



Revisión comparativa de las estrategias actuales y emergentes de profilaxis pre-exposición (PrEP) para la prevención del VIH

A Comparative Review of Current and Emerging Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) Strategies for HIV Prevention

Editado por:

Diego Navarro Espinosa
Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica Traslacional, Departamento de Biología Molecular, Universidad de Guadalajara, México.

*Correspondencia

Carlos Domínguez-Vargas
Correo:
Carlos.dominguez2546@alumnos.udg.mx

Recibido: 25 de octubre, 2025.

Aceptado: 29 de octubre, 2025.

Publicado: 25 de mayo, 2026.

Cómo citar este artículo:

Domínguez-Vargas C, Ramírez-Flores SJ, Álvarez-Dávalos CM, García-Hernández JE, Andrade-Romo TO, Amaya-Tapia G. Revisión comparativa de las estrategias actuales y emergentes de profilaxis pre-exposición (PrEP) para la prevención del VIH. Universidad de Guadalajara, México. Ósmosis Revista Médica Estudiantil. 2026; (5):páginas 53-64.

Carlos Domínguez-Vargas¹, Samantha Jonnue Ramírez-Flores¹, Carina Marielo Álvarez-Dávalos¹, Jesús Eduardo García-Hernández¹, Topacio Olivier Andrade-Romo², Gerardo Amaya-Tapia³⁻⁴.

Licenciatura en Médico Cirujano y Partero, Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS).¹
Departamento de Microbiología y Patología, Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS).²
Servicio de Infectología, Hospital General de Occidente.³
Departamento de Clínicas Médicas, Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud.⁴

Resumen

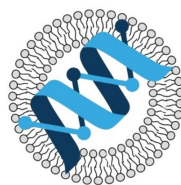
La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) continúa siendo un importante problema de salud pública a nivel mundial. La profilaxis preexposición (PrEP) ha demostrado alta eficacia preventiva; sin embargo, las dificultades relacionadas con la adherencia y la tolerabilidad de los esquemas orales han impulsado el desarrollo de formulaciones de acción prolongada. Esta revisión narrativa comparó la eficacia, adherencia, frecuencia de administración y seguridad de TDF/FTC, TAF/FTC, cabotegravir de acción prolongada (CAB-LA) y lenacapavir, mediante el análisis de ensayos clínicos y lineamientos internacionales publicados entre 2010 y 2025. TDF/FTC mostró alta eficacia cuando la adherencia fue adecuada, mientras que TAF/FTC presentó un perfil renal y óseo más favorable. CAB-LA demostró superioridad frente a TDF/FTC, con eficacia mayor al 99%, y lenacapavir alcanzó eficacias de hasta 100% con administración semestral y buena tolerabilidad. Las formulaciones de acción prolongada podrían mejorar la persistencia preventiva y facilitar el acceso futuro a estrategias de prevención del VIH.

Palabras clave: Profilaxis pre-exposición; VIH; Lenacapavir; Cabotegravir; Emtricitabina; Tenofovir; Adherencia; Prevención

Introducción

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) continúa representando un desafío prioritario de salud pública a nivel mundial. En 2024 se estimaron aproximadamente 1.3 millones de nuevas infecciones, lo que evidencia que, a pesar de los avances en diagnóstico temprano y tratamiento antirretroviral, la transmisión del VIH persiste como un problema relevante, particularmente en poblaciones con vulnerabilidad estructural y barreras de acceso a servicios de salud [1,2]. En este contexto, la prevención biomédica se ha consolidado como un pilar fundamental dentro de las estrategias integrales de control de la epidemia.

La profilaxis pre-exposición (PrEP) ha demostrado ser una intervención altamente eficaz para reducir el riesgo de adquisición del VIH cuando se alcanza una exposición farmacológica adecuada. Desde los primeros ensayos clínicos, como iPrEx, Partners PrEP y TDF2, se estableció que la eficacia de la PrEP basada en tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (TDF/FTC) se encuentra estrechamente vinculada al grado de adherencia, alcanzando reducciones del riesgo superiores al 90% en usuarios con niveles plasmáticos detectables del fármaco [3–5]. Este hallazgo definió un principio central en la prevención del VIH: la efectividad clínica de la PrEP depende no solo del agente farmacológico, sino también de la persistencia terapéutica.



Departamento de
Biología Molecular y
Genómica CUCS|UdeG



Abstract

Human Immunodeficiency Virus Infection remains a major global public health challenge. Although pre-exposure prophylaxis (PrEP) has demonstrated high preventive efficacy, adherence barriers and tolerability concerns associated with daily oral regimens have encouraged the development of long-acting alternatives. This narrative review compared the efficacy, adherence, dosing frequency, and safety of current and emerging PrEP strategies, including tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TDF/FTC), tenofovir alafenamide/emtricitabine (TAF/FTC), long-acting cabotegravir (CAB-LA), and lenacapavir. Evidence from pivotal clinical trials and international guidelines published between 2010 and 2025 was analyzed descriptively. TDF/FTC maintained high efficacy when adherence was optimal, while TAF/FTC showed improved renal and bone safety. CAB-LA demonstrated superior efficacy compared with TDF/FTC, and lenacapavir achieved efficacy rates of 96–100% with twice-yearly administration and favorable tolerability. Overall, long-acting formulations may enhance preventive persistence and reduce dependence on daily oral dosing, representing promising strategies for future HIV prevention programs.

Keywords: Cardiovascular Diseases; Risk Factors; Machine Learning; Logistic Models; Statistical Models; Predictive Value of Tests

A pesar de su eficacia demostrada, la PrEP oral diaria enfrenta limitaciones importantes relacionadas con la adherencia sostenida, el estigma asociado al uso continuo de antirretrovirales y los efectos adversos renales y óseos observados con el uso prolongado de TDF [4–6]. Estas barreras han impulsado el desarrollo de formulaciones alternativas que optimicen la tolerabilidad y reduzcan la dependencia de la toma diaria. En este sentido, tenofovir alafenamida/emtricitabina (TAF/FTC) surgió como una alternativa oral con un perfil de seguridad renal y óseo más favorable, demostrando no inferioridad frente a TDF/FTC en el ensayo DISCOVER [6].

