



Cátedra de
Enfermedades
Infecciosas y
VIH/SIDA



Journal Club. Artículos científicos comentados en terapia antirretroviral long acting.

Diciembre 2024

Revista: [New England Journal of Medicine](#)

Comentario: Sergio Padilla, Unidad de Enfermedades Infecciosas,
Hospital General Universitario de Elche

Trabajos presentados:

- Estudios PURPOSE-1 y PURPOSE-2 sobre la eficacia de lenacapavir (LEN) en profilaxis preexposición al VIH (PrEP).

[Bekker LG, Das M, Abdool Karim Q, et al; PURPOSE 1 Study Team. Twice-Yearly Lenacapavir or Daily F/TAF for HIV Prevention in Cisgender Women. N Engl J Med. 2024 Oct 3;391\(13\):1179-1192.](#)

[Kelley CF, Acevedo-Quiñones M, Agwu AL, et al; PURPOSE 2 Study Team. Twice-Yearly Lenacapavir for HIV Prevention in Men and Gender-Diverse Persons. N Engl J Med. 2024 Nov 27.](#)

La profilaxis preexposición (PrEP) ha impulsado un cambio significativo en la prevención del VIH, complementando la estrategia de “indetectable = intransmisible”. Sin embargo, la efectividad de las medidas preventivas a escala poblacional sigue restringida por retrasos en la detección del VIH y la falta de adherencia sostenida al tratamiento, con un tercio de las personas infectadas aún sin antirretrovirales a nivel global. En este contexto, la PrEP ha sido una herramienta clave mientras se espera una vacuna eficaz, beneficiando a millones de usuarios desde 2016 [1] aunque aún muy lejos del objetivo planteado para 2025 [2].

Los hombres cisgénero gays, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres fueron el primer grupo en el que se demostró la eficacia y seguridad de la PrEP oral [3]. Más de una década después de la aprobación por la FDA de TDF/FTC diario (con fuerte grado de recomendación y evidencia [Grade AI], en múltiples prácticas sexuales), las opciones se han ampliado, incluyendo TAF/FTC diario (Grade AI para algunas prácticas), regímenes intermitentes basados en TDF (Grade BI en prácticas insertivas y anales receptivas) y la formulación inyectable de acción prolongada con cabotegravir (Grade AI en prácticas insertivas, vaginales y anales receptivas). Otras indicaciones, como el sexo neo-vaginal o el uso de drogas intravenosas, aún cuentan con datos insuficientes o en evaluación [4].

La eficacia de la PrEP oral contra el VIH depende en gran medida de la adherencia, y esta necesidad de cumplimiento estricto se ha evidenciado especialmente en mujeres. Estudios iniciales en hombres que tienen sexo con hombres y mujeres transgénero

mostraron claras correlaciones entre niveles adecuados de la medicación y reducciones notables en el riesgo de infección. Sin embargo, ensayos realizados en mujeres heterosexuales, particularmente en África subsahariana, revelaron que la falta de una adherencia consistente puede anular la efectividad de la PrEP oral, al punto de que algunos estudios no encontraron beneficios significativos respecto al placebo [5]. Este efecto dosis-respuesta en la eficacia del PrEP se ha puesto también de manifiesto en los ensayos de PrEP que comparaban la pauta oral de TDF/FTC con cabotegravir inyectable [5, 6], con reducciones del riesgo de entre el 66% y el 88%.

Los estudios PURPOSE 1 y 2 evaluaron la eficacia del lenacapavir (LEN), el primero en su clase de inhibidores de la cápsida del VIH, administrado solo dos veces al año, como PrEP en diferentes poblaciones, en comparación con regímenes orales de F/TDF o F/TAF. El estudio PURPOSE 1 se centra en mujeres cisgénero jóvenes sexualmente activas de Sudáfrica y Uganda, mientras que PURPOSE 2 se dirige a hombres cisgénero, mujeres transgénero y personas de género diverso que tienen sexo con hombres, reclutados en múltiples países. Ambos trabajos utilizaron un diseño en fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y adoptaron una metodología basada en la estimación de la incidencia de fondo ("background incidence") como una referencia clave para evaluar la eficacia del LEN en la prevención del VIH. Esta estrategia respondía a las limitaciones éticas y prácticas de usar un placebo en ensayos clínicos de PrEP, dado que F/TDF estaba recomendado globalmente como el estándar en esta indicación. Al usar la incidencia de fondo como un control contrafactual, se establece una comparación indirecta con la incidencia esperada de VIH en ausencia de PrEP en la población evaluada. Se evaluaron eventos adversos, adherencia y eficacia basada en tasas de infección. Los participantes elegibles tenían edades desde los 16 años, sin uso previo reciente de PrEP, y eran sexualmente activos. Entre ambos estudios se reclutaron más de 8500 participantes (4343 en los grupos con LEN).

