

Uso de anillo vaginal con dapivirina para prevención de infección por HIV en mujeres

Use of a vaginal ring containing dapivirine for HIV prevention in women

Comentado de:

Baeten JM, et al. *New England Journal of Medicine* 2016;375(22):2121-2132. PMID 26900902¹

Objetivo

Comparar eficacia y seguridad del anillo vaginal con dapivirina vs. placebo.

Diseño

Estudio fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en Malawi, Sudáfrica, Uganda y Zimbabwe.

Intervención

Utilización de anillo vaginal con dapivirina (inhibidor no nucleotídico de la transcriptasa inversa) o placebo, de aplicación mensual. Se enrolaron entre 2012 y 2015 mujeres de 18 a 45 años de edad, sexualmente activas, no embarazadas, HIV negativas, en 15 centros de África.

Las participantes se aleatorizaron 1:1 a recibir anillo vaginal con 25mg de dapivirina o con placebo, que fueron indistinguibles. Se las asesoró acerca de la colocación y retiro del dispositivo, y se indicó su utilización durante todo el mes. Las pacientes fueron evaluadas mensualmente con pruebas serológicas para HIV, prueba de embarazo, e indagadas sobre efectos adversos y adherencia. Se realizaron mediciones de dapivirine en sangre y en los anillos retirados, como forma de evaluar la adherencia.

Se ofrecieron además información para reducir riesgo de infección por HIV, prueba a la pareja, tratamiento de otras infecciones de transmisión sexual y se proveyeron preservativos gratuitos.

Medición de resultados principales

Detección de nuevas infecciones por HIV-1 mediante pruebas serológicas habituales.

Resultados

Se enrolaron 2.629 mujeres, 1.313 en el grupo dapivirina y 1.316 en el grupo placebo, con una mediana de edad de 26 años.

La mayoría (99,5%) reportó tener pareja sexual en los últimos 3 meses previos al enrolamiento, y 17% tuvo más de una pareja. La tasa de permanencia en el estudio fue del 85%, con una mediana de seguimiento de 1,6 años.

Se detectaron 71 nuevas infecciones en el grupo dapivirina y 97 en el grupo placebo. Esto representó una incidencia de 3,3 y 4,5 cada 100 personas-año respectivamente, es decir un 27% menos en el grupo intervención (Intervalo de Confianza [IC] del 95% 1 a 46; P=0,046).

Un análisis secundario, que excluyó los datos provenientes de dos centros con bajas tasas de adherencia, mostró 54 nuevas infecciones en el grupo dapivirina y 85 en el grupo placebo, lo que implicó una incidencia 37% más baja (IC95% 12 a 56; P=0,007) con dapivirina.

Al realizar subanálisis por edad, se encontró una mayor reducción (61%, IC95% 32 a 77; P <0,001) en mujeres de 25 o más años, que en menores de 25 años (10%; IC95% -41 a 43; P=0,64), en relación con menores tasas de adherencia.

No hubo diferencia clínica o estadísticamente significativa entre los grupos en la aparición de efectos adversos, ni en el desarrollo de resistencia a antivirales.

Conclusiones

En este estudio multicéntrico, el uso del anillo vaginal con dapivirina renovado en forma mensual redujo la infección por HIV-1 en mujeres, especialmente en los grupos con mayores tasas de adherencia.

Fuentes de financiamiento/Conflicto de interés de los autores: Este estudio recibió financiamiento del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver, y el Instituto Nacional de Salud Mental. Sus autores no refirieron ningún conflicto de interés.

Comentario

Las estrategias de profilaxis pre-exposición (PrEP) consisten en la administración tópica o sistémica de antirretrovirales para evitar la adquisición de la infección por el virus del HIV. Se requiere de la presencia de niveles adecuados de droga en el sitio de acción antes de la exposición al virus.

Existen diferentes formas de administración: monodroga o combinaciones de fármacos, ya sea vía oral, parenteral o tópica en forma de gel o anillos vaginales. Todas ellas requieren buena adherencia para ser efectivas.

Hasta el momento la eficacia de la PrEP había sido establecida en ensayos clínicos que evaluaron la administración vía oral de tenofovir + emtricitabina, tanto en personas transgénero, como en hombres que tienen sexo con hombres, personas heterosexuales y usuarios de drogas endovenosas (estudios iPrEx, TDF2, Partners PrEP, FEM-Prep, IPERGAY, Bangkok TDF Study, VOICE, entre otros)². Estos resultados dieron sustento a la recomendación formal de la PrEP por diferentes organizaciones y entidades científicas, entre ellos el Centro de Control de Enfermedades de los EE.UU. (CDC, por sus iniciales en inglés), la Organización Mundial de la Salud, el grupo GeSIDA, entre otros, para grupos de pacientes seleccionados.

