

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

VICERRECTORIA ACADÉMICA

ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGÍA

**USO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CONVENCIONAL
“CÓCTEL” COMO PROFILAXIS PREEXPOSICIÓN EN EL VIRUS
DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA VS. NUEVOS ESTUDIOS,
PERSPECTIVAS DE LA VACUNA PREVENTIVA**

**TESIS DE REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA PARA OPTAR AL
TÍTULO DE LICENCIADO EN MEDICINA Y CIRUGÍA**

AUTORES:

**NICOLE SEGURA GRANADOS
JORDIE JOZEF HERNÁNDEZ MORAGA**

TUTOR:

DR. ESTEBAN ROSALES MONTERO

**SAN JOSÉ, JUNIO, 2022
SEDE ARANJUEZ**

Límites:

- Tratamiento profiláctico para el HIV, tanto hombres como mujeres de cualquier edad con un peso mayor de 35 kilos en países como Francia, USA, Brasil y España.
- Comparación del tratamiento actual (TRUVADA) para el virus de la inmunodeficiencia humana versus los nuevos estudios de la vacuna preventiva.
- Perspectivas de la vacuna preventiva en su fase final III en diferentes estudios aplicados a población general.
- Eficacia versus complicaciones de la profilaxis preexposición en sus siglas PrEP.

TABLA DE CONTENIDOS

TABLA DE CONTENIDOS	9
CAPÍTULO I	12
1. Introducción.....	12
1.1. Planteamiento del problema	14
1.2. Pregunta de investigación.....	16
1.3. Objetivos.....	17
1.3.1. Objetivo general	17
1.3.2. Objetivos específicos.....	17
1.4. Justificación	18
1.5. Antecedentes.....	20
1.5.1. Cuadro de antecedentes.....	55
1.6. Proyecciones	65
CAPÍTULO II.....	66
2.1. Antecedentes históricos	66
2.2. Antecedentes internacionales	71
2.3. Antecedentes nacionales.....	104
2.4. Definición de inmunoterapia	106
2.5. Definición de inmunoprofilaxis.....	108
2.6. ¿Qué es una vacuna?.....	108
2.7. ¿Qué contiene una vacuna?	109
2.8. ¿Cuál es la función de las vacunas?.....	109
2.9. ¿Cuál vacuna es la que en estos momentos esta en investigación?	109
2.10. Evolución de la fase III Mosaico:.....	110
2.11. Datos clínicos sobre el régimen de vacunación preventiva contra el VIH basado en mosaicos	111
2.12. Perspectivas de la vacuna	112
2.13. Definición tratamiento.....	113
2.14. Definición farmacodinamia	113
2.15. Definición farmacodinamia	113
2.16. Definición de farmacocinética:.....	114

2.17. ¿Qué es Truvada y para qué sirve?	114
2.18. Mecanismo de acción de la Truvada	115
2.19. Beneficios de la truvada	115
2.20. Bases patogénicas para el diseño de estrategias inmunomediadas.....	115
2.21. Plan piloto del uso de la profilaxis pre exposición al VIH en Costa Rica.....	117
2.22. Población objetivo para servicios de PrEP	118
2.23. Establecimientos de salud donde se ofrece PrEP	119
2.25. ¿Cuáles son las combinaciones aprobadas?.....	120
2.26. Exámenes de laboratorio a realizar en cada individuo:	121
2.27. Definición de VIH	121
2.28. Definición de retrovirus.....	121
2.29. Definición de sida.....	122
2.30. Estructura del VIH.....	122
2.31. Definición de inmunología	123
2.32. ¿Qué es el sistema inmunitario?	124
2.33. Anatomía, clasificación y composición del sistema inmunitario	124
2.34. Ciclo biológico del VIH	126
2.34.1 Entrada viral.....	126
2.34.2 Interacción con los receptores y entrada del virus en la célula	126
2.34.3. Internalización de la cápside y liberación del ARN genómico viral	127
2.34.4. Retro transcripción, transporte e integración.....	128
2.34.5. Replicación del VIH.....	129
2.34.6. Formación y maduración de viriones	130
2.35. Factores inmunológicos de la infección	131
2.36. Diagnóstico.....	132
2.37. Riesgo/beneficio de ambas terapias.....	132
CAPÍTULO III	134
3. Marco Metodológico	134
3.1. Enfoque de la investigación.....	134
3.2. Diseño de la investigación.....	134
3.3. Elaboración de las fuentes de información.....	136
3.4. Muestreo cualitativo	145
3.5. Criterios de inclusión y exclusión	146
3.5.1. Criterios de inclusión	146

3.5.2. Criterios de exclusión.....	146
3.6. Unidad de análisis.....	146
3.6.1. Matriz de codificación de investigación con enfoque cualitativo:	146
3.7. Procedimiento de recolección y análisis de datos	150
3.8. Procedimiento de análisis de datos:.....	151
CAPÍTULO IV	152
4. Análisis de resultados.....	152
CAPÍTULO V	154
5. Conclusiones	154
6. Recomendaciones.....	157
CAPÍTULO VI	159
7. Referencias bibliográficas	159
8. ANEXOS.....	167
Anexo 1:	167
Anexo 2	168
Anexo 3	169
Anexo 4	170
Anexo 5	171
Anexo 8	174

CAPÍTULO I

1. Introducción

A partir de la corriente filosófica del existencialismo, el ser humano, por su fallo involuntario a nivel personal, ha sido objeto de múltiples problemas de índole sanitaria y social, por lo cual se ha enfrentado a distintas enfermedades que han sido un problema de carácter público, económico y político.

