

MESA IV. La profilaxis pre-exposición frente a virus de la inmunodeficiencia humana

Moderadores: **Patricia García de Olalla.** *Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.*
Pere Domingo. *Hospital de Sant Pau. Barcelona.*

Profilaxis pre-exposición al virus de la inmunodeficiencia humana: ¿a qué estamos esperando?

Roger Paredes

Unitat VIH i Institut de Recerca de la SIDA irsiCaixa. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

Correspondencia:

Roger Paredes

E-mail: rparedes@irsicaixa.es

A pesar de todas las campañas de prevención en escuelas, institutos, centros comunitarios, etc., seguimos teniendo el mismo número de nuevas infecciones por VIH que hace 20 años. De hecho, en algunos grupos especialmente vulnerables, como los hombres que tienen sexo con hombres, las nuevas infecciones llevan años aumentando. Además de los costes personales y familiares, del coste en relaciones personales, en aspectos psicológicos y sociales de toda índole, el VIH/SIDA consume cada vez más recursos del erario público. Dado que, afortunadamente, la mortalidad de las personas que viven con el VIH/SIDA se ha reducido drásticamente, el número de personas que conviven con el VIH/SIDA en nuestro país crece de forma constante. Además, un 30% de personas se diagnostican en fases de inmunodepresión avanzada, lo que supone un mayor riesgo de complicaciones, hospitalización y muerte, y un mayor gasto sanitario. La infección reciente se asocia a niveles de carga viral mucho mayores tanto en sangre como en fluidos corporales, siendo el momento en que la capacidad de transmitir el VIH es máxima. Una de cada 4-5 personas infectadas por el VIH no sabe que lo está y, por ello, puede transmitir la infección a otras personas sin ser consciente de ello. A pesar de los avances científicos, no disponemos de una vacuna preventiva que proteja contra las nuevas infecciones, ni tampoco se prevé que pueda existir alguna en los próximos años.

La pregunta es, pues, ¿cómo paramos las nuevas infecciones? Hasta hace pocos años, sólo podíamos hacer campañas

de “concienciación” y promover “cambios conductuales” para favorecer conductas donde la exposición al VIH fuera menor, como utilizar el preservativo durante las relaciones sexuales. Sin quitarle valor a estas estrategias, desde una perspectiva histórica, los grandes avances en salud pública raramente han provenido de cambios conductuales diseñados por agentes externos a la población en riesgo, como seríamos médicos y epidemiólogos. En la mayoría de casos, primero se ha resuelto un problema estructural (se ha construido alcantarillado, se ha potabilizado el agua, se han iniciado campañas de vacunación) y las conductas de la población se han adaptado a dichas mejoras. En la reducción de la transmisión de VIH por jeringas, ha sido mucho más efectivo desarrollar estrategias de reducción de daños como las salas de inyección e incluso el cambio en las pautas de consumo de drogas derivado de cambios de intereses en el tráfico ilegal internacional, que decirle a la gente que no se pinchara. Tras todos estos años de convivir con el VIH/SIDA, el uso del preservativo ha supuesto una herramienta importantísima para el control del VIH, pero la evidencia del incremento continuado en la incidencia del VIH y de otras infecciones de transmisión sexual demuestra que el uso del preservativo no es suficiente para reducir esta incidencia.

Sin embargo, desde hace unos años tenemos una estrategia que consigue una protección prácticamente universal ante la infección por VIH y aún no la hemos adoptado.

Las evidencias a favor de la PrEP son múltiples:

