

Prevención de la Infección por VIH

Gisela Herrera

Especialista en Enfermedades Infecciosas

III Congreso Centroamericano y del Caribe de Infectología

XII Curso Internacional de Enfermedades Infecciosas

Tegucigalpa, Honduras, 9-10 noviembre 2012

Prevención de la Infección VIH

No sólo Intervenciones Biomédicas

Intervención

Consejería, reducción del riesgo

Tratamiento, PrEP, microbicidas

Circuncisión, vacunas

Atención de la salud,
derechos humanos,
igualdad de género

Manejo de la vivienda,
pobreza

Manejar el estigma

Consejería y educación

Intervenciones clínicas

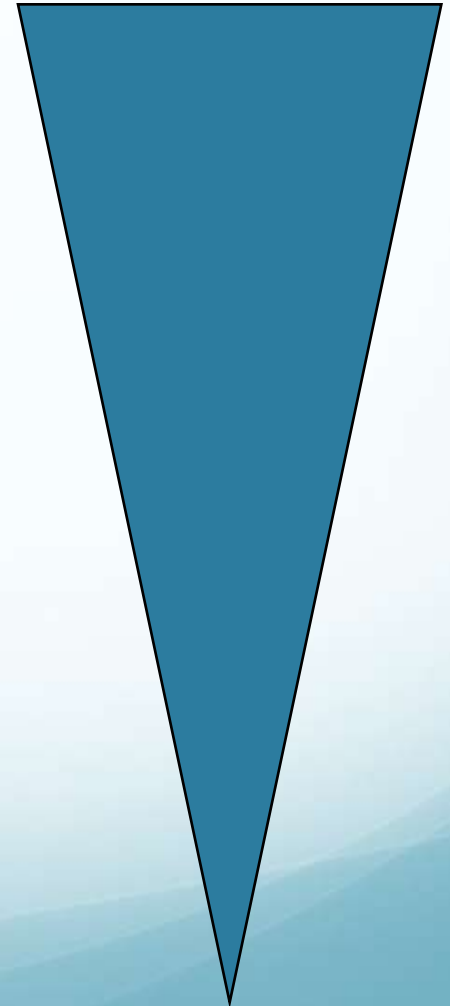
**Intervenciones de larga
duración**

Cambiando el contexto

Factores socioeconómicos

Intervenciones estructurales

Costo por infección evitada



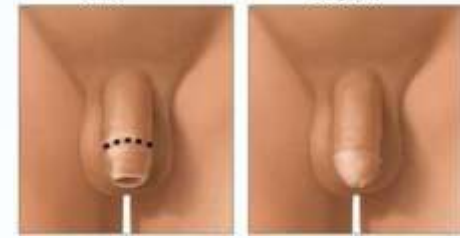


Microbicidas mujeres

Abdool Karim Q, *Science* 2010

Circuncisión masculina

Auvert B, *PloS Med* 2005, Gray R, *Lancet* 2007, Bailey R, *Lancet* 2007



Profilaxis Pr Exposición Oral

Grant R, *NEJM* 2010 (HSH)
Baeten J, *NEJM* 2012 (parejas)
Thigpen, *NEJM*, 2012 (Heterosexuales)



Profilaxis Post Exposición

Scheckter M, 2002
Bailey R, *Lancet* 2007



Tratamiento ETS

Grosskurth, *Lancet* 2000



Condomes masc y femeninos



Consejería y tamizaje

Coates T, *Lancet* 2000



ARV para Prevención

Cohen M, *NEJM* 2011



Intervenciones, comportamiento

PROFILAXIS ARV PRE-EXPOSICIÓN

PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN DEL VIH

¿PUEDE UNA TABLETA PREVENIR LA INFECCION POR VIH?





Profilaxis Pre-exposición Hombres Sexo Hombres

Estudio randomizado, de 2499 hombres seronegativos HsH o mujeres transexuales a recibir:

a-truvada

b-placebo.

