

# Como la PrEP cumple los cinco años. La píldora de prevención del VIH es un gran éxito

La ciencia detrás de Truvada como profilaxis pre exposición revela una herramienta impresionante que aparentemente ya está ayudando a reducir las tasas de VIH en los Estados Unidos.

13 de julio de 2017 • Por Benjamin Ryan



Lo que se estuvo haciendo en materia de prevención del VIH en los Estados Unidos durante muchos años ha sido una pérdida de tiempo. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) estimaron que la tasa de transmisión anual del virus había permanecido estancada durante casi dos décadas. Las tasas de diagnóstico aumentaron entre los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH), que se habían vuelto cada vez más laxos respecto al uso del condón desde que la introducción del tratamiento antirretroviral efectivo para el VIH y que terminó los años de crisis de la epidemia en 1996.

## Ya era hora de cambiar de juego.

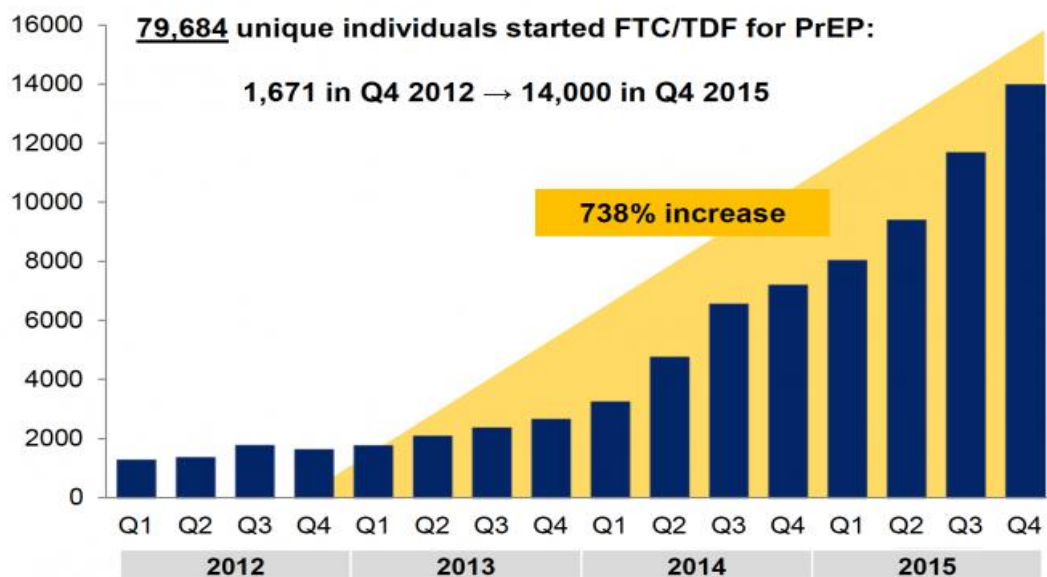
Con el tiempo vino lo que se conoce como prevención biomédica del VIH. Desde el 2010, la ciencia de la prevención del VIH ha estado dominada por el hecho de que los medicamentos utilizados para tratar el virus tienen una poderosa capacidad para prevenir su propagación, demostrada con **creciente claridad** por una serie de **estudios importantes**. Por ejemplo, los individuos VIH positivos que mantienen una carga viral indetectable gracias a los ARV tienen un **riesgo extremadamente bajo** de transmitir el virus a otros; El riesgo **puede ser de hecho cero**. Y luego hay profilaxis pre exposición (**PrEP**). En el 2010, los investigadores **publicaron** un importante estudio mundial, conocido como iPrEx, detallando cómo los HSH negativos para el VIH de alto riesgo para el virus podrían reducir considerablemente su riesgo de infección con el virus tomando una tableta de color azul pálido llamada Truvada (tenofovir disoproxil fumarate

/ Emtricitabina). (Truvada, que contiene un par de ARV, fue aprobado en 2004 para uso en combinación con otros ARV para tratar el VIH). En última instancia, los investigadores determinarían que una buena adherencia al régimen diario entre HSH redujo sus posibilidades de contraer el VIH en un 99 por ciento o más.

La Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) aprobó la PrEP para los grupos en mayor riesgo el 16 de julio de 2012, pero a pesar del impresionante potencial del Truvada para ayudar contrarrestar el flagelo del VIH entre HSH en particular-se **estima que el 70** por ciento de todas las nuevas infecciones ocurren entre esta población -la PrEP apareció en la escena ligeramente como un susurro. Pocos buscaban el Truvada, y la conciencia general seguía siendo mínima.

La marea comenzó a cambiar en el otoño de 2013 cuando una **serie de medios de comunicación** comenzó a preguntar por qué tan pocos hombres gays estaban tomando tal herramienta potencialmente transformadora. La atención pública ayudó a abrir las compuertas, y la adopción de Truvada como prevención ha **ido aumentando constantemente** desde entonces.

## Unique Individuals Starting FTC/TDF for PrEP in US, 2012 to 2015 (by quarter)



El informe de Gilead Sciences sobre el número estimado de residentes estadounidenses que entran a la PrEP por primera vez por trimestre entre 2012 y 2015. (FTC / TDF es la abreviatura de Truvada.) Tenga en cuenta el aumento sostenido que se inicia a finales de 2013. Gilead Sciences

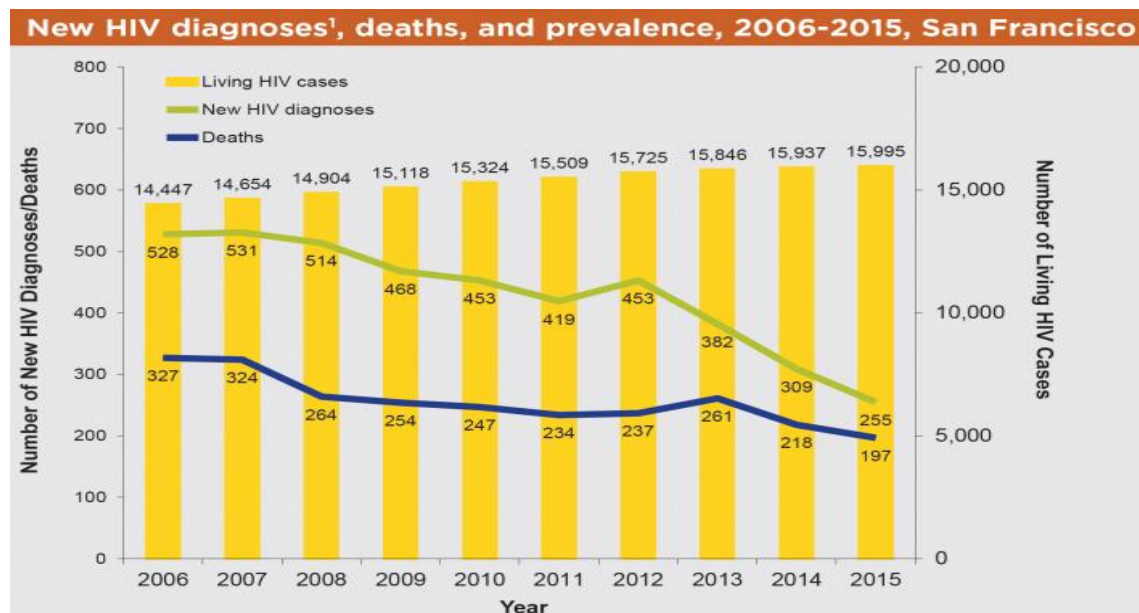
Según Gilead Sciences, que produce el Truvada, se calcula que 125.000 residentes de EE.UU. están en PrEP a partir del primer trimestre de 2017. Esta es una cifra notablemente robusta dado que se **estimó** que sólo 22.000 estaban en Truvada como prevención a principios de 2015.

Debido al largo tiempo transcurrido en los informes de los CDC sobre los diagnósticos de VIH y las tasas de transmisión estimadas -a menudo los datos tienen entre dos y tres años de antigüedad en el momento en que se hacen públicos- obtener un control firme de cómo la PrEP ha afectado las tasas nacionales de VIH sigue siendo un desafío.

