



PrEP Hoy y Mañana: Bajo demanda, Inyecciones y Tópicos

PrEP Oral Diario Usando TDF/FTC

La Profilaxis Pre-exposición (PrEP, siglas en inglés) es una estrategia de prevención del VIH muy eficaz en la que las personas VIH negativas toman medicamentos antirretrovirales para reducir su riesgo de contraer el VIH. En 2012, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, siglas en inglés) aprobó la primera combinación de medicamentos para su uso como PrEP – una formulación oral una vez al día de tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina (TDF/FTC¹ ; comúnmente conocida por su marca Truvada©, Gilead Sciences). Se ha demostrado que la PrEP oral diaria con TDF/FTC reduce el riesgo de contraer el VIH al tener sexo hasta en un 99%. Entre las personas que se inyectan drogas, la PrEP oral diaria reduce el riesgo de contraer el VIH en aproximadamente un 74% [1].

Sin embargo, a pesar de los esfuerzos sólidos para educar a las poblaciones vulnerables y mejorar el acceso a PrEP, la adopción de esta estrategia de prevención del VIH sigue siendo baja en California y en todo el país [2]. Un análisis reciente de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, siglas en inglés) de los Estados Unidos encontró que se estima que 1.2 millones de personas tienen indicaciones para PrEP, pero sólo el 18.1% de estos individuos fueron prescritos PrEP en 2018 [3]. Además, investigaciones previas han documentado disparidades en el consumo de PrEP por raza/etnicidad, género y geografía [2].

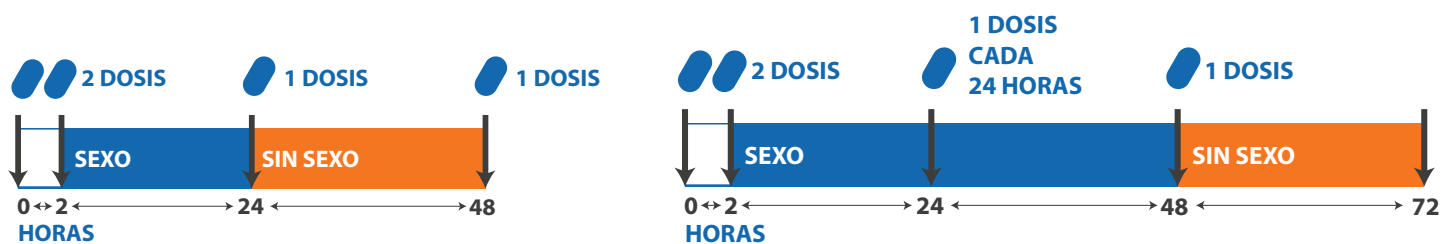
Considerando el bajo consumo de PrEP oral diario, la exploración de agentes alternativos seguros (p.ej. medicamentos) y modalidades alternativas para administrar PrEP (p.ej. dosificación alternativa, inyectables, agentes tópicos y tratamiento de acción prolongada) son fundamentales para abordar las disparidades de PrEP en el futuro [4]. El propósito de este informe es proporcionar una visión general de los agentes y modalidades existentes y futuros de PrEP.

PrEP 2-1-1 para Sexo anal usando TDF/FTC

La PrEP “bajo demanda”, también conocida como PrEP 2-1-1, es una estrategia de dosificación alternativa en la que un individuo toma TDF/FTC oral sólo antes y después del sexo. La dosis bajo demanda implica tomar una dosis doble de TDF/FTC (dos píldoras) en cualquier momento de 2 a 24 horas antes del sexo anticipado, y luego, si ocurre sexo, un comprimido a las 24 y 48 horas después de la dosis doble. De ahí nace el nombre PrEP 2-1-1. Si el sexo ocurre después de varios días seguidos, una píldora diaria se continúa administrando hasta 48 horas después del último encuentro sexual.