La investigación reciente ha orientado sus esfuerzos hacia formulaciones de acción prolongada con el objetivo de desacoplar la eficacia preventiva de la adherencia diaria. El cabotegravir inyectable de acción prolongada (CAB-LA), administrado cada ocho semanas, demostró superioridad frente a TDF/FTC en el ensayo HPTN 083, con una reducción adicional del riesgo de infección por VIH del 66%, lo que representó un punto de inflexión en la prevención farmacológica [7–9]. Más recientemente, lenacapavir, un inhibidor de la cápsida administrado de forma subcutánea semestral, mostró eficacias de

hasta 100% sin seroconversiones en el ensayo PURPOSE-1, posicionándose como una de las estrategias preventivas más prometedoras hasta la fecha [10,11].

La incorporación progresiva de estas nuevas formulaciones ha sido respaldada por organismos internacionales. La Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió lineamientos específicos para el uso programático de cabotegravir de acción prolongada en 2022 y, posteriormente, para lenacapavir en 2025, integrándolos dentro de un enfoque de prevención combinada que considera pruebas diagnósticas, tratamiento oportuno de infecciones de transmisión sexual y reducción de barreras estructurales [12]. Sin embargo, la implementación real de estas estrategias en países de ingresos medios, como México y otras regiones de América Latina, enfrenta desafíos relacionados con costos, infraestructura, regulación y equidad en el acceso [1,2,9].

Ante este escenario, resulta necesario realizar una evaluación comparativa que permita sintetizar la evidencia disponible sobre las principales estrategias actuales y emergentes de PrEP. El objetivo de la presente revisión narrativa comparativa es analizar y contrastar la eficacia, la adherencia, la frecuencia de

administración y el perfil de seguridad de TDF/FTC, TAF/FTC, cabotegravir de acción prolongada y lenacapavir, con el fin de aportar elementos que orienten la toma de decisiones clínicas y de política pública en la prevención del VIH [3–11].

Métodos

Se realizó una revisión narrativa comparativa con análisis descriptivo de la evidencia clínica disponible sobre estrategias actuales y emergentes de profilaxis pre-exposición (PrEP) para la prevención de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El objetivo metodológico fue contrastar, de manera estructurada, la eficacia preventiva, la adherencia, la frecuencia de administración y el perfil de seguridad de los principales esquemas farmacológicos utilizados en PrEP.

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus, ClinicalTrials.gov y ScienceDirect, complementada con la revisión de documentos normativos y reportes institucionales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (UNAIDS).

Se incluyeron publicaciones comprendidas entre enero de 2010 y agosto de 2025, periodo que abarca desde los primeros ensayos clínicos de eficacia de PrEP oral hasta los estudios más recientes de formulaciones de acción prolongada. Los términos de búsqueda incluyeron combinaciones de palabras clave y operadores booleanos tales como: "HIV" AND "pre-exposure prophylaxis" OR "PrEP", "tenofovir disoproxil fumarate", "tenofovir alafenamide", "cabotegravir long-acting", "lenacapavir", "HPTN 083", "DISCOVER" y "PURPOSE trial". La búsqueda se limitó a estudios en humanos, publicados en inglés o español.

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados fase III, estudios pivote y extensiones relevantes que evaluaran esquemas de PrEP con alguno de los siguientes fármacos: tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (TDF/FTC), tenofovir alafenamida/emtricitabina (TAF/FTC), cabotegravir de acción prolongada (CAB-LA) y lenacapavir. Se priorizaron estudios que reportaran datos explícitos de eficacia preventiva, adherencia o persistencia terapéutica, frecuencia de administración y eventos adversos. Se

excluyeron estudios preclínicos, series de casos, reportes anecdóticos, modelos matemáticos, estudios exclusivamente farmacocinéticos sin desenlaces clínicos y publicaciones duplicadas. Cuando múltiples reportes correspondían al mismo ensayo clínico, se utilizó la publicación principal o aquella con los datos más completos y actualizados.

De cada estudio incluido se extrajeron las siguientes variables: población estudiada, tamaño muestral, diseño del estudio, esquema de PrEP evaluado, eficacia preventiva (reducción relativa del riesgo o incidencia de VIH), medidas de adherencia o persistencia, frecuencia de administración y perfil de seguridad (eventos adversos generales y específicos). La información se sintetizó mediante estadística descriptiva, sin realizar metaanálisis formal, debido a la heterogeneidad entre los estudios en cuanto a poblaciones, definiciones de adherencia y duración del seguimiento. Los resultados se organizaron en subapartados por estrategia de PrEP y se integraron en un análisis comparativo global, resumido en una tabla comparativa (Tabla 1) y una representación gráfica tridimensional (Figura 1).

Consideraciones éticas

Al tratarse de una revisión narrativa basada en datos previamente publicados, no fue necesaria la aprobación por un comité de ética en investigación. Todos los estudios incluidos reportaron consentimiento informado de los participantes y aprobación ética conforme a los principios de la Declaración de Helsinki y las guías internacionales vigentes.

Resultados

TDF/FTC

El esquema clásico de profilaxis pre-exposición basado en tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina (TDF/FTC) constituye el referente histórico y clínico frente al cual se comparan las estrategias de PrEP actuales y emergentes. Ambos fármacos actúan como inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITRN), interfiriendo en la elongación del ADN viral durante el proceso de replicación del VIH. Tras su administración oral, el TDF se convierte intracelularmente en tenofovir difosfato, alcanzando concentraciones protectoras en linfocitos CD4+ y tejidos genitales, con una vida media intracelular

aproximada de 60 horas que permite su dosificación diaria [3–5].

