

FARMACOCINETICA Y EFECTO DEL ELVITEGRAVIR EN LA INFECTIVIDAD EX-VIVO DEL VIH EN LA PROFILAXIS POST EXPOSICION

Alexy Inciarte, Lorna Leal, Alberto Crespo, Luis Miguel Bedoya, Angela D.M. Kashuba,
Josep Llach , José Alcamí, Josep M Gatell, Montserrat Plana, Felipe García

INTRODUCCION

- ✓ El mecanismo de transmisión principal del VIH es por medio del contacto directo de fluidos a través de las mucosas, lo que resulta en un especial interés en estudio del fármaco en los distintos compartimientos corporales de relevancia clínica.
- ✓ No existen datos publicados acerca de farmacocinética del Elvitegravir (EVG) en tejido rectal y secreción de mucosas, e inhibición de la infectividad y su efecto a nivel inmunológico en modelo ex-vivo humano en pacientes que reciben profilaxis post-exposición (PPE).
- ✓ El Elvitegravir podría ser efectivo inhibiendo la replicación viral desde un sustrato biológico representativo.

MÉTODOS Y MATERIALES

Estudio Abierto randomizado, en el contexto de un ensayo clínico de PPE para estudiar la farmacocinética, cambios en la Homeostasis del sistema inmune y eficacia del EVG sobre la infectividad del VIH *ex - vivo* en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) no infectados por VIH durante la PPE.

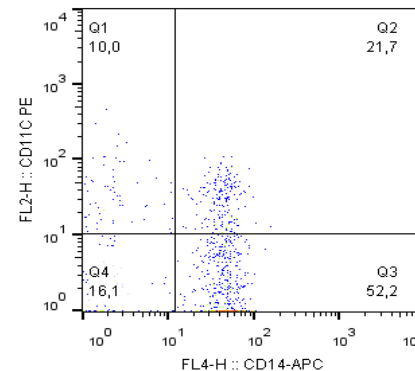
OBJETIVOS

- ✓ Evaluar la **farmacocinética** del EVG en plasma, fluido rectal y mucosa rectal
- ✓ Evaluar los efectos del EVG en la **homeostasis del sistema inmune** en sangre periférica fluido rectal y mucosa rectal
- ✓ Evaluar la **eficacia Ex-vivo del EVG sobre la infectividad por VIH** usando explantes de mucosa rectal

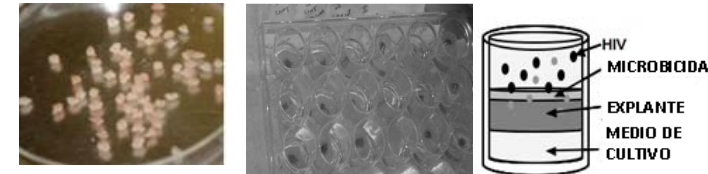
Separación de PBMC de muestras sanguíneas



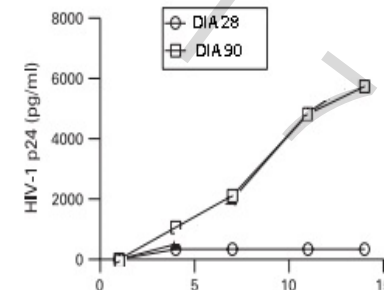
Análisis por citometría de flujo



Biopsia de mucosa rectal



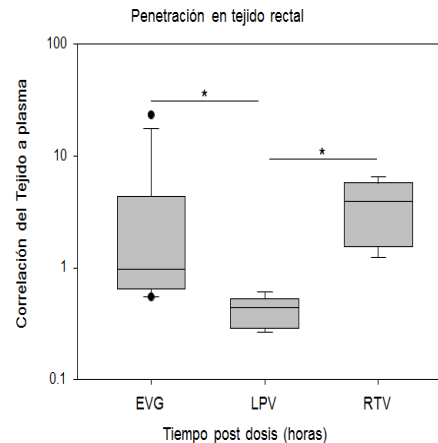
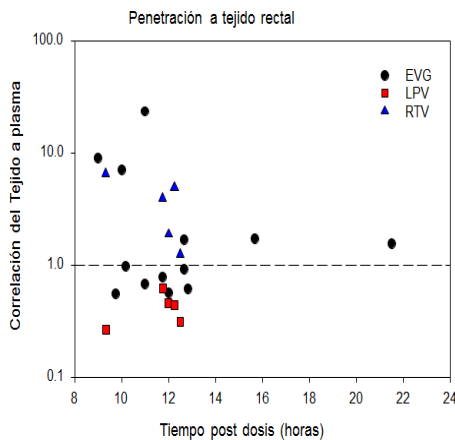
Determinación de infectividad midiendo niveles de p24 en sobrenadante



CARACTERÍSTICAS BASALES

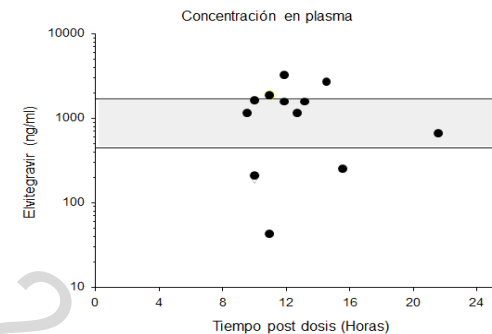
Los pacientes que recibieron Elvitegravir toleraron bien el tratamiento durante la administración del mismo

