

Profilaxis Pre-Exposición con Antirretrovirales para Prevenir la Adquisición del VIH

Javier R. Lama¹

Introducción

Mientras la búsqueda de una vacuna segura y efectiva para prevenir el VIH continúa, el uso de antirretrovirales para prevenir la adquisición del VIH o profilaxis pre-exposición (PrEP -de *pre-exposure prophylaxis* en idioma inglés) ha estado a la vanguardia de la investigación durante la última década. Diversos antirretrovirales en diferentes estadios de desarrollo, administrados a través de diferentes vías (oral, tópica [vaginal, rectal], inyectable) y regímenes (diario, mensual, trimestral, intermitente/relacionado a una exposición de riesgo), solos o en combinación, y en diferentes poblaciones (definidos principalmente por características de comportamiento de riesgo) han sido evaluados en ensayos clínicos como PrEP.

El Fundamento y la Evidencia de la Eficacia de la Profilaxis Pre-Exposición con Antirretrovirales para Prevenir el VIH

El fundamento del uso de profilaxis para reducir el riesgo de adquirir una enfermedad infecciosa está bien establecido. Un ejemplo de ello es la profilaxis para malaria en viajeros a zonas endémicas. La evidencia que sugiere que PrEP con antirretrovirales podía disminuir el riesgo de adquirir el VIH, proviene de los estudios de profilaxis realizados para prevenir la transmisión materno-perinatal del VIH⁽¹⁻³⁾, así como de estudios realizados en primates no humanos. Estos últimos demostraron que el uso antirretrovirales proporcionaba protección parcial o total en prevenir la infección por el SHIV (un virus quimera que contiene porciones del genoma del VIH y del VIS -virus de inmunodeficiencia simia- y que fue "creado" para su uso en investigación⁽⁴⁾, incluyendo la evaluación de cómo diferentes partes de este virus responde a diferentes antirretrovirales y vacunas⁽⁵⁻⁹⁾. Disoproxil fumarato de tenofovir (TDF) y emtricitabina (FTC) (inhibidor nucleótido y nucleósido de la transcriptasa reversa del VIH respectivamente) tienen propiedades farmacológicas que permitieron sean considerados como la primera generación de antirretrovirales a ser evaluados para prevenir la adquisición del VIH: Actividad antirretroviral potente contra todos los subtipos del VIH, actividad temprana en el ciclo de reproducción del VIH, larga vida media intracelular, capacidad de alcanzar una alta concentración en el tracto genital, administración diaria por vía oral, escasa interacción con otros medicamentos y perfil de seguridad bien definido⁽¹⁰⁾. Estudios

realizados en primates no humanos demostraron que se obtenía una mayor protección usando la combinación de TDF y FTC (TDF/FTC) como PrEP en comparación con el uso de TDF por sí solo, sugiriendo que dicha combinación podía proporcionar un mayor beneficio en seres humanos que el uso de un solo antirretroviral⁽⁶⁾.

A la fecha, once ensayos clínicos han evaluado la eficacia de los antirretrovirales como PrEP (Tabla 1a y Tabla 1b). En todos estos estudios, la eficacia de los antirretrovirales fue comparada con el uso de placebo (usando la metodología de evaluación de doble ciego) y fueron realizados en poblaciones en alto riesgo para adquirir el VIH. Todos los participantes recibieron métodos estándares de prevención del VIH, incluyendo: Análisis frecuentes de diagnóstico de infección por el VIH, consejería de reducción de riesgo, provisión y educación para el uso de preservativos, y diagnóstico y tratamiento de infecciones de transmisión sexual (ITS). Todos los regímenes de PrEP que fueron evaluados en estos estudios demostraron tener un buen perfil de seguridad, sin afectar significativamente la salud de los participantes⁽¹¹⁾. Sin embargo, los estudios tuvieron diferentes resultados de eficacia, la cual tuvo una relación dosis-respuesta directa con la adherencia al régimen de tratamiento evaluado (Figura 1).

Siete estudios evaluaron la eficacia de la administración oral de TDF o TDF/FTC para prevenir el VIH (Tabla 1a). En hombres que tienen sexo con hombres (HSH), dos estudios demostraron que TDF/FTC fue eficaz como PrEP^(12,13), mientras que un estudio realizado en usuarios de drogas intravenosas demostró que TDF por sí solo podía prevenir la adquisición del VIH⁽¹⁴⁾. El uso de TDF y TDF/FTC en parejas heterosexuales serodiscordantes al VIH (una pareja serodiscordante es aquella en que un miembro es positivo y el otro negativo) resultó también ser eficaz⁽¹⁵⁾. De manera similar, TDF/FTC demostró su eficacia en mujeres y hombres heterosexuales en países del África Sub-Sahariana⁽¹⁶⁾; sin embargo, en dos estudios realizados en mujeres de la misma región geográfica no se evidenció que TDF por sí solo o TDF/FTC fueran eficaces como PrEP^(17,18).