Desde el punto de vista clínico, TDF/FTC ha demostrado una elevada eficacia preventiva, estrechamente dependiente del grado de adherencia. En el ensayo iPrEx, la reducción relativa del riesgo fue del 44% en el análisis por intención de tratar, pero superó el 90% entre los participantes con niveles plasmáticos detectables del fármaco, lo que evidenció de forma contundente la relación dosis–exposición–eficacia [3]. De manera consistente, los estudios Partners PrEP y TDF2 confirmaron reducciones significativas en la incidencia de VIH en parejas serodiscordantes y en población heterosexual de alto riesgo, respectivamente, consolidando a TDF/FTC como el esquema estándar de PrEP a nivel global [4,5]. En condiciones de adherencia alta y sostenida, la eficacia global del esquema se ha estimado entre 86% y 99% [3–5]. No obstante, a diferencia de las formulaciones de acción prolongada, la efectividad de TDF/FTC depende de manera crítica de la toma diaria, lo que introduce una variabilidad interindividual considerable en escenarios de vida real. Diversos estudios han documentado disminuciones en la eficacia asociadas a lapsos de interrupción, abandono o uso inconsistente, particularmente en contextos marcados por estigma, inestabilidad social o barreras estructurales para el acceso continuo a la atención en salud [4,6]. Esta dependencia de la adherencia constituye una de las principales limitaciones del esquema oral frente a alternativas inyectables de administración programada.

En términos de seguridad, el uso prolongado de TDF/FTC se ha asociado con efectos adversos renales y óseos, generalmente leves a moderados, atribuibles a la exposición sistémica al tenofovir. Entre los hallazgos más relevantes se incluyen alteraciones subclínicas de la función tubular proximal y reducciones modestas de la densidad mineral ósea, particularmente en usuarios con factores de riesgo metabólico, edad avanzada o coinfecciones virales [4–6]. Aunque estos eventos rara vez conducen a la suspensión del tratamiento, sí han motivado el desarrollo de formulaciones con menor impacto renal y óseo, como TAF/FTC.

TAF/FTC

Tenofovir alafenamida/emtricitabina (TAF/FTC)

representa una formulación oral de segunda generación desarrollada con el objetivo de mejorar el perfil de seguridad del esquema clásico TDF/FTC sin comprometer la eficacia preventiva. A diferencia de TDF, tenofovir alafenamida es un profármaco más estable y lipofílico que se activa principalmente dentro de las células diana mediante la catepsina A lisosomal, lo que permite alcanzar concentraciones intracelulares de tenofovir difosfato 4 a 7 veces superiores, con una reducción de hasta 90% en las concentraciones plasmáticas del fármaco [6]. Esta característica farmacocinética se traduce en una menor exposición sistémica, particularmente a nivel renal y óseo.

Desde el punto de vista clínico, el ensayo DISCOVER comparó TAF/FTC frente a TDF/FTC en poblaciones de alto riesgo, demostrando no inferioridad en la prevención del VIH. La incidencia de infección fue similar entre ambos grupos, con eficacias globales superiores al 98% en participantes con adherencia adecuada, confirmando que la optimización farmacocinética de TAF no compromete su capacidad preventiva [6]. Estos hallazgos consolidan a TAF/FTC como una alternativa oral eficaz, especialmente en usuarios con riesgo de toxicidad renal u ósea.

En comparación con TDF/FTC, TAF/FTC mostró mejoras significativas en parámetros de seguridad, incluyendo menor disminución de la densidad mineral ósea y preservación de la función renal. Sin embargo, a diferencia de los esquemas de acción prolongada, TAF/FTC mantiene la necesidad de administración diaria, lo que implica que su eficacia continúa estando condicionada por la adherencia sostenida. De este modo, aunque reduce el riesgo de efectos adversos a largo plazo, no elimina la principal limitación operativa de la PrEP oral: la dependencia del cumplimiento diario.

En cuanto al perfil metabólico, diversos estudios han documentado que el uso de TAF se asocia con aumentos modestos en el peso corporal y en los niveles de lípidos séricos, incluyendo colesterol LDL y triglicéridos, especialmente tras el cambio desde esquemas basados en TDF [14]. Estos cambios, que suelen oscilar entre 1.5 y 3 kg durante el primer año de uso, raramente alcanzan relevancia clínica inmediata, pero adquieren importancia en contextos de uso prolongado y en usuarios con factores de riesgo cardiovascular preexistentes. En este sentido,

TAF/FTC presenta un perfil de seguridad diferenciado, con beneficios renales y óseos que deben balancearse frente a posibles efectos metabólicos.

CAB-LA: Cabotegravir de acción prolongada

Cabotegravir de acción prolongada (CAB-LA) constituye la primera formulación inyectable aprobada para la profilaxis pre-exposición del VIH, representando un cambio sustancial respecto a los esquemas orales diarios. Cabotegravir es un inhibidor de la integrasa, estructuralmente relacionado con dolutegravir, que bloquea la integración del ADN proviral en el genoma de la célula huésped. En su formulación de liberación prolongada, se administra mediante inyección intramuscular profunda, con una farmacocinética caracterizada por una liberación sostenida que permite concentraciones plasmáticas terapéuticas estables durante al menos ocho semanas, con una vida media terminal aproximada de 40 días [7,9].

Desde el punto de vista clínico, el ensayo HPTN 083 comparó cabotegravir inyectable administrado cada ocho semanas frente a TDF/FTC oral diario en hombres cisgénero que tienen sexo con hombres y mujeres transgénero. Los resultados mostraron una reducción adicional del riesgo de infección por VIH del 66% en el grupo tratado con CAB-LA, con una eficacia global superior al 99% entre los participantes que mantuvieron el esquema de aplicación completo [7]. Estos hallazgos posicionaron a CAB-LA como una estrategia superior al estándar oral, particularmente en contextos donde la adherencia diaria constituye una barrera significativa.

A diferencia de TDF/FTC y TAF/FTC, la eficacia de CAB-LA no depende de la toma diaria, sino de la asistencia programada a las aplicaciones intramusculares, lo que se traduce en niveles de adherencia cercanos al 100% en los ensayos clínicos. Esta característica reduce la variabilidad interindividual observada con los esquemas orales y explica, en gran medida, la superioridad demostrada frente a TDF/FTC en términos de prevención efectiva [7,8]. En este sentido, CAB-LA ofrece una ventaja operativa relevante al desacoplar la protección farmacológica del comportamiento cotidiano del usuario.