El término infecciones de transmisión sexual (ITS) incluye a un conjunto de infecciones que se pueden expresar clínicamente con distinta sintomatología, que tienen diferentes agentes etiológicos y las reúne el hecho epidemiológico de adquirirse por vía sexual (oral, vaginal, anal), sin ser esta la única vía de transmisión.

De todas las infecciones de transmisión sexual (ITS), el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) constituye una de las más importantes enfermedades al momento de detectarlo pues es causante de millones de muertes en el mundo. A pesar de los avances científicos y de los buenos resultados obtenidos con las distintas medidas terapéuticas implementadas, la infección por VIH/SIDA continúa siendo un detonante en los sistemas de salud a nivel mundial y es considerado como un tema prioritario dentro de los programas de salud pública en los países enfocados en esta investigación.

Según la OMS (2021), el VIH continúa siendo un factor inquietante de especial importancia en la salud pública del mundo, al atribuírsele el haber cobrado más de 33 millones de vidas hasta el momento y estimarse en 38 millones el número personas contagiadas con el virus en la actualidad. En el año 2019, el 68% de los adultos y el 53% de los niños con el VIH estaban en tratamiento antirretroviral (TAR) de por vida. La región de África subsahariana es la zona con la mayor población de personas infectadas con VIH; aproximadamente 25.7 millones de sus habitante.

Por lo anterior, la investigación a que se refiere esta tesis centra su atención en una revisión de las diferentes medidas terapéuticas convencionales como: la profilaxis preexposición en

sus siglas PrEP, sus triadas, “cócteles”, así como en las no convencionales, como los nuevos estudios y las perspectivas de una nueva vacuna en proceso para la prevención de la misma. El estudio comprende de una comparación de ambos abordajes clínicos de la profilaxis preexposición “Truvada” y el estudio mosaico de la vacuna preventiva, su mecanismo de acción, su riesgo/beneficio y resultados de su uso en países que lo han implementado hace ya varios años

1.1. Planteamiento del problema

La epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se extiende aceleradamente al incrementarse su presencia en cada una de las regiones geográficas del planeta. No se tiene aún una idea clara y precisa de cómo actúan sus determinantes sociales, económicos y culturales. Tanto el virus de la inmunodeficiencia humana, como el síndrome inmunodeficiencia adquirida, sigue generando alto impacto de sufrimiento en numerosas familias, influyendo en las economías y presionando los sistemas de salud de los países, todos ellos comprometidos en el logro de una respuesta rápida, eficaz y sustentable que allane el camino hacia la meta de poner fin a tan nefasta epidemia

En 1981 se describe como una inmunopatología por Centers for Disease Control and Prevention (CDC) el VIH y en 1986 denominado como lo que se conoce actualmente: virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Este virus ha venido en un aumento progresivo hasta convertirse en pandemia. La cantidad de nuevos casos de VIH en América Latina se estima que se han incrementado en 21% desde 2010, con aproximadamente 120 000 nuevas personas infectadas en 2019, un número de personas con causa de mortalidad relacionada con el sida disminuyó de 41 mil en 2010 a 37 mil en 2019. Se estima que el 23% de las personas con VIH en América Latina desconocen su infección y aproximadamente un tercio se diagnostica tarde con inmunodeficiencia avanzada, menos de 200 CD4 por mm³ de sangre (OMS,2021).

La terapia médica clínica para VIH/SIDA se fundamenta en la aplicación de terapias antirretrovirales "cócteles y terapias no farmacológicas, las cuales son la base fundamental del manejo. Infortunadamente sus beneficios se ven comprometidos cuando aparecen ciertos factores como la resistencia a los fármacos, la poca adherencia al tratamiento, el alto costo, además del bajo acceso a estos medicamentos.

Una vez iniciado el abordaje terapéutico, se propone el reto de determinar si está siendo efectivo o no para controlar la carga viral y elevar el conteo de células CD4, con lo cual se puede reducir la mortalidad y su morbilidad en los pacientes para así mejorar su calidad de

vida. Ya que el desarrollo de resistencia a estos medicamentos antivirales es posiblemente el principal factor responsable de la disminución en la supresión viral, para enfrentar dicho fenómeno se han usado terapias combinadas “triadas” antivirales que han presentado mejoras, se han desarrollado permanentemente nuevos fármacos y se han comenzado en casas farmacéuticas nuevos estudios para una nueva vacuna como profilaxis.

En todas las regiones geográficas del mundo, la forma más frecuente de realizarse el acto del coito es sin protección, lo que es un motivo principal de la transmisión del VIH. Otra causa del contagio tiene sus raíces en los tabúes sociales, de la apresurada conducta sexual en población de edades tempranas y la pobre comunicación, información y educación al respecto, que es un asunto que se torna problema para la salud pública.

1.2. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las perspectivas de la nueva vacuna preventiva contra el virus de la inmunodeficiencia humana vs. los beneficios del tratamiento de la profilaxis preexposición “truvada”?

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general

Describir el uso del tratamiento farmacológico convencional “cóctel”, de prospecto Truvada, como profilaxis preexposición en el virus de la inmunodeficiencia adquirida vs. nuevos estudios, perspectivas de la vacuna preventiva.