En el estudio resumido, la administración del anillo vaginal ha mostrado ser eficaz, dependiendo de la buena adherencia al mismo, al igual que en el resto de las estrategias de PrEP. Como punto a favor, se podría mencionar que consiste en un recambio mensual del dispositivo y que lo realiza la propia paciente, lo cual podría favorecer la adherencia. Como desventaja, cabe señalar que esta estrategia de utilización queda reservada solamente a mujeres expuestas, con menor eficacia que la administración vía oral. Un grupo de riesgo que podría favorecerse con esta estrategia podrían ser las trabajadoras sexuales.

Las mujeres africanas soportan una desproporcionada carga de la epidemia mundial de HIV. En el grupo placebo del ensayo, la incidencia anual de HIV fue de más del 4%, a pesar de las pruebas mensuales de HIV (y a sus parejas), el asesoramiento

para la reducción del riesgo, la detección y tratamiento de infecciones de transmisión sexual y el suministro gratuito de preservativos.

Consistentemente con lo observado en otros estudios de profilaxis contra la infección por HIV^{2,3} la protección fue estadísticamente significativa, pero en una magnitud menor a la esperada presumiblemente por baja adherencia. De hecho, se demostró una mayor eficacia en los grupos más adherentes. Las mujeres más jóvenes además de ser menos adherentes, podrían ser más susceptible a la infección por HIV, pero esta hipótesis debería ser confirmada en futuros estudios. Por otro lado, estudios cualitativos mostraron que la falta de adherencia a la profilaxis del VIH se relaciona a una menor edad, el producto utilizado (por ejemplo, por sus efectos secundarios) y la preocupación por la seguridad y eficacia no probadas^{4,5}.

Además de algunos problemas de adherencia, es improbable que el anillo vaginal proporcione suficiente fármaco en el tejido rectal para proteger a las mujeres de contraer el VIH por medio del sexo anal (2% de los participantes del presente estudio informaron haber tenido sexo anal en los 3 meses anteriores).

En nuestro país aun no se dispone de PrEP como una política de salud pública. Sin embargo, ya es un tema de debate en las diferentes instituciones que trabajan en la prevención y tratamiento de personas viviendo con HIV, y se está trabajando para su implementación⁶.

Conclusiones de los comentaristas

El anillo vaginal con antirretrovirales puede brindar cierta protección contra la adquisición del VIH especialmente en las mujeres de mayor adherencia a su uso. La moderada eficacia encontrada en África no necesariamente podría extrapolarse a otros ámbitos. Siempre será fundamental además ofrecer información sobre métodos de sexo seguro, realizar test de HIV periódicos, garantizar el acceso a preservativos y otros métodos anticonceptivos, así como estratificar a cada paciente según el riesgo de exposición. Aquellos pacientes con mayor riesgo serían los que podrían beneficiarse con estas estrategias de PrEP.

José Benso [Sección Infectología, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano Centro Agustín Rocca. jose.benso@hospitalitaliano.org.ar]

Agustín Ciapponi [Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Centro Cochrane Argentina; Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires. aciapponi@iecs.org.ar]

Benso J, Ciapponi A. Uso de anillo vaginal con dapivirina para prevención de infección por HIV en mujeres. *Evid Actual Pract Ambul.* 2019;22(4):e001067. Comentado de: Baeten JM, et al. Use of a Vaginal Ring Containing Dapivirine for HIV-1 Prevention in Women. *New England Journal of Medicine* 2016;375(22):2121-2132. PMID 26900902

Referencias

1. Baeten JM, Palanee-Phillips T, Brown ER, Schwartz K, Soto-Torres LE, et al. Use of a Vaginal Ring Containing Dapivirine for HIV-1 Prevention in Women. *New England Journal of Medicine.* 2016;375(22):2121–2132. Available from: 10.1056/NEJMoa1506110.
2. Chou R, Evans C, Hoverman A, et al. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2019;321(22):2214–2230. Available from: 10.1001/jama.2019.2591.
3. Nel A, van Niekerk N, Kapiga S, et al. Safety and efficacy of a dapivirine vaginal ring for HIV prevention in women. *N Engl J Med.* 2016;375(22):2133–2143. Available from: 10.1056/NEJMoa1602046.
4. van der Straten A, Stadler J, Montgomery E, et al. Women's experiences with oral and vaginal pre-exposure prophylaxis: the VOICE-C qualitative study in Johannesburg, South Africa. *PLoS One.* 2014;9(2):e89118. Available from: 10.1371/journal.pone.0089118.
5. Corneli AL, Mckenna K, Perry B, et al. The Science of Being a Study Participant: FEM-PrEP Participants' Explanations for Overreporting Adherence to the Study Pills and for the Whereabouts of Unused Pills. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;68(5):578–84. 3 de noviembre (Epub antes de imprimir). Available from: 10.1097/QAI.0000000000000525.
6. Dirección de Sida, ETS, Hepatitis y TBC, Secretaría de Gobierno de Salud, Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Proyecto piloto de implementación de centros de Prevención combinada y PrEP en la República Argentina. Guía de directrices clínicas para equipos de salud. Argentina; 2019. Available from: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001669cnt-directrices-clinicas-centros-prevencion-profilaxis-pre-exposicion-arg.pdf>.