En cuanto al perfil de seguridad, CAB-LA fue bien tolerado en los estudios clínicos. Los eventos

adversos más frecuentes correspondieron a reacciones locales en el sitio de inyección, generalmente leves o moderadas y transitorias. Asimismo, se reportaron incrementos modestos de peso en una proporción limitada de participantes, sin que se observaran alteraciones metabólicas, renales u óseas clínicamente significativas [7,9]. Este perfil de seguridad favorable contribuyó a una alta aceptación del esquema entre los participantes del ensayo.

Los resultados del ensayo HPTN 083, junto con la evidencia acumulada posterior, condujeron a la aprobación regulatoria de CAB-LA y a su inclusión en los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud como una alternativa preferente de PrEP para poblaciones con dificultades de adherencia a esquemas orales [8,9]. No obstante, su implementación programática requiere considerar factores logísticos, como la disponibilidad de infraestructura para la administración intramuscular, el seguimiento clínico periódico y los costos asociados, aspectos particularmente relevantes en países de ingresos medios.

Lenacapavir

Lenacapavir constituye una innovación dentro de la profilaxis pre-exposición del VIH al ser el primer inhibidor de la cápside evaluado para uso preventivo. Su mecanismo de acción es distinto al de los esquemas orales basados en análogos nucleós(t)idos y al de los inhibidores de la integrasa, ya que se une a la interfase entre las subunidades de la cápside del VIH-1, interfiriendo en procesos críticos del ciclo viral, incluyendo el ensamblaje, el transporte nuclear y la liberación del genoma viral. Esta acción multimodal confiere una alta barrera genética y reduce el riesgo de resistencia farmacológica [10].

La formulación de lenacapavir para PrEP se administra por vía subcutánea con una frecuencia semestral, lo que se traduce en una farmacocinética caracterizada por concentraciones plasmáticas estables durante más de seis meses. La vida media terminal del fármaco es cercana a 11 semanas, permitiendo una protección sostenida con solo dos aplicaciones anuales. A diferencia de los esquemas orales y de CAB-LA, lenacapavir se administra mediante inyección subcutánea, lo que potencialmente simplifica su aplicación en entornos clínicos y comunitarios [10,11].

Desde el punto de vista clínico, el ensayo PURPOSE-1 evaluó la administración semestral de lenacapavir en mujeres cisgénero de África subsahariana, comparándola con esquemas orales de PrEP. Los resultados mostraron una eficacia preventiva entre 96% y 100%, sin registrarse seroconversiones en el grupo que recibió lenacapavir durante el periodo de seguimiento, lo que representa uno de los niveles más altos de protección reportados en estudios de PrEP hasta la fecha [11]. Estos hallazgos destacan la capacidad del fármaco para mantener una protección sostenida independiente de la adherencia diaria.

En términos de adherencia, la administración semestral de lenacapavir se asoció con tasas de cumplimiento cercanas al 100% en los ensayos clínicos, superando las observadas con esquemas orales y siendo comparables a las reportadas con cabotegravir de acción prolongada. Esta característica posiciona a lenacapavir como una estrategia particularmente atractiva para poblaciones con dificultades persistentes para la toma diaria o para la asistencia frecuente a servicios de salud [10,11].

El perfil de seguridad de lenacapavir fue favorable. Los eventos adversos reportados fueron mayoritariamente leves, destacando reacciones locales en el sitio de inyección de carácter transitorio. No se observaron eventos graves relacionados con el fármaco ni alteraciones clínicas relevantes a nivel renal, óseo o metabólico durante los ensayos evaluados [11]. Este perfil, sumado a su dosificación infrecuente, refuerza su potencial como una estrategia preventiva de alta aceptabilidad.

Los resultados disponibles posicionan a lenacapavir como una de las estrategias de PrEP más prometedoras en términos de eficacia, adherencia y simplicidad operativa. En comparación con TDF/FTC y TAF/FTC, elimina la dependencia de la administración diaria, y frente a CAB-LA, reduce aún más la frecuencia de aplicación. Estas ventajas explican el creciente interés en su expansión regulatoria y en estudios de implementación en contextos diversos, incluidos países de ingresos medios.

Comparación global

El análisis comparativo de las estrategias de profilaxis pre-exposición (Tabla 1) evidenció diferencias consistentes entre los esquemas orales y

las formulaciones de acción prolongada en términos de eficacia, adherencia y frecuencia de administración. Las estrategias de acción prolongada, cabotegravir (CAB-LA) y lenacapavir, alcanzaron eficacias $\geq 96\%$, con tasas de adherencia sostenida cercanas al 100%, atribuibles a su dosificación programada y a la independencia de la toma diaria.

En contraste, los esquemas orales basados en TDF/FTC y TAF/FTC mostraron eficacias similares cuando la adherencia fue alta, pero con una mayor variabilidad interindividual, reflejada en rangos de adherencia más amplios. Estas diferencias se visualizan de forma integrada en la representación tridimensional que compara frecuencia de administración, eficacia y adherencia entre las distintas estrategias (Figura 1).

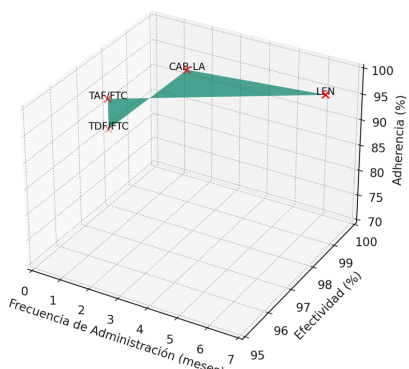
Si bien las formulaciones inyectables ofrecen ventajas claras en términos de persistencia preventiva, su disponibilidad, costo y requerimientos de implementación continúan representando limitaciones relevantes en países de ingresos medios, incluido México [1,2,9].