Se les brindó consejería sobre sexo seguro.



Se dio seguimiento media de 1.2 años, máximo de 2.8 años.

Durante el estudio ocurrieron 100 infecciones por VIH, 36 en el de truvada y 64 en el grupo placebo, lo que indica una reducción 44% de la incidencia de la infección.

($P=0.005$).



Profilaxis Pre-exposición Hombres Sexo Hombres



En el grupo truvada se encontró nivel del medicamento en 22 de 43 seronegativos (51%) y 3 de 34 de los sujetos infectados(9%) ($P < 0.001$).

La náusea fue reportada más frecuentemente en las primeras 4 semanas de truvada que en el grupo placebo ($P < 0.001$).

Los dos grupos tuvieron similares eventos adversos serios ($P = 0.57$).



Grant et al. N Engl J Med 2010; 363:2587-2599

Profilaxis Pre-exposición Hombres Sexo Hombres

Conclusiones

Truvada da protección contra la adquisición de la infección del VIH en la población de HsH y mujeres transexuales

Los niveles del fármaco en sangre se relacionan fuertemente con el efecto profiláctico.



Patrocinado por NIH y Bill and Melinda Gates Foundation; ClinicalTrials.gov number, [NCT00458393](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00458393).)

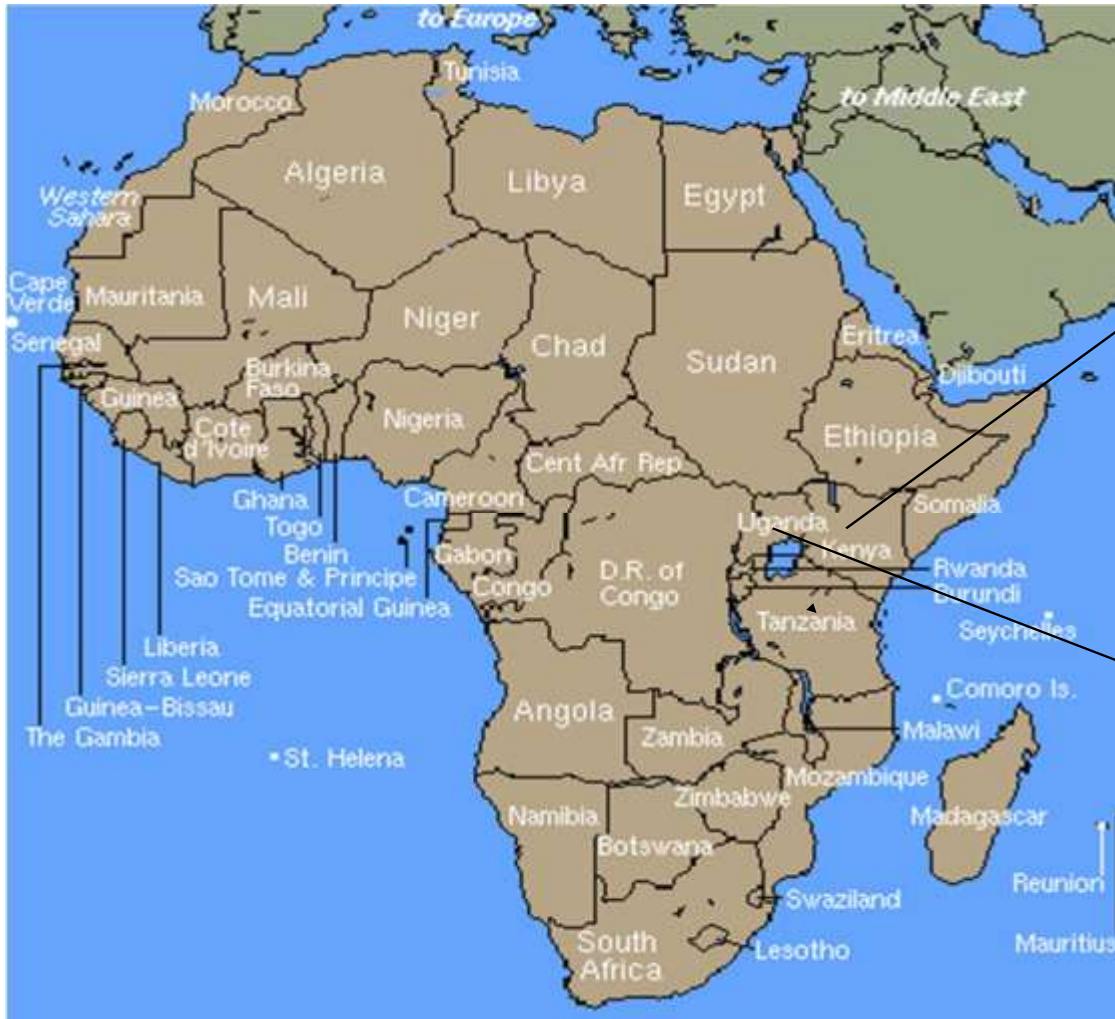
Grant et al. N Engl J Med 2010; 363:2587-2599

