

Eficacia de diferentes estrategias de profilaxis pre-exposición con antiretrovirales para la prevención de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Efficacy of different strategies of antiretroviral pre-exposure prophylaxis for the prevention of infection by the human immunodeficiency virus

Baeten J y col. N Engl J Med. 2012 Aug 2;367(5):399-410.
Van Damme L y col. N Engl J Med. 2012 Aug 2;367(5):411-22.
Thigpen M y col. N Engl J Med. 2012 Aug 2;367(5):423-34.

	Hombres y mujeres heterosexuales*	Mujeres africanas†	Hombres y Mujeres de Botswana‡
Objetivo	Comparar la eficacia de la profilaxis con tenofovir (TDF) y la combinación de tenofovir y emtricitabina (TDF-FTC) versus placebo en parejas serodiscordantes para disminuir la incidencia de infección por VIH	Comparar la eficacia de la profilaxis con una combinación de tenofovir y emtricitabina (TDF-FTC) versus placebo para disminuir la incidencia de infección por VIH	Comparar la eficacia de la profilaxis con tenofovir y emtricitabina (TDF-FTC) versus placebo, para disminuir la incidencia de infección heterosexual del VIH
Diseño	Estudio aleatorio, doble ciego, controlado, con placebo, Fase 3.		
Lugar	Kenia y Uganda	Kenia, Sudáfrica, y Tanzania	Botswana, Francistown, y Gaborone
Pacientes	Parejas heterosexuales seronegativas de parejas serodiscordantes (n= 4747). Las parejas que ingresaron al estudio no debían estar infectadas con el virus de la hepatitis B, embarazadas ni en período de lactancia materna. Las parejas seropositivas no estaban recibiendo terapia antiretroviral y no cumplían con las guías de práctica locales para inicio de terapia antiretroviral.	Mujeres, entre 18 y 35 años, en buen estado de salud, VIH seronegativas, pero con riesgo aumentado de contraer el VIH (se consideró a quienes hubiesen tenido uno o más actos sexuales por vía vaginal en las 2 semanas previas, o más de una pareja sexual en el mes previo). No debían estar infectadas con el virus de la hepatitis B, embarazadas ni en período de lactancia materna y debían estar dispuestas a emplear un método anticonceptivo efectivo más allá de los métodos de barrera (n= 2120).	Hombres y mujeres (45,7%) de 18 a 39 años, heterosexuales, sexualmente activos, VIH seronegativos (n= 1219). Las mujeres no debían estar embarazadas ni en período de lactancia, y debían estar dispuestas a emplear un método anticonceptivo efectivo más allá de los de barrera. Fueron excluidos los pacientes con infección por virus de la hepatitis B, enfermedades crónicas y uso de medicación de largo plazo.
	El procedimiento de consentimiento informado incluyó la aprobación de un examen de comprensión.		
	Se definieron como seronegativos a los pacientes que al inicio del estudio resultaron negativos en pruebas de detección de anticuerpos contra el VIH.		
Intervención	A la pareja seronegativa en cada pareja, se le asignó al azar uno de los tres regímenes de estudio, una vez por día (n= 1584) para TDF, (n= 1579) para TDF-FTC, y (n= 1584) para placebo. Todos los participantes del estudio recibieron un paquete de servicios de prevención del VIH: pruebas de detección con consejería antes y después de su realización, consejería individual y en pareja para reducción de riesgo, rastreo y tratamiento para enfermedades de transmisión sexual, preservativos gratuitos con entrenamiento y consejería, derivación para circuncisión masculina y profilaxis post-exposición de acuerdo a las políticas nacionales. Además se les ofreció vacunación contra Hepatitis B.	De las 2120 mujeres en estudio, 1062 recibieron TDF-FTC, y 1058 recibieron placebo, una vez al día. Todos los participantes del estudio recibieron un paquete de servicios que incluyó pruebas de detección de VIH y embarazo, consejería sobre reducción de riesgo, adherencia a la droga del estudio y uso de anticonceptivos, preservativos gratuitos y provisión o derivación para método anticonceptivo efectivo no-barrera gratuito.	De 1219 pacientes aleatorizados, a 611 (50,1%) se les asignó una vez por día el régimen de TDF-FTC, y a 608 (49,9%) el régimen de placebo. Todos los participantes del estudio recibieron un paquete de servicios de prevención del VIH: pruebas de detección con consejería antes y después de su realización, consejería individual para reducción de riesgo, rastreo y tratamiento para enfermedades de transmisión sexual (y si fuese aplicable, notificación y tratamiento de contactos), preservativos masculinos y femeninos gratuitos.
