



ANTICIPO DE LOS RESULTADOS DE ENSAYOS DE PrEP

Una poderosa herramienta nueva para la prevención del VIH podría estar cerca. ¿Estamos preparados para ella?

UNA PUBLICACIÓN PARTE DE LA SERIE

ANTICIPATING AND UNDERSTANDING RESULTS DE AVAC

AGOSTO 2008





ANTICIPO DE LOS RESULTADOS DE ENSAYOS DE PrEP

Una poderosa herramienta nueva para la prevención del VIH podría estar cerca. ¿Estamos preparados para ella?

AGOSTO 2008

Este informe proporciona información de referencia sobre la investigación de la profilaxis pre-exposición (PrEP), la situación de los ensayos clínicos actuales y cuestiones relacionadas con la provisión efectiva de PrEP si ésta demuestra ser eficaz. Concluye con una lista de asuntos prioritarios que requieren atención inmediata por parte de los gobiernos, instituciones internacionales del área de la salud, donantes, investigadores y colaboradores. Este informe forma parte de la serie continua de informes de AVAC, “Antipating and Understanding Results”, sobre anticipo y comprensión de los resultados de investigaciones en prevención. Para más información sobre esta serie visite www.avac.org.

ÍNDICE

- ¿Una píldora para prevenir el VIH? pg. 2
- Los puntos clave pg. 3
- ¿Por qué podría funcionar la PrEP? pg. 4
- Control de expectativas pg. 4
- ¿Cuál podría ser el impacto de PrEP? . . . pg. 5
- ¿Por qué el TDF y la combinación de TDF/FTC son los primeros medicamentos experimentales para la PrEP? pg. 5
- ¿Cuáles son algunas de las preocupaciones en cuanto al uso de PrEP? pg. 6
- ¿En qué situación se encuentran las investigaciones sobre PrEP? pg. 8
- Carta: Ensayos de PrEP en curso y planificados al mes de agosto de 2008 pg. 9
- ¿Qué repercusiones tendrán los resultados en futuras investigaciones? . pg. 11
- ¿Cuáles son las obligaciones de los ensayos de prevención del VIH para con sus participantes? pg. 12
- ¿Está recibiendo la investigación de la PrEP los recursos que necesita? pg. 13
- Carta: PrEP Funding 2002–2007 pg. 13
- ¿Qué preguntas seguirán sin respuesta después de que se completen los ensayos actuales de PrEP? pg. 14
- Si la PrEP funciona, ¿quién tendrá acceso a ella? pg. 15
- Preparación para la PrEP: ¿qué se necesita ahora? pg. 16
- Acerca de AVAC pg. 19

¿UNA PÍLDORA PARA PREVENIR EL VIH?

Durante los últimos dos años, los colaboradores en la prevención del VIH han sido testigos de una serie de resultados decepcionantes en ensayos clínicos que evaluaban métodos biomédicos experimentales (por ejemplo vacunas, microbicidas, métodos de barrera cervical y tratamiento para el herpes) usados para reducir el riesgo de contraer el VIH. A pesar de esas decepciones, la búsqueda de nuevas intervenciones de prevención continúa. Entre éstas se incluyen métodos biomédicos tales como vacunas y microbicidas de última generación, además de la **profilaxis pre-exposición o PrEP**. Si bien todavía es necesario esperar un año o más para obtener los resultados de los ensayos iniciales de PrEP, es hora de que comencemos a prepararnos para la noticia.

Actualmente existen ensayos clínicos de PrEP planificados o en progreso en países de África, Asia, América Latina y América del Norte. Estos estudios analizan la seguridad y la eficacia de la PrEP, una estrategia no probada en la que individuos seronegativos al VIH podrían tomar un medicamento antirretroviral (ARV) o una combinación de varios ARV con regularidad con la esperanza de reducir su riesgo de contraer el VIH.

La PrEP por vía oral es uno de los modos en los que se están probando ARV para su uso en la prevención del VIH. También hay estudios en progreso que evalúan microbicidas con contenido de ARV (de aplicación tópica en la vagina o el recto). El ensayo VOICE, un estudio que se lleva a cabo en el sur de África, está sometiendo a prueba la prevención a través de la provisión de ARV

tanto por vía oral como vaginal. Si bien este documento se concentra en la PrEP oral, se pone mucha atención a la prevención general basada en ARV y es útil recordar las diversas maneras en las que se está investigando esta estrategia. En el caso de la PrEP por vía oral, actualmente los ensayos clínicos están probando las drogas tenofovir (TDF) y una combinación de TDF con emtricitabina (FTC), para ser empleadas en la PrEP.

Es importante que las comunidades y los colaboradores participen en la investigación sobre PrEP: para mediados de 2009, más personas estarán inscribiéndose en ensayos de PrEP que en todos los ensayos juntos de eficacia de microbicidas y vacunas contra el VIH.

Nadie sabe si la PrEP funcionará. Aun si funciona, será necesario utilizarla en combinación con métodos actuales de prevención del VIH tales como prácticas sexuales más seguras, uso de condones masculinos y femeninos, tratamiento de infecciones de transmisión sexual, asesoramiento para reducción de riesgos, agujas esterilizadas y la circuncisión masculina. La PrEP no será una solución milagrosa ni reemplazará ninguna de las estrategias actuales.

Las pruebas que hay hasta la fecha proporcionan una sólida justificación para explorar la PrEP como una nueva herramienta potencial en la reducción del riesgo de infección por VIH. La buena noticia es que los ensayos actuales pueden ayudar a determinar si la PrEP es segura y eficaz. Pero no podemos sentarnos cómodos a esperar estas respuestas: hay trabajo por hacer ahora mismo.

Es hora de que se dé prioridad a la PrEP en los planes de lucha contra el SIDA y de salud mundial. Los dirigentes del área de salud pública, los colaboradores, los creadores de políticas y los diversos grupos comunitarios afectados por el VIH/SIDA necesitan estar mejor preparados de lo que están actualmente para los resultados de ensayos de PrEP.

Esto significa apoyar la investigación acelerada y de alta calidad sobre la PrEP y **también** prepararse para los resultados que pudieran surgir de los ensayos de PrEP a partir de 2009.

Es hora de que se dé prioridad a la PrEP en los planes de lucha contra el SIDA y de salud mundial.

LOS PUNTOS CLAVE

- La profilaxis pre-exposición (PrEP) es una nueva intervención potencial de prevención del VIH que podría tener efectos importantes en este campo en todo el mundo.
- Las drogas contra retrovirus tenofovir (TDF) y una combinación de TDF con emtricitabina (FTC) se están probando actualmente en ensayos clínicos para su utilización en PrEP.
- La investigación clínica se está demorando más de lo que se había anticipado originalmente, pero algunos resultados iniciales de ensayos actuales de eficacia de PrEP podrían estar disponibles a partir de 2009.
- Los ensayos actuales de PrEP dejarán importantes preguntas sin responder, lo cual dará lugar a investigaciones adicionales.
- La investigación sobre la PrEP actualmente cuenta con pocos fondos y merece apoyo financiero adicional y continuo.
- La PrEP debería tener una posición prioritaria en los planes de lucha contra el SIDA y de salud mundial. Es necesario actuar ahora para:
 - o garantizar que los ensayos clínicos tengan la mayor posibilidad de producir resultados concluyentes
 - o identificar qué investigaciones adicionales se necesitan e invertir en ellas
 - o planificar la utilización óptima de la PrEP
 - o prepararse para la implementación de la PrEP en todo el mundo
 - o proporcionar suficientes fondos para la investigación de la PrEP.

¿POR QUÉ PODRÍA FUNCIONAR LA PrEP?

Hay una gran cuota de entusiasmo en la comunidad de la investigación en cuanto al potencial de la PrEP. Los científicos señalan varios ejemplos provenientes de otras áreas de tratamiento y prevención del VIH como motivos para pensar que la administración de ARV puede ayudar a proteger contra la infección por VIH a personas seronegativas al VIH.

- La administración de ARV a mujeres embarazadas durante el trabajo de parto y el parto mismo, así como también a sus recién nacidos tanto después del parto como durante la lactancia, ha demostrado reducir de manera significativa las probabilidades de transmisión del VIH de madre a hijo.
- Si bien no son definitivos, determinados estudios de profilaxis pos-exposición (PEP) indican que administrar ARV a trabajadores de la salud inmediatamente después de la exposición ocupacional al VIH puede reducir las probabilidades de infección.
- Estudios realizados en primates no humanos han demostrado que el tratamiento previo con los ARV TDF y TDF/FTC reduce de manera significativa el riesgo de infección por virus similares al VIH. Estos estudios de menor escala en animales presentan una serie de limitaciones, pero apoyan la decisión de para evaluar la PrEP en seres humanos.