Cuatro ensayos clínicos evaluaron la eficacia de antirretrovirales como PrEP administrados por vía vaginal (Tabla 1b). El uso de un gel vaginal que contenía tenofovir tuvo resultados discordantes de eficacia cuando se administró en forma diaria^(18,19) o condicional (antes y después) a una relación

¹Médico Cirujano; Especialista en Enfermedades Infecciosas y Tropicales; Maestro en Salud Pública. Investigador, Asociación Civil Impacta Salud y Educación, Lima, Perú. Profesor Asistente Afiliado, Departamento de Salud Global, University of Washington, Seattle, Washington.

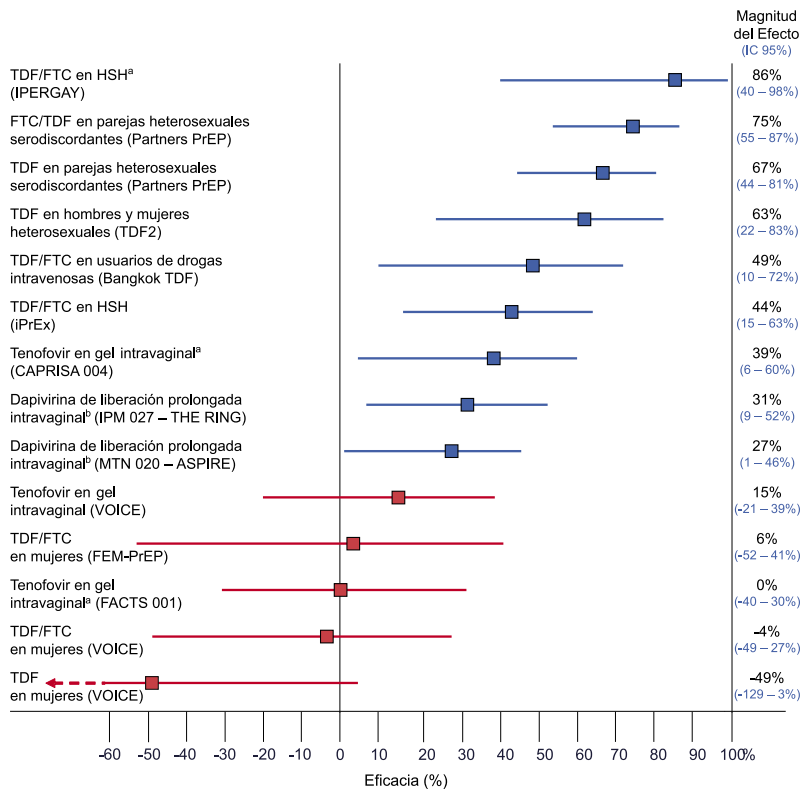


Figura 1. Ensayos Clínicos de Eficacia de Profilaxis Pre Exposición con Antirretrovirales para la Prevención del VIH.

Cuando no se describa, el producto fue indicado para uso diario; a. Indicado para uso antes y después de una relación sexual; b. Administrado por medio de un anillo vaginal de uso mensual.

TDF: disoproxil fumarato de tenofovir; FTC: emtricitabina; IC 95%: intervalo de confianza del 95%

Modificado de: Abdool Karim SS. HIV pre-exposure prophylaxis in injecting drug users. Lancet 2013; 381(9883):2060-2062.

sexual^(20,21). Sin embargo, la liberación prolongada de dapivirina -un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa- administrada por medio de un anillo intravaginal de uso mensual, sí demostró ser eficaz en prevenir el VIH^(21,22).

La Adherencia, el “Talón de Aquiles” de la Profilaxis Pre-Exposición

Como en cualquier otra intervención, la adherencia al régimen en evaluación constituyó el factor más importante en la evaluación de la eficacia de los antirretrovirales como PrEP. En todos los estudios descritos anteriormente se demostró la existencia de una fuerte asociación dosis-respuesta entre la adherencia y el nivel de protección alcanzado: Mayor protección con una mayor adherencia (Tabla 1a y Tabla 2).

Es oportuno mencionar que la adherencia evaluada a través del reporte del uso del medicamento y el conteo de tabletas no correlacionó con la concentración sanguínea de los antirretrovirales^(23,24). Ello sugiere que las futuras intervenciones de PrEP deberían considerar la evaluación de los niveles sanguíneos del medicamento en tiempo real, de modo que puedan implementarse estrategias para optimizar su uso.

Diversas características inherentes a los participantes de los estudios descritos o de su entorno social estuvieron relacionadas positiva o negativamente con la adherencia. En HSH, se observó una mayor adherencia en los participantes que reportaron haber recibido soporte de los investigadores del estudio, familiares o amigos⁽²⁵⁾, así como en aquellos que mencionaron haber tenido sexo anal receptivo no protegido al inicio del estudio (lo cual sugiere que la percepción de riesgo podría ser un motivador para usar PrEP)⁽¹²⁾. Por otro lado, en el mismo estudio, solo se pudo detectar niveles sanguíneos del medicamento en 55% de los participantes luego de 8 semanas de haberlo indicado. Durante todo el seguimiento, se detectó la presencia constante de los antirretrovirales en sangre solo en el 30% de los participantes, mientras que en el 39% se observó un patrón no constante de detección. En el 31% nunca se detectó⁽²⁶⁾. En general, la detección del medicamento disminuyó a través del tiempo y se observó diferencias en la adherencia entre diversas sedes de estudio, lo cual sugiere que características culturales y propias de cada comunidad o región geográfica, influenciaron en la adherencia. La detección del medicamento estuvo directamente relacionada con la edad, reportar sexo anal receptivo no protegido y tener la percepción de incertidumbre de la eficacia de la intervención⁽²⁶⁾.