Medición de resultados principales	El resultado principal se definió como incidencia de infección del VIH determinada por pruebas de detección de anticuerpos.		
Resultados principales (análisis por intención de tratar)	Se tomaron en cuenta un total de 96 infecciones por VIH, 22 en el grupo TDF (incidencia 0,84 por 100 personas-años), 16 en el grupo TDF-FTC (incidencia 0,61 por 100 personas-años) y 58 en el grupo placebo (incidencia 2,22 por 100 personas-años), indicando una reducción relativa en la tasa de infección de 62% para TDF (IC 95% 38 a 77, p< 0,001), y de 73% para TDF-FTC (IC 95% 52 a 84, p< 0,001). El NNT se estima en 43 para TDF, y 38 para TDF-FTC (se necesitaría realizar profilaxis preexposición a 43 pacientes con TDF o a 38 pacientes con TDF-FTC para prevenir un caso de infección por VIH).	Se detectaron 73 infecciones por VIH, 34 en el grupo TDF-FTC (tasa de incidencia 4,2 por 100 personas-años) y 39 en el grupo placebo (tasa de incidencia 4,7 por 100 personas-años), con un HR estimado de 0,87 (IC 95% 0,55 a 1,38, p = 0,56).	Se observaron 36 infecciones por VIH (10 en el grupo TDF-FTC, y 26 en el grupo placebo), estimándose una eficacia protectora de la profilaxis con TDF-FTC en relación al placebo del 61,7% (IC 95%, 15,9 a 82,6, p=0,03). El NNT estimado es de 38 (se necesitaría realizar profilaxis preexposición a 38 pacientes con TDF-FTC para prevenir un caso de infección por VIH).
Conductas sexuales	En el momento del enrolamiento 27% de las parejas seronegativas reportaron haber tenido relaciones sexuales con su compañero seropositivo en el mes previo, observándose una disminución durante el período de seguimiento (13% y 9% a los 12 y 24 meses respectivamente) y fue similar entre los grupos del estudio. Tampoco hubo diferencias entre los grupos en cuanto a proporción de participantes que reportaron relaciones sexuales con otras parejas o adquisición de infecciones de transmisión sexual.	La mayoría de las mujeres se percibían como de bajo riesgo de infección por VIH (alrededor de 70%). No hubo evidencia de aumento de conductas de riesgo durante el estudio, con modesta reducción en el número de parejas (reducción media 0,14 valor de p <0,001), actos sexuales vaginales (reducción media 0,58 valor de p <0,001) y actos sexuales sin preservativo (reducción media 0,46 valor de p <0,001) reportados por las pacientes en la última visita en comparación con 7 días antes del enrolamiento.	Al momento del enrolamiento, la mayoría de los participantes reportaron haber tenido sólo una pareja sexual en el mes previo. El porcentaje de episodios sexuales con preservativo fue similar en ambos grupos al momento del enrolamiento (81,4% en el grupo TDF-FTC y 79,2% en el grupo placebo, p=0,66) y permaneció estable en el tiempo, mientras que el número de parejas sexuales reportadas declinó en ambos grupos en forma similar durante el estudio.
Seguimiento	Se reportó una pérdida de seguimiento de 4%, con un total de 7830 personas-años de seguimiento (mediana 23 meses, rango intercuartil 16 a 28, rango 1 a 36).	Se reportó una pérdida de seguimiento de 13%. Excluyendo las infectadas en el momento del reclutamiento, 2056 mujeres contribuyeron al análisis de eficacia con 1407,4 personas-años de seguimiento.	Un total de 1219 participantes contribuyeron con 1563 personas-años de seguimiento (mediana 1,1 años, máximo 3,7 años). 33% de los pacientes no completaron el estudio, con un 10% considerados pérdida permanente, sin diferencias significativas entre los grupos en cuanto a retiro de la medicación en estudio o pérdida de seguimiento.