¹Mientras que las marcas de los medicamentos se utilizarán aquí con objetivos de reconocimiento, hay que notar que las versiones genéricas de estos medicamentos estarán disponibles en breve. Por lo tanto, otras empresas que producen estos medicamentos no utilizarán la misma marca.

En un gran ensayo clínico aleatorio entre los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, PrEP 2-1-1 demostró ser una alternativa eficaz a la PrEP oral diaria. Se necesitan datos adicionales para determinar si la PrEP 2-1-1 funciona para las personas que tienen relaciones sexuales vaginales. La dosificación bajo demanda está respaldada actualmente por las directrices de la Sociedad Clínica Europea del SIDA (EACS, siglas en inglés), así como de los organismos nacionales del Reino Unido, Francia, Canadá y Australia. En 2018, el Panel de los EE. UU de la Sociedad Antiviral Internacional (IAS-USA, siglas en inglés) también aprobó PrEP bajo demanda para hombres gays y bisexuales, destacando los beneficios adicionales relacionados con el ahorro potencial de costos, especialmente para individuos que no tienen relaciones sexuales frecuentemente [5,6,7]. La IAS-USA no recomienda esta estrategia de dosificación alternativa para otras poblaciones, debido a la falta de datos y la preparación diaria con TDF/FTC. Esta continúa siendo la única estrategia de dosificación recomendada actualmente por el CDC [8]. PrEP 2-1-1 ofrece una opción importante para las personas que tienen sexo anal menos frecuente o para las personas que no pueden o prefieren no tomar la PrEP diaria, pero son capaces de anticipar o planificar su actividad sexual.



TAF/FTC PrEP

En Octubre de 2019, el FDA aprobó la segunda combinación de medicamentos para el uso como PrEP – una formulación diaria de tenofovir alafenamida y emtricitabina (TAF/FTC; comúnmente conocido por su marca Descovy®, Gilead Sciences). TAF/FTC fue aprobado para todas las rutas de exposición que no sean la exposición vaginal. En el momento de la aprobación reglamentaria, el FDA solicitó que los datos de apoyo para la protección vaginal de ensayos clínicos cuidadosamente realizados sean presentados hacia 2025.

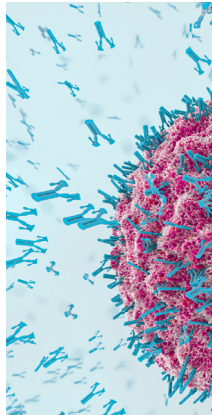
En la investigación con el nombre DISCOVER, un estudio aleatorio y activamente controlado de TDF/FTC vs. TAF/FTC para la prevención del VIH en mujeres transgénero y hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, los marcadores sensibles de la función renal y la densitometría ósea (escaneo DXA) sugieren un perfil de seguridad mejorado para TAF/FTC en términos de salud renal y ósea de 96 semanas de seguimiento; sin embargo, la importancia clínica de estos cambios sigue sin estar clara. TAF/FTC puede ofrecer una alternativa importante de PrEP para las personas que tienen la función renal comprometida, problemas de salud ósea o que tienen efectos secundarios en TDF / FTC. Sin embargo, TAF/FTC causa más aumento de peso en personas que lo toman para la PrEP o en combinación con otros medicamentos para el tratamiento del VIH que el TDF/FTC. Además, el tratamiento con TAF/FTC da lugar a mayores aumentos en el colesterol LDL en comparación con los que toman TDF/FTC. Es importante destacar que el TAF/FTC fue igualmente eficaz que el TDF/FTC en la prevención de la infección por el VIH, pero no fue superior. TDF/FTC sigue siendo el agente preferido para PrEP en todas las pautas clínicas. Además, no ha habido estudios de PrEP 2-1-1 usando Descovy®, por lo que la gente que prefiere dosis 2-1-1 debe continuar usando TDF/FTC exclusivamente. Actualmente no hay datos disponibles para el uso no cotidiano de otros agentes de PrEP. Se espera que TDF/FTC esté disponible como formulación genérica en el año 2020, en ese momento, TDF/FTC, una mediación extremadamente segura y eficaz de PrEP, también tendrá ventajas rentables significativas.