Tabla 1. Comparación de eficacia, adherencia, frecuencia de administración y perfil de seguridad de las principales estrategias de profilaxis pre-exposición (PrEP) para la prevención del VIH [15]

PrEP	Tipo / Vía	Eficacia	Adherencia estimada	Frecuencia	Perfil de seguridad	Referencias
TDF/FTC (Tenofovir disoproxil fumarato + Emtricitabina)	Oral diaria o eventual/"a demanda" (2+1+1)	86–99% (dependiente de adherencia)	Variable (60–90%)	Diario o a demanda	Posibles efectos renales y disminución de densidad ósea en uso prolongado	[3–5]
TAF/FTC (Tenofovir alafenamida + Emtricitabina)	Oral diaria	>98% (no inferior a TDF/FTC)	Alta (≥85%)	Diario	Mejor perfil renal y óseo que TDF/FTC, pero con efectos metabólicos	[6]
Cabotegravir (CAB-LA)	Inyección intramuscular glútea	>99%; reducción del riesgo 66 % superior a TDF/FTC	Muy alta (≈ 100%)	Cada 8 semanas (Bimensual)	Reacciones locales leves; aumento leve de peso	[8, 9]
Lenacapavir (LEN)	Inyección subcutánea abdominal	96–100%; sin seroconversiones registradas	Muy alta (≈ 100%)	Cada 24 semanas (6 meses, semestral)	Bien tolerado; reacciones locales leves	[10, 11]

Fuente: Elaboración propia con base en los ensayos *iPrEx*, *Partners PrEP*, *TDF2*, *DISCOVER*, *HPTN 083* y *PURPOSE-1/2*, además de lineamientos OMS [3-11, 15-16]. TDF = Tenofovir disoproxil fumarato; TAF = Tenofovir alafenamida; FTC = Emtricitabina; CAB-LA = Cabotegravir long-acting.

Figura 1. Modelo de Dispersión 3D: Frecuencia vs Efectividad vs Adherencia



Modelo tridimensional de dispersión que compara las principales estrategias de profilaxis pre-exposición (PrEP) según su frecuencia de administración, efectividad y adherencia. Se observa que las formulaciones de acción prolongada (cabotegravir y lenacapavir) presentan mayor adherencia y efectividad, asociadas a una menor frecuencia de aplicación. Elaboración propia con base en datos de los ensayos *iPrEx*, *Partners PrEP*, *DISCOVER*, *HPTN 083* y *PURPOSE-1/2* [3–8].

Discusión

Los hallazgos de esta revisión narrativa comparativa confirman que la profilaxis pre-exposición (PrEP) se mantiene como una de las intervenciones

biomédicas más efectivas para prevenir la infección por VIH, particularmente en un escenario global donde persisten nuevas infecciones y la necesidad de estrategias preventivas escalables continúa siendo prioritaria [1,2]. En este marco, la evidencia clínica acumulada ha demostrado que la protección conferida por la PrEP no depende únicamente del agente farmacológico, sino de la exposición efectiva alcanzada a nivel tisular y de la continuidad del esquema, lo que convierte a la adherencia y a la persistencia terapéutica en determinantes centrales de la efectividad real. Este principio fue establecido desde los ensayos fundacionales con TDF/FTC, donde la eficacia poblacional varió ampliamente en función del grado de adherencia: mientras que los análisis por intención de tratar mostraron beneficios moderados, los subanálisis basados en niveles detectables del fármaco evidenciaron protecciones superiores al 90%, consolidando la relación dosis-exposición-eficacia como eje interpretativo de la PrEP oral [3–5]. De forma complementaria, la efectividad de TDF/FTC en parejas serodiscordantes

y en población heterosexual de alto riesgo reafirmó su utilidad como estándar programático, aunque también expuso las limitaciones inherentes a la toma diaria y a la heterogeneidad conductual entre usuarios [4,5].

La comparación sintetizada en la Tabla 1 y visualizado en la Figura 1 muestra un patrón consistente entre estrategias: las formulaciones de acción prolongada (cabotegravir de acción prolongada [CAB-LA] y lenacapavir) concentran altas eficacias globales ($\geq 96\%$) y una adherencia sostenida cercana al 100%, atribuible a su dosificación programada y a la reducción de la carga conductual asociada a la toma cotidiana [7–9,11]. CAB-LA, administrado cada ocho semanas, demostró superioridad frente a TDF/FTC con una reducción adicional del riesgo del 66% en HPTN 083, lo que sugiere que disminuir la frecuencia de dosificación puede traducirse en mayor protección efectiva en poblaciones donde la adherencia diaria es frágil o intermitente [7]. De manera aún más marcada, lenacapavir, con administración subcutánea semestral, alcanzó eficacias de 96–100% sin seroconversiones en PURPOSE-1, perfilándose como una estrategia capaz de sostener protección prolongada con mínima demanda de contacto clínico [11]. Estas características, además de mejorar la persistencia preventiva, pueden reducir barreras asociadas a estigma, fatiga terapéutica o dificultades logísticas para mantener regímenes diarios, elementos que influyen de forma directa en la continuidad de la PrEP en la práctica. Por el contrario, los esquemas orales (TDF/FTC y TAF/FTC) pueden alcanzar eficacias comparables cuando la adherencia es alta, pero tienden a mostrar mayor variabilidad interindividual y, por ende, mayor vulnerabilidad a pérdidas de efectividad en contextos de uso real [3–6]. En el caso de TAF/FTC, el ensayo DISCOVER confirmó no inferioridad frente a TDF/FTC y un perfil renal-óseo más favorable, lo que amplía las opciones para usuarios con comorbilidades o con requerimientos de profilaxis prolongada; sin embargo, su dependencia de la administración diaria mantiene el mismo desafío operacional que limita la efectividad poblacional de la PrEP oral [6]. A su vez, la selección de esquema no es neutral en términos de seguridad: mientras TDF/FTC se asocia con efectos renales y óseos a largo plazo, TAF/FTC puede relacionarse con cambios metabólicos modestos, lo que obliga a un

balance clínico individualizado de riesgos y beneficios [6,14]. En conjunto, estos hallazgos sugieren que la “mejor” estrategia de PrEP no es universal, sino que depende de la interacción entre eficacia biológica, tolerabilidad, factibilidad de adherencia y contexto programático.