Si bien es cierto que estos puntos dan motivo para mantener la esperanza, existe la posibilidad de que se hallase que tanto las drogas que se están probando ahora así como las que se probarán en el futuro podrían no proveer seguridad y eficacia para su uso como PrEP.

Si la PrEP demuestra ser segura y eficaz, podría constituir una herramienta útil para complementar los actuales métodos de prevención. Una de las ventajas de la PrEP es que un individuo tendría la posibilidad de utilizarla sin necesidad de “negociar” con su pareja, es decir que las personas que no puedan lograr el uso del condón con compañeros sexuales aun así podrían aumentar su protección contra el VIH.

CONTROL DE EXPECTATIVAS

La historia de la investigación del SIDA está repleta de declaraciones de que una cura, una vacuna, un microbicida u otro avance científico necesario llegarán muy pronto. Es posible que la PrEP sea simplemente la falsa esperanza más reciente para una epidemia que continúa cobrándose millones de vidas por año.

Tenemos que equilibrar el sentido de urgencia para avanzar en la investigación de la PrEP y prepararnos para la provisión de la PrEP con una fuerte dosis de precaución, reconociendo la posibilidad muy real de que la PrEP no funcione, o no funcione tan bien como algunos investigadores esperan, o no funcione para todos los que necesitan nuevas opciones de prevención, o resulte no ser completamente segura.

El mundo necesita la PrEP tan pronto como sea posible, pero su implementación debe tener lugar en el contexto de programas con planificación adecuada, con datos claros de seguridad y eficacia provenientes de ensayos de gran escala.



¿CUÁL PODRÍA SER EL IMPACTO DE PrEP?

Sin datos provenientes de ensayos, es imposible evaluar qué efectos podría tener la PrEP sobre las tasas de incidencia del VIH. Eso dependerá de la eficacia de la PrEP en el mundo real (qué nivel de reducción de riesgos proporciona), de quiénes tengan acceso a la PrEP, de cuánto tiempo la usen y de si estas personas se prestan a un riesgo mayor de exposición al VIH porque la PrEP las hace sentir protegidas.

Si bien no existen respuestas definitivas para ninguna de estas variables, un modelo matemático publicado en el 2007¹ predijo que millones de infecciones por VIH podrían prevenirse en la región de África subsahariana durante un período de diez años si la PrEP demuestra tener una gran eficacia, se proporciona a quienes están

expuestos al mayor riesgo de contraer el VIH y se utiliza durante un tiempo prolongado.

La PrEP incluye la administración de una droga de venta por receta, de modo que es probable que los programas iniciales se lleven a cabo en consultorios. La provisión de PrEP también exigirá pruebas periódicas de detección de VIH. A diferencia de la circuncisión o inclusive una vacuna, PrEP requeriría que la gente tome el medicamento continuamente, ya sea a diario o en forma intermitente. El interés por la PrEP podría atraer a más individuos hacia los centros de salud, donde tendrían acceso a pruebas de detección de VIH y otros servicios, independientemente de que hayan elegido o no utilizar la PrEP.

¿POR QUÉ EL TDF Y LA COMBINACIÓN DE TDF/FTC SON LOS PRIMEROS MEDICAMENTOS EXPERIMENTALES PARA LA PrEP?

El TDF (*fumarato de disoproxilo de tenofovir*) y la combinación TDF/FTC (*emtricitabina y fumarato de disoproxilo de tenofovir*) pertenecen a la clase de drogas inhibidoras de la transcriptasa inversa de nucleósidos y ambas se utilizan en el tratamiento de la enfermedad provocada por el VIH. Estas drogas obstaculizan la replicación del VIH en el organismo mediante la inhibición de una enzima (la transcriptasa inversa) que el VIH necesita para reproducirse en el organismo. El TDF fue aprobado en el 2001 por la Administración de Alimentos y Drogas de los EE.UU. para ser usado en el tratamiento del VIH, y la combinación TDF/FTC recibió aprobación en el 2004. El TDF se comercializa con el nombre *Viread* y la TDF/FTC con el nombre *Truvada*. *Truvada* y *Viread* son fabricados por Gilead Sciences, Inc., que tiene sede en Foster City, California, EE.UU. Fabricantes de fármacos de la India como Cipla y Matrix están elaborando versiones genéricas de estas drogas y, al momento de esta publicación, Brasil estaba estudiando la idea de fabricar su propia versión de estas drogas para el tratamiento del VIH.

Las drogas TDF y TDF/FTC presentan varias características que las hacen atractivas para su empleo en la PrEP, por ejemplo, efectos secundarios limitados y un sólido perfil de seguridad para personas seropositivas

al VIH, duración relativamente prolongada de acción en el organismo y una menor probabilidad de provocar resistencia a la droga que muchos otros ARV. Las drogas se administran una vez por día y no es necesario tomarlas con alimentos, lo cual las hace cómodas para el uso prolongado.

Problemas de seguridad

Debido a que las drogas TDF y TDF/FTC se han usado en tratamientos para personas con VIH, existe una cantidad considerable de datos del uso “en el mundo real” y de ensayos clínicos sobre la seguridad de estas drogas. Entre individuos seropositivos al VIH que toman estas drogas en combinación con otros tratamientos, los efectos secundarios han sido relativamente poco frecuentes. Entre las personas que informan sobre efectos secundarios, las quejas más comunes son debido a náuseas, diarrea, vómitos y gases.

Al mes de agosto de 2008, los datos más importantes sobre la PrEP provienen de un ensayo aleatorio con grupo controlado efectuado por Family Health International (FHI) con colaboradores africanos en tres países: Nigeria, Ghana y Camerún. Los centros de Nigeria y Camerún no completaron el ensayo según lo planificado (ver nuestro

informe previo, “¿Podrá una píldora diaria prevenir el VIH?”, en www.avac.org/pdf/Pill_A_Day_Mar05.pdf); sin embargo, cada centro aportó datos parciales. Las pruebas de 859 voluntarias que aportaron información en estos centros no presentaron un incremento en los problemas de seguridad ni efectos adversos entre los participantes que recibieron TDF diariamente en comparación con aquéllos que recibieron placebo.ⁱⁱ

Existen algunas pruebas de que el TDF puede afectar el funcionamiento del hígado o de los riñones en personas con VIH, o provocar una leve reducción de la densidad ósea en algunos pacientes. Las drogas TDF y TDF/FTC demuestran cierta actividad antiviral contra el virus de la hepatitis B. Es posible que las personas con hepatitis B no diagnosticada o no tratada que dejen de emplear la PrEP para la prevención del VIH puedan sufrir algunos problemas específicos. Cuando las personas están recibiendo PrEP, ésta puede ayudar a controlar la hepatitis B. Cuando dejan de recibirla, puede aparecer un “brote” de síntomas. Los únicos datos detallados en esta edición provienen de los 22 participantes del ensayo mencionado previamente.ⁱⁱⁱ Si bien no hubo evidencias de brotes de síntomas en este grupo, se necesitará más

información, incluido un seguimiento de plazo más prolongado en una mayor cantidad de personas.

Si los ensayos de PrEP demuestran eficacia, será fundamental continuar recaudando datos adicionales sobre seguridad y efectos secundarios a medida que se utilice en grupos más grandes y de mayor diversidad, por períodos más largos que los de los ensayos clínicos.

Si observamos la muestra de mujeres que participaron en los tres centros, no es posible hacer valoraciones sobre la eficacia de PrEP. Se produjeron ocho infecciones por VIH en el estudio: dos en mujeres que recibieron PrEP y seis en mujeres que tomaron placebo. (El estudio fue “doble ciego”, es decir que ni las mujeres ni el personal del estudio sabían quién estaba recibiendo la droga experimental y quién una píldora sin efecto, o placebo.) Esta diferencia entre dos ramas no es significativa en términos estadísticos y no puede usarse como base para argumentar que la PrEP es eficaz.

Los datos disponibles hasta la fecha sí nos indican que se justifica, y se necesita con urgencia, realizar más estudios.

¿CUÁLES SON ALGUNAS DE LAS PREOCUPACIONES EN CUANTO AL USO DE PREP?