Tabla 1a

Ensayos clínicos de eficacia del uso de antirretrovirales por vía oral para prevenir la adquisición del VIH

Estudio (Localización)	Población	Diseño	Reducción Relativa en la Incidencia del VIH ^a (IC 95%)	Detección del Medicamento en Sangre ^b	Protección Estimada con una Relativa Alta Adherencia
IPERGAY ⁽¹³⁾ (Canadá, Francia)	400 hombres que tiene sexo con hombres	Aleatorización 1:1 a TDF/FTC o placebo; vía oral; antes y después de una relación sexual	TDF/FTC: 86% (40% – 98%), P=0.002	No evaluado a la fecha	Información no disponible
Partners PrEP Study ⁽¹⁵⁾ (Kenia, Uganda)	4.747 mujeres y hombres heterosexuales miembros de una pareja serodiscordante	Aleatorización 1:1:1 a TDF, TDF/FTC o placebo; vía oral; diario	TDF/FTC: 75% (55% – 87%), P<0.0001 TDF: 67% (44% – 81%), P<0.0001	81%	TDF: 86%; TDF/FTC: 90%; en los participantes con tenofovir detectable en sangre
TDF2 Study ⁽¹⁶⁾ (Boitsuana)	1.219 hombres y mujeres heterosexuales	Aleatorización 1: 1 a TDF/FTC o placebo; vía oral; diario	TDF/FTC: 63% (22% – 83%), P=0.01	79%	78%, excluyendo los períodos que los participantes no tuvieron el medicamento > 30 días
Bangkok Tenofovir Study ⁽¹⁴⁾ (Tailandia)	2.413 hombres y mujeres, usuarios de drogas intravenosas	Aleatorización 1:1 a TDF o placebo; vía oral; diario	TDF: 49% (10% – 72%), P=0.01	67%	70%, en los participantes con tenofovir detectable en sangre
iPREX ⁽¹²⁾ (Brasil, Ecuador, Estados Unidos, Perú, Sud África, Tailandia)	2.499 hombres que tienen sexo con hombres	Aleatorización 1:1 a TDF/FTC o placebo; vía oral; diario	TDF/FTC: 44% (15% – 63%), P=0.005	51%	92% en los participantes con tenofovir detectable en sangre
FEM-PrEP ⁽¹⁷⁾ (Kenia, Sud África, Tanzania)	2.120 mujeres	Aleatorización 1:1 a TDF/FTC o placebo; vía oral; diario	TDF/FTC: 6% (-52% – 41%), P=0.08; no reducción en la incidencia del VIH	35% - 38% en una sola visita; 26% en 2 visitas consecutivas	El uso de PrEP fue demasiado bajo para evaluar la eficacia
VOICE ⁽¹⁸⁾ (Sud África, Uganda, Zimbabue)	3.019 mujeres	Aleatorización 1:1:1 a TDF, TDF/FTC o placebo; vía oral; diario	TDF/FTC: -4% (-49% – 27%), P=0.81; no reducción en la incidencia del VIH TDF: -49% (-129% – 3%), P=0.07; no reducción en la incidencia del VIH	29% (TDF) y 30% (TDF/FTC), detectable en alguna muestra	El uso de PrEP fue demasiado bajo para evaluar la eficacia

^a En el análisis de intención modificada de tratamiento; ^b En los participantes quienes no adquirieron la infección por el VIH. TDF: disoproxil fumarato de tenofovir; FTC: emtricitabina; IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

Tabla 1 b

Ensayos clínicos de eficacia del uso de antirretrovirales por vía intravaginal para prevenir la adquisición del VIH

Estudio (Localización)	Población	Diseño	Reducción Relativa en la Incidencia del VIH ^a (IC 95%)
CAPRISA 004 ⁽¹⁹⁾ (Sud África)	889 mujeres	Aleatorización 1:1 a tenofovir o placebo en gel; vía intravaginal; antes y después de una relación sexual	Tenofovir: 39% (6% – 60%), P=0.017
IPM 027 – THE RING ⁽²²⁾ (Sud África, Uganda)	1,959 mujeres	Aleatorización 1:1 a dapivirina de liberación prolongada o placebo mediante un anillo intravaginal de uso mensual	Dapivirina: 31% (9% – 52%), P=0.04
MTN 020 – ASPIRE ⁽²¹⁾ (Malawi, Sud África, Uganda, Zimbabue)	2,629 mujeres	Aleatorización 1:1 dapivirina de liberación prolongada o placebo mediante un anillo intravaginal de uso mensual	Dapivirina: 27% (1% – 46%), P=0.05 Dapivirina: 37% (12% – 56%), P=0.007, luego de la exclusión de participantes de dos sedes de investigación por baja adherencia a procedimientos de estudio
VOICE ⁽¹⁸⁾ (Sud África, Uganda, Zimbabue)	2,010 mujeres	Aleatorización 1:1 a tenofovir o placebo en gel; vía intravaginal; diario	Tenofovir: 15% (-21% – 39%), P=0.37; no disminución en la incidencia del VIH
FACTS 001 ⁽²⁰⁾ (Sud África)	2,059 mujeres	Aleatorización 1:1 a tenofovir o placebo en gel; vía intravaginal; antes y después de una relación sexual	Tenofovir: 0% (-40% – 30%), P=1.00