Variable	Total	ELVITEGRAVIR	KALETRA
Numero de la Cohorte	12	8	4
Mediana de edad en años (IQR)	31 (33-35)	31 (33-35)	31 (33-35)
Caucásicos, n (%)	6 (50%)	4 (50%)	2 (50%)
ITS previa, n (%)	4 (33%)	2 (25%)	2 (50%)
Clamidia Rectal, n (%)	1	1	0
N. gonorrhoeae, n (%)	1	0	1

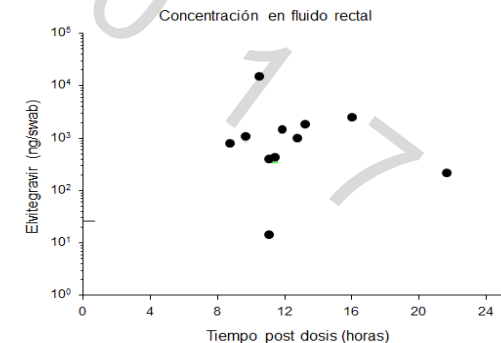


PK DE CADA ARV DE DEACUERDO A LOS TIEMPOS Y TEJIDOS

Las concentraciones de EVG en plasma, fluido y tejido rectal fueron de 1200 ng/ml, 770ng/sb y 1124 ng/g respectivamente. Los niveles de EVG se correlacionaron entre los diferentes tejidos.

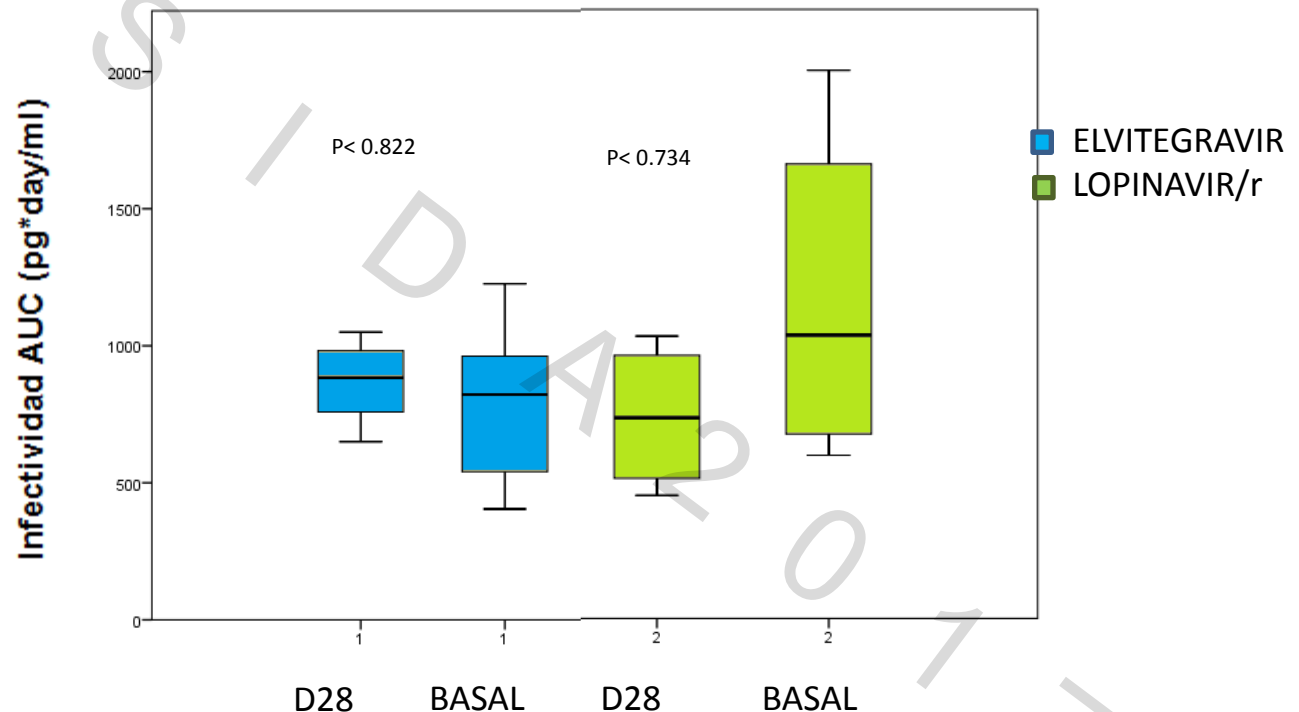


La región gris indica la concentración de stribild cuando es tomada diariamente (promedio de niveles pico y valle)



EFFECTO EN LA INFECTIVIDAD Y HOMEOSTASIS DE LA MUCOSA

No se observaron diferencias significativas en la infectividad entre el día 28 (última dosis de PPE) y día 90 (basal) ($p=0.4$).



La infectividad se correlacionó inversamente con la activación de células T-CD8 en el tejido de la mucosa rectal [CD38+DR+ ($r = -0.87$, $p < 0.005$), HLA-DR+ ($r = -0.85$, $p < 0.007$), y CCR5+ ($r = -0.9$, $p < 0.002$)].

CONCLUSIONES

- ✓ Los niveles de PK del EVG en los diferentes compartimientos están correlacionados. Los niveles de EVG en tejido rectal presentan concentraciones más elevadas que en plasma.
- ✓ A la extensa exposición a cepas del virus, no previno la infección en explantes rectales humanos tratados con EVG a los 28 días de PPE.
- ✓ La activación de las células T- CD8 en la mucosa está relacionada con la no infectividad en nuestro modelo experimental.
- ✓ Se necesitan más estudios para validar estos resultados.