Profilaxis Pre-exposición Parejas Discordantes Heterosexuales

Kenia y Uganda, se realiza un estudio randomizado, doble ciego, de tres ramas, controlado con placebo, en población heterosexual de parejas discordantes.



Financiado por la Fundación B y M Gates,
Baeten JM et al. N Engl J Med, Jul 11, 2012



Eldoret,
Kisumu,
Nairobi,
Thika,
Kenya

Jinja,
Kabwohe,
Kampala,
Mbale,
Tororo,
Uganda

Profilaxis Pre-exposición Parejas Discordantes Heterosexuales

Se da seguimiento por 36 meses a 4747 parejas discordantes, donde a la persona seronegativa recibe:

a-tenofovir

b-emtricitabina/tenofovir

c-placebo.



62% población seronegativa eran varones, CD4 495 sin indicación de TARV.

Baeten JM et al. N Engl J Med, Jul 11, 2012

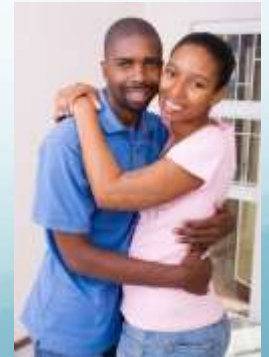
Profilaxis Pre-exposición Parejas Discordantes Heterosexuales

Resultados de eficacia

Grupo	Número de infecciones	Incidencia 100pers/años
Tenofovir	18	0.74
Truvada	13	0.53
Placebo	47	1.92

Eficacia de protección VIH vrs placebo:
62% TDF (P 0.0003) y 73% FTC/TDF (P<0.0001)

Baeten JM et al. N Engl J Med, Jul11, 2012



Profilaxis Pre-Exposición Parejas Discordantes Heterosexuales

Medición de la Adherencia

Conteo mensual de tabletas



	Total	TDF	FTC/TDF	Placebo
Dosis dispensadas	97%	97%	97%	97%
Consumidas				
Botellas devueltas	98%	98%	98%	98%

Baeten JM et al. N Engl J Med, Jul 11, 2012



Profilaxis Pre-exposición Parejas Discordantes Heterosexuales

Conclusiones

1-TDF y FTC/TDF usadas como profilaxis en pre-exposición definitivamente reduce el riesgo de la adquisición del VIH en 62% y 73% respectivamente tanto en hombres como en mujeres africanas.

La eficacia es similar para TDF y FTC/TDF ($P=0.18$).

El uso de estos fármacos es seguro y bien tolerado sólo leves efectos GI en el primer mes de tratamiento.

Baeten JM et al. N Engl J Med, Jul 11, 2012



Profilaxis Pre-exposición Mujeres Seronegativas

Estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo en Kenia, Suráfrica y Tanzania.