- Diversos estudios aleatorizados y controlados y otros observacionales han demostrado de forma consistente que la PrEP, evita más del 95% de las nuevas infecciones, siendo el 5% restante, en realidad, debido a personas no la han tomado. Modelos matemáticos sugieren que, combinada con estrategias de “test & treat”, la PrEP podría conseguir eliminar nuevas infecciones por VIH en décadas.
- La evidencia de protección es absolutamente clara en HSH. En mujeres, no todos los estudios han demostrado eficacia de la PrEP, pero esta falta de protección se atribuiría a una mala adherencia.
- Si bien los estudios iniciales requerían la toma diaria de tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) coformuladas en una pastilla única, estudios recientes demuestran que la toma de TDF/FTC intermitente es igualmente efectiva.
- Aunque distintos estudios están evaluando otras pautas de PrEP, hasta la fecha la única intervención que ha demostrado efectividad en ensayos clínicos se basa en TDF/FTC.
- La toxicidad de la PrEP, fundamentalmente incrementos en creatinina y disminución de densidad ósea, es de intensidad leve o moderada y es transitoria y reversible.
- La adherencia a la PrEP es elevada, tanto en ensayos clínicos como en estudios observacionales.
- Las personas que, a pesar de tomar PrEP, se infectan por el VIH, mayoritariamente lo hacen por un virus susceptible a todos los fármacos. Si se desarrolla resistencia, habitualmente es a FTC o lamivudina (3TC) (entre un 15% y un 50% de las personas que toman TDF/FTC) y menos frecuentemente a TDF, existiendo tratamientos antirretrovirales efectivos para tratarles. En algunos casos, de hecho, dichas resistencias se debieron a que en realidad, los pacientes ya estaban en infección aguda cuando tomaron la PrEP. Por ello, si bien es preciso monitorizar el desarrollo de resistencias en personas en las que fracasa la PrEP, el coste de dichas resistencias es mínimo comparado con el beneficio de evitar nuevas infecciones. El uso de tests rápidos de 4ª generación e incluso de PCR para detectar infecciones muy recientes, podría minimizar el desarrollo de resistencias tras la PrEP.
- Algunos estudios demuestran que la PrEP sería coste-efectiva, especialmente en contextos de alto riesgo. Con la llegada de tenofovir genérico, dicha relación coste-efectividad será aún más beneficiosa.
- No existe evidencia sólida de “compensación de riesgo” en personas que toman PrEP. Es cierto que la PrEP no evita el contagio por otras ITS, y existe el riesgo de que, al sentirse más “seguras”, las personas que toman PrEP puedan incrementar las conductas de riesgo. Por ello, la aproximación a la prevención de ITS y VIH debe ser integral y debe seguir contemplando otras medidas de prevención. Si bien las dudas sobre la PrEP son entendibles, la mayoría de estudios han demostrado que, o bien han sido superadas, o las potenciales consecuencias adversas no son lo suficientemente frecuentes o lo suficientemente graves como para contrarrestar los beneficios de prevenir miles de nuevas infecciones por el VIH en los próximos años. Por primera vez, tenemos en nuestras manos la posibilidad de acabar con las nuevas infecciones por el VIH. No perdamos más tiempo.

Bibliografía

1. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, *et al.*; iPrEx Study Team. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med.* 2010 Dec 30;363(27):2587-99.
2. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, *et al.*; Partners PrEP Study Team. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med.* 2012 Aug 2;367(5):399-410
3. 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.* 2015 Sep 9. pii: S0140-6736(15)00056-2. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00056-2. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26364263.
4. Molina J-M, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Chidiac C, Charreau I, *et al.* On Demand PrEP With Oral TDF-FTC in MSM: Results of the ANRS Ipergay Trial. 2015 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Seattle, USA, abstract 23LB, 2015.
5. Lehman DA, Baeten JM, McCoy CO, Weis JF, Peterson D, Mbari G, *et al.*; Partners PrEP Study Team. Risk of drug resistance among persons acquiring HIV within a randomized clinical trial of single- or dual-agent preexposure prophylaxis. *J Infect Dis.* 2015 Apr 15;211(8):1211-8.

Els contres de la PrEP el 2015 a Catalunya

Martí Vall i Mayans

Facultatiu especialista. UITS Vall d'Hebron-Drassanes. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondència:

Martí Vall

E-mail: m.vall@vhebron.net

Després de la seva aparició ja fa 30 anys, la incidència mundial del VIH supera els 2 milions de noves infeccions cada any. A Europa els homes que tenen sexe entre homes (HSH) és el grup identificat de major risc d'infectar-se del VIH¹. Davant d'aquest fet no hi ha dubte que es necessiten intervencions eficaces per reduir la transmissió del VIH arreu, sense deixar de banda altres ITS que de manera desproporcionada també afecten majoritàriament a HSH².

Entre les diverses estratègies preventives actuals en front del VIH destaca l'ús de fàrmacs antiretrovirals. Al menys 12 estudis aleatoritzats, controlats amb placebo han demostrat que la profilaxi diària per via oral amb antiretrovirals pre-exposició (PrEP) amb una pastilla d'una combinació de dosi fixa que conté fumarat de tenofovir disoproxil i emtricitabina (Truvada® de Gilead) pot reduir significativament la incidència del VIH entre les diverses poblacions en situació de risc. En aquests estudis, l'eficàcia de la PrEP es va correlacionar amb nivells d'adhesió. L'únic país que n'ha aprovat el seu ús de forma regulada amb aquesta finalitat és Estats Units des del juliol de 2012. El setembre de 2015 l'OMS ha emès unes recomanacions favorables en el mateix sentit³. No obstant, hi ha nombrosos aspectes que creen incerteses davant la dispensació de la PrEP fora del context dels estudis de recerca i dels projectes demostratius. La traducció de la reducció de la incidència d'aquests estudis al món real presenta reptes que hores d'ara no tenen una resposta clara⁴. Per fer una valoració crítica d'aquesta proposta a Catalunya, pensant en HSH sobretot, es revisen aspectes generals relacionats amb l'eficàcia, la seguretat, l'efectivitat, la implementació i l'eficiència de la intervenció.