PrEP del Mañana



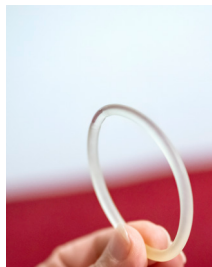
Los Inyectables de Acción Prolongada

Los medicamentos de acción prolongada se pueden tomar con menos frecuencia que los de uso diario. Los inyectables son medicamentos que se toman como inyecciones. Los inyectables de acción prolongada tienen el potencial de prevenir la infección por el VIH sin depender de tomar una píldora todos los días. Cabotegravir está actualmente en desarrollo para la prevención del VIH (PrEP) como un medicamento inyectable de acción prolongada.



Anticuerpos

Los anticuerpos son un tipo de proteína que ayuda al cuerpo a combatir infecciones y enfermedades. En términos generales, los anticuerpos ampliamente neutralizantes (bNAbs, siglas en inglés) son un tipo de anticuerpo que puede reconocer y bloquear la entrada de muchos tipos de VIH en células sanas. Estos bNAbs están siendo “diseñados” por individuos que han retrasado inusualmente la progresión de la enfermedad del VIH incluyendo aquellos que tienen cargas virales indetectables a pesar de la ausencia de cualquier tratamiento. Los estudios todavía están en curso, pero se espera que los bNAbs tengan resultados de seguridad favorables y permitan períodos de tiempo más largos entre las dosis, mejorando potencialmente la adherencia general [9]. La mayoría de los bNAbs requieren administración intravenosa, pero ahora los estudios están probando la inyección subcutánea, donde se usa una aguja corta para inyectar el medicamento debajo de la piel.



Anillos Vaginales

Los anillos vaginales están actualmente en desarrollo avanzado. Estos se insertan cada cuatro semanas y proporcionan una liberación sostenida y controlada de un medicamento antiviral (dapivirina) con el tiempo. La eficacia aparece en el rango del 30-50% [10]. Los anillos vaginales están actualmente bajo revisión en la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, siglas en inglés), y las formulaciones de larga duración que incluyen anticonceptivos hormonales en el mismo anillo están en desarrollo.



Otros Agentes de PrEP Tópicos

Los geles con microbicida tópico contienen un medicamento antirretroviral que se aplica a en la vagina o en el recto en estrategias de dosificación diaria o bajo demanda. Los geles tópicos pueden ser preferidos porque se pueden dosificar intermitentemente, pueden actuar como lubricante durante las relaciones sexuales, pueden ser más discretos y tener diferentes efectos secundarios en comparación con la PrEP oral. Sin embargo, el inconveniente de los geles tópicos es que sólo proporcionan protección donde se aplican.



Implantes Subdérmicos

Los implantes subdérmicos funcionan como barras anticonceptivas hormonales implantadas, proporcionando liberación sostenida y controlada de medicamentos. Estos implantes pueden trabajar para mejorar la adherencia mientras proporcionan una mayor duración de protección en comparación con los productos orales de PrEP. A diferencia de los inyectables de acción prolongada, los implantes se pueden extraer en caso de efectos secundarios. Sin embargo, los implantes son más caros de fabricar y requieren un procedimiento quirúrgico menor para insertar y, en muchos casos, para extraer [12]. Éstos están en el desarrollo clínico para PrEP.

1.



Sistemas de Administración de Fármacos Transdérmicos

Las soluciones transdérmicas, parches y gel, tienen como objetivo proporcionar una liberación sostenida y controlada de medicamentos de la piel al cuerpo. Estas rutas de entrega pueden resultar útiles para superar muchas barreras que las personas pueden enfrentar al tomar medicamentos orales (píldoras). Los parches transdérmicos aún no han comenzado los ensayos en humanos, pero actualmente se encuentran en las primeras etapas de la exploración [13].