Se asignó a un grupo de 2120 mujeres seronegativas 18-35 años a recibir por 52 semanas:

a- TDF/FTC

b- placebo



Seguimiento de 60 semanas, con anticonceptivos no-barrera, condones gratis y consejería.

Profilaxis Pre-exposición Mujeres Seronegativas

Resultados

Ocurrieron 62 infecciones durante el estudio.

33 en el grupo de truvada y 35 en el de placebo.

La rama activa no mostró beneficio en comparación con el grupo placebo.

El estudio fue suspendido en forma temprana y se encontró que la adherencia era muy baja a pesar de las intervenciones realizadas.

Los efectos secundarios como náusea, vómitos y elevación de transaminasas fueron más elevados en el grupo de tratamiento en forma significativa.



ARV para la Prevención Pre Exposición en Heterosexuales en Botswana

Estudio doble ciego, randomizado, controlado con placebo en mujeres y hombres seronegativos.

El regimen mostró una eficacia del 60% comparado con placebo en reducción de la infección por VIH.

Se encontraron problemas con efectos secundarios y una mayor tasa de disminución en la densidad mineral ósea.

Thigpen M et al, NEJM, August 2, 2012 Vol. 367 No. 5



Divergencias de los Resultados de los Ensayos de la Profilaxis Pre-Exposición en la Transmisión del VIH



Divergencias de los resultados de los ensayos de la profilaxis pre-exposición en la transmisión del VIH

Evidencia robusta a favor y otros estudios con resultados negativos.

Productos usados: tenofovir, tenofovir/emtricitabina

HIV Prevention Trial Network (HPTN) 052 trial confirmó una reducción del 96% de la infección por VIH con el uso de ARV en parejas discordantes heterosexuales.



Divergencias de los resultados de los ensayos de la profilaxis pre-exposición en la transmisión del VIH

¿Cómo explicar los resultados discrepantes?

El factor clave en estos casos es la **adherencia**, aunque probablemente no sea un factor único y otras variables que pueden estar presentes son:

- 1-Concentración variable del producto en el sitio de exposición.
- 2- Integridad del epitelio de la mucosa vaginal o rectal.
- 3- Rol de la infección aguda.





16 Julio 2012: FDA Aprueba la Primera Droga para Reducir la Adquisición de la Infección por VIH por Vía Sexual.

Indicación:

“Truvada, tomada diariamente para ser usada para la Profilaxis Pre-Exposición (PrPE) en combinación con prácticas de sexo seguro para reducir el riesgo de la adquisición de la infección por VIH en adultos de alto riesgo.”



“Es mejor prevenir que tratar la enfermedad por toda la vida”

D. Birnkrant, director de la división de productos antirretrovirales de la FDA



Preguntas Específicas que deben Plantearse en la Pr-PE oral

- ¿Cuál población?
- ¿Cómo lograr una alta y sostenida adherencia?
- ¿Cuál nivel de adherencia es la que proporciona protección?
- ¿Cómo lograr el tamizaje basal de VIH ?
- ¿Qué tan frecuente se debe repetir la prueba de VIH?
- ¿Dónde y cómo se hará el seguimiento?
- ¿Debe ser de venta libre o bajo prescripción médica?
- ¿Qué tan frecuente hacer exámenes para detectar efectos secundarios en función renal, densidad ósea?



MICROBICIDAS

Prevención de la Infección por VIH

Productos Microbicidas

Indicaciones y propósitos



Indicación específica,
ej: VIH



Prevención de varias
enfermedades ej:VIH, VHS

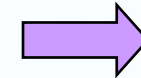


Combinación de protección
de infecciones y uso salud
reproductiva ej:VIH y
contraceptivo

Evolución de los Microbicidas

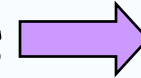
1st Generación

Nonoxynol-9



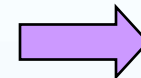
2da Generación

Inhibidores no específicos



3ra Generación

Inhibidores específicos VIH



✓NRT
✓NNRT
✓CCR5



4ta Generación

Combinación Inhibidores



Microbicidas en la Prevención de la Transmisión por VIH



Pronunciamento de OMS:

1- A pesar de que el nonoxynol-9 ha demostrado que aumenta el riesgo de infección por VIH, cuando es utilizado en forma frecuente por mujeres de alto riesgo, es aún una opción de contracepción en mujeres de bajo riesgo.