Els bons resultats dels assajos clínics s'han correlacionat estretament amb l'adherència diària al fàrmac, essent els joves qui tenien pitjor adherència, de manera que quan els nivells sanguinis del fàrmac eren <30% les taxes d'incidència eren semblants en els dos grups. És possible que es contemplin estratègies intermitents prometedores ajustades a una situació de risc de contagi dinàmica (adherència preventivament efectiva)

que permetin una bona adherència temporal. No obstant, això pot ser difícil d'implementar per la mateixa dificultat que suposa mesurar el risc, monitorar l'adherència i per les incerteses a llarg termini. D'altra banda els mateixos factors associats a una baixa adherència, com ara l'ús de drogues psicoactives o els problemes mentals, són els mateixos que es relacionen amb pràctiques sexuals de risc. Tot i que la PrEP sembla segura i ben tolerada sense efectes adversos remarcables, les dades previsibles sobre toxicitat renal, hepàtica i òssia no són despreciables. Encara que aquestes toxicitats són reversibles un cop es para el tractament ningú no sap què passa més enllà del període d'uns 2 anys dels estudis. Un dels problemes més rellevants és el desenvolupament de resistència farmacològica. Tot i que la resistència ha sigut baixa (0%-12%) entre els usuaris que es van infectar durant el seguiment, aquesta era del 100% entre els participants amb una infecció HIV aguda indetectada a l'inici de l'estudi. És possible que les dades adverses sobre eficàcia i seguretat s'hagin subestimat degut a les estrictes condicions dels estudis, inclosa la bona salut requerida als participants. El que és evident és que cal una important infraestructura per detectar i monitorar abans i periòdicament durant el tractament l'HIV –incloent proves per detectar una infecció aguda- i la toxicitat, amb anàlisis bioquímiques.

Les recents dades favorables de l'estudi de continuació obert americà⁵, que s'aproximen a la mesura de l'efectivitat, s'han de prendre amb cautela ja que, per exemple, no hi ha un grup comparatiu ni es té informació específica dels comportaments sexuals dels participants. No es pot donar tot el mèrit a la PrEP ja que potser els participants, d'una mitjana d'edat de 37 anys, no es van infectar perquè es van protegir de diverses maneres. Al món real la seva implementació segur que serà més complexa. Essent una eina molt en línia amb la manera de ser americana, l'acceptació de la PrEP allà ha sigut baixa de moment amb una cobertura de prop del 5%, ja sigui degut a factors relacionats amb els potencials usuaris (desconeixement, percepció de risc baix, dubtes sobre seguretat i adherència, inaccessibilitat, cost,

estigma) o factors relacionats amb els provisors del servei (qui ha de fer-se càrrec de donar aquesta medicació i fer-ne el seguiment?). Malauradament el que és molt previsible que passi -la intenció última és no utilitzar el preservatiu- és un increment de les pràctiques de risc i el consegüent increment de diverses ITS entre els usuaris de la PrEP: després d'un any el 50% havien contret una ITS i el 41% havia disminuït l'ús del condó⁵. Falta per respondre qui paga la PrEP: el cost anual total als Estats Units supera els 15.000 dòlars per persona. Resultats de models d'estudis de cost-eficàcia semblen favorables segons les condicions del model, la més important de les quals és el cost a preu genèric del fàrmac.

La irrupció de la PrEP suposa un repte social i ètic, per exemple desapareix la noció de "sexe segur". La sanitat pública haurà de plantejar-se si se'n pot fer càrrec, en aquests moments encara preliminars, en un context de crisi econòmica i de competència per adjudicar els limitats recursos a altres possibles partides

(vacuna HPV universal, atenció a refugiats, recerca biomèdica, pobresa, dependència), comptant que la PrEP no és un component prioritari en la prevenció del VIH entre els HSH a Europa el 2015². Segurament, el col·lectiu HSH estaria equivocat si cregués que la PrEP és la clau per controlar l'epidèmia del VIH, sense reconèixer que la salut sexual dels HSH està malament, per molt diverses raons, i que cal un abordatge integral i seriós del problema amb intervencions preventives combinades.

Bibliografía

1. ECDC. HIV and STI prevention among men who have sex with men. Stockholm: ECDC; 2015.
2. Martí-Pastor M, et al. *BMC Public Health*. (2015)15:1015.
3. WHO. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre exposure prophylaxis for HIV. Geneva: WHO; 2015.
4. Hankins C. *J Int AIDS Soc*. 2015;18:19973.
5. Volk JE, et al. *Clin Infect Dis*. 2015; doi: 10.1093/cid/civ778.