Estos resultados refuerzan un principio clave para la política pública y la implementación: la efectividad poblacional de la PrEP depende tanto de la potencia farmacológica como del modelo de entrega y de la capacidad de los sistemas de salud para sostener la persistencia preventiva mediante seguimiento, consejería, pruebas periódicas y acceso continuo a opciones diferenciadas [1,2]. En concordancia con este enfoque, los lineamientos recientes de la Organización Mundial de la Salud han recomendado la incorporación de CAB-LA (2022) y, más recientemente, de lenacapavir (2025) como parte de un esquema de prevención combinada, lo que apoya la transición hacia modelos de PrEP más flexibles y centrados en el usuario [9,12]. En este sentido, la comparación integrada presentada en la Tabla 1 y la Figura 1 no solo resume diferencias farmacológicas, sino que subraya la importancia de alinear la estrategia preventiva con las necesidades clínicas y conductuales del usuario, así como con las capacidades operativas del entorno donde se implementa.

La evidencia clínica de los esquemas orales fundamenta la PrEP moderna y explica su papel como estándar de referencia. En iPrEx, TDF/FTC evidenció una eficacia global moderada en el análisis por intención de tratar, pero con protección superior al 90% en participantes con niveles detectables del fármaco, demostrando que la adherencia condiciona de manera crítica el beneficio preventivo [3]. Estudios posteriores como Partners PrEP y TDF2 confirmaron su efectividad en poblaciones heterosexuales y parejas serodiscordantes, consolidando el esquema como opción ampliamente disponible y costo-efectiva en múltiples contextos [4,5]. Sin embargo, el uso prolongado de TDF/FTC se asocia con efectos adversos renales y óseos, generalmente leves a moderados, que adquieren relevancia clínica en usuarios con factores de riesgo o en escenarios de profilaxis prolongada [6]. Estas limitaciones han impulsado el desarrollo de alternativas que mantengan eficacia con mejor tolerabilidad. En este sentido, TAF/FTC surgió como una optimización de

la PrEP oral. En el ensayo DISCOVER, TAF/FTC demostró no inferioridad frente a TDF/FTC, con mejoría en parámetros renales y de densidad mineral ósea, lo que lo posiciona como alternativa para usuarios con mayor susceptibilidad a toxicidad renal u ósea [6]. No obstante, su impacto preventivo continúa dependiendo del cumplimiento diario, por lo que no resuelve el determinante operacional más frecuente de falla: la adherencia insuficiente o intermitente. Además, se han descrito efectos metabólicos modestos asociados a TAF, incluyendo incremento ponderal y elevación de lípidos séricos en ciertos usuarios, lo que obliga a ponderar beneficios y riesgos de forma individualizada, particularmente en pacientes con riesgo cardiometabólico [14]. Así, TAF/FTC mejora la tolerabilidad, pero mantiene la misma vulnerabilidad conductual inherente a los esquemas orales.

La principal transición observada en la evidencia contemporánea es el desplazamiento hacia formulaciones de acción prolongada, cuyo valor diferencial radica en desacoplar la protección farmacológica de la toma diaria. CAB-LA, administrado cada ocho semanas, demostró superioridad frente a TDF/FTC en el ensayo HPTN 083, con una reducción adicional del riesgo de infección por VIH del 66%, lo que representa un avance clínicamente relevante para poblaciones en quienes la adherencia diaria es difícil de sostener [7]. La adherencia programática a CAB-LA fue elevada en los ensayos, y su perfil de seguridad se caracterizó principalmente por reacciones locales transitorias en el sitio de inyección, con buena aceptabilidad global [7]. Esta evidencia ha sido interpretada como un cambio de paradigma, en tanto la prevención deja de depender de una conducta cotidiana y se ancla a un esquema clínico programado. En consecuencia, organismos internacionales han recomendado su inclusión dentro de opciones de PrEP como alternativa preferente para personas con barreras para la adherencia oral [9].

Lenacapavir amplía aún más este paradigma al ofrecer una formulación subcutánea semestral, con una de las frecuencias de administración más bajas evaluadas en PrEP. En PURPOSE-1, lenacapavir alcanzó eficacia preventiva de 96–100%, sin seroconversiones en el grupo activo durante el seguimiento, con un perfil de seguridad favorable

dominado por reacciones locales leves [11]. En comparación con CAB-LA, lenacapavir reduce la necesidad de visitas para administración y podría facilitar modelos de prestación diferenciada (por ejemplo, integración con servicios comunitarios o de salud sexual), lo cual es particularmente relevante para programas que buscan ampliar cobertura con menor carga operativa. Sin embargo, la expansión programática de estrategias de acción prolongada también introduce desafíos específicos, como la necesidad de infraestructura para administración y seguimiento, y consideraciones relacionadas con la persistencia farmacológica prolongada ante discontinuación, lo cual puede tener implicaciones para la selección de resistencia en escenarios de infección no detectada o exposición subóptima [10,11].

Un componente clave en la interpretación de estos hallazgos es su impacto potencial en la implementación. Las formulaciones de acción prolongada mostraron ventajas consistentes en adherencia y estabilidad preventiva (Tabla 1; Figura 1), lo que sugiere que podrían mejorar la efectividad real de programas de PrEP al reducir la variabilidad vinculada al comportamiento del usuario. No obstante, en países de ingresos medios como México, su adopción podría estar condicionada por costos, disponibilidad, procesos regulatorios, cadenas de suministro, capacitación del personal para administración (intramuscular o subcutánea) y mecanismos de seguimiento. En contraste, los esquemas orales continúan siendo opciones ampliamente accesibles y con trayectoria de implementación, por lo que su optimización —incluyendo consejería, estrategias de retención y reducción de estigma— sigue siendo prioritaria [1,2,9]. En este escenario, la personalización del régimen de PrEP adquiere un papel central: el esquema ideal debe definirse con base en factores clínicos (función renal, salud ósea, riesgo cardiometabólico), conductuales (probabilidad de adherencia diaria) y estructurales (capacidad de asistencia a aplicaciones programadas y acceso sostenido al sistema de salud).