Una pregunta importante es si la PrEP se está llegando a las manos de las personas más expuestas a riesgos, donde ella hace su mejor trabajo. Los signos parecen prometedores. En 2015, los CDC estimaron que 492.000 HSH (alrededor de una cuarta parte de los de 18 a 59 años que no tienen VIH) tienen un riesgo lo suficientemente alto para contraer el VIH y que serían buenos candidatos para la PrEP. Mientras tanto, los datos de Gilead sugieren que la gran mayoría de los usuarios de PrEP son HSH. Numerosas otras fuentes indican que aquellos que optan por ir a la PrEP tienden a estar en mayor riesgo para contraer el virus. Por lo tanto, es probable que una proporción cada vez más importante de HSH en riesgo significativo de VIH en los Estados Unidos esté tomando Truvada, posicionando al fármaco para evitar un número considerable de nuevas infecciones.

El uso de PrEP entre HSH es particularmente común en ciudades como Nueva York, San Francisco y Seattle, todas las cuales se han beneficiado de esfuerzos altamente coordinados y localizados para promover la PrEP entre HSH.

San Francisco, en particular, ha experimentado un descenso en la tasa de diagnóstico de VIH desde 2012, una disminución ciertamente vinculada al aumento de las tasas de tratamiento entre la población local de VIH, pero también es probable que por causa de la PrEP. El programa permanente sobre la PrEP de Kaiser en el norte de California, uno de los más grandes del país, tiene datos sobre un acumulado de 6.000 años de uso de PrEP entre sus miembros. Hasta el momento, sólo ha habido un pequeño puñado de transmisiones de VIH entre estos individuos, casos limitados a aquellos cuyo uso de PrEP se interrumpió porque experimentaron un lapso en el seguro o cayeron temporalmente de la asistencia médica con Kaiser. Así, a pesar de los signos iniciales en los ensayos de PrEP que los HSH probablemente no se adhieren bien al régimen diario de fármacos, La evidencia en el mundo real, prueba fuertemente lo contrario.



Las estadísticas de la epidemia de VIH de San Francisco entre 2006 y 2015. Obsérvese la considerable disminución en las tasas de diagnóstico de VIH a partir de 2012. Departamento de Salud de San Francisco, Epidemiology Report, Published Sept 2016

En febrero, el CDC publicó un **interesante estimado de** que las tasas generales de infección por VIH en los Estados Unidos finalmente bajaron un 18 por ciento entre el 2008 y 2014. Los investigadores de la agencia federal señalaron los efectos del tratamiento del VIH como prevención y especuló que la PrEP podría haber afectado la disminución observada en 2014.

En el lado menos prometedor, los usuarios de PrEP parecen ser hombres predominantemente blancos mayores de 25 años. Esto significa que el uso de Truvada entre las personas con mayor riesgo de VIH -los HSH negros, especialmente los menores de 25 años, mantienen tasas asombrosas de infección, particularmente decepcionante. Estas diferencias raciales en el consumo de la PrEP indican una desventaja trágica, que la píldora de prevención parece ampliar las disparidades raciales existentes en las tasas de transmisión del VIH entre HSH.

En respuesta a esas disparidades, el Dr. C. Bradley Hare, director de atención y prevención del VIH en el Centro Médico Permanente Kaiser de San Francisco, dice: "Claramente, seguimos perdiendo poblaciones de mayor riesgo. No estamos penetrando en todas las comunidades en riesgo, en los mismos niveles que necesitamos, para reducir realmente la epidemia en todos estos diferentes grupos".

A continuación se presenta un resumen de algunos de los hallazgos científicos más importantes sobre la PrEP, incluyendo detalles sobre su eficacia, los tres casos conocidos de fracaso de la PrEP, seguridad y efectos secundarios. También está la cuestión espinosa y controvertida de cómo iniciar Truvada afecta el nivel de riesgo sexual de los individuos. Y finalmente, echamos un vistazo a las futuras formas de PrEP. Haga clic en los hipervínculos para obtener más información sobre cualquier investigación.



C. Bradley Hare se dirige a la Conferencia de 2016 sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas en Boston  
Cortesía de Benjamin Ryan



## ¿Qué tan efectiva es la PrEP?

Hay dos maneras de examinar el funcionamiento de la PrEP: a nivel individual y en el nivel poblacional. El **ensayo iPrEx** controlado con placebo encontró que el grupo de HSH que recibieron PrEP tuvieron un riesgo 44% menor de VIH que los del grupo que recibió el placebo. En 2015, los investigadores del **estudio PROUD** en el Reino Unido, diseñado para reflejar mejor el uso en la vida real de la PrEP, anunciaron que el grupo de HSH que recibió Truvada tenía una tasa de VIH 86 por ciento inferior a la del grupo asignado a esperar y recibir Truvada sobre una base diferida.