2- Nonoxynol-9 no ofrece protección contra infecciones como gonorrea o clamidia.

3- No existe evidencia de que los condones lubricados con nonoxynol-9 sean más efectivos en prevenir el embarazo o infecciones, por lo que no debe ser promocionado a menos que sean los únicos disponibles.

4- Nonoxynol-9 no debe ser usado por vía rectal.

Microbidas en la Prevención de la Transmisión por VIH



- HIVNET 016A Condom Promotion and Counseling Study
- HPTN 032 Male Tolerance Study of BufferGel and PRO 2000/5 Gel
- HPTN 035 Phase II/IIb Safety and Effectiveness Study of the Vaginal Microbiodiced BufferGel and 0.5% PRO2000/5 Gel (P)
- HPTN 047 A Phase I Safety and Acceptability Study of the Investigational Vaginal Microbiocide PRO 2000/5 Gel (P)
- HPTN 049 A Phase I Safety and Acceptability Study of the Vaginal Microbiocide 6% Cellulose Sulfate Gel Among HIV-Infected Women
- HPTN 050 A Phase I Safety and Acceptability Study of the Vaginal Microbiocide Agent PMPA Gel
- HPTN 055 HIV Prevention Preparedness Study
- HPTN 056 Characterization of Baseline Mucosal Indices of Injury and Inflammation in Men for Use in Rectal Microbicide Trials
- HPTN 059 Phase II Expanded Safety and Acceptability Study of the Vaginal Microbiocide 1% Tenofovir Gel



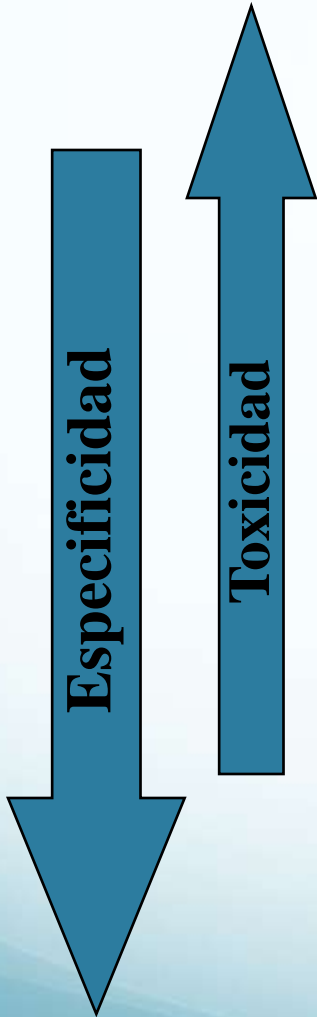
Estrategias de Microbicidas

Estrategias iniciales

- Disrupción física: Surfactantes
- Refuerzo de microflora normal: Agentes Acidificantes
- Prevención entrada virus: Polianiones Sulfonados

Estrategias Recientes

- Prevención de la replicación viral:
- Agentes Antirretrovirales
 - NtRTI: Tenofovir
 - NNRTIs: TMC-120,UC-781
- Prevención de la entrada del virus: inhibidores de entrada (inhibidores CCR5).



Prospectos Futuros



- Combinaciones de agentes con diferentes mecanismos de acción pueden ser más exitosos
 - ej 2 ARTs + agente acidificante
 - Inhibidores XR + R5
- Incluir mujeres infectadas VIH en los ensayos
 - Muchas mujeres podrían usar microbicidas sin saber que tienen la infección
 - Pruebas de tolerancia
- Uso rectal de microbicidas para hombres y mujeres



Circuncisión masculina

Prevención de la Transmisión del VIH



Condiciones biológicas

La mucosa interna del **prepucio** es menos queratinizada, tiene una mayor densidad de células de Langerhans que es el blanco del VIH. Por lo que es más susceptible a la infección que otros tejidos del pene.