^a En el análisis de intención modificada de tratamiento. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

En parejas heterosexuales serodiscordantes, se observó mayor adherencia cuando existió soporte de la pareja para tomar los medicamentos o continuar la participación en el estudio⁽²⁷⁾; sin embargo, las mujeres que vivieron en un entorno social de violencia verbal, física y económica tuvieron una menor adherencia⁽²⁸⁾. Ser joven, de sexo masculino, tener un nivel socioeconómico elevado y reportar un consumo excesivo de alcohol también fueron características asociadas con baja adherencia⁽²⁹⁾.

Percibirse en bajo riesgo de adquirir el VIH⁽¹⁷⁾, ser joven y soltera⁽¹⁸⁾, tener preocupaciones relacionadas a la naturaleza del producto en investigación⁽³⁰⁾ y haber desarrollado mareos, náuseas y vómitos luego de la toma de los antirretrovirales del estudio⁽³¹⁾, fueron las razones más importantes relacionados con baja adherencia en los estudios realizados en mujeres heterosexuales. Adicionalmente, las participantes mencionaron haber sido disuadidas de tomar las pastillas por los miembros de su comunidad, parejas sexuales y otras participantes del mismo estudio. Muchas de ellas continuaron su participación en el estudio a pesar de no estar tomando el medicamento, debido a los beneficios secundarios que obtenían por asistir a los centros de investigación, incluyendo el recibir reembolsos por movilidad y asistencia médica gratuita, mantener la relación establecida con los investigadores del estudio, entre otras características⁽³⁰⁾. En usuarios de drogas intravenosas, se observó menor adherencia en varones, en

aquellos participantes con edad entre 20 a 29 años y 30 a 39 años, aquellos con antecedentes de haber estado en prisión y en quienes reportaban el uso de metanfetamina intravenosa⁽³²⁾.

Cuando los antirretrovirales fueron administrados por vía vaginal, se observó menor adherencia en participantes jóvenes y en aquellas que no se percibían en riesgo de adquirir el VIH^(19,21).

El Temor de la Selección y Transmisión de Cepas de VIH Resistentes a Antirretrovirales

Una de las principales preocupaciones con la implementación de estrategias de PrEP con antirretrovirales, es la selección y transmisión cepas de VIH resistentes, tanto en personas que inician profilaxis teniendo una infección por VIH no diagnosticada, como en quienes se infectan mientras se encuentran tomándola⁽³¹⁾. La ocurrencia de resistencia podría comprometer el uso futuro de antirretrovirales en el tratamiento del VIH, mucho más cuando TDF y FTC son frecuentemente utilizados en los esquemas de primera línea a nivel mundial. Sin embargo, se estima que a largo plazo, la generación de resistencia resultado del tratamiento antirretroviral en una comunidad, excedería de lejos aquella que resultara del uso de los antirretrovirales como PrEP⁽³⁴⁾.

Al momento, existen muy pocos reportes de la ocurrencia de resistencia a antirretrovirales observados en los ensayos clínicos de eficacia de PrEP⁽³⁵⁻³⁷⁾. La mayoría ocurrió luego de su iniciación en personas en quienes no se había diagnosticado apropiadamente la presencia de infección por el VIH. Se observó sin embargo, que luego de suspender PrEP, la rápida y progresivamente por debajo del nivel de detección durante los primeros seis meses, y se mantuvo indetectable durante por lo menos 24 meses⁽³⁸⁾.

Con la finalidad de reducir el riesgo de desarrollar resistencia antirretroviral, se deben implementar estrategias para diagnosticar y monitorizar la ocurrencia de infección por VIH en personas que toman PrEP, incluyendo la realización de análisis sensibles y frecuentes que detecten ARN o antígeno p24 del VIH⁽³³⁾. En general, el temor de la generación de resistencia no debería ser la razón para limitar el uso de PrEP con antirretrovirales. El beneficio de prevenir una infección por VIH, excede el riesgo de "facilitar" la ocurrencia de un caso de infección por VIH resistente a antirretrovirales. En una comunidad, la mayoría de los casos resistentes ocurrirán durante el uso de TDF y FTC como parte del tratamiento antirretroviral. Prevenir una falla a tratamiento antirretroviral o diagnosticarla tempranamente es la manera más importante de prevenir la diseminación de resistencia a antirretrovirales⁽³⁹⁾. Ello permitirá preservar su efectividad tanto en el tratamiento como en la profilaxis del VIH.