Resistencia a las drogas

¿Qué sucedería si la PrEP no protegiera a un individuo determinado contra la infección por VIH y este individuo continuara tomando la droga durante meses antes de someterse a una prueba de VIH y enterarse de que es seropositivo al VIH? Entre el momento en que se infectara y el momento en que abandonara la PrEP, esta persona estaría en efecto tomando una o dos drogas como tratamiento para la infección por VIH. Un tratamiento eficaz para el VIH implica el uso de tres o más drogas en combinación. La administración de una o dos drogas es menos eficaz. Cuando el VIH se replica en una persona que no está en terapia efectiva, puede surgir una resistencia a las drogas. Las drogas mismas no provocan la resistencia: el virus se copia a sí mismo

y sufre pequeñas mutaciones accidentales en su código genético. Algunas de estas mutaciones accidentales mejoran la capacidad del virus de reproducirse ante la presencia de una o dos drogas. Si la droga está presente, estas cepas mutadas y resistentes a las drogas se copian a sí mismas con mayor eficacia y de ese modo se hacen más profusas en el torrente sanguíneo. Éste es un virus resistente a las drogas.

Es posible que si alguien estuviera recibiendo PrEP y se infectara con VIH y luego continuara recibiendo PrEP durante un tiempo, podría desarrollar un VIH resistente a las drogas TDF y/o FTC. Aunque quedaran otras drogas que esa persona pudiese tomar en combinación triple, que sería un tratamiento eficaz para el virus, esta resistencia a drogas contra retrovirus podría limitar las opciones de

tratamiento. También es posible que alguien transmitiera a otra persona un virus resistente a las drogas.

Eficacia parcial: un concepto con desafíos potenciales

No se espera que la PrEP proporcione una protección del cien por ciento contra el VIH. Podría reducir el riesgo de contraer el VIH, pero el uso de condones y otras estrategias aún serían importantes para disminuir tal riesgo. Por esa razón, la provisión de PrEP planteará desafíos para los organismos de salud pública y educadores comunitarios: necesitarán informar a la gente sobre los beneficios de protección que brinda la PrEP y a la vez hacer hincapié en que nadie que se someta a este régimen podrá suponer que PrEP provee protección completa. Además, será fundamental garantizar el acceso a las pruebas de detección de VIH para reducir al mínimo las demoras en la identificación de nuevas infecciones entre las personas que reciban PrEP.

¿Comportamiento más riesgoso?

Existen inquietudes en cuanto al posible comportamiento que adoptarían las personas si se les suministrara un frasco de píldoras que, junto con condones o jeringas esterilizadas, podrían ofrecer protección parcial contra la infección por VIH. Algunas investigaciones sobre conducta sugieren que el surgimiento de terapias combinadas para la enfermedad por VIH condujo a mayores tasas de infección en los EE.UU., ya que algunas personas con riesgo elevado de infección comenzaron a preocuparse menos por el VIH y a actuar con menor cuidado para protegerse. El mismo tipo de “compensación de riesgos” podría ser también un factor para tener en cuenta para el uso de la PrEP. Si la PrEP demuestra ser parcialmente eficaz y las personas que la reciben aumentan de manera significativa sus tasas de comportamiento de riesgo, estas personas en efecto se someterían a un riesgo *aumentado* de infección, ya que la PrEP (tal como sucede con cualquier otra estrategia) no ofrece protección completa. Algunas personas podrían negarse a usar condones si se enteraran de que su compañero sexual está recibiendo PrEP y de ese modo en teoría está “protegido” contra el VIH.

En el estudio de FHI antes mencionado, no pareció haber un aumento de comportamiento de riesgo entre los participantes. Los participantes del ensayo, a quienes se les proporcionó condones y asesoramiento sobre

prevención, informaron que la cantidad de compañeros sexuales que tuvieron durante los 30 días previos disminuyó entre las pruebas para inclusión y las visitas de seguimiento durante el ensayo. Además, según lo declarado por los participantes, el uso de condones aumentó entre los análisis y el seguimiento. Por supuesto, el modo de comportarse de las personas en un ensayo clínico puede ser muy diferente del de su vida fuera del ensayo. Los datos sobre la conducta, como sucede con la mayoría de otros estudios de prevención del VIH, se basan en las declaraciones propias de los participantes en el ensayo, algunos de los cuales pueden haber dicho a los miembros del personal del estudio lo que pensaron que estos últimos querían oír. *No podemos extrapolar los datos del estudio de FHI para saber cómo reaccionarían las personas si la PrEP demostrara eficacia y fuese distribuida de manera extendida como protección contra el VIH.*

Estigma social

Los individuos que reciban drogas de PrEP podrían padecer estigmatización y discriminación, ya que los demás pueden suponer que las personas que reciben PrEP son parte de un grupo que tiene un riesgo elevado de infectarse con VIH. De igual manera, es posible que PrEP pudiera eliminar el estigma del VIH en algunas situaciones al destacar que la enfermedad es consecuencia de una infección viral y no producto de una falla moral.

¿EN QUÉ SITUACIÓN SE ENCUENTRAN LAS INVESTIGACIONES SOBRE PrEP?

Hay siete ensayos de PrEP actualmente en progreso o en etapas de planificación. En su conjunto, estos ensayos están diseñados para obtener resultados sobre poblaciones diversas en las que se ven representadas múltiples vías de transmisión del VIH. Entre estos estudios se incluyen:

- usuarios de drogas inyectables en un ensayo que se realiza en Tailandia
- hombres homosexuales y otros hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres en ensayos que se llevan a cabo en Perú, Brasil, Tailandia, Ecuador y Estados Unidos
- hombres y mujeres heterosexuales en un ensayo que se realiza en Botsuana
- parejas heterosexuales serodiscordantes en un ensayo que se realiza en Kenia y Uganda
- mujeres (que se consideran “en gran riesgo” o “sexualmente activas” según el estudio) en ensayos que se realizan en el este y sur de África.

Además, en EE.UU. la Red de Ensayos en Adolescentes, fundada por los NIH, está ahora en etapas de planificación de un ensayo sobre el grado de preparación para la PrEP que modelará el diseño de un posible ensayo futuro de eficacia y aceptabilidad de la PrEP en hombres homosexuales jóvenes y otros hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres.

Si se completan con éxito, estos ensayos arrojarán mucha información que permitiría a los funcionarios de salud pública tomar decisiones bien fundadas sobre si utilizar o no la PrEP y cómo hacerlo. Pero la investigación de la PrEP está llevando más tiempo de lo esperado. Cuando AVAC publicó el primer informe sobre PrEP en 2005, los resultados iniciales de algunos de estos estudios se esperaban para 2007 y 2008.

Si se completan con éxito, estos ensayos arrojarán mucha información que permitiría a los funcionarios de salud pública tomar decisiones bien fundadas sobre si utilizar o no la PrEP y cómo hacerlo.

Ahora que existe una cartera creciente de ensayos de PrEP, es imperioso que estos ensayos cuenten con buenos recursos y respeten sus cronogramas propuestos. A los fines de preparar este documento, AVAC realizó entrevistas con una cantidad de científicos y financiadores que trabajan en la PrEP en la actualidad. Muchos enfatizaron que se deben destinar suficientes recursos al reclutamiento y la retención de participantes voluntarios en los estudios actuales para garantizar que tal personal pueda incluir a poblaciones en riesgo de manera oportuna para la participación y generar respuestas claras a las preguntas de los estudios. Aun después de comenzados, los ensayos con frecuencia agregan centros o amplían su conjunto de participantes para lograr sus objetivos. Tales ajustes podrían ser necesarios en el contexto de los ensayos actuales de PrEP y *debería haber fondos disponibles para éstas y otras actividades.*

Si preguntamos a los investigadores por qué los estudios clínicos de PrEP están llevando más tiempo del previsto para ser lanzados, incluir participantes y completarse, obtendremos una variedad de explicaciones perfectamente plausibles. Algunos han tenido dificultades al lidiar con ministerios de salud nacionales y organismos reguladores locales. Los investigadores han establecido un nivel alto para determinar la seguridad de las drogas de PrEP en personas seronegativas al VIH y esa precaución esencial exige invertir bastante tiempo en la recolección y el análisis de datos. Y existen otros desafíos para afrontar en todas las investigaciones de prevención del VIH, incluidos los estudios sobre PrEP:

- *Tiempo más prolongado de lo previsto para incluir participantes en los estudios:* En varios ensayos se está observando que la inclusión de participantes lleva más tiempo de lo previsto. Puede haber muchas razones para esto, por ejemplo, que muchas personas seronegativas al VIH no se consideren elegibles para investigaciones relacionadas con el VIH o que no estén muy motivadas para participar en un estudio en el que tendrían que tomar una píldora cada día.
- *Incidencia del VIH menor que la prevista:* En algunos ensayos de PrEP también se observa una incidencia menor del VIH que la prevista