Los resultados muestran que LEN redujo significativamente la incidencia de VIH en comparación tanto con la incidencia de fondo como con el uso de F/TDF. En PURPOSE 1, no se registró ninguna infección en el grupo de LEN, mientras que en PURPOSE 2 hubo 2 infecciones (0.10 por 100 personas-año). En ambos casos, la incidencia de VIH fue sustancialmente más baja que con F/TDF (en PURPOSE 1, 1.69 por 100 personas-año; IRR (95%CI) 0.00 (0.00-0.10) $p < 0.001$; y en PURPOSE 2, 0.93 por 100 personas-año; IRR (95%CI) 0.04 (0.01-0.18) $p < 0.001$). La diferente adherencia, baja especialmente en algunos participantes con F/TDF, explicó en gran parte su menor eficacia global. Los eventos adversos asociados a LEN incluyeron más frecuentemente reacciones en el sitio de inyección, pero fueron manejables. Estos resultados respaldan el potencial del LEN como una opción altamente efectiva para PrEP en los escenarios más comunes donde está indicada, destacando su administración semestral como una ventaja para superar barreras de adherencia observadas con regímenes diarios.

No obstante estos impactantes resultados, los trabajos y, sobre todo el desafío de su futura implementación, plantean varias cuestiones y limitaciones que deben ser consideradas por los clínicos y responsables en la toma de decisiones en salud pública.

En ambos ensayos se ofrecieron intervenciones estructuradas para asegurar la adherencia a LEN, como re-carga oral antes de inyecciones tardías y pruebas frecuentes de ARN del VIH. En contraste, los grupos de PrEP oral no recibieron apoyo similar para monitorizar y reforzar la adherencia, lo que puede haber inflado las diferencias aparentes en eficacia entre ambos regímenes.

Los análisis de adherencia en los ensayos de PrEP oral (F/TDF o F/TAF) muestran que la mayoría de las infecciones por VIH ocurren en participantes con bajos niveles de tenofovir en sangre (menos de dos dosis semanales), mostrando los individuos con buena adherencia (≥ 4 dosis semanales) una protección cercana al 99%. Esto sugiere que, para personas adherentes, la PrEP oral puede ser tan eficaz como los agentes de acción prolongada, cuestionando la necesidad de LEN en este subgrupo. Monitorizar objetivamente la adherencia a PrEP oral podría ayudar a identificar a quienes realmente se benefician del cambio a opciones de acción prolongada.

No hay que olvidar tampoco los desafíos logísticos que plantea su uso. Si bien la administración de LEN es semestral, ésta requiere de personal capacitado, programación de citas y recordatorios, lo cual podría limitar su accesibilidad en entornos con recursos limitados. En este sentido, problemas similares han obstaculizado la adopción de cabotegravir de acción prolongada tanto en países desarrollados, como EEUU (CAB solo supone en torno al 2.5% de las prescripciones de PrEP (8)), pero particularmente en regiones del sur global donde el acceso es limitado debido a costos elevados y restricciones logísticas.

En conclusión, el lenacapavir representa un avance significativo en la prevención del VIH, con un potencial considerable para transformar las estrategias de PrEP. Sin embargo, su implementación exitosa dependerá de abordar las limitaciones prácticas y específicas del entorno, así como de garantizar su accesibilidad global. La optimización de esta estrategia exigirá un enfoque centrado en las necesidades individuales y poblacionales, priorizando tanto la efectividad clínica como la equidad en el acceso.

Referencias

1. AVAC: The Global PrEP Tracker: Cumulative number of PrEP initiations. Available at: <https://data.prepwatch.org/>
2. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. (2024). The urgency of now: AIDS at a crossroads. Geneva: Licence.
3. Grant R.M., Lama J.R., Anderson P.L., et. al.: Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010; 363: pp. 2587-2599.
4. Gandhi R.T., Bedimo R., Hoy J.F., et. al.: Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2022 recommendations of the international antiviral society-USA panel. *JAMA* 2023; 329: pp. 63-84.
5. Marrazzo J.M., Ramjee G., Richardson B.A., et. al.: Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2015; 372: pp. 509-518.
6. Landovitz RJ, Donnell D, Clement ME, et al; HPTN 083 Study Team. Cabotegravir for HIV prevention in cisgender men and transgender women. *N Engl J Med*. 2021;385(7):595-608.
7. Delany-Moretlwe S, Hughes JP, Bock P, et al; HPTN 084 Study Group. Cabotegravir for the prevention of HIV-1 in women. *Lancet*. 2022;399(10337):1779-1789.
8. Mann LM, ZhuW, Huang YA, Kourtis AP, Fanfair RN, Hoover KW. Trends in oral and injectable HIV preexposure prophylaxis prescriptions in the US, 2013-2023. *JAMA*. Published October 14, 2024.