Seguridad	No hubo diferencias significativa en la frecuencia de muertes, eventos adversos serios o anomalías en los niveles séricos de creatinina o fosfato entre los grupos. La incidencia de neutropenia fue mayor en el grupo TDC-FTC (17-15-12) La medicación activa estuvo asociada con un modesto incremento en el reporte de efectos adversos gastrointestinales y fatiga comparada con placebo, especialmente en el primer mes de uso.	No hubo diferencias significativas en anomalías en niveles séricos de creatinina o fosfato entre los grupos. Menos de 5% de las mujeres tuvieron anomalías hepáticas o renales que requirieron la discontinuación de la droga del estudio, con una tendencia a diferencia significativa entre los grupos (p=0,051). Se reporta una tasa mayor de eventos adversos relacionados al embarazo en el grupo TDF-FTC, el que además registró mayor tasa de embarazo, pero luego de ajustes por sitio, edad y uso de anticonceptivos orales estas diferencias no fueron significativas. La incidencia de náuseas, vómitos y elevaciones de enzimas hepáticas fue mayor en el grupo TDF-FTC en los primeros meses de seguimiento.	No hubo diferencias significativa en la frecuencia de eventos adversos serios o anomalías de laboratorio entre los grupos, ni en las tasas de embarazo o pérdida fetal. La incidencia de náuseas, vómitos y mareos fue mayor en el grupo TDF-FTC, y disminuyó luego del primer mes de uso.
Adherencia	De los 29 participantes infectados en los grupos que recibieron droga activa (TDF y TDF-FTC), 31% tenía niveles plasmáticos detectables de TDF en la visita de seroconversión, en comparación con 82% de 902 muestras de un grupo aleatorizado de 198 participantes que no adquirieron la infección.	95% de las mujeres refirieron haber tomado usualmente o siempre las píldoras. El conteo de píldoras fue consistente con la ingestión del 88% de las píldoras del estudio. La medición de niveles plasmáticos de TDF reveló menor adherencia: 26% de las mujeres infectadas tuvieron niveles detectables al inicio de la ventana de contagio, 21% al final de la misma, y 15% en ambas, mientras que los controles no infectados tuvieron niveles detectables en un 35%, 37% y 34% respectivamente. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas cuando se realizaron ajustes por edad, sexo no protegido, uso de anticonceptivos inyectables.	Las tasas de adherencia estimadas tanto por recuento de píldoras (84,1 en el grupo TDF y 83,7% en el grupo placebo) como por autorreporte fueron similares (94,4% y 94,1% respectivamente). Entre los 4 pacientes del grupo TDF-FTC que se infectaron durante el estudio, 50% tenía niveles séricos detectables de las drogas en estudio en la visita previa y más cercana a su fecha estimada de seroconversión, mientras que en una muestra de 69 pacientes que no presentaron seroconversión, 80% y 81% tenía niveles detectables de TDF y FTC respectivamente.
Motivo de discontinuación del estudio	Fuerte tendencia a la infección por VIH-1 en los grupos placebo en relación a los grupos que recibían la intervención con TDF (determinada en análisis intermedios y de acuerdo a reglas de detención prematura predefinidos).	Futilidad determinada en análisis intermedios y de acuerdo a reglas de detención prematura predefinidos (no reportado en el artículo, pero sí especificado en el protocolo).	Tasa de pérdida de seguimiento mayor a la esperada (se decidió concluir tempranamente el estudio por las dificultades logísticas de una eventual extensión del enrolamiento).
Fuentes de financiamiento	Fundación Bill y Melinda Gates. La medicación del estudio fue donada por Gilead Sciences.		CDC y NIH. La medicación del estudio fue donada por Gilead Sciences.
Conclusión	El tenofovir solo y la combinación de tenofovir y emtricitabine, ambos por vía oral, protegen contra la infección por VIH-1 en hombres y mujeres heterosexuales.	La profilaxis con tenofovir y emtricitabine no redujeron la tasa de infección por VIH y se asoció con aumento de la tasa de eventos adversos, en comparación con placebo.	La profilaxis diaria con tenofovir y emtricitabine previno la infección por VIH en adultos heterosexuales sexualmente activos.