ENSAYOS DE PrEP EN CURSO Y PLANIFICADOS AL MES DE AGOSTO DE 2008

Lugares	Patrocinador/ Financiado	Población (modo de exposición)	Grupos de intervención	Estrategia/s de PrEP sometida/s a prueba	Situación / Fecha aproximada de finalización
Estados Unidos	CDC	400 hombres homo- sexuales y otros hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres (por pene/recto)	1	TDF	Inscripción de participantes completa – En progreso / 2009
Tailandia	CDC	2.400 usuarios de drogas inyectables (por vía parenteral)	1	TDF	Inscripción de participantes en curso / 2009
Botsuana	CDC	1.200 hombres y mujeres heterosexuales (por pene y vagina)	1	TDF/FTC (desde el 1er trimestre de 2007; TDF)	Inscripción de participantes en curso / 2010
Perú, Ecuador, EE.UU, centros adicionales por determinar (Estudio iPrEX)	NIH, BMGF	3.000 hombres homo- sexuales y otros hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres (por pene/recto)	1	TDF/FTC	Inscripción de participantes en curso / 2010
Kenia, Uganda (Estudio Partners)	BMGF	3.900 parejas hetero- sexuales serodiscordantes (por pene y vagina)	2	TDF; TDF/FTC	Inscripción de participantes en curso / 2012
Kenia, Malawi, Sudáfrica, Tanzania (FEMPrEP)	FHI, USAID	3.900 mujeres en gran riesgo (por vagina)	1	TDF/FTC	Planificación en curso / 2012 Comienzo esperado para 3er trim. 2008
Sur de África; localidades aún no determinadas (Estudio VOICE)	MTN, NIH	4.200 mujeres sexualmente activas (por vagina)	3	TDF; TDF/FTC; gel de TDF	Planificación en curso / 2012 Comienzo esperado para 1er trim. 2009

BMGF – Fundación de Bill y Melinda Gates; CDC – Centros de Control de Enfermedades de los EE.UU.; FHI – Family Health International; MTN – Red de Ensayos de Microbicidas; NIH – Institutos Nacionales de Salud de los EE.UU.; USAID – Organismo de los EE.UU. para el Desarrollo Internacional

originalmente. El hecho de que menos personas se infecten es algo muy positivo. Pero cuando los ensayos están planificados sobre la suposición de que habrá una determinada tasa de incidencia y esa tasa resulta ser bastante más baja, significa que los datos arrojados por la investigación tendrán menos probabilidades de ser “significativos en términos estadísticos”, es decir, de ofrecer respuestas definitivas sobre la seguridad y la eficacia de la PrEP. Una incidencia menor que la prevista ya ha obligado a un ensayo de PrEP a ampliar la inclusión de participantes y posponer el plazo para obtener resultados.

- *Tasas de embarazo más altas que las previstas:*
En varios ensayos clínicos de prevención del VIH también se están observando tasas de embarazo mucho más altas que las previstas. Por ejemplo, en el ensayo de PrEP realizado por FHI, más de una mujer de cada cinco participantes quedó embarazada. Las voluntarias en ensayos que quedan embarazadas con gran frecuencia deben abandonar el uso del producto en cuestión, lo que puede conducir a una pérdida significativa de validez estadística y debilitar los resultados del ensayo. Un informe reciente^{iv} del Instituto de Medicina de los

EE.UU. (IOM) revisó varios desafíos en los ensayos de prevención del VIH, tales como las tasas altas de embarazo, y recomendó que agencias reguladoras e investigadores consideren la idea de permitir que las mujeres embarazadas continúen participando en la investigación clínica en ciertas instancias.

- *Preocupaciones por bajos niveles de cumplimiento:*

En ensayos actuales de PrEP, se pide a los voluntarios que tomen la droga de PrEP (o el placebo) una vez por día, pero las evidencias originadas en otros estudios de prevención señalan que muchas personas no utilizan el producto sometido a prueba tal como lo indicó el equipo de investigación. Las bajas tasas de cumplimiento también pueden debilitar los resultados de los ensayos y han constituido un problema importante en ensayos de prevención de VIH anteriores, por ejemplo, en la investigación clínica sobre el uso del diafragma, en al menos un estudio de un microbicida experimental y en al menos un ensayo sobre el VHS-2. (Los investigadores que trabajaron en el ensayo de PrEP de FHI calcularon que la droga en cuestión fue tomada en no más del 68% de los días de duración del estudio.)

Es posible, aunque no probable, que recibamos datos de un análisis provisional de PrEP a partir de 2009.

¿Respuestas confusas?

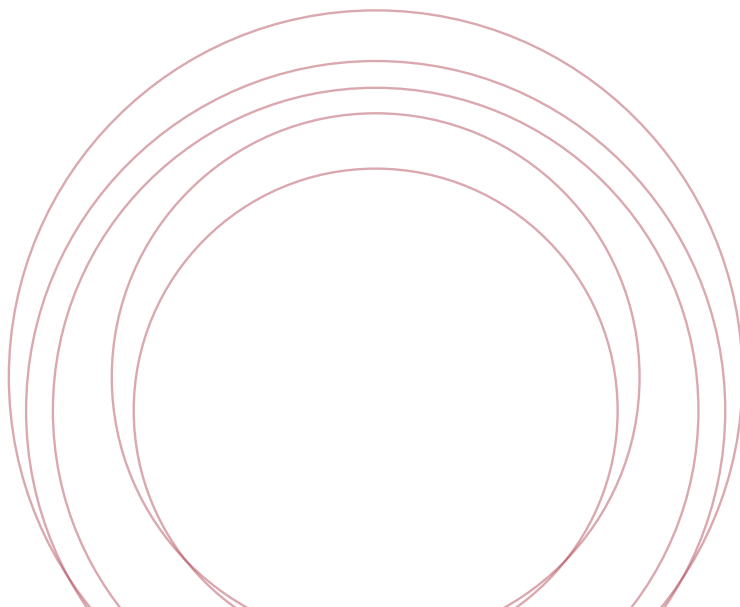
Aun si todos los ensayos clínicos actuales arrojan en efecto datos significativos para las estadísticas, esos resultados pueden ser difíciles de interpretar. El efecto de los problemas mencionados (incidencia de VIH, embarazos y cumplimiento) podría originar resultados que indiquen que la PrEP es eficaz, pero dentro de un amplio rango de niveles posibles de eficacia (por ejemplo, entre un 10% y un 80% de eficacia), sin una indicación clara de dónde se ubica el nivel preciso de eficacia dentro de este rango. Esto haría difícil que los planificadores del área de la salud pública determinen cuál es la manera más eficiente de emplear la PrEP y complicaría los ensayos de

drogas de segunda generación para su uso como PrEP. Concluir prematuramente sobre la efectividad de ciertos medicamentos como PrEP podría afectar negativamente los esfuerzos realizados en prevención así como el desarrollo y evaluación de otros métodos de prevención.

Debido a que los primeros estudios de PrEP se concentran en diferentes grupos de poblaciones que representan diversas vías de transmisión del VIH, los estadísticos tendrán que afrontar desafíos cuando agrupen (o combinen) los datos de los estudios cuyos resultados se esperan para el 2010. Esto significa que los ensayos que se están realizando en la actualidad solamente conducirán a la aceptación general de la PrEP si demuestran niveles de eficacia relativamente altos, además de restringirlos a las poblaciones estudiadas.

¿O resultados sorprendentes?

También es posible que a pesar de todos los desafíos, la PrEP resulte ser tan eficaz que los ensayos arrojen resultados concluyentes antes de lo previsto. Cada uno de los estudios enumerados en el cuadro de arriba está sujeto a un análisis provisional, que se realiza antes de que lleguen todos los datos y de que el estudio esté completo. El análisis provisional de uno de estos estudios podría mostrar una clara eficacia de la PrEP y el Consejo de Vigilancia y Seguridad de Datos (DSMB), que revisa los resultados, podría anunciar tales resultados antes de lo previsto.



¿QUÉ REPERCUSIONES TENDRÁN LOS RESULTADOS EN FUTURAS INVESTIGACIONES?