La evidencia reportada en enero de 2017 sugirió que la reciente práctica generalizada entre los HSH de Londres negativos para el VIH de comprar una versión genérica de Truvada online-PrEP aún no está cubierta por el Servicio Nacional de Salud (NHS) del Reino Unido- fue probablemente un factor clave de un 40 por ciento año del descenso en las tasas de diagnóstico de VIH, en cuatro clínicas de salud sexual de Londres, que diagnostican un tercio de los nuevos casos del virus a nivel nacional.

En cuanto a la eficacia de la PrEP entre los individuos, su eficacia está vinculada a la forma en que la gente se adhiere al régimen diario. Para los HSH, los investigadores han confiado en el modelado matemático para estimar que tomar Truvada diariamente está asociado con una reducción del 99 por ciento del riesgo de VIH, de cuatro a seis píldoras semanales reduce el riesgo en un 96 por ciento y de dos a tres recortes semanales de riesgo en un 76 por ciento.



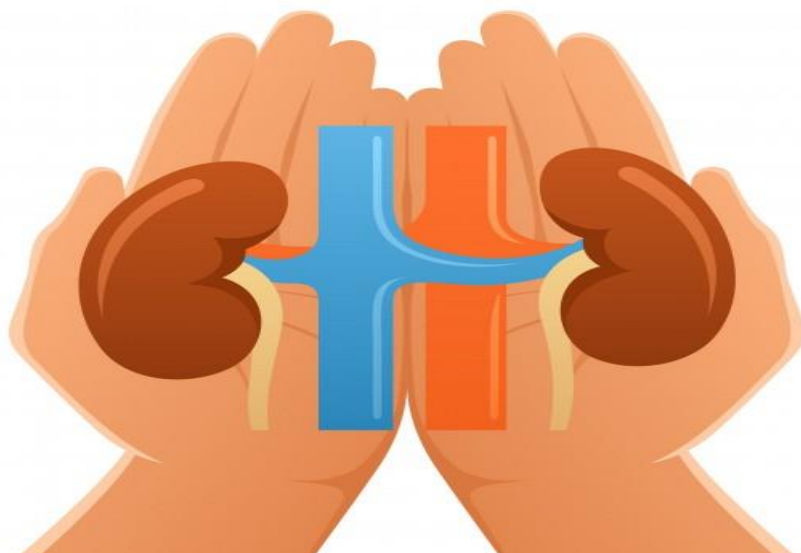
Truvada  
Tabletas Istock

## La seguridad

Es importante destacar que los investigadores han descubierto que la PrEP no está asociada con ningún efecto secundario grave, específicamente conocido como eventos adversos de grado 3 o 4. El uso de Truvada puede dar lugar a dos efectos secundarios más leves en individuos VIH-negativos, incluyendo pequeñas reducciones en **la función renal** y **densidad mineral ósea** .

Dos décadas de investigación científica y uso clínico informan a los clínicos del conocimiento de los riesgos de Truvada cuando se usan como tratamiento para el VIH. Sin embargo, la comunidad de investigación todavía carece de datos de seguridad a largo plazo para el uso de la tableta entre los individuos VIH-negativos porque PrEP es relativamente nuevo en la escena científica y el tiempo de seguimiento de los ensayos clínicos es limitado. Mientras tanto, un **artículo científico confirmó** tranquilamente que el uso a corto o mediano plazo de PrEP (hasta cinco años) es tan seguro como la aspirina.

Las investigaciones indican que los cambios provocados por la PrEP en la función renal son generalmente reversibles después de que un individuo salga de Truvada. Además, Truvada no ha sido aparentemente responsable de ninguna lesión renal permanente en personas VIH-negativas. Y gracias al mínimo recomendado de pruebas de función renal dos veces al año que van junto con una prescripción de PrEP, los médicos pueden realizar un seguimiento de los cambios que pueden ser motivo de preocupación, en particular entre las personas mayores y aquellas con condiciones de salud como la diabetes que pueden ver afectada la salud del riñón. (En dos estudios importantes de PrEP, casi todos los casos de disminución de la depuración de creatinina-una indicación de la reducción de la función renal- se produjeron entre los **mayores de 40 años** .)