*Profilaxis antirretroviral para prevención del VIH en hombres y mujeres heterosexuales. Fuente: Baeten JM, Donnell D, Ndase P. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. N Engl J Med. 2012 Aug 2;367(5):399-410.
 †Profilaxis pre-exposición para infección por VIH en mujeres africanas. Fuente: Van Damme L, Cornelis A, Ahmed K. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. N Engl J Med. 2012 Aug 2;367(5):411-22.
 ‡Profilaxis pre-exposición antirretroviral para transmisión heterosexual del VIH en Botswana. Fuente: Thigpen M, Kebaabetswe P, Paxton L. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. N Engl J Med. 2012 Aug 2;367(5):423-34.

Comentario

Esta tríloga de ensayos clínicos fue publicada en el mismo número del New England Journal of Medicine^{1,2,3}, a escasos días de la aprobación por parte de la Administración de Drogas y Alimentos de EE.UU. (en inglés FDA) del preparado que combina combinación tenofovir 300 mg y emtricitabine 200 mg (TDF/FTC; Truvada™) para su uso en forma profiláctica pre-exposición, con manifiesto apoyo del Centro de Control de Enfermedades (en inglés CDC)⁴. Dado que la mencionada combinación de drogas se encuentra disponible en el mercado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) desde 2004, este organismo ha elaborado recomendaciones interinas para los médicos que consideran usar la profilaxis pre-exposición para la prevención de la infección por VIH en adultos con conducta heterosexual⁵, que se suman a las previamente postuladas para adultos que mantienen relaciones sexuales con personas del mismo sexo⁶. Los tres estudios^{1,2,3} tuvieron resultados dispares con respecto

a eficacia de la profilaxis pre-exposición en la prevención de la infección por VIH, fenómeno que ya había sido observado en investigaciones previas^{7,8}. En el estudio de hombres y mujeres heterosexuales¹ con pareja sexual VIH positiva, las dos estrategias de uso de antivirales (TDF y TDF-TFC) se asociaron a una reducción del riesgo de infección comparadas contra placebo (62 y 73% respectivamente en el análisis por intención de tratar), con una eficacia similar reportada para la estrategia de TDF-FTC por el estudio de adultos heterosexuales en Botswana³ (reducción del riesgo de infección de 62%). Sin embargo, el estudio de mujeres africanas² que evaluó la misma estrategia de profilaxis pre-exposición debió ser interrumpido debido a la ausencia de efecto protector del TDF-FTC, en concordancia con lo acontecido en el ensayo VOICE⁷. Vale destacar que los tres ensayos cuyos resultados se discuten en el presente artículo tuvieron en común la realización en forma retrospectiva de pruebas de detección de ARN viral en mues-

tras de sangre almacenadas de los pacientes que presentaron seroconversión, a los fines de determinar la visita más precoz en la cual se hubiese podido documentar la infección, y que excluyeron del análisis a aquellos pacientes en quienes que se había logrado documentar infección por VIH en el momento del reclutamiento. Este análisis por intención de tratar modificado fue considerado por los respectivos autores como el análisis primario, obteniendo resultados de eficacia más optimistas que los reportados en este resumen que hoy compartimos*. Se han propuesto diferencias biológicas y conductuales de las poblaciones en estudio como factores responsables de la variabilidad de los resultados entre los ensayos -por ejemplo, concentraciones vaginales de la droga administrada por vía oral que pueden ser especialmente sensibles a la falta de adherencia, factores inmunológicos innatos o adquiridos que podrían proveer una protección adyuvante a largo plazo en las parejas sero-discordantes-, más allá de las vinculadas a la falta de adherencia a la medicación diaria que fue adecuadamente documentada en los tres estudios a través de mediciones directas de niveles de droga en el plasma. Aunque los ensayos documentaron efectos adversos menores y en su mayor parte transitorios en las ramas con droga activa, se desconocen los efectos adversos a largo plazo atribuibles a la medicación profiláctica, especialmente los relacionados a la densidad mineral ósea y a las alteraciones en la función tubular renal. Por otra parte, aunque no quedó claramente establecida una relación entre el uso profiláctico de antivirales y la selección de cepas resistentes del VIH debido al escaso número de eventos[†],

existe preocupación por una potencial amplificación de este efecto secundario si se los emplea masivamente en población sana, y que podría invalidar el uso terapéutico del TDF-FTC en pacientes infectados. Este riesgo podría reducirse con el uso de pruebas de detección de ARN como parte de la evaluación previa al inicio de la profilaxis pre-exposición, con el consecuente incremento en los costos de esta estrategia preventiva. Al respecto, vale destacar que, si bien existe evidencia de que la profilaxis pre-exposición es costoefectiva en poblaciones de alto riesgo, la estrategia evaluada fue tenofovir en forma de gel vaginal pericoital, sumada a la de rastreo mensual de anticuerpos antiVIH⁹. Una preocupación adicional es el riesgo de que el uso de profilaxis pre-exposición pudiera afectar los hábitos sexuales. A pesar de que los estudios no han demostrado un incremento en el riesgo, los cambios de conductas fuera del contexto de un ensayo clínico pueden ser un factor adicional de riesgo de adquisición del VIH.