Referencias

1. Centers for Disease Control and Prevention (2018, May 23). Effectiveness of Prevention Strategies to Reduce the Risk of Acquiring or Transmitting HIV. Retrieved from <https://www.cdc.gov/hiv/risk/estimates/preventionstrategies.html>
2. Harawa N, McBride S, Leibowitz A., Pulsipher C, Holloway I. Examining PrEP Uptake among Medi-Cal Beneficiaries in California: Differences by Age, Gender, Race/Ethnicity and Geographic Region. California HIV/AIDS Policy Research Centers. (February 2018). <https://www.chprc.org/examining-prep-uptake-among-medi-cal-beneficiaries-in-california/>
3. Harris NS, Johnson AS, Huang YA, et al. Vital Signs: Status of Human Immunodeficiency Virus Testing, Viral Suppression, and HIV Preexposure Prophylaxis — United States, 2013–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68:1117–1123. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6848e1>
4. Beymer, M. R., Holloway, I. W., Pulsipher, C., & Landovitz, R. J. (2019). Current and Future PrEP Medications and Modalities: On-demand, Injectables, and Topicals. *Current HIV/AIDS Reports*, 16(4), 349–358. <https://doi.org/10.1007/s11904-019-00450-9>
5. Molina, J. M., Capitant, C., Spire, B., Pialoux, G., Cotte, L., Charreau, I., Delfraissy, J. F. (2015). On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *The New England Journal of Medicine*, 373(23), 2237–2246. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506273>
6. Assistance Publique – Hôpitaux de Paris. (2018, July 24). First results from the ANRS Prevenir study: 15,000 participants, 0 infection [Press Release]. Retrieved from http://www.anrs.fr/sites/default/files/2018-07/PR%20Prevenir_web.pdf
7. Saag, M. S., Benson, C. A., Gandhi, R. T., Hoy, J. F., Landovitz, R. J., Mugavero, M. J., Volberding, P. A. (2018). Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 recommendations of the international antiviral society-USA panel. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 320(4), 379–396. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.8431>
8. Centers for Disease Control and Prevention (2018, May 23). Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. Retrieved from <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/20711>
9. Gaudinski MR, Coates EE, Houser KV, Chen GL, Yamshchikov G, Saunders JG, et al. Safety and pharmacokinetics of the fc-modified HIV-1 human monoclonal antibody VRC01LS: a phase 1 open-label clinical trial in healthy adults. *PLoS Med*. 2018;15(1):e1002493. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002493>
10. Keller, M. J., Wood, L., Billingsley, J. M., Ray, L. L., Goymer, J., Sinclair, S., Herold, B. C. (2019). Tenofovir disoproxil fumarate intravaginal ring for HIV pre-exposure prophylaxis in sexually active women: a phase 1, single-blind, randomised, controlled trial. *The Lancet HIV*, 6(8), e498–e508. [https://doi.org/10.1016/s2352-3018\(19\)30145-6](https://doi.org/10.1016/s2352-3018(19)30145-6)
11. Young Holt, B., Dellplain, L., Creinin, M. D., Peine, K. J., Romano, J., & Hemmerling, A. (2018). A strategic action framework for multipurpose prevention technologies combining contraceptive hormones and antiretroviral drugs to prevent pregnancy and HIV. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 23(5), 326–334. <https://doi.org/10.1080/13625187.2018.1508650>
12. Flexner, C. Antiretroviral implants for treatment and prevention of HIV infection. *Current Opinion in HIV and AIDS*: July 2018; 13 (4):374–380. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000470>
13. Donnelly, R. F., & Larrañeta, E. (2018, May 1). Microarray patches: potentially useful delivery systems for long-acting nanosuspensions. *Drug Discovery Today*, Vol. 23, pp. 1026–1033. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.10.013>