La PrEP puede causar un modesto descenso en la función renal que es generalmente reversible después de que los individuos dejan de tomar Truvada. Istock

Hasta ahora, el uso de Truvada entre personas VIH-negativas no se ha relacionado con ninguna fractura ósea. Y como con la reducción de la función renal, las personas que experimentan pérdida de hueso en PrEP probablemente **volverán a la normalidad** después de detener el Truvada. Sin embargo, todavía quedan preguntas importantes acerca de cómo Truvada **puede impedir** el crecimiento óseo natural que experimentan en sus 20s adolescentes y adultos jóvenes y posiblemente conducir a una menor densidad ósea punto establecido que podría aumentar el riesgo de fracturas más adelante en la vida.

Actualmente se están realizando investigaciones para estudiar las formas de prevenir los problemas óseos entre las personas que reciben Truvada, como la vitamina D o los suplementos de calcio.

La PrEP parece presentar un **riesgo muy bajo de provocar resistencia** a cualquiera de los fármacos en Truvada. Para que tal efecto ocurra, un individuo necesitaría contraer el virus y luego pasar un período de tiempo tomando Truvada estando VIH positivo, permitiendo que el virus mute en presencia del medicamento. (Los dos fármacos en Truvada no son suficientes para tratar eficazmente una infección por VIH, por lo menos se requiere un tercer ARV adicional). En los ensayos clínicos de la PrEP, sólo el 0,5 por ciento de los participantes desarrollaron resistencia a los fármacos, sobre todo, porque contrajeron el VIH poco antes de comenzar con la PrEP (Este grupo tenía un 37 por ciento de posibilidades de desarrollar resistencia a los medicamentos). Los resultados de las pruebas de VIH dieron como falso negativo antes de iniciar a tomar el Truvada en el estudio.

### **Casos de fracaso de la PrEP**

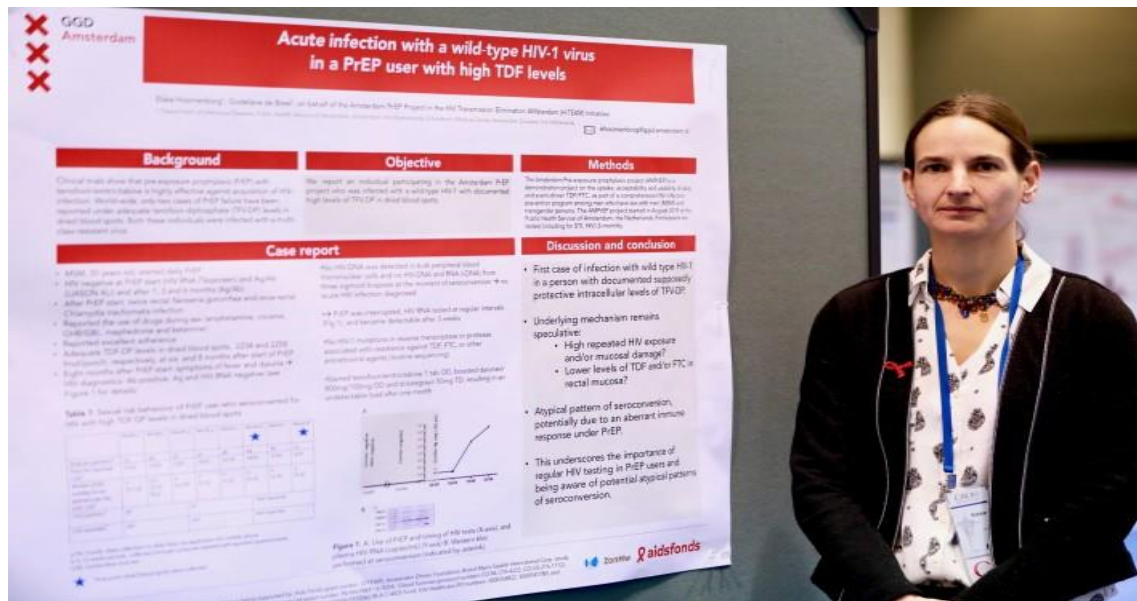
De los miles de HSH que recibieron PrEP en **ensayos clínicos**, no hubo casos de personas que contrajeron el VIH cuando las pruebas indicaron que estaban tomando al menos cuatro tabletas de Truvada por semana. Pero los ensayos no fueron necesariamente lo suficientemente grandes para permitir lo que resultó ser un resultado tan raro como un fracaso de la PrEP.