La Desinhibición del Comportamiento Sexual y la Compensación de Riesgo

Como en cualquier otra intervención biomédica aprobada o a ser evaluada para la prevención del VIH, existe el temor que la percepción de protección por el uso de PrEP pueda generar la desinhibición del comportamiento sexual, lo cual desencadenaría un incremento en el riesgo de adquirir el VIH⁽⁴⁰⁾. Aunque el reporte de conducta sexual está sujeto a sesgo de recuerdo y deseabilidad social (los participantes reportan lo que los investigadores "quieren" escuchar), en los estudios de PrEP con antirretrovirales realizados a la fecha no se observó un incremento en la compensación de riesgo o disminución del uso de preservativos^(12,15-17). Es más, en el estudio de parejas heterosexuales serodiscordantes se observó un incremento en el uso de preservativos a lo largo del tiempo⁽¹⁵⁾. Debido a que todas las estrategias de PrEP no son completamente eficaces⁽⁴¹⁾ y que no protegen contra otras ITS⁽⁴²⁾, las futuras intervenciones deberían asegurar que no se genere compensación de riesgo. Los participantes deberían recibir educación y consejería intensiva de reducción de riesgo, que enfatice la importancia del uso de preservativos y el optar por un comportamiento sexual seguro⁽⁴⁰⁾. Sin embargo, tan pronto como PrEP con antirretrovirales empezó a estar progresivamente disponible en la ciudad de San Francisco, Estados Unidos (donde su uso es promovido ampliamente), se ha observado una disminución acelerada del uso de preservativos en HSH, cuya proyección sugiere que continuará disminuyendo mientras el acceso a PrEP continúe incrementando⁽⁴³⁾, lo cual debería llevar a mejorar las estrategias de reducción de riesgo en la comunidad.

Los Proyectos de Demostración

La primera generación de ensayos clínicos demostró la eficacia del uso de antirretrovirales para prevenir la adquisición del VIH. Sin embargo, antes de implementar estrategias de PrEP en los servicios públicos, se deberían responder una serie de interrogantes de modo que se asegure que la eficacia observada en los ensayos clínicos pueda ser trasladada a los establecimientos de salud de manera eficiente⁽⁴⁴⁾. Para responder a estas interrogantes, una serie de proyectos de demostración han sido ejecutados, están siendo implementados o serán implementados en el futuro cercano en diversas poblaciones en riesgo, en diferentes servicios públicos y utilizando diversas estrategias de dispensación y monitorización (un listado de los proyectos de demostración de PrEP con antirretrovirales, el cual es continuamente actualizado, puede ser encontrado en⁽⁴⁵⁾). Estos estudios tienen en común la evaluación de PrEP con antirretrovirales a través de: 1) la viabilidad, aceptabilidad y decisión de iniciarlo; 2) los patrones de adherencia y niveles sanguíneos alcanzados; 3) los cambios observados en el comportamiento sexual de riesgo; 4) la seguridad y la tolerabilidad a largo plazo; y 5) la incidencia del VIH, incluyendo el desarrollo de cepas resistentes a antirretrovirales.

Evolución de las Recomendaciones para el uso Profilaxis Pre-Exposición

Las recomendaciones para el uso de TDF/FTC para prevenir el VIH en personas adultas han evolucionado rápidamente. Basado en los resultados del estudio realizado en HSH⁽¹²⁾, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (U.S. Centers for Disease Control and Prevention -CDC-) publicaron en el año 2011, pautas provisionales para el uso de TDF/FTC como PrEP específicamente en HSH⁽⁴⁶⁾. En el año 2012, la Agencia para la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (U.S. Food and Drug Administration -FDA-), luego de evaluar los resultados exitosos de los estudios publicados a la fecha^(12,15,16), aprobó la indicación del uso de TDF/FTC en personas con alto riesgo⁽⁴⁷⁾. Ese mismo año, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó recomendaciones para el uso de PrEP en parejas heterosexuales serodiscordantes, HSH y mujeres transgénero⁽⁴⁸⁾. Posteriormente en el 2014, los U.S. CDC publicaron recomendaciones en la que se expandía aquellas inicialmente dirigidas a HSH, para incluir a hombres y mujeres heterosexuales en riesgo⁽⁴⁹⁾. Desde entonces, la recomendación del uso de PrEP se ha incorporado en las pautas de la OMS para el uso de antirretrovirales en el tratamiento y la prevención del VIH^(50,51). Se prevé que a finales del año 2016, la OMS publique una actualización de estas recomendaciones.