Los resultados positivos de un ensayo de PrEP podrían cambiar el futuro de la investigación sobre la prevención del VIH. La combinación de ARV en el complejo TDF/FTC podría hacerlo más eficaz contra la infección por VIH que la droga TDF sola. Pero el primer ensayo de PrEP con planes de informar sobre resultados de eficacia (el estudio tailandés de usuarios de drogas inyectables) está probando el TDF, no la combinación TDF/FTC. Si este estudio demuestra que existe un alto nivel de eficacia, ¿surgirán exigencias éticas de que los participantes de los grupos con placebo en otros ensayos de PrEP tengan la opción de tomar TDF (aun si la vía de infección en los otros ensayos no es la misma que en el estudio tailandés)? Si es así, esos participantes recibirían algún beneficio de protección, pero la reducción esperada en la incidencia del VIH y la alteración en el diseño de estudios a mitad de camino en los ensayos de TDF/FTC podrían impedir la finalización de la investigación clínica de esta combinación potencialmente más promisorio.

Un resultado positivo en cualquier ensayo además daría lugar a preguntas sobre el diseño de ensayos posteriores, en particular la pregunta sobre qué deberían recibir los voluntarios en los grupos con placebo de otros ensayos de prevención en progreso. ¿Tendrían todos los estudios (de vacunas, microbicidas, etc.) la obligación de ofrecer PrEP a sus voluntarios si existen beneficios en un ensayo en una población específica? ¿Qué necesitarían hacer los ensayos de PrEP en progreso?

Estos tipos de desafíos serían bienvenidos: implicarían que el mundo tendría estrategias de prevención adicionales para agregar a las propuestas existentes. Pero también resultarían en situaciones en las que se incrementará el grado de dificultad de la toma de decisiones con respecto a la confirmación de los estudios de seguridad y eficacia.

Los resultados de los ensayos actuales, los cuales están probando el uso diario de PrEP, podrían además presentar serios desafíos para futuros estudios sobre dosificación intermitente de PrEP. Es muy probable que

demostrar que dosis intermitentes proveen un nivel de protección equivalente al de dosis diarias requiera estudios de mayor tamaño que aquellos requeridos para establecer la eficacia, ya sea de dosis diarias o intermitentes, en comparación con placebo.

La orientación brindada por ONUSIDA y la Organización Mundial de la Salud (OMS), desarrollada en colaboración con diversas partes interesadas, será fundamental para apoyar la creación de políticas nacionales y las decisiones con respecto a estas cuestiones. En el caso de los ensayos de circuncisión masculina, cuando el primer ensayo se interrumpió de manera anticipada a causa de resultados positivos de eficacia, los investigadores continuaron otros dos estudios para confirmar estos descubrimientos de eficacia.

La publicación reciente de ONUSIDA/OMS *Ethical Considerations in Biomedical HIV Prevention Trials (Consideraciones éticas en los ensayos biomédicos de prevención del VIH)*^v señala que la introducción de nuevos métodos de reducción de riesgos en los ensayos clínicos en progreso debería “basarse en consultas entre todas las partes interesadas en la investigación, incluida la comunidad” y que en los protocolos de los estudios deberían definirse mecanismos para la negociación entre estas partes interesadas.

Tiene sentido esperar la confirmación, aclaraciones y la recolección y el análisis exhaustivo de datos de los resultados de dos o más ensayos de PrEP, siempre que se puedan completar ensayos posteriores en tiempo y forma. *El mundo necesita estrategias adicionales de prevención del VIH lo más pronto posible. En el caso de la PrEP, tal como en cualquier otra intervención experimental, es necesario equilibrar esta urgencia con la confianza en la seguridad y la eficacia de la intervención.*

¿CUÁLES SON LAS OBLIGACIONES DE LOS ENSAYOS DE PREVENCIÓN DEL VIH PARA CON SUS PARTICIPANTES?

Los estudios clínicos de PrEP tienen un historial tumultuoso; por ejemplo, se interrumpieron ensayos en Camboya y Camerún a causa de inquietudes expresadas por las comunidades participantes. Algunos colaboradores en Tailandia siguen preocupados por ciertos aspectos del ensayo de PrEP en usuarios de drogas inyectables que se está realizando en ese país. En cada uno de estos casos, algunos colaboradores afirmaron que los ensayos eran poco éticos en uno o más aspectos, por ejemplo, el insuficiente asesoramiento sobre prevención del VIH provisto a los voluntarios, la falta de tratamiento para las infecciones por VIH contraídas durante el ensayo, un proceso de consentimiento basado en poca información y la participación limitada de las comunidades en el diseño de los ensayos.

Una lección para aprender de estas controversias es que pueden surgir desacuerdos reales al momento de determinar si las comunidades, en particular los grupos marginados y criminalizados, cuyos derechos humanos ya están deteriorados en muchos entornos, han tenido la oportunidad de participar de manera significativa y productiva en la investigación. AVAC considera que para que los ensayos de prevención del VIH sean éticos y conserven el apoyo de comunidades donde se realizan, deberían ponerse en práctica los siguientes principios:

- Todos los participantes merecen recibir asesoramiento en prevención que sea integral, exacto desde el punto de vista médico y relevante en un sentido cultural, así como también acceso continuo a condones masculinos y femeninos, circuncisión masculina y, si la población del estudio las necesita, agujas esterilizadas.
- Los ensayos clínicos deberán ser utilizados como oportunidades para proveer beneficios tales como la construcción de clínicas de salud, capacitación del personal de cuidado médico y la provisión de mayor acceso a pruebas de VIH, tratamiento y prevención para las comunidades participantes.
- Los participantes que se infectan con VIH durante un ensayo deben recibir atención, incluida la provisión de ARV, cuando la necesiten y de manera continua, idealmente como parte de programas de tratamiento a nivel nacional accesibles para toda la población. Nos complace ver el documento de orientación publicado por ONUSIDA en 2007, el

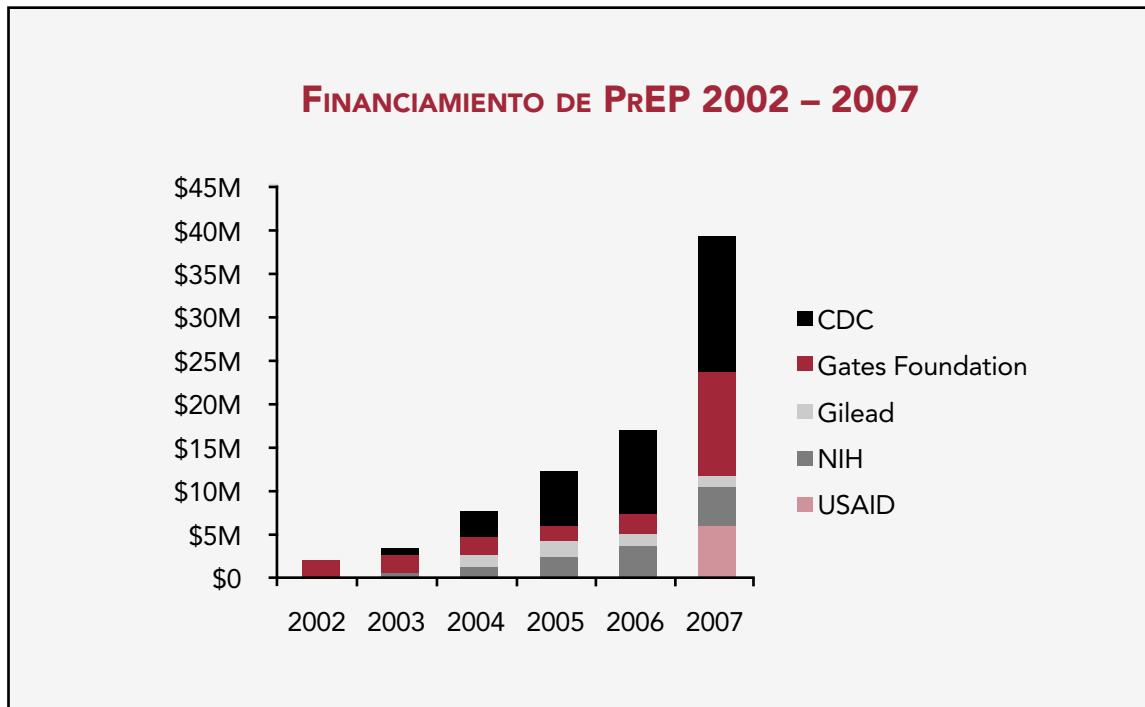
cual confirma que los participantes que se infectan durante ensayos deben recibir tratamientos contra el VIH “de entre los que son reconocidos como óptimos a nivel internacional”.^{vi}

- Los participantes que se infectan con VIH necesitan también el acceso a pruebas para determinar si el virus es susceptible a terapias establecidas de primera línea. Necesitan, además, tener acceso a tratamientos de segunda y tercera línea, si corresponde.
- El proceso de consentimiento informado debe tener precisión, ser completo y estar diseñado con la participación de representantes de la comunidad.
- Las personas que sufren lesiones físicas como resultado de su participación en un ensayo deben recibir compensación, además del tratamiento gratuito para atender todo daño físico que pueda surgir.
- Las comunidades locales, los colaboradores y los individuos de poblaciones marginadas incluidas en los ensayos deben ser invitados a participar en cada etapa del proceso de investigación.