Este trabajo presenta limitaciones que deben considerarse al interpretar sus resultados. Primero, al tratarse de una revisión narrativa comparativa basada en datos secundarios, la síntesis no se apoya en un metaanálisis formal; ello limita la posibilidad

de estimar efectos combinados y cuantificar heterogeneidad entre estudios. Segundo, existen diferencias relevantes entre ensayos en cuanto a poblaciones incluidas, incidencia basal de VIH, duración de seguimiento y definiciones/métricas de adherencia, lo que dificulta comparaciones directas completamente homogéneas entre estrategias. Tercero, la mayoría de los datos proviene de entornos de ensayo clínico, donde la adherencia y el seguimiento suelen ser superiores a los observados en implementación rutinaria; por tanto, la efectividad en vida real puede diferir según el contexto programático. Finalmente, no se incorporaron análisis de costo-efectividad ni evaluaciones locales de factibilidad, elementos críticos para orientar decisiones de política pública, particularmente en sistemas de salud con recursos limitados.

A pesar de estas limitaciones, la evidencia sintetizada respalda que las formulaciones de acción prolongada (CAB-LA y lenacapavir) representan un avance sustancial en prevención del VIH, principalmente al mejorar la adherencia programática y sostener niveles de protección elevados con menor frecuencia de administración. Futuras líneas de investigación deberán centrarse en estudios de efectividad en vida real, análisis de costo-efectividad y modelos de implementación adaptados a contextos de ingresos medios, incluyendo estrategias de descentralización, integración con servicios de salud sexual y reproductiva y mecanismos para garantizar acceso equitativo. En conjunto, estos esfuerzos permitirán traducir la alta eficacia demostrada en ensayos clínicos en un impacto programático tangible sobre la incidencia de VIH.

Conclusión

La evidencia sintetizada en esta revisión narrativa comparativa muestra que la PrEP continúa siendo una intervención altamente efectiva para la prevención del VIH cuando se mantiene una exposición farmacológica adecuada, aunque su efectividad poblacional se encuentra condicionada por el modelo de administración y la persistencia terapéutica [1,2,3–5]. En el análisis comparativo integrado (Tabla 1; Figura 1), las formulaciones de acción prolongada—cabotegravir de acción prolongada (CAB-LA) y lenacapavir—alcanzaron

eficacias globales $\geq 96\%$ con adherencia sostenida cercana al 100%, mientras que los esquemas orales (TDF/FTC y TAF/FTC) mostraron eficacias comparables en condiciones de alta adherencia, pero con mayor variabilidad interindividual [6–9,11]. En términos de seguridad, TAF/FTC ofrece ventajas óseo-renales respecto a TDF/FTC, aunque con posibles efectos metabólicos; por su parte, las formulaciones inyectables se asociaron principalmente a reacciones locales leves y buena tolerabilidad global en los ensayos [6,7,11,14].

Estos hallazgos implican que la selección del régimen de PrEP debe individualizarse considerando riesgo de adquisición de VIH, probabilidad de adherencia diaria, comorbilidades (renal, ósea y cardiometabólica) y factibilidad de seguimiento programado. A nivel programático, la incorporación de opciones de acción prolongada puede reducir el impacto de la adherencia como principal determinante de falla y ampliar la efectividad real de la PrEP en poblaciones con barreras persistentes para el uso oral diario, en concordancia con lineamientos internacionales recientes [9,12]. Sin embargo, su implementación en contextos de ingresos medios como México requerirá adaptación normativa, evaluación económica, fortalecimiento de infraestructura para administración y seguimiento, y estrategias de acceso equitativo [1,2,9].

Finalmente, se recomienda que futuros estudios prioricen evaluaciones de efectividad en vida real, costo-efectividad y modelos de implementación adaptados a América Latina, con el fin de traducir la alta eficacia observada en ensayos clínicos en un impacto sostenido sobre la incidencia de VIH [1,2,9,12]. La PrEP, en cualquiera de sus formas, representa mucho más que un tratamiento preventivo. Es una herramienta de dignidad, una oportunidad de equidad y un recordatorio de que la medicina moderna no solo busca curar, sino también acompañar y proteger. Integrarla de forma responsable y accesible no es un lujo, es una necesidad ética y clínica que puede redefinir el rumbo de la respuesta global frente al VIH y que podría cambiar el paradigma en México y en todo el mundo.

Agradecimientos

Agradecemos con especial cariño a la Dra. Topacio

Olivier Andrade Romo, autora, por su guía, paciencia y valiosa contribución durante cada etapa de este trabajo. También extendemos nuestro agradecimiento al XXVI Congreso Internacional de Avances en Medicina (CIAM) por permitirnos presentar esta investigación en su edición 2025, y por ser un espacio que impulsa la formación y la ciencia joven en México.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento

No se recibió financiamiento específico para este trabajo.