Además de los Estados Unidos que lo hizo en el año 2012 mediante el U.S. FDA, recientemente las entidades que regulan el uso de medicamentos de Sud África (2015), Kenia (2015), Israel, Francia, Canadá, Australia y Perú (2016) han registrado la indicación del uso de TDF/FTC (comercialmente disponible como Truvada®) para prevenir el VIH⁽⁵²⁾. Sin

Tabla 2

Antirretrovirales formulados para liberación prolongada en investigación para la prevención del VIH			
Formulación	Antirretroviral	Estadio de Desarrollo	Estudio / Patrocinio
Anillo intravaginal	Vicriviroc (MK2048)	Ensayo clínico de seguridad	Estudios MTN 027 y MTN 028
	Tenofovir	Ensayo clínico de seguridad	Albert Einstein College of Medicine
	Tenofovir/e mtricitabina	En diseño	Oak Crest Institute of Science
Parche cutáneo	Cabotegravir	En diseño	SLAP - HIV Project
	Alafenamida de tenofovir	En diseño	Oak Crest Institute of Science
	Alafenamida de tenofovir	En diseño	SLAP - HIV Project
Inyectable	Rilpivirina	Ensayo clínico de seguridad	Estudio HPTN 076
	Cabotegravir	Ensayo clínico de seguridad	Estudio HPTN 077
	Cabotegravir	Ensayo clínico de eficacia	Estudio HPTN 083
	Alafenamida de tenofovir	En diseño	SLAP - HIV Project

embargo, ningún país a excepción de los Estados Unidos ha adoptado las recomendaciones de la OMS para el uso de PrEP en sus políticas y programas públicos de prevención del VIH. Se desconoce si en un futuro cercano, se implementarán dichas recomendaciones en nuestro país.

La Próxima Generación de Estudios de Profilaxis Pre-Exposición

Regímenes de PrEP con antirretrovirales de administración menos frecuente que la necesidad de una dosificación diaria y el uso de medicamentos inyectables de liberación prolongada, podrían disminuir la necesidad de tomar pastillas todos los días. Por otro lado, la liberación de antirretrovirales por vía transcutánea (mediante el uso de parches) y en la mucosa vaginal o rectal (a través de geles, anillos o films) podría limitar la exposición sistémica los medicamentos y así, disminuir su potencial toxicidad (Tabla 2)⁽⁶³⁾.

Tomando ventaja que TDF y FTC tienen una larga vida media intracelular (150 y 48 horas, respectivamente), lo cual proporciona concentraciones sustanciales que pueden estar presentes por varios días luego de una dosis⁽¹⁰⁾, y que en los modelos de primates no humanos se demostró que una dosificación infrecuente podría ser suficiente para alcanzar

protección ante una exposición al SHIV⁽⁶⁾, diversos estudios vienen evaluando estrategias de PrEP de uso intermitente o condicional a una exposición sexual⁽⁶⁴⁾. Nuevamente, la promoción de la adherencia continuará siendo crítica en estos estudios de dosificación menos frecuente.

Conclusiones

Durante los últimos años, el uso de antirretrovirales como PrEP ha demostrado ser seguro y eficaz en prevenir la adquisición del VIH en diferentes poblaciones en riesgo. Sin embargo, debido a la necesidad de encontrar la mejor estrategia de promover su adherencia, conocer su impacto en la desinhibición del comportamiento sexual, caracterizar su perfil de seguridad a largo plazo, usarlo en subpoblaciones específicas, entre otras características, es que se requiere la implementación de estudios de demostración que informen las políticas públicas, de modo que los países pueden adoptar las recomendaciones de la OMS. La búsqueda de una estrategia de PrEP con antirretrovirales que llegue a ser altamente eficaz, segura, aceptable y sobre todo factible de implementar eficientemente en los establecimientos de salud, permitirá complementar las estrategias disponibles actualmente para prevenir la adquisición del VIH.

Referencias bibliográficas

1. Kumwenda NI, Hoover DR, Mofenson LM, Thigpen MC, Kafalafu G, Li Q, et al. Extended antiretroviral prophylaxis to reduce breast-milk HIV-1 transmission. *N Engl J Med* 2008; 359(2):119-129.
2. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group*

- Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994;331(18):1173-1180.
3. **Guay LA, Musoke P, Fleming T, Bagenda D, Allen M, Nakabiito C, et al.** Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 1999; 354(9181):795-802.
 4. **Pereira LE, Srinivasan P, Smith JM.** Simian-Human Immunodeficiency Viruses and their impact on non-human primate models for AIDS. In: Metodiev, K. (Ed.), *Immunodeficiency*. InTech; 2012. Available from: <http://www.intechopen.com/books/immunodeficiency/simian-human-immunodeficiency-viruses-and-their-impact-on-non-human-primate-models-for-aids> (accessed in May 30, 2016).
 5. **Garcia-Lerma JG, Cong ME, Mitchell J, Youngpairoj AS, Zheng Q, Masciotra S, et al.** Intermittent prophylaxis with oral truvada protects macaques from rectal SHIV infection. *Sci Transl Med* 2010; 2(14):14ra4.
 6. **Garcia-Lerma JG, Otten RA, Qari SH, Jackson E, Cong ME, Masciotra S, et al.** Prevention of rectal SHIV transmission in macaques by daily or intermittent prophylaxis with emtricitabine and tenofovir. *PLoS Med* 2008;5(2):e28.
 7. **Parikh UM, Dobard C, Sharma S, Cong ME, Jia H, Martin A, et al.** Complete protection from repeated vaginal simian-human immunodeficiency virus exposures in macaques by a topical gel containing tenofovir alone or with emtricitabine. *J Virol* 2009;83(20):10358-10365.
 8. **Subbarao S, Otten RA, Ramos A, Kim C, Jackson E, Monsour M, et al.** Chemoprophylaxis with tenofovir disoproxil fumarate provided partial protection against infection with simian human immunodeficiency virus in macaques given multiple virus challenges. *J Infect Dis* 2006; 194(7):904-911.
 9. **Tsai CC, Follis KE, Sabo A, Beck TW, Grant RF, Bischofberger N, et al.** Prevention of SIV infection in macaques by (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine. *Science* 1995;270(5239):1197-1199.
 10. **Anderson PL, Kiser JJ, Gardner EM, Rower JE, Meditz A, Grant RM.** Pharmacological considerations for tenofovir and emtricitabine to prevent HIV infection. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(2):240-250.
 11. **Mugwanya KK, Baeten JM.** Safety of oral tenofovir disoproxil fumarate-based pre-exposure prophylaxis for HIV prevention. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15(2):265-273.
 12. **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; 363(27):2587-2599.
 13. **Molina JM, Capitán C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al.** On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2015; 373(23):2237-2246.
 14. **Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M, et al.** Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013;381(9883):2083-2090.
 15. **Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, et al.** Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012; 367(5):399-410.
 16. **Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM, et al.** Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med* 2012;367(5):423-434.
 17. **Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, et al.** Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2012;367(5):411-422.
 18. **Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodini N, Nair G, et al.** Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2015;372(6):509-518.
 19. **Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, Grobler AC, Baxter C, Mansoor LE, et al.** Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science* 2010; 329(5996):1168-1174.
 20. **Rees H, Delany-Moretlwe SA, Lombard C, Baron D, Panchia R, Myer L, et al.** FACTS 001 Phase III trial of pericoital tenofovir 1% gel for HIV prevention in women. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2015; February 23-26, 2015. Seattle, Washington. Abstract 26LB.
 21. **Baeten JM, Palanee-Phillips T, Brown ER, Schwartz K, Soto-Torres LE, Govender V, et al.** Use of a vaginal ring containing dapivirine for HIV-1 prevention in women. *N Engl J Med* 2016; February 22 (Epub ahead of print).
 22. **Nel A, Kapiga S, Bekker LG, Devlin B, Borremans M, Rosenberg Z, et al.** Safety and efficacy of dapivirine vaginal ring for HIV-1 prevention in African women. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2016; February 22-25, 2016. Boston, Massachusetts. Abstract 110LB.
 23. **Anderson PL, Glidden DV, Liu A, Buchbinder S, Lama JR, Guanira JV, et al.** Emtricitabine-tenofovir concentrations and pre-exposure prophylaxis efficacy in men who have sex with men. *Sci Transl Med*. 2012; 4(151):151ra25.
 24. **Corneli AL, Deese J, Wang M, Taylor D, Ahmed K, Agot K, et al.** FEM-PrEP: adherence patterns and factors associated with adherence to a daily oral study product for pre-exposure prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;66(3):324-331.
 25. **Tangmunkongvorakul A, Chariyalertsak S, Amico KR, Saokhieo P, Wannalak V, Sangangamsakun T, et al.** Facilitators and barriers to medication adherence in an HIV prevention study among men who have sex with men in the iPrEx study in Chiang Mai, Thailand. *AIDS Care* 2013; 25(8):961-967.
 26. **Liu A, Glidden DV, Anderson PL, Amico KR, McMahan V, Mehrotra M, et al.** Patterns and correlates of PrEP drug detection among MSM and transgender women in the Global iPrEx Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;67(5):528-537.
 27. **Ware NC, Wyatt MA, Haberer JE, Baeten JM, Kintu A, Psaros C, et al.** What's love got to do with it? Explaining adherence to oral antiretroviral pre-exposure prophylaxis for HIV-serodiscordant couples. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;59(5):463-468.
 28. **Roberts ST, Haberer J, Celum C, Mugo N, Ware NC, Cohen CR, et al.** Intimate partner violence and adherence to HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) in African women in HIV serodiscordant relationships: A prospective cohort study. *J*