Patterson BK, Am J Pathol. 2002 Sep;161(3):867-73.

El prepucio tiene mayor susceptibilidad a disrupciones traumáticas del epitelio durante el coito, que sirve de puerta de entrada a los patógenos.

Szabo R, BMJ. 2000 Jun 10;320(7249):1592-4.

Condiciones biológicas

Cuando el prepucio no está retraído produce un microambiente entre el saco prepucial y las glándulas del pene que pueden conducir a una sobrevida del VIH.

Alanis MC, Obstet Gynecol Surv. 2004 May;59(5):379-95.

En los hombres no circuncidados existe una mayor incidencia de ETS ulceradas (ej: sífilis) que aumentan el riesgo del VIH.

Weiss HA, Sex Transm Infect. 2006 Apr;82(2):101-9



Circuncisión Masculina

- Tres ensayos clínicos, controlados, randomizados, Suráfrica Kenia, Uganda.
- En una epidemia generalizada de transmisión heterosexual predominantemente.
- Demostraron que la circuncisión masculina reduce el riesgo de adquisición del VIH entre los hombres en un **50-60%**.

Auvert B, PLoS Med. 2006 May;3(5):e298.

Bailey RC, Lancet. 2007 Feb 24;369(9562):643-56.

Gray RH. Lancet. 2007 Feb 24;369(9562):657-66.



Circuncisión Masculina

- En estos ensayos la circuncisión también protegió contra otras ETS incluyendo la infección de alto riesgo del VPH genital y el herpes genital.
- A pesar de estos robustos datos la circuncisión masculina no ha demostrado aún reducir el riesgo del VIH y de otras ETS en hombres que tienen sexo con hombres.



Un estudio en Uganda de parejas discordantes con mujer seronegativa:



La tasa de infección en la mujer difirió por el estado de circuncisión masculina y la CV de sus parejas.

-CV <50,000 copias/mL, no se daba la transmisión del VIH si tenía circuncisión comparado con:

- una tasa de transmisión de 9.6 por 100 persona-años si **no** tenía circuncisión

Cuando la CV no se tomó en cuenta se mostró una tendencia no significativa para la reducción de la transmisión de hombre a la mujer si era o no circuncidado.

Efecto puede deberse a:

- 1- Disminución de la diseminación viral del circuncidado.
- 2- Reducción en la adquisición de ETS ulcerativas por parte de la pareja femenina del hombre circuncidado.



Estudio en Uganda para medir el impacto de la circuncisión masculina en la transmisión del VIH de hombre a mujer.

1- Una tendencia no significativa a una **mayor** tasa de adquisición del VIH en mujeres parejas de hombres seropositivos.

2- No se detectó el beneficio procedimiento.

Inicio temprano en relaciones sexuales antes de curación de herida de la circuncisión.



Circuncisión segura.....

CDC reporta infección VHS en infantes de Nueva York

Once niños recién nacidos contrajeron VHS por un ritual judío de este grupo fallecieron dos niños en un periodo de 11 años.

La práctica ultra ortodoxa consiste en succionar la sangre en forma directa de la herida de la circuncisión.

Los investigadores recomiendan que los trabajadores de salud deben advertir a los padres del riesgo de este procedimiento y la misma debe ser evitada.

MMWR June 8, 2012 / 61(22);405-409



Beneficios adicionales...

Fábrica de piel

Fraunhofer Institute en Stuttgart, Alemania

Los científicos toman la piel del prepucio donada al instituto y extraen una capa de células y la hacen crecer hasta 7x3 metros y se mantiene en un banco a una temperatura de 37°C.