"Si usted observó 10 veces el número de personas, ¿podría haber tenido algunas fallas?", Dice Kenneth Mayer, MD, director de investigación médica de Fenway Health en Boston, una importante sede de investigación de la PrEP y de práctica clínica. Simplemente no lo sabemos.

Hasta el momento, en la práctica del mundo real han existido tres casos documentados de homosexuales que contraen VIH mientras que aparentemente se adhieren bien al régimen diario de PrEP. **Los dos primeros casos reportados** son más fáciles de entender. Ambos involucraron a HSH que contrajeron cepas raras, altamente resistentes a los fármacos, que aparentemente evadieron los efectos protectores de Truvada. Múltiples fuentes de evidencia apoyaron cada una de las afirmaciones de estos hombres de que eran adherentes al régimen diario de Truvada.

El **tercer caso** involucró a un hombre gay en Ámsterdam que también era adherente a la PrEP según múltiples fuentes de evidencia y que aparentemente no contrajo una cepa resistente al VIH. Los investigadores detrás del estudio de PrEP en el cual el hombre era un participante, especulan, que su nivel "notablemente alto" de riesgo sexual - durante

sus primeros tres meses en PrEP, tuvo 90 parejas sexuales y participó en 100 actos de sexo anal sin condón - lo llevó a vencer las probabilidades, de alguna manera.



Elske Hoornenborg del Servicio de Salud Pública de Ámsterdam con su presentación de carteles sobre el caso fallido de Amsterdam PrEP en CROI 2017 en Seattle Ben Ryan

Las noticias de estos tres casos -la primera historia saltó en febrero de 2016- han causado una tormenta de interés entre los HSH. Pero a pesar de la naturaleza voluminosa (ya menudo acrimonioso) de las conversaciones en línea sobre estos casos, siguen siendo absolutamente raros, en el alcance magnífico del uso extendido de PrEP. Y aunque es probable que aparezcan nuevos casos con cierta regularidad, hay muchas razones para creer que proporcionalmente tales fracasos de PrEP seguirán siendo muy poco frecuentes.

Dicho esto, también hay razones para suponer que otros casos de fracaso de la PrEP han caído bajo el radar. Cada uno de los tres casos conocidos fueron reportados por clínicos o investigadores decididamente inteligentes que sabían qué medidas tomar, incluyendo la urgente necesidad de pedir análisis de sangre sensibles a tiempo para asegurar que un nivel sustancial de evidencia científica apoyara su afirmación de haber descubierto un caso de fracaso real de la PrEP y no sólo una instancia de adquisición del VIH en el contexto de una mala adherencia a la PrEP.

En palabras de Mayer, los casos de fracaso de la PrEP "nos muestran que la PrEP no es 100% protectora". Sin embargo, dice: "No siento que la gente diga de manera reflexiva que tiene que usar condones cuando toma PrEP. Pero creo que para un consumidor informado, si el riesgo cero es clave, entonces un "cinturón y tirantes" tiene sentido. Y si las ITS [infecciones de transmisión sexual] son una preocupación, de nuevo, los condones tienen sentido".

### Papel de la PrEP en el aumento de la toma de riesgos sexuales

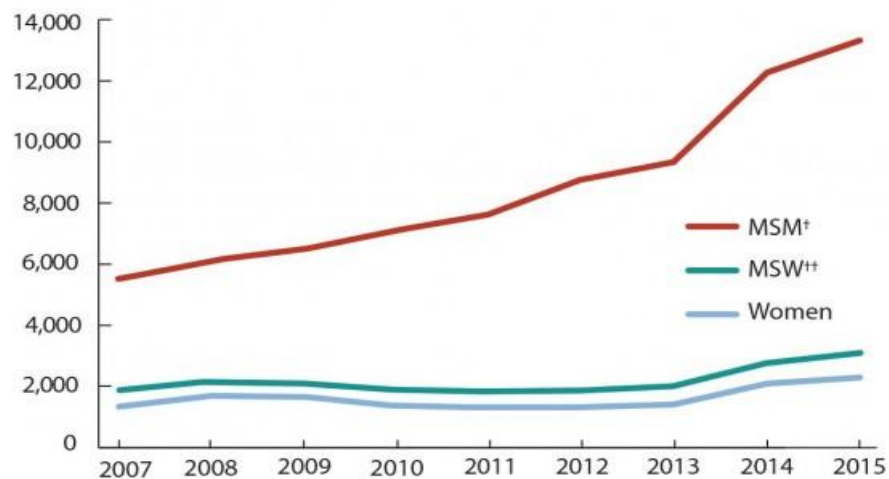
La PrEP sigue siendo la más controvertida debido a cómo puede afectar la toma de riesgo sexual entre sus usuarios. Casi de manera general, los ensayos de PrEP **no demostraron** que el inicio de Truvada estuviera asociado con evidencia de un aumento de la toma de riesgo sexual -un fenómeno conocido como compensación del riesgo- como



