 2004 Jun 9;4:21.
163. Skovdal M. Facilitating engagement with PrEP and other HIV prevention technologies through practice-based combination prevention. *J Int AIDS Soc*. 2019 Jul;22 Suppl 4:e25294.
164. Ministerio de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III. SIPrEP. Estudio de Factibilidad de Implementación de la PrEP. Informe de Resultados. Diciembre 2019.