1.3.2. Objetivos específicos

- a) Describir las múltiples estrategias, propuestas hasta el momento, de inmunoterapia e inmunoprofilaxis.
- b) Conocer los nuevos avances en la vacunología frente al VIH/SIDA, su perspectiva hacia la profilaxis preexposición de la enfermedad.
- c) Definir el mecanismo de acción tanto de la Truvada “PrEP” cómo profilaxis preexposición versus la nueva vacuna preventiva en estudio.
- d) Describir lo investigado en ambas terapias tanto de la truvada como de la vacuna preventiva en los países USA, Brasil, España y Francia.
- e) Identificar el riesgo/beneficio que podría traer al sujeto con el uso de las terapias para la prevención del VIH/SIDA.
- f) Explicar la inmunopatogenesis, los factores inmunológicos clave en la infección del VIH-1 en la población.

1.4. Justificación

La epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se mantiene como un gran desafío para la salud pública a pesar de los diversos esfuerzos a nivel mundial entorno a su prevención. De conformidad con ONUSIDA (2021) “37,6 millones [30,2 millones–45,0 millones] de personas vivían con el VIH en todo el mundo en 2020 y 690 000 [480 000–1 millón] de personas fallecieron a causa de enfermedades relacionadas con el SIDA en 2020” (p.1).

Todo lo anterior muestra cifras de cómo millones de personas viven con la enfermedad año a año y como otras ya con síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA) fallecen a causa de enfermedades asociadas. No existe ninguna interrogante de aunque se han implementado diversas estrategias de prevención para el VIH, no son competentes para tener un control de la epidemia. UNAIDS (2019) afirma lo siguiente:

La reducción de las nuevas infecciones por el VIH entre 2010 y 2018 fue mayor en África oriental y meridional (disminución del 28%). También se lograron avances en el Caribe (disminución del 16%), África occidental y central (disminución del 13%), Europa occidental y central y América del Norte (disminución del 12%) y Asia y el Pacífico (9%). Sin embargo, el número anual de nuevas infecciones por el VIH ha aumentado en Europa del Este y Asia Central (aumento del 29%), Oriente Medio y África del Norte (aumento del 10%) y América Latina (aumento del 7%). Los avances y retrocesos regionales se combinan para producir una tendencia plana de 10 años en nuevas infecciones fuera del África subsahariana. (p.7)

Por lo tanto, se puede deducir que el VIH sigue siendo un mal que ataca de forma constante a pesar de las múltiples campañas alrededor del mundo para intentar erradicarlo. Es por esto que conviene estudiar a fondo la PrEP como terapia preventiva convencional adoptada ya en varios países y conocer las perspectivas de la vacuna y los estudios más reciente sobre esta.

La actual investigación busca dar a conocer y rescatar el impacto del uso de la PrEP (Truvada) de manera preventiva en personas que tienen riesgo de contraer la enfermedad, ya que por

medio del estudio de los países que se van a utilizar en este proyecto se quiere demostrar a muchos otros países, entre ellos Costa Rica, la importancia de utilizar esta terapia y de cómo se puede comparar con la tan estudiada vacuna, la cual está en un pico de mucho valor.

El presente estudio está orientado principalmente para el personal de la salud, con el fin de brinden una mejor calidad de atención y ofrezcan los mejores tratamientos a sus pacientes. Así mismo se pretende alcanzar a todas aquellas personas que estén interesadas en prevenir el VIH y a las que tienen mayor predisposición de contraerlo.

1.5. Antecedentes

A Profilaxia Pré-Exposic ão (PrEP) mostra-se muito eficaz quando utilizada diariamente, chegando a 99% de reduç ão do risco de contrair HIV, ou quatro vezes na semana, alcanç ando 96% de reduç ão do risco. Entretanto, a pesar de ser um método profilático aprovado e que apresentou bons resultados, pode haver o surgimento de efeitos adversos, prin-cipalmente no início do tratamento. (Santana et al., 2021)

Traducción:

La profilaxis Pre-Exposica (PrEP) es muy efectiva cuando se usa diariamente, pues alcanza el 99% de reducción del riesgo de contraer el VIH, o cuatro veces a la semana, alcanzando el 96% de la reducción del riesgo. Sin embargo, a pesar de ser un método profilático aprobado que presentó buenos resultados pueden aparecer efectos adversos, principalmente al inicio del tratamiento. (Santana et al., 2021)

Se habla de la gran efectividad que tiene la profilaxis preposición (PrEP) al ser usada diariamente o 4 veces a la semana, al ser el beneficio de ambas formas de uso de más del 90% de efectividad para prevenir el VIH.