las declinaciones reportadas en las tasas de uso del condón o el aumento de las tasas de diagnóstico de ITS. Sin embargo, un ensayo francés del **régimen del uso por demanda de la PrEP** informó en el 2016 que cuando los participantes cambiaron de la fase placebo del estudio a la fase abierta (cuando todos sabían que estaban recibiendo Truvada), hubo que a veces se conoce como un protocolo PrEP basado en relaciones sexuales, [haga clic aquí](#) .)

En cuanto a los datos del mundo real sobre la compensación de riesgo asociada a la PrEP, dicha información es difícil de analizar dados los múltiples factores en juego. Las variables que fluctúan incluyen la **disminución de las tasas de uso de condones entre los HSH** , **el aumento de las tasas de ITS entre HSH** y las frecuentes pruebas de ITS que forman parte de una prescripción de PrEP, lo cual puede desempeñar un papel en la elevación de las tasas de diagnóstico

### Gay and Bisexual Men Face Highest – and Rising – Number of Syphilis Infections



<sup>†</sup> Men who have Sex with Men    <sup>††</sup> Men who have Sex with Women  
*Note: Based on available data from states reporting sex of sex partners*

Las tasas de ITS han aumentado durante mucho tiempo entre los HSH en particular. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades / 2015

Voluminosa evidencia anecdótica ha sugerido una conexión entre el uso de PrEP y los cambios en el comportamiento sexual en la comunidad de HSH. Aquellos con una cuenta, en aplicaciones de citas, en las ciudades donde la PrEP es popular han sido testigos de los recientes cambios considerables en las políticas personales sobre sexo seguro entre los demás usuarios. Sin embargo, los principales actores de la investigación y la comunidad clínica de la PrEP, respaldados por los datos de los ensayos clínicos de la PrEP, se han resistido desde hace mucho tiempo a reconocer dicho vínculo. Su resistencia finalmente comienza a suavizarse a medida que las experiencias y los análisis del uso de la PrEP en el mundo real se hacen más detallados y matizados.

La Permanente Kaiser del Norte de California ha proporcionado los datos más ricos sobre efectos de compensación de riesgo entre los usuarios de la PrEP. Los investigadores del

sistema integrado de atención de salud publicaron recientemente un **informe** sobre casi 1.000 personas que comenzaron la PrEP durante el 2014 y fueron seguidos durante 850 años acumulados hasta junio de 2015. Encontraron que las tasas trimestrales de gonorrea rectal y clamidia uretral aumentaron constantemente en el grupo y doblándose aproximadamente en un año.

Una **encuesta** de usuarios de PrEP en la clínica de San Francisco de Kaiser, reportada a finales de 2014, encontró que aproximadamente cuatro de cada 10 dijeron que usaron menos preservativos después de iniciar Truvada.



Kenneth Mayer de FenwayMarilyn Humphries

Mayer dice que cree que la PrEP está contribuyendo a aumentar el riesgo sexual entre los HSH, pero no cree que el uso de Truvada sea la causa principal de tales cambios.

"Es seguro decir que la PrEP está incrementando las tasas de detección de ITS, y está atrayendo a un grupo de individuos que no quieren usar condones", dice Mayer. "La pregunta es, ¿cuántos no estaban usando condones en el pasado? Eso es complicado. Lo que creo que es raro es que alguien vaya a la clínica y diga: "He usado preservativos todos los días de mi vida hasta ahora y hoy estoy listo dejar los condones".