Los investigadores también deben trabajar para tratar riesgos especiales, por ejemplo, estigmas y discriminación, que los participantes tal vez tienen que afrontar a causa de su colaboración en un ensayo clínico. Un ejemplo sobresaliente: el ensayo de PrEP entre usuarios de drogas inyectables en Tailandia se está realizando en el marco de una campaña de medidas contra usuarios de drogas patrocinada por el gobierno, de modo que la participación en el ensayo tiene el potencial de ser riesgosa para algunos individuos.

Dos publicaciones de ONUSIDA que pueden ayudar a orientar la implementación ética y sostenible de ensayos clínicos de prevención del VIH son *Ethical considerations in biomedical HIV prevention trials (Consideraciones éticas en los ensayos biomédicos de prevención del VIH)*^{vii}, desarrollada en colaboración con la OMS, y *Good participatory practice guidelines for biomedical HIV prevention trials (Pautas para las buenas prácticas de participación en ensayos biomédicos de prevención del VIH)*^{viii}, esta última desarrollada en colaboración con AVAC.

¿ESTÁ RECIBIENDO LA INVESTIGACIÓN DE LA PrEP LOS RECURSOS QUE NECESITA?



Cuatro financiadores proporcionan la mayor parte del apoyo financiero para la investigación de la PrEP en la actualidad: los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de EE.UU., la Agencia de los EE.UU. para el Desarrollo Internacional (USAID), los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de EE.UU. y la Fundación de Bill y Melinda Gates. Como lo muestra el gráfico que aparece en esta página, la Fundación Gates fue la primera en realizar inversiones significativas en PrEP, pero en los últimos años los CDC y los NIH se han convertido en los principales financiadores de esta área. En 2007, el Organismo de los EE.UU. para el Desarrollo Internacional (USAID) comenzó a financiar la investigación de la PrEP. Gilead, el fabricante de TDF y TDF/FTC, también ha brindado apoyo significativo en dinero y ayuda no monetaria para la investigación de la PrEP. A modo de aclaración: AVAC recibe apoyo financiero sustancial de la Fundación Gates.

Los recursos globales destinados a la PrEP en 2007 ascendieron a \$39,5 millones. Es difícil comparar estas cifras con las de otros campos, tales como el desarrollo

de vacunas o microbicidas contra el SIDA, ya que los costos de investigación de PrEP no incluyen el trabajo de diseño de productos preclínicos: las drogas que se están probando en los ensayos actuales de eficacia ya existen y tienen licencias.

De todos modos, es justo decir que los fondos para la PrEP son limitados y que se está destinando poco financiamiento a una línea de nuevas drogas contra retrovirus que podrían usarse para PrEP. Si consideramos las promesas que ofrece la investigación de la PrEP, los numerosos desafíos que los investigadores clínicos de PrEP están afrontando y los proyectos de investigación de PrEP adicionales que se necesitan, no existen razones para que esta área de la investigación de prevención del SIDA deba afrontar una escasez de fondos.

La investigación de la PrEP es compleja, costosa... y prometedora. No puede hacerse con pocos fondos. Debe convertirse en una prioridad en la provisión de fondos para investigación en salud.

¿QUÉ PREGUNTAS SEGUIRÁN SIN RESPUESTA DESPUÉS DE QUE SE COMPLETEN LOS ENSAYOS ACTUALES DE PrEP?

Todas las partes involucradas tienen la esperanza de que los ensayos de PrEP en progreso arrojen resultados consistentes y positivos sobre la seguridad, la eficacia y la efectividad de la PrEP, pero aun si eso sucede, se necesitará investigación continua para conocer más sobre la seguridad a largo plazo y el potencial de resistencia a las drogas que tiene la utilización de la PrEP. Los ensayos actuales además dejarán muchas otras preguntas importantes sin responder:

- **Dosificación intermitente:** Todos los estudios de PrEP del momento están pidiendo a los participantes que tomen la droga sometida a estudio una vez por día, pero es posible que una cantidad limitada de personas ya estén tomando TDF o TDF/FTC de manera intermitente, por ejemplo justo antes de tener relaciones sexuales. Si la dosificación intermitente o la administración con menor frecuencia que la diaria fuera eficaz, ciertamente sería más sencilla, más asequible y potencialmente más segura que la toma de una ARV cada día. *Al mes de julio de 2008, no existen evidencias de que la dosificación intermitente de PrEP brinde protección contra la infección por VIH.* Un estudio publicado en febrero de 2008 informó que la dosificación intermitente de TDF/FTC protegió a algunos monos contra un virus similar al VIH, con una tasa comparable a la de la dosificación diaria de PrEP.^{ix} Pero este es sólo un estudio, los monos son diferentes de los seres humanos y los virus similares al VIH no son lo mismo que el VIH, de modo que el significado de estos resultados está lejos de ser concluyente.

- **Otras drogas para PrEP:** Los estudios actuales solamente nos informarán sobre la seguridad y la eficacia del TDF y de la combinación TDF/FTC, pero los investigadores han sugerido muchos otros compuestos que podrían ser aptos para la PrEP. Es importante que el campo de la PrEP comience a considerar ahora una línea de productos que no esté basada en el TDF.
- **Poblaciones adicionales:** Los estudios actuales no están probando la PrEP entre mujeres embarazadas ni entre adolescentes (si bien, como se indicó anteriormente, existe un estudio sobre el grado de preparación en adolescentes que está en etapas de planificación). Muchos investigadores consideran que si la PrEP es eficaz en los adultos que están participando en los ensayos actuales, existen muchas razones para creer que también funcionará en embarazadas y personas más jóvenes; pero antes será fundamental determinar si la PrEP es segura para esos grupos y además se necesitará una vigilancia continua de la seguridad y la eficacia. Las mujeres que quieren quedar embarazadas no siempre pueden usar condones, de modo que sería particularmente beneficioso para ellas tener una opción adicional de prevención del VIH, como la PrEP. La preparación y planificación son necesarias ahora para poder estar listos para estudiar PrEP en estas poblaciones tan pronto como los datos sobre eficacia estén disponibles en otros grupos.



SI LA PrEP FUNCIONA, ¿QUIÉN TENDRÁ ACCESO A ELLA?

En un sentido, los problemas de acceso y distribución relacionados con el uso de las drogas experimentales actuales para PrEP podrían ser más sencillos de lo que serían en el caso de muchas otras nuevas opciones de prevención. Las drogas TDF y TDF/FTC ya tienen licencias para su uso (como tratamiento) en países de todo el mundo, es decir que habría muchos menos obstáculos de reglamentación que con una nueva vacuna o un nuevo microbicida. Además, estos productos ya se están fabricando, lo cual limita el tiempo que puede transcurrir entre el final de los ensayos y el logro de una capacidad suficiente de fabricación. Gilead, el fabricante de TDF y TDF/FTC, ha concedido la licencia para la producción genérica del TDF y manifiesta que espera la implementación de acuerdos similares si el compuesto TDF/FTC demuestra ser eficaz para PrEP.

Por supuesto, el asunto todavía no es tan sencillo. La eficacia de proveer ARV para la prevención de la transmisión de madre a hijo fue establecida hace años y aproximadamente sólo una de cada tres embarazadas seropositivas al VIH tiene acceso a ese tipo de prevención en la actualidad. Poner la PrEP a disposición del público general, particularmente para las personas con el mayor riesgo de contraer el VIH, exigirá que el acceso a las pruebas de detección de VIH y a la PrEP se extienda de manera significativa, que se realice una planificación coordinada y que se obtengan nuevos fondos en abundancia.

Estrategias de provisión para hacer que la PrEP sea efectiva y asequible

Como en el caso de los condones masculinos y femeninos, las agujas esterilizadas, la circuncisión masculina y otras estrategias comprobadas de prevención, la efectividad de la PrEP será determinada por los programas que la provean y también por las personas que la reciban. Existe una variedad de posibles opciones de provisión de PrEP: desde la provisión destinada a grupos específicos de gran riesgo, pasando por la disponibilidad generalizada, hasta programas que ofrezcan PrEP como parte de un paquete mixto junto con la circuncisión masculina, condones y el tratamiento de infecciones de transmisión sexual.