Different barriers have operated along the pathway towards PrEP implementation. First, Spanish territory is divided into autonomous regions (CCAA) with their own health systems, which means that decisions on the implementation of new strategies at a national level must be agreed with them. Furthermore, the HIV epidemic is heterogeneous across CCAA, with the majority of new diagnoses concentrated in Madrid and Catalonia and fewer cases in other regions. Lastly, antiretrovirals are regulated as drugs for hospital use, and therefore can only be delivered in hospital pharmacies (Iniesta et al., 2021)

Traducción:

Diferentes barreras han operado a lo largo del camino hacia la implementación de PrEP. En primer lugar, el territorio español se divide en comunidades autónomas (CCAA) con sistemas sanitarios propios, lo que supone que las decisiones sobre la

implantación de nuevas estrategias a nivel nacional deben ser consensuada con ellos. Además, la epidemia del VIH es heterogénea en las CCAA, con la mayoría de los nuevos diagnósticos concentrados en Madrid y Cataluña y menos casos en otras regiones. Por último, los antirretrovirales están regulados como medicamentos de uso hospitalario y, por lo tanto, solo pueden administrarse en farmacias hospitalarias. (Iniesta et al., 2021)

En España existen comunidades autónomas con sus sistemas sanitarios propios por ende la implantación de nuevas estrategias a nivel nacional también debe ser aprobada por ellos, es por esto que la implementación de la PrEP ha tenido que derribar barreras a lo largo del tiempo para poder ser aceptada.

The SARS-CoV-2 pandemic introduced the world to a new type of vaccine based on mRNA encapsulated in lipid nanoparticles (LNPs). Instead of delivering antigenic proteins directly, an mRNA-based vaccine relies on the host's cells to manufacture protein immunogens which, in turn, are targets for antibody and cytotoxic T cell responses. mRNA-based vaccines have been the subject of research for over three decades as a platform to protect against or treat a variety of cancers, amyloidosis and infectious diseases. (Mu, Hayes, & Cain., 2021)

Traducción:

La pandemia de SARS-CoV-2 presentó al mundo un nuevo tipo de vacuna basada en ARNm encapsulado en nanopartículas lipídicas (LNP). En lugar de administrar proteínas antigénicas directamente, la vacuna basada en ARNm se basa en las células del huésped para fabricar proteínas inmunógenas que, a su vez, son dianas para las respuestas de anticuerpos y células T citotóxicas. Las vacunas basadas en ARNm han sido el tema de investigación durante más de tres décadas como una plataforma para proteger o tratar una variedad de cánceres, amiloidosis y enfermedades infecciosas. (Mu, Hayes & Cain., 2021)

El interés por conocer la evolución de la vacuna preventiva siempre ha estado como una prioridad a nivel mundial. Es por eso por lo que el presente trabajo quiere dar a conocer avances y perspectivas sobre esta.

O início da terapia antirretroviral, pode ter complicações, especialmente em pacientes com imunossupressão grave causada pelo vírus da imunodeficiência humana. A síndrome de reconstituição imune pode acontecer nos primeiros seis a doze meses após a introdução dos antirretrovirais. Frequentemente está associada com tuberculose e a principal manifestação clínica é febre. O diagnóstico é clínico e desafiador pois não existem exames complementares que comprovem a hipótese. O tratamento pode ser sintomático para os casos leves, ou com uso de corticosteroides nos casos mais graves. (Giuliane, & Daniel, 2021).

Traducción:

El inicio de la terapia antirretroviral puede tener complicaciones, especialmente en pacientes con inmunosupresión severa causada por el virus de la inmunodeficiencia humana. El síndrome de reconstitución inmune puede ocurrir dentro de los primeros seis a doce meses después de la introducción de antirretrovirales. A menudo se asocia con la tuberculosis y la principal manifestación clínica es la fiebre. La diagnosis es clínica y desafiadora porque no hay pruebas complementarias para probar la hipótesis. El tratamiento puede ser sintomático para los casos leves o con corticosteroides en los casos más graves". (Giuliane, & Daniel, 2021).

Es importante tener en cuenta que toda terapia tiene sus efectos secundarios, en este caso la PrEP tiene algunos y es importante tener en cuenta a la hora de aceptar estas terapias y ponerse en contacto con algún profesional de la salud para la valoración periódica adecuada.

Since the first clinical observation of AIDS and the subsequent isolation of the causing retrovirus HIV in the early 1980s, the HIV/AIDS epidemic continues to be one of the major global health threats despite four decades of intense research. In 2019, there were 1.7 million new infections and 690,000 AIDS-related deaths globally; in 2020, 38 million people were living with HIV. Current prevention and treatment strategies for HIV/AIDS include the use of antiretroviral drugs for pre-

exposure prophylaxis (PrEP) and antiretroviral therapy (ART), which have helped transform AIDS from a life-threatening illness to a manageable chronic disease. However, the medications are expensive, require strict adherence to dosing regimens for efficacy and cause side effects. Moreover, some HIV- infected individuals develop drug resistance, requiring changes in medications. Most importantly, access to treatment remains a substantial barrier, particularly in low- and medium-income nations, as evidenced by persistently high rates of new infections over the last ten years. Thus, a prophylactic vaccine remains a central component of a multi-pronged strategy to end the epidemic. Developing an effective HIV vaccine, however, has proven to be extraordinarily difficult. As the epidemic enters its fifth decade, there have been no approved vaccines for HIV and only one promising clinical trial (the RV144 “Thai” trial) that demonstrated a modest 31% efficacy. An ideal HIV vaccine will evoke both humoral and cell-based immunity. Antibodies that neutralize the virus would provide the first layer of defense, preventing infection of host cells upon virus entry into the body. (Mu et al., 2021)

Traducción:

Desde la primera observación clínica del SIDA y el posterior aislamiento del retrovirus causante del VIH a principios de la década de 1980, la epidemia de VIH/SIDA sigue siendo una de las principales amenazas para la salud mundial a pesar de cuatro décadas de intensa investigación. En 2019 hubo 1,7 millones de nuevas infecciones y 690 000 muertes relacionadas con el SIDA en todo el mundo. En 2020, 38 millones de personas vivían con el VIH. Las estrategias actuales de prevención y tratamiento del VIH/SIDA incluyen el uso de medicamentos antirretrovirales para la profilaxis previa a la exposición (PrEP) y la terapia antirretroviral (TARV), que han ayudado a transformar el SIDA de una enfermedad potencialmente mortal a una enfermedad crónica manejable. Sin embargo, los medicamentos son caros, requieren un estricto cumplimiento de los regímenes de dosificación para la eficacia y causan efectos secundarios. Además, algunos individuos infectados por el VIH desarrollan resistencia a los medicamentos, lo que requiere cambios en los medicamentos. Lo que es más importante, el acceso al tratamiento sigue siendo una barrera sustancial, particularmente en las naciones de ingresos bajos y medios, como lo demuestran las tasas persistentemente altas de nuevas infecciones en los últimos diez años. Por lo tanto, una

vacuna profiláctica sigue siendo un componente central de una estrategia multifacética para poner fin a la epidemia. Sin embargo, el desarrollo de una vacuna eficaz contra el VIH ha demostrado ser extraordinariamente difícil. A medida que la epidemia entra en su quinta década, no ha habido vacunas aprobadas para el VIH y solo un ensayo clínico prometedor (el ensayo "tailandés" RV144) que demostró una modesta eficacia del 31%. Una vacuna ideal contra el VIH evocará inmunidad tanto humoral como basada en células. Los anticuerpos que neutralizan el virus proporcionarían la primera capa de defensa, previniendo la infección de las células huésped al entrar el virus en el cuerpo. (Mu et al., 2021)

Desde que se conoce la enfermedad hace muchos años, el VIH/SIDA ha existido como una gran amenaza para la salud a nivel mundial y año a año se mantiene este gran mal, cobrando una gran cantidad de vidas. A pesar de la implementación de estrategias como el PreP y terapias antirretrovirales, se tienen contras y estos abarcan desde el costo hasta algunos efectos secundarios. Esto limita a que algunos países no puedan adquirirlas y crea una gran brecha. Es por esto que la vacuna sigue siendo una estrategia por finalizar y que ha sido por muchos años todo un reto para los científicos de todo el mundo.

An ideal HIV vaccine will evoke both humoral and cell-based immunity. Antibodies that neutralize the virus would provide the first layer of defense, preventing infection of host cells upon virus entry into the body. In the event that some virions elude neutralizing antibodies, cytotoxic CD8+ T cells would provide a secondary layer of defense, eliminating the earliest infected cells, preventing establishment of a latent reservoir of HIV-infected cells. Indeed, in the rhesus macaque Simian Immunodeficiency Virus (SIV) infection model, immunization with a modified rhesus cytomegalovirus vector expressing SIV genes induces potent CD8+ cytotoxic T cells that recognize SIV infected CD4+ T cells in the context of MHC-E and eliminates infected cells completely in 50% of macaques. Thus, CD8+ T cells can indeed theoretically be a target of an effective vaccine. However, efforts to design vaccines that elicit neutralizing antibodies have encountered both viral and immunological roadblocks that must be overcome for a broadly reactive HIV vaccine to be efficacious. (Mu et al., 2021)

Se menciona la farmacodinámica y farmacocinética de lo que realmente busca realizar una vacuna idea y se cree que los CD8 pueden ser un objetivo especial para que se pueda lograr la vacuna de una forma efectiva.

Current HIV vaccine efforts have primarily focused on inducing antibodies that prevent the virus from infecting host cells. Much of the work in this area has been based on protein subunit vaccines, an approach utilizing recombinant viral protein as a target immunogen. The primary roadblocks to HIV bnAb vaccine development include the role of tolerance mechanisms in limiting bnAb B cell precursor development, peripheral anergy and the requirement that bnAbs have very unusual traits to neutralize HIV. Moreover, since HIV mutates rapidly and integrates into host genes, high levels of long-lasting antibodies against multiple bnAb Env epitopes must be present at the time of infection to prevent virus escape and provide sterilizing immunity. Thus, the task for induction of protective bnAb-mediated immunity is to induce high titers of long-lasting neutralizing antibodies to multiple Env epitopes. It has been suggested that adding a CD8+ T cell inducing immunogen or platform to a bnAb vaccine may lower the titers of bnAbs needed for protection. (Mu et al., 2021)

Entre los esfuerzos por encontrar la vacuna que cure la pandemia del VIH, se está intentando crear antígenos que detecten el virus y de esa forma no infecten las células huésped y cumplan su función ante este. Se sugiere que los CD8 pueden ayudar para crear una protección.

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) fue identificado en 1981 y en 1983 se aisló el agente causal, el VIH, en el Instituto Pasteur de París. Han transcurrido casi 40 años desde entonces y, a pesar de del intenso esfuerzo de investigación realizado, todavía no disponemos de una vacuna preventiva frente a la infección por el VIH. La pregunta recurrente en todos los medios y conferencias de prensa en todas las reuniones científicas es: “¿Cuándo tendremos una vacuna frente al VIH?”. Desde 1984 numerosos investigadores han puesto plazo y fecha a esta pregunta y todos sin excepción se han equivocado. Porque la pregunta, incluso en el

momento actual, no es: “¿Cuándo tendremos una vacuna frente al VIH?” sino “¿Es posible una vacuna frente al VIH?”. Y la única respuesta que puede dar la ciencia es: “No lo sabemos”. (Pertejo, 2020)

Según Pertejo (2020), es importante conocer cuando fue identificado el sida y su agente VIH, desde entonces ha existido una labor imparable por investigarlo y buscar la mejor manera de prevenirlo. En este artículo se mencionan preguntas que se han querido contestar a través de los años y de cómo se quisiera avanzar con la ciencia para poder dar respuestas favorables.