"Ciertamente estamos viendo una mayor conducta de alto riesgo, menos uso de condones, y la PrEP es un factor entre otros que está impulsando eso, o contribuyendo a eso", dice Hare de Kaiser.



Una valla publicitaria promoviendo provocativamente la PrEP en puntos West Hollywood sobre la capacidad de Truvada para disminuir la ansiedad sobre el sexo. Cortesía del Centro LGBT de Los Ángeles

Si la PrEP provoca o no un aumento de las tasas de ITS, una cosa está muy clara: el uso de PrEP se *asocia* con tasas muy altas de ITS. (Por lo tanto, los que toman PrEP se benefician enormemente de la vigilancia médica trimestral requerida para mantener una receta y el mínimo recomendado de pruebas semestrales de ITS). Un **análisis** de HSH usando PrEP en Seattle encontró que tenían tasas de clamidia y gonorrea de más de 20 veces que la de la población general de HSH. (El informe también encontró que los hombres reportaron usar menos condones para el coito anal receptivo durante su primer año en PrEP). Y el **metanálisis** de numerosos estudios de HSH que informaron sobre ITS encontró que las tasas de nuevos diagnósticos de ITS entre HSH negativos para el VIH en Truvada fueron 25 veces mayores para la gonorrea, 11 veces mayor para la clamidia y 45 veces mayor para la sífilis, en comparación con las tasas entre los HSH que no están en PrEP. La clínica de San Francisco de Kaiser informó en septiembre de 2015 que la mitad de todos sus pacientes en PrEP fueron diagnosticados con al menos una ITS durante su primer año en Truvada.

### **Nuevas Formas de PrEP**

Cuando se trata de preocupaciones sobre la seguridad de Truvada, la eficacia o la capacidad de las poblaciones en riesgo de usar PrEP con éxito, es importante señalar que la tableta azul pálido es poco probable que siga siendo el único jugador en el juego de la PrEP por mucho tiempo. Dos importantes ensayos clínicos ya en curso están estudiando nuevas formas de PrEP en comparación con el Truvada.

"Sabemos que Truvada no va a ser la respuesta para todos", dice Hare. "Así que estamos buscando opciones más seguras y diferentes para la PrEP".

Un **ensayo de fase III** determinará si Descovy de Gilead (emtricitabina / tenofovir alafenamida) es tan efectivo como Truvada para prevenir el VIH y si está asociado con menos efectos secundarios. (Se requieren tres fases de ensayos clínicos antes de que un tratamiento pueda obtener aprobación). Descovy contiene una versión actualizada del

componente de tenofovir disoproxil fumarato de Truvada y que la **investigación en individuos VIH positivos** indicó que es **más seguro para los huesos y los riñones** .



La FDA recientemente aprobó Descovy para su uso como un componente del tratamiento del VIH.

Un **segundo ensayo de Fase III** está estudiando una forma inyectable de acción prolongada de PrEP: el cabotegravir ARV de ViiV Healthcare, administrado cada ocho semanas. Una nueva modalidad de PrEP podría proporcionar una excelente opción a aquellos que luchan con un régimen diario de medicamentos.

Además, un **ensayo de fase II** está investigando infusiones intravenosas de un anticuerpo ampliamente neutralizante conocido como VRC01 para su uso como PrEP.

Los resultados de los ensayos de Descovy, VRC01 y cabotegravir de acción prolongada se esperan en 2019, 2020 y 2021 respectivamente. Más adelante, podríamos ver PrEP en forma de inyectables que requieren una dosificación más ampliamente espaciada, un **implante subdérmico** y un **enema microbicida** .

En el gran ámbito de la epidemia de VIH, la PrEP equivaldrá, idealmente, a una medida vital de la interrupción. Por ahora, a medida que la comunidad de salud pública, abogacía y médicos de Estados Unidos se esfuerza por aumentar la proporción de la población de VIH en los ARV exitosos, las personas en riesgo para el virus pueden protegerse en gran medida al iniciar la PrEP. A **medida que caminamos progresivamente hacia los 2020** , el número de personas que no han recibido tratamiento y que por lo tanto son significativamente infecciosas, se espera que se disminuyan hasta tal punto que la necesidad de la PrEP se reduzca cada vez más.

**Benjamin Ryan** es el editor de **POZ** en general, responsable de la cobertura científica.

<https://www.poz.com/article/prep-turns-five-hiv-prevention-pill-major-success>