La provisión de PrEP probablemente implicará determinado tipo de consultas médicas continuas para detectar posibles efectos secundarios, la aparición de resistencia a las drogas u otros problemas. Y también exigirá pruebas periódicas de detección de VIH para garantizar que los pacientes no continúen recibiendo PrEP si se vuelven seropositivos al VIH. La efectividad de la provisión de PrEP dependerá de la extensión de oportunidades para hacerse pruebas de detección de VIH y la capacitación exhaustiva de los trabajadores de la salud en distintos entornos de todo el mundo.

Los investigadores ya están comenzando a hacer demostraciones hipotéticas sobre el efecto que la PrEP podría tener y análisis de rentabilidad que consideran los costos de las drogas TDF y TDF/FTC, los niveles de eficacia, la cobertura y otras variables.^{x, xi} En esta etapa, todas estas valuaciones de costos son teóricas: no conocemos la tasa de eficacia, qué nivel de cobertura podría lograrse ni el costo real que tendrán estas drogas si se aprueba su uso como PrEP. Pero los estudios con demostraciones hipotéticas que existen hasta la fecha sí sugieren la importancia de la provisión de PrEP bien planificada y dirigida a las personas con mayores riesgos.

Estos estudios nos indican que *para hacer que la PrEP sea efectiva y asequible, los funcionarios de salud pública deben trabajar con mucha anticipación junto con los financiadores, los proveedores y las comunidades para planificar cuidadosamente la PrEP de modo tal que tenga el máximo efecto sobre la salud pública. Eso implicará el acceso gratuito a la droga para las personas que corran el mayor riesgo y que no puedan pagarla, además de programas para ayudar a que la gente se adhiera al tratamiento con PrEP.*

PREPARACIÓN PARA LA PrEP: ¿QUÉ SE NECESITA AHORA?

Es demasiado pronto para saber si la PrEP demostrará ser segura y eficaz contra la infección por VIH, pero las evidencias preliminares son bastante sólidas para justificar un esfuerzo coordinado de investigación y para comenzar ahora mismo la planificación anticipada y las preparaciones. Entre las prioridades para los funcionarios de salud pública, investigadores, donantes y colaboradores se incluyen:

1. Garantizar que los ensayos clínicos actuales tengan la mayor posibilidad de arrojar resultados decisivos. Los ensayos clínicos que se están realizando actualmente (en Tailandia, África, América Latina y EE.UU.) podrían establecer la seguridad y la eficacia de la PrEP, pero solamente si generan respuestas claras.

- *Procurar el éxito de los estudios actuales:* La comunidad mundial del área de la salud debería establecer como prioridad el éxito de estos ensayos a través del fuerte respaldo a la contratación, retención y provisión de personal, la educación y participación de la comunidad, más otras necesidades relacionadas con tales ensayos. Debería haber fondos inmediatamente disponibles para apoyar la contratación complementaria de personal, la adición de centros de ensayos o la adopción de otras medidas cuando existan inquietudes en cuanto a la validez estadística de los ensayos.
- *Modificar los estudios en la medida necesaria para acelerar la posible adopción de la PrEP:* Los organismos nacionales y regionales de reglamentación, incluida la Administración de Alimentos y Drogas de los EE.UU., deberían aclarar en la medida de lo posible qué datos necesitarán para recomendar compuestos que sirvan en la PrEP. El sistema de regulación que utilizan los medicamentos usados como PrEP o su ausencia debe ser definida por agencias reguladoras. Esta información debería emplearse para orientar potenciales modificaciones, por ejemplo, la contratación de personal adicional y la presentación organizada de datos, en ensayos clínicos actuales y futuros.
- *Estar listos para las implicaciones de los resultados de los ensayos:* Existe una necesidad urgente de comprender la seguridad y la eficacia de la PrEP

en el contexto de diversos modos de transmisión, por ejemplo el consumo de drogas inyectables y las relaciones sexuales vaginales y anales. Ningún ensayo aislado proporcionará resultados sobre todos estos casos, es decir que aun si hay un descubrimiento positivo inicial en un solo ensayo, será necesario proceder con más investigación. Para esto, a su vez se necesitará una comunicación clara y cohesiva en muchos niveles: entre gobiernos, comunidades participantes en ensayos, creadores de políticas, medios de comunicación, activistas y colaboradores. Como preparación para afrontar este desafío, es necesario comenzar a concientizar sobre estos asuntos ahora mismo.

Sean cuales fueren los resultados de los ensayos clínicos actuales, se necesitará investigación adicional de la PrEP.

2. Identificar investigaciones adicionales necesarias e invertir en ellas. Sean cuales fueren los resultados de los ensayos clínicos actuales, se necesitará investigación adicional de la PrEP. Es necesario contar con un plan para lanzar estos estudios ahora mismo y esta investigación fundamental requerirá fondos suficientes. Entre los estudios adicionales necesarios se incluyen:

- Estudios de seguridad y eficacia sobre la dosificación intermitente de PrEP
- Estudios puente para probar la seguridad en embarazadas, adolescentes y otros individuos
- Estudios de seguridad y eficacia de otras drogas experimentales para PrEP
- Investigación de implementación para probar varios aspectos de la provisión de los productos, tales como: comercialización, comunicación, apoyo para el cumplimiento del tratamiento, provisión en conjunto con otras formas de prevención, distribución, capacitación de recursos humanos y efectos sobre la comunidad

3. Planificar ahora la utilización óptima de la PrEP. En un trabajo de investigación de julio de 2007^{xiii} publicado en *The Lancet*, Lynn Paxton (de los CDC) y algunos colegas instan a los funcionarios de salud pública a “comenzar

a planificar la implementación [de la PrEP] tan pronto como sea posible”. Los autores expusieron una serie de problemáticas que exigen atención inmediata, entre las que se incluye la determinación de:

- Qué entornos son adecuados para la PrEP
- Qué nivel de eficacia de la PrEP justificaría la provisión generalizada
- Qué poblaciones serían las más beneficiadas con la PrEP
- Cuándo es más adecuada la provisión dirigida a grupos específicos en comparación con la más generalizada

El artículo además sugiere que se utilicen demostraciones matemáticas como ayuda para considerar “los riesgos, beneficios y costos de diferentes estrategias de implementación”.

- ▶ *Planificar y hacer ahora mismo demostraciones hipotéticas de varias estrategias de provisión:* ONUSIDA, la OMS, los CDC e importantes financiadores internacionales de la salud deberían seguir inmediatamente las recomendaciones del artículo de *The Lancet*, delineando un plan de actuación que evalúe cómo se puede utilizar la PrEP para lograr el máximo efecto sobre la salud pública.

4. Prepararse para el abastecimiento y la provisión global de PrEP. Si bien Gilead y otros han manifestado que la fabricación, los procesos de reglamentación y los asuntos de propiedad intelectual no serán desafíos importantes para poner la PrEP a disposición del público, en AVAC todavía tenemos dudas. El tratamiento del SIDA comenzó a llegar hasta cantidades significativas de personas que lo necesitaban recién cuando los precios de las drogas descendieron de manera abrupta y la OMS tomó una posición de liderazgo para reclamar una rápida expansión proporcional del tratamiento. *Necesitaremos ese tipo de liderazgo para la PrEP*

- ▶ *Declarar una campaña bien planificada y con suficientes recursos para la provisión de PrEP:* ONUSIDA y la OMS deberían propiciar el desarrollo de un programa global de provisión de PrEP diseñado para tener importantes efectos sobre la incidencia del VIH mediante la provisión

de PrEP dirigida a grupos específicos. Esto podría comenzar con proyectos de provisión a pequeña escala diseñados para informar programas más grandes en el futuro. Una vez que los datos sobre eficacia y seguridad estén disponibles, los gobiernos nacionales y los principales financiadores públicos y privados, junto con órganos de la ONU, deberían establecer objetivos mundiales y nacionales para la provisión estratégica y dirigida de la PrEP, respaldada por recursos significativos, un apoyo técnico adecuado y una coordinación eficiente.