Conclusión de las comentaristas

El uso profiláctico pre-exposición de agentes antiretrovirales se incorpora al arsenal de estrategias disponibles sobre la base de la evidencia recientemente publicada, prometedora pero controvertida. Sin embargo, todavía existen importantes aspectos, como los referidos a su perfil de seguridad a largo plazo, a la identificación de poblaciones de mayor riesgo y de la mejor estrategia de tiempo y dosis de administración, que aún se desconocen y en los cuales deberían enfocarse futuras investigaciones.

* En el estudio de hombres y mujeres heterosexuales (1) se observaron 82 infecciones por VIH, 17 en el grupo TDF (incidencia 0,65 por 100 personas-años), 13 en el grupo TDF-FTC (incidencia 0,50 por 100 personas-años) y 52 en el grupo placebo (incidencia 1,99 por 100 personas-años), indicando una reducción relativa en la tasa de transmisión del virus de 67% debido a TDF (IC 95% 44 a 81, p< 0,001), y de 75% debido a TDF-FTC (IC 95% 55 a 87, p< 0,001), cada uno en relación al placebo. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los efectos protectores de TDF-FTC y sólo TDF (p=0,23).

En el estudio de mujeres africanas (2) se registraron 68 infecciones por VIH, 33 en el grupo TDF-FTC (tasa de incidencia 4,7 por 100 personas-años) y 35 en el grupo placebo (tasa de incidencia 5,0 por 100 personas-años), con un HR estimado de 0,94 (IC 95%, 0,59 a 1,52, p= 0,81).

En el estudio de heterosexuales en Botswana (3) se observaron 33 infecciones por VIH (9 en el grupo TDF-FTC, y 24 en el grupo placebo) con una incidencia estimada en 1,2 casos por 100 personas-años en el grupo TDF-FTC y 3,1 casos por 100 personas-años en el grupo placebo y una eficacia protectora global del TDF-FTC estimada en 62,2% (IC 95%, 21,5 a 83,4, p= 0,03).

[†] En los tres ensayos se observaron mutaciones de diversos genes del VIH en aquellos pacientes que inadvertidamente fueron expuestos al TDF-FTC en dosis profilácticas estando infectados por VIH al momento del reclutamiento.

Valeria Vietto [Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano de Buenos Aires valeria.vietto@hospitalitaliano.org.ar]

Silvina Belardinelli [Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires] y **Marisa Sanchez** [Sección Infectología, Hospital Italiano de Buenos Aires]

Vietto V., Belardinelli S., Sanchez M. Eficacia de diferentes estrategias de profilaxis pre-exposición con antiretrovirales para la prevención de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Evid Act Práct Ambul.* Jul-Set 2012;15(3):84-86. **Comentado de: Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, et al. Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women. *New England Journal of Medicine.* 2012;367(5):399-410. PMID:22784037. **Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, et al. Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. *New England Journal of Medicine.* 2012;367(5):411-22. PMID:22784040. **Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM, et al. Antiretroviral Preexposure Prophylaxis for Heterosexual HIV Transmission in Botswana. *New England Journal of Medicine.* 2012;367(5):423-34. PMID:22784038.******

Referencias

- Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, et al. Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women. *New England Journal of Medicine.* 2012;367(5):399-410. PMID:22784037.
- Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, et al. Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. *New England Journal of Medicine.* 2012;367(5):411-22. PMID:22784040.
- Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM, et al. Antiretroviral Preexposure Prophylaxis for Heterosexual HIV Transmission in Botswana. *New England Journal of Medicine.* 2012;367(5):423-34. PMID:22784038.
- CDC - NCHHSTP Newsroom - FDA Approves Drug for HIV Prevention [Internet]. [citado 2012 ago 30]. Available a partir de: <http://www.cdc.gov/nchhstp/newsroom/FDA-ApprovesDrugStatement.html>
- Interim Guidance for Clinicians Considering the Use of Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in Heterosexually Active Adults [Internet]. [citado 2012 ago 30]. Available a partir de: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6131a2.htm?s_cid=mm6131a2_w
- Interim Guidance: Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in Men Who Have Sex with Men [Internet]. [citado 2012 ago 30]. Available a partir de: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6003a1.htm?s_cid=mm6003a1_w
- NIH modifies 'VOICE' HIV prevention study in women, September 28, 2011 News Release - National Institutes of Health (NIH) [Internet]. [citado 2012 ago 30]. Available a partir de: <http://www.nih.gov/news/health/sep2011/niad-28.htm>
- 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 dic 30;363(27):2587-99.
- Walensky RP, Park J-E, Wood R, Freedberg KA, Scott CA, Bekker L-G, et al. The cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis for HIV infection in South African women. *Clin. Infect. Dis.* 2012 may;54(10):1504-13