Pre-exposure prophylaxis (PrEP) is a way of preventing HIV. By taking a daily pill, which contains two medicines, HIV can be stopped before it causes an infection. PrEP is prescribed for people at risk of HIV infection. However, many people who are at risk do not use PrEP. We explored the reasons for this. We found that many individuals at risk had not heard of PrEP, so would be unable to ask their doctors for it. Even among healthcare providers themselves, some were not aware of PrEP or how it should be used. For individuals who have heard of PrEP, unfortunately a stigma remains around HIV that deters some people from seeking the treatment. Furthermore, many individuals at risk have experienced bias at the hands of healthcare providers, deepening distrust of the medical establishment. Many individuals at risk also experience poverty and although there are multiple financial assistance options for PrEP, these can be difficult to access without support. Public education and training of healthcare providers may address many of the barriers we found, but deep-rooted issues such as racism and bias will require significant changes within the healthcare system. (Mayer et al., 2020)

Traducción:

La profilaxis preexposición (PrEP) es una forma de prevenir el VIH. Al tomar una píldora diaria, que contiene dos medicamentos, el VIH se puede suspender antes de que cause una infección. La PrEP se prescribe para personas en riesgo de infección por el VIH. Sin embargo, muchas personas que están en riesgo no usan PrEP. Exploramos las razones de esto. Se encontró que muchas personas en riesgo no habían oído hablar de PrEP, por lo que no podrían pedírsela a sus médicos. Incluso entre los propios proveedores de atención médica, algunos no estaban al tanto de la PrEP o de

cómo debería usarse. Para las personas que han oído hablar de PrEP, desafortunadamente, sigue existiendo un estigma en torno al VIH que disuade a algunas personas de buscar el tratamiento. Además, muchas personas en riesgo han experimentado sesgos a manos de los proveedores de atención médica, lo que profundiza la desconfianza en el establecimiento médico. Muchas personas en riesgo también experimentan pobreza y aunque hay múltiples opciones de asistencia financiera para PrEP, estas pueden ser de difícil acceso sin apoyo. La educación pública y la capacitación de los proveedores de atención médica pueden abordar muchas de las barreras que encontramos, pero cuestiones profundamente arraigadas como el racismo y los prejuicios requerirán cambios significativos dentro del sistema de salud. (Mayer et al., 2020)

Se menciona como la PrEP ayuda a prevenir el VIH con una píldora diaria la cual contiene medicamentos; esta profilaxis se utiliza para personas con riesgo de infectarse por este virus, sin embargo, se exploran razones por que muchas de estas no lo utilizan. Algunas personas no habían escuchado acerca de esta terapia, también muchas de estas que si logran saber que es PrEP tienen estigmas sobre este. Existe un motivo muy importante y es el factor económico, no todos tienen acceso a adquirir algún plan de pago para obtenerlo.

Age may be a factor in PrEP uptake; young individuals at risk have lower levels of PrEP use relative to their need. In an analysis of 2017 prescription-level data, PrEP use in those under 24 years of age was 15.2 per 100,000 persons, with a PrEP-to-need ratio (PnR; ratio of PrEP users to new HIV diagnoses) of 0.9. In comparison, among those aged 24–35 years, PrEP use was 61.5 per 100,000 persons, and the PnR was 2.0. Finally, geography may also contribute to disparity in rates of PrEP use. For instance, although men and women in the South accounted for 52% of US HIV diagnoses in 2017, only 27% of PrEP users were in the South (from 2016 data). (Mayer et al., 2020)

Traducción:

La edad puede ser un factor en la absorción de PrEP; los individuos jóvenes en riesgo tienen niveles más bajos de uso de PrEP en relación con su necesidad. En un análisis de los datos a nivel de prescripción de 2017, el uso de PrEP en menores de 24 años

fue de 15,2 por cada 100.000 personas, con una relación prEP-necesidad (PnR; relación entre usuarios de PrEP y nuevos diagnósticos de VIH) de 0,9. En comparación, entre las personas de 24 a 35 años, el uso de PrEP fue de 61,5 por 100.000 personas, y la PnR fue de 2,0. Por último, la geografía también puede contribuir a la disparidad en las tasas de uso de PrEP. Por ejemplo, aunque los hombres y las mujeres en el sur representaron el 52% de los diagnósticos de VIH de EE. UU. en 2017, solo el 27% de los usuarios de PrEP estaban en el sur (de los datos de 2016). (Mayer, Agwu, & Malebranche, 2020)

En un estudio que se realizó en el 2017 se encontró que las personas jóvenes de menos de 24 años tienen niveles mucho más bajos de uso de PrEP en comparación con los mayores de 24 a 35 años, los cuales tienen un uso de 4 veces más.