- ▶ *Resolver quiénes pagarán a escala internacional:* El Fondo Global, el Plan de Emergencia de la Presidencia de EE.UU. para Aliviar el SIDA (PEPFAR) y otros financiadores importantes de servicios relacionados con el SIDA necesitan implementar planes para poner la PrEP a disposición de todo el mundo rápidamente. El financiamiento provisto por el Fondo Global debería estar disponible tan pronto como la OMS y ONUSIDA redacten las directrices normativas sobre la PrEP.
- ▶ *Resolver quiénes pagarán en los países ricos:* Los países ricos también necesitan determinar cómo se financiará el acceso a la PrEP. Esto es particularmente importante en países como los Estados Unidos, en los que no existe cobertura médica generalizada y las aseguradoras de salud privadas pueden negarse a financiar la PrEP o tal vez discriminen a clientes que declaren su necesidad de recibir PrEP.
- ▶ *Prepararse ahora para el lanzamiento de la PrEP:* ONUSIDA, la OMS y los grandes financiadores internacionales de la salud no deberían esperar hasta que los resultados de ensayos clínicos estén disponibles para iniciar consultas regionales y nacionales, establecer sistemas eficaces de apoyo técnico, crear herramientas para la toma de decisiones relacionadas con la salud pública y ayudar a los países a prepararse para incorporar la PrEP entre sus estrategias nacionales. Diferentes epidemias nacionales requieren diferentes estrategias de provisión de tratamientos y el trabajo para los planes nacionales de introducción de la PrEP debería comenzar pronto. Asimismo, los

funcionarios de la salud pública deben transmitir el claro mensaje de que la eficacia de la PrEP aún no ha sido establecida.

- ▶ **Desarrollar orientación y apoyo:** ONUSIDA, la OMS, el Fondo Global, el PEPFAR y las grandes organizaciones de servicios relacionados con el SIDA deberían estar preparados para la posibilidad de que la PrEP demuestre un alto nivel de eficacia. Estos datos podrían llegar antes de la fecha prevista para la finalización de ensayos. Tal como la OMS y ONUSIDA lo han hecho con respecto a la circuncisión masculina, existe la necesidad de que estos y otros organismos normativos se preparen para proporcionar orientación en una variedad de asuntos, incluidos los siguientes: consultas comunitarias, integración de la PrEP en los servicios de prevención del VIH, estrategias de comunicación y módulos de capacitación para trabajadores de la salud.
- ▶ **Vigilar la provisión de PrEP:** ONUSIDA y otras organizaciones internacionales de salud necesitan un plan para investigación en fase IV (posmercado) que pueda proporcionar la información necesaria sobre seguridad a largo plazo, toxicidad, resistencia a las drogas, cumplimiento de tratamientos, efectos sobre la conducta, estrategias de provisión y otros temas de suma importancia. ONUSIDA, la OMS y otros líderes globales en el área de la salud necesitan una estrategia de investigación sobre la implementación y una iniciativa de enseñanza para la provisión de PrEP.

5. Proporcionar fondos suficientes. *Los esfuerzos de investigación sobre la PrEP en la actualidad nos recuerdan a los niveles insuficientes de financiamiento para los microbicidas y las vacunas del SIDA de comienzos de la década de 1990. La preocupante escasez de inversiones en PrEP está obstaculizando el progreso y debe ser subsanada.*

- ▶ **Más financiamiento ahora mismo:** Los gobiernos de países ricos y los contribuyentes privados comprometidos con la salud global deben hacer inversiones en la PrEP, concientes de los desafíos sustanciales y las considerables promesas que ofrece esta investigación.

¿QUÉ SE NECESITA AHORA?

1. Garantizar que los ensayos clínicos actuales tengan la mayor posibilidad de arrojar resultados decisivos.
2. Identificar investigaciones adicionales necesarias e invertir en ellas.
3. Planificar ahora la utilización óptima de la PrEP.
4. Prepararse para el abastecimiento y la provisión Global de PrEP.
5. Proporcionar fondos suficientes.

La PrEP puede demostrar ser ineficaz. O bien puede resultar ser una singular e importante oportunidad nueva para que el mundo reduzca la infección por VIH y cambie el curso de esta epidemia. Las personas con riesgo de contraer el VIH no pueden darse el lujo de dejar que la investigación de la PrEP se demore de manera innecesaria. Tampoco podemos esperar hasta que lleguen resultados definitivos para establecer planes de utilización de PrEP que tengan el máximo efecto sobre la salud pública contra la pandemia.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- i. Abbas, UL, et al, "Potential Impact of Antiretroviral Chemoprophylaxis on HIV-1 transmission in resource-limited settings" ("Efecto potencial de la quimioprofilaxis contra retrovirus en transmisión de VIH-1 en entornos de recursos limitados"), PLoS ONE, septiembre de 2007, edición 9, e875.
- ii. Peterson, L, et al, "Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of HIV infection in women: a phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled trial" ("Fumarato de disoproxilo de tenofovir para prevención de infección por VIH en mujeres: ensayo en fase 2, doble ciego, aleatorio, con grupo controlado con placebo").
- iii. Peterson, L, et al, "Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of HIV infection in women: a phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled trial" ("Fumarato de disoproxilo de tenofovir para prevención de infección por VIH en mujeres: ensayo en fase 2, doble ciego, aleatorio, con grupo controlado con placebo").
- iv. Lagakos, SW, Gable, AR, ed., "Methodological challenges in biomedical HIV prevention trials" ("Desafíos metodológicos en ensayos biomédicos de prevención del VIH"), Instituto de Medicina, National Academies Press, 2008.
- v. ONUSIDA, "Ethical considerations in biomedical HIV prevention trials" ("Consideraciones éticas en los ensayos biomédicos de prevención del VIH"), 2007.
- vi. ONUSIDA, "Ethical considerations in biomedical HIV prevention trials" ("Consideraciones éticas en los ensayos biomédicos de prevención del VIH"), 2007.
- vii. data.unaids.org/pub/Report/2007/jc1399-ethicalconsiderations_en.pdf
- viii. data.unaids.org/pub/Manual/2007/jc1364_good_participatory_guidelines_en.pdf
- ix. Garcia-Lerma, JG, "Prevention of rectal SHIV transmission in macaques by daily or intermittent prophylaxis with emtricitabine and tenofovir" ("La prevención de la transmisión rectal del VIH en macacos mediante profilaxis diaria o intermitente con emtricitabina y tenofovir"), PLoS Medicine, febrero de 2008, vol. 5, edición 2.
- x. Abbas, UL, et al, "Potential Impact of Antiretroviral Chemoprophylaxis on HIV-1 transmission in resource-limited settings" ("Efecto potencial de la quimioprofilaxis contra retrovirus en transmisión de VIH-1 en entornos de recursos limitados"), PLoS ONE, septiembre de 2007, edición 9, e875.
- xi. Paltiel, D, et al, "Effect of pre-exposure HIV prophylaxis on lifetime infection risk, survival, and cost" ("Efecto de la profilaxis previa a la exposición al VIH sobre el riesgo de infección en toda la vida, supervivencia y costo"), 15.º Congreso sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas, resumen n.º 563, 2008.
- xii. Paxton, LA, et al, "Pre-exposure prophylaxis for HIV infection: what if it works?" ("Profilaxis previa a la exposición para la infección por VIH: ¿qué sucede si funciona?"), Lancet 2007; 370: 89-93.

ACERCA DE AVAC

Fundada en 1995, AVAC es una organización internacional sin fines de lucro. AVAC utiliza la educación, análisis de políticas, apoyo y movilización comunitaria para promover el desarrollo ético y la entrega global de nuevas opciones de prevención del VIH/SIDA.

Este informe especial y el análisis continuo de políticas, apoyo, educación y trabajo de extensión de AVAC son posibles gracias al apoyo organizaciones como la Alliance for Microbicide Development, la International Partnership for Microbicides, la Fundación de Bill y Melinda Gates, la Fundación Blum-Klover, Broadway Cares/Equity Fights AIDS, la Fundación Ford, la Iniciativa Internacional para la Vacuna Contra el SIDA, la Global HIV Vaccine Enterprise, ONUSIDA, la Fundación Until There's a Cure, la OMS además de la generosidad de muchos individuos quienes se han convertido en miembros de AVAC.

AVAC ha sido certificada por la oficina de recaudación de impuestos de los EE.UU. (IRS) como una organización exenta del pago de impuestos y donaciones hechas a AVAC son deducibles de impuestos.

Para más información acerca de AVAC contáctenos,

Puede visitarnos a la siguiente dirección:
119 West 24th Street, 7th Floor
New York, NY 10011, USA

O escribanos a:
101 West 23rd Street, #2227
New York, NY 10011, USA

Teléfono: +1-212-367-1279 Fax: +1-646-365-3452
Correo Electrónico: avac@avac.org

Internet: www.avac.org y
www.prepwatch.org



AIDS Vaccine Advocacy Coalition

101 West 23rd Street, No. 2227 • New York, NY 10011 • USA

Phone: +1 212-367-1279 • Fax: +1 646-365-3452 • Email: avac@avac.org • Internet: www.avac.org