Bibliografía

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). UNAIDS fact sheet 2025 [Internet]. Geneva: UNAIDS; 2025 Jul 10 [cited 2025 Oct 25]. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf
2. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet 2025 [Internet]. Geneva: UNAIDS; 10 Jul 2025 [cited 2025 Oct 25]. Available from: https://www.unaids.org/en/resources/documents/2025/UNAIDS_FactSheet
3. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al.; iPrEx Study Team. Pre-exposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. 2010;363(27):2587-2599. doi:10.1056/NEJMoa1011205.
4. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, Tappero JW, Bukusi EA, Cohen CR, Katabira E, Ronald A, Tumwesigye E, Were E, Fife KH, Kiarie J, Farquhar C, John-Stewart G, Kania A, Odoyo J, Mucunguzi A, Nakku-Joloba E, Twesigye R, Ngunjiri K, Apaka C, Tamooh H, Gabona F, Mujugira A, Panteleeff D, Thomas KK, Kidoguchi L, Krows M, Revall J, Morrison S, Haugen H, Emmanuel-Ogier M, Ondrejcek L, Coombs RW, Frenkel L, Hendrix C, Bumpus NN, Bangsberg D, Haberer JE, Stevens WS, Lingappa JR, Celum C; Partners PrEP Study Team. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med*. 2012 Aug 2;367(5):399-410. doi: 10.1056/NEJMoa1108524. Epub 2012 Jul 11. PMID: 22784037; PMCID: PMC3770474.
5. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM, Henderson FL, Pathak SR, Soud FA, Chillag KL, Mutanhaurwa R, Chirwa LI, Kasonde M, Abebe D, Buliva E, Gvetadze RJ, Johnson S, Sukalac T, Thomas VT, Hart C, Johnson JA, Malotte CK, Hendrix CW, Brooks JT; TDF2 Study Group. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med*. 2012 Aug 2;367(5):423-34. doi: 10.1056/NEJMoa1110711. Epub 2012 Jul 11. PMID: 22784038.
6. Gust DA, Soud F, Hardnett FP, Malotte CK, Rose C, Kebaabetswe P, Makgekgenene L, Henderson F, Paxton L, Segolodi T, Kilmarx PH. Evaluation of Sexual Risk Behavior Among Study Participants in the TDF2 PrEP Study Among Heterosexual Adults in Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Dec 15;73(5):556-563. doi: 10.1097/QAI.0000000000001143. PMID: 27509251; PMCID: PMC6066668.
7. Mayer KH, Molina JM, Thompson MA, Anderson PL, Mounzer KC, De Wet JJ, DeJesus E, Jessen H, Grant RM, Ruane PJ, Wong P, Ebrahimi R, Zhong L, Mathias A, Callebaut C, Collins SE, Das M, McCallister S, Brainard DM, Brinson C, Clarke A, Coll P, Post FA, Hare CB. Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020 Jul 25;396(10246):239-254. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31065-5. PMID: 32711800; PMCID: PMC9665936.
8. Landovitz RJ, Donnell D, Clement ME, Hanscom B, Cottle L, Coelho L, Cabello R, Chariyalertsak S, Dunne EF, Frank I, Gallardo-Cartagena JA, Gaur AH, Gonzales P, Tran HV, Hinojosa JC, Kallas EG, Kelley CF, Losso MH, Madruga JV, Middelkoop K, Phanuphak N,

- Santos B, Sued O, Valencia Huamaní J, Overton ET, Swaminathan S, Del Rio C, Gulick RM, Richardson P, Sullivan P, Piwowar-Manning E, Marzinke M, Hendrix C, Li M, Wang Z, Marrazzo J, Daar E, Asmelash A, Brown TT, Anderson P, Eshleman SH, Bryan M, Blanchette C, Lucas J, Psaros C, Safren S, Sugarman J, Scott H, Eron JJ, Fields SD, Sista ND, Gomez-Feliciano K, Jennings A, Kofron RM, Holtz TH, Shin K, Rooney JF, Smith KY, Spreen W, Margolis D, Rinehart A, Adeyeye A, Cohen MS, McCauley M, Grinsztejn B; HPTN 083 Study Team. Cabotegravir for HIV Prevention in Cisgender Men and Transgender Women. *N Engl J Med*. 2021 Aug 12;385(7):595-608. doi: 10.1056/NEJMoa2101016. PMID: 34379922; PMCID: PMC8448593.
9. Liegeon G, Ghosn J. Long-acting injectable cabotegravir for PrEP: A game-changer in HIV prevention? *HIV Med*. 2023 Jun;24(6):653-663. doi: 10.1111/hiv.13451. Epub 2022 Dec 5. PMID: 36468218.
 10. van Zyl G, Prochazka M, Schmidt HA, Orrell C, Schapiro JM, McCluskey SM, Vitoria M, Kantor R, Parikh UM, Rodolph M, Jordan MR, Shafer RW. Lenacapavir-associated drug resistance: implications for scaling up long-acting HIV pre-exposure prophylaxis. *Lancet HIV*. 2025 Oct;12(10):e732-e736. doi: 10.1016/S2352-3018(25)00128-6. Epub 2025 Jun 18. PMID: 40543515; PMCID: PMC12435527.
 11. Bekker LG, Das M, Abdool Karim Q, Ahmed K, Batting J, Brumskine W, Gill K, Harkoo I, Jaggernath M, Kigozi G, Kiwanuka N, Kotze P, Lebina L, Louw CE, Malahleha M, Manentsa M, Mansoor LE, Moodley D, Naicker V, Naidoo L, Naidoo M, Nair G, Ndlovu N, Palanee-Phillips T, Panchia R, Pillay S, Potloane D, Selepe P, Singh N, Singh Y, Spooner E, Ward AM, Zwane Z, Ebrahimi R, Zhao Y, Kintu A, Deaton C, Carter CC, Baeten JM, Matovu Kiweewa F; 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. doi: 10.1056/NEJMoa2407001. Epub 2024 Jul 24. PMID: 39046157.
 12. Guidelines on Long-Acting Injectable Cabotegravir for HIV Prevention [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK586584/>
 13. Guidelines on lenacapavir for HIV prevention and testing strategies for long-acting injectable pre-exposure prophylaxis [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK616669/>
 14. Wood BR. Use of long-acting cabotegravir- rilpivirine in people with HIV [Internet]. In: Sax PE, Mitty J, editors. UpToDate. Waltham (MA): Wolters Kluwer; last updated 2024 Mar 27 [cited 2025 Oct 25].
 15. Congreso Internacional Avances en Medicina (CIAM XXVI). Con Evidencia: Revista de Divulgación e Innovación del CUCS. Número especial: CIAM 2025 [Internet]. Guadalajara (Jal): Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, OPD Hospital Civil de Guadalajara; abril 2025 [cited 2025 Oct 25].
 16. Krakower DS, Mayer KH. HIV pre-exposure prophylaxis [Internet]. In: Gulick RM, Mitty J, editors. UpToDate. Waltham (MA): Wolters Kluwer; last updated 2025 Sep 19 [cited 2025 Oct 25].