- Acquir Immune Defic Syndr 2016; May 26 (Epub ahead of print).
29. **Haberer JE, Baeten JM, Campbell J, Wangisi J, Katabira E, Ronald A, et al.** Adherence to antiretroviral prophylaxis for HIV prevention: a substudy cohort within a clinical trial of serodiscordant couples in East Africa. *PLoS Med* 2013; 10(9):e1001511.
 30. **Corneli A, Perry B, McKenna K, Agot K, Ahmed K, Taylor J, et al.** Participants' explanations for nonadherence in the FEM-PrEP clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 71(4):452-461.
 31. **Kebaabetswe PM, Stirratt MJ, McLellan-Lemal E, Henderson FL, Gray SC, Rose CE, et al.** Factors associated with adherence and concordance between measurement strategies in an HIV daily oral tenofovir/emtricitabine as pre-exposure prophylaxis (PrEP) clinical trial, Botswana, 2007-2010. *AIDS Behav* 2015;19(5):758-769.
 32. **Martin M, Vanichseni S, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M, et al.** The impact of adherence to preexposure prophylaxis on the risk of HIV infection among people who inject drugs. *AIDS*. 2015; 29(7):819-824.
 33. **Grant RM, Liegler T.** Weighing the risk of drug resistance with the benefits of HIV preexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2015; 211(8):1202-4.
 34. **van de Vijver DA, Nichols BE, Abbas UL, Boucher CA, Cambiano V, Eaton JW, et al.** Preexposure prophylaxis will have a limited impact on HIV-1 drug resistance in sub-Saharan Africa: a comparison of mathematical models. *AIDS* 2013;27(18):2943-2951.
 35. **Liegler T, Abdel-Mohsen M, Bentley LG, Atchison R, Schmidt T, Javier J, et al.** HIV-1 drug resistance in the iPrEx preexposure prophylaxis trial. *J Infect Dis* 2014; 210(8):1217-1227.
 36. **Lehman DA, Baeten JM, McCoy CO, Weis JF, Peterson D, Mbara G, et al.** Risk of drug resistance among persons acquiring HIV within a randomized clinical trial of single- or dual-agent preexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2015; 211(8):1211-1218.
 37. **Grant RM, Liegler T, Defechereux P, Kashuba AD, Taylor D, Abdel-Mohsen M, et al.** Drug resistance and plasma viral RNA level after ineffective use of oral pre-exposure prophylaxis in women. *AIDS* 2015;29(3):331-337.
 38. **Weis JF, Baeten JM, McCoy CO, Warth C, Donnell D, Thomas KK, et al.** Preexposure prophylaxis-selected drug resistance decays rapidly after drug cessation. *AIDS* 2016; 30(1):31-35.
 39. **Parikh UM, Mellors JW.** Should we fear resistance from tenofovir/emtricitabine preexposure prophylaxis? *Curr Opin HIV AIDS* 2016;11(1):49-55.
 40. **Cassell MM, Halperin DT, Shelton JD, Stanton D.** Risk compensation: The Achilles' heel of innovations in HIV prevention? *BMJ* 2006; 332(7541):605-607.
 41. **Fonner VA, Dalglis SL, Kennedy CE, Baggaley R, O'Reilly KR, Koechlin FM, et al.** Effectiveness and safety of oral HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) for all populations: A systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2016; May 5 (Epub ahead of print).
 42. **Scott HM, Klausner JD.** Sexually transmitted infections and pre-exposure prophylaxis: Challenges and opportunities among men who have sex with men in the US. *AIDS Res Ther* 2016;13:5.
 43. **Chen YH, Snowden JM, McFarland W, Raymond HF.** Pre-exposure prophylaxis (PrEP) use, seroadaptation, and sexual behavior among men who have sex with men, San Francisco, 2004-2014. *AIDS Behav* 2016; Mar 26 (Epub ahead of print).
 44. **Baeten JM, Haberer JE, Liu AY, Sista N.** Preexposure prophylaxis for HIV prevention: where have we been and where are we going? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 63(Suppl 2):S122-129.
 45. **AIDS Vaccine Advocacy Coalition. Ongoing and planned PrEP demonstration and implementation studies.** AVAC; updated April 2016. Available from: <http://www.avac.org/resource/ongoing-and-planned-prep-demonstration-and-implementation-studies> (accessed in June 14, 2016).
 46. **U.S. Centers for Disease Control and Prevention.** Interim guidance: preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in men who have sex with men. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60(3):65-68.
 47. **US Food and Drug Administration.** FDA approves first drug for reducing the risk of sexually acquired HIV infection. US FDA; updated July 16, 2012. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm312210.htm> (accessed in May 30, 2016).
 48. **World Health Organization.** Guidance on pre-exposure oral prophylaxis (PrEP) for serodiscordant couples, men and transgender women who have sex with men at high risk of HIV: Recommendations for use in the context of demonstration projects. WHO; updated July 2012. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75188/1/9789241503884_eng.pdf (accessed in May 30, 2016).
 49. **US Public Health Service.** Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States - 2014. A clinical practice guideline. US PHS; 2014. Available from: <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/PrEPguidelines2014.pdf> (accessed in May 30, 2016).
 50. **World Health Organization.** Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. WHO; 2013. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en/> (accessed in May 30, 2016).
 51. **World Health Organization.** Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV 2015. WHO; updated September 2015. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en/> (accessed in May 30, 2016).
 52. **PrEP Watch.** National policies and programs. PrEP Watch; 2016 Available from: <http://www.prepwatch.org/policies-and-programs/national-policies-strategies/> (accessed in May 30, 2016).
 53. **US National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases.** Long-acting forms of HIV prevention. US NIH/NIAID; updated February 23, 2016. Available from: <http://www.niaid.nih.gov/topics/HIVAIDS/Understanding/Prevention/Documents/HIV-Infographic.pdf> (accessed in June 14, 2016).
 54. **Krakower DS, Mayer KH.** Pre-exposure prophylaxis to prevent HIV infection: current status, future opportunities and challenges. *Drugs* 2015;75(3):243-251.