Before any other factors influencing PrEP uptake come into play, both individuals at risk and healthcare providers need to be aware of the existence of PrEP as a preventive option. Nationally, in the general population, awareness of PrEP is low. (Mayer et al., 2020)

Traducción:

Antes de que entren en juego otros factores que influyen en la adopción de La PrEP, tanto las personas en riesgo como los proveedores de atención médica deben ser conscientes de la existencia de la PrEP como una opción preventiva. A nivel nacional, en la población general, el conocimiento sobre la PrEP es bajo. (Mayer et al., 2020)

A pesar de esfuerzos por promover el conocimiento de la PrEP en personas de riesgo y en proveedores de atención médica, en Estados Unidos el conocimiento de esta profilaxis preventiva es baja.

It is suitable for men who have sex with men, for heterosexual sex and for people who use intravenous drugs when there is a risk of HIV infection. Pre-exposure prophylaxis is one pill per day and can be prescribed by all medical practitioners and nurse practitioners via the Pharmaceutical Benefits Scheme. It is best prescribed in a three-monthly program with regular monitoring for patient adherence, safety, HIV and

other sexually transmitted infections. Prophylaxis is well tolerated but requires monitoring for kidney toxicity and low bone density. (Bloch, 2020)

Traducción:

Es adecuado para hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, para relaciones heterosexuales y para personas que usan drogas intravenosas cuando existe un riesgo de infección por VIH. La PrEP (profilaxis) es un tratamiento que consta de una píldora por día y puede ser prescrita por todos los médicos y enfermeras practicantes a través del Plan de Beneficios Farmacéuticos. Se prescribe mejor en un programa de tres meses con monitoreo regular para la adherencia del paciente, la seguridad, el VIH y otras infecciones de transmisión sexual. La profilaxis es bien tolerada, pero requiere monitoreo de la toxicidad renal y la baja densidad ósea. (Bloch, 2020)

Según Bloch (2020), para las personas de riesgo como hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres, para heterosexuales y para las personas que hacen uso de drogas intravenosas, existe un riesgo de VIH y deberían usar esta píldora profiláctica, la cual puede ser prescrita por médicos y enfermeras. Esta prescripción se da en un lapso de 3 meses y debe ser monitoreada la función renal y la densidad ósea.

At the initial visit, patients should be advised that while PrEP is highly effective in preventing HIV infection, it does not protect against other sexually transmitted infections and condom use is encouraged. PrEP is not recommended if the estimated glomerular filtration rate (eGFR) is less than 60 mL/min/1.73 m² so kidney function should be measured at baseline. Patients with an eGFR below 60 mL/min/1.73 m² should be referred to a specialist for management. Other potential issues such as low bone density should also be assessed. The use of concomitant drugs that could potentiate toxicity such as non-steroidal anti-inflammatory drugs should be avoided, as well as pre-existing HIV infection (by fourth generation HIV antibody/antigen blood testing) and other sexually transmitted infections. Some practitioners may elect to review the patient after one month to assess any issues related to PrEP adherence, toxicity, and re-test for HIV infection. (Bloch, 2020)

Traducción:

En la visita inicial, se debe informar a los pacientes que, si bien la PrEP es altamente efectiva para prevenir la infección por el VIH, no protege contra otras infecciones de transmisión sexual y se fomenta el uso del condón. No se recomienda la PrEP si la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) es inferior a 60 ml/min/ 1.73 m², la por lo que la función renal debe medirse al inicio del estudio. Los pacientes con una eGFR inferior a 60 mL/min/1,73 m² deben ser derivados a un especialista para su tratamiento. También se deben evaluar otros problemas potenciales, como la baja densidad ósea. Se debe evitar el uso de fármacos concomitantes que podrían potenciar la toxicidad, como los antiinflamatorios no esteroideos, así como la infección preexistente por VIH (mediante pruebas de sangre de anticuerpos/antígenos del VIH de cuarta generación) y otras infecciones de transmisión sexual. Algunos profesionales pueden optar por revisar al paciente después de un mes para evaluar cualquier problema relacionado con el cumplimiento de la PrEP, la toxicidad y la nueva prueba de infección por VIH". (Bloch, 2020)

Se debe educar a los pacientes sobre que la PrEP es muy efectiva pero que no lo es para otras infecciones de transmisión sexual y por ende es de suma importancia no olvidar el uso del condón. Revisar la función renal es vital al inicio del estudio y además la densidad ósea.

PrEP taken daily reduces HIV infection via sexual transmission by 99%. Lower adherence reduces PrEP effectiveness – if four pills are taken per week, effectiveness is reduced to 96% and falls rapidly after that as adherence drops. Transmission via intravenous drug use was reduced by 74% in those with detectable tenofovir levels. Tenofovir disoproxil/emtricitabine is highly effective as PrEP because high drug concentrations are rapidly achieved in rectal tissue. This is less so in vaginal tissue and to maintain optimal drug concentrations in women, daily adherence should be emphasised. Steady state drug concentrations of tenofovir disoproxil are achieved in genital and rectal tissues by one week, and in blood by 20 days. For men who have sex with men, a loading dose of two pills with subsequent daily dosing will enable effectiveness of PrEP from two hours after first administration. For men and women

practising at-risk heterosexual sex and for those who are transgender, PrEP is effective after seven days of daily dosing. (Bloch, 2020)

Traducción:

La PrEP que se toma diariamente reduce la infección por VIH a través de la transmisión sexual en un 99%. Una menor adherencia reduce la efectividad de la PrEP: si se toman cuatro píldoras por semana, la efectividad se reduce al 96% y disminuye rápidamente después de eso a medida que disminuye la adherencia. La transmisión vía uso intravenoso de la droga fue reducida por el 74% en esos, con los niveles perceptibles del tenofovir. Tenofovir disoproxil/emtricitabina es altamente eficaz como PrEP porque las altas concentraciones de la droga se alcanzan rápidamente en tejido rectal. Esto es menos cierto en el tejido vaginal y para mantener las concentraciones óptimas de fármacos en las mujeres, se debe enfatizar la adherencia diaria. Las concentraciones de fármacos en estado estacionario de tenofovir disoproxil se logran en los tejidos genitales y rectales por una semana y en la sangre por 20 días. Para los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, una dosis de carga de dos píldoras con la posterior dosificación diaria permitirá la efectividad de la PrEP a partir de las dos horas después de la primera administración. Para los hombres y las mujeres que practican relaciones sexuales heterosexuales en riesgo y para aquellas que son transgénero, la PrEP es efectiva después de siete días de dosificación diaria. (Bloch, 2020)

En hombres el Truvada es altamente efectivo ya que alcanza concentraciones rápidamente en tejido rectal: si se toma una vez al día tiene una eficacia del 99%. Se puede usar en tratamientos de 4 veces a la semana y de esta forma se reduciría su efectividad al 96%. En las mujeres las concentraciones vaginales son menores por eso deben apegarse al tratamiento de una vez al día.

Illicit drug use may affect adherence to PrEP, and drug and alcohol issues may need to be addressed. Adherence can be supported with increased knowledge about PrEP and its effectiveness as well as dealing with adverse effects and concerns about toxicity. Patients may take PrEP for periods of time at risk and then stop if they enter into a monogamous relationship. For men who have sex with men, stopping PrEP is

safe after they have taken a 24- and 48-hour dose following the last sexual exposure. For men and women engaging in heterosexual sex and people who use intravenous drugs, it is recommended to continue PrEP for 28 days after their last exposure. Adolescents and young adults taking PrEP are more likely to discontinue PrEP so may require more frequent monitoring to support adherence. (Bloch, 2020)

Traducción:

El consumo de drogas ilícitas puede afectar la adherencia a la PrEP y los problemas de drogas y alcohol pueden necesitar ser abordados. La adherencia se puede apoyar con un mayor conocimiento sobre la PrEP y su efectividad, así como con el tratamiento de los efectos adversos y las preocupaciones sobre la toxicidad. Los pacientes pueden tomar PrEP durante períodos de tiempo en riesgo y luego dejar de tomar si entran en una relación monógama. Para los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, suspender la PrEP es seguro después de haber tomado una dosis de 24 y 48 horas después de la última exposición sexual. Para los hombres y las mujeres que tienen relaciones heterosexuales y las personas que usan drogas intravenosas, se recomienda continuar con la PrEP durante 28 días después de su última exposición. Los adolescentes y adultos jóvenes que toman PrEP tienen más probabilidades de interrumpir la PrEP, por lo que pueden requerir un monitoreo más frecuente para apoyar la adherencia. (Bloch, 2020)

Si se logra explicar a las personas sobre la PrEP y que hacer que establezcan más conocimiento sobre esta profilaxis, se aumenta la adherencia al tratamiento, además se puede explicar cómo es posible que los pacientes tomen el tratamiento en momentos de riesgo y luego lo pueden dejar de tomar si entran en una relación monógama.

It is rare for PrEP to be stopped because of adverse events. Initial adverse effects tend to be transient and include gastrointestinal (e.g. nausea and diarrhoea) and central nervous system events (e.g. headache lasting a week or slightly longer). Kidney and liver toxicity are rare but regular monitoring is required. Patients aged over 40 years with eGFR less than 90 mL/min/1.73 m², hypertension or diabetes or taking concomitant nephrotoxic drugs should have three-monthly renal assessment. Tenofovir disoproxil and emtricitabine are renally excreted via glomerular filtration

and tubular secretion. There are potential drug–drug interactions that can adversely affect renal function. These can occur with concomitant use of renally excreted drugs such as non-steroidal anti-inflammatory drugs, aminoglycosides, aciclovir and valaciclovir. Characteristically, renal complications involve proximal tubular damage, leading to acute kidney injury, Fanconi syndrome or chronic kidney disease. There can also be a milder ‘creatinine creep’ with gradually increasing creatinine and decreasing eGFR over time. (Bloch, 2020)

Existen efectos adversos, los cuales son transitorios, entre los principales son los gastrointestinales y del sistema nervioso. Pacientes que consumen algún fármaco nefrotóxico deben ser evaluados de manera mensual, ya que el tenofovir y la emtricitabina se excretan vía renal por medio de la filtración glomerular.

Tenofovir disoproxil is associated with reduced bone density of 3–4% in the first year of treatment. This plateaus out to normal bone density loss of 1% per year (after the age of 30 years). For the majority of PrEP users, this bone density reduction is not clinically significant. However, for those over 40 years of age who are at risk of low bone density, bone density can be assessed using the FRAX fracture risk assessment score, or dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) scanning. (Bloch, 2020)

Para los usuarios de la PrEP se puede generar una disminución de la densidad ósea del 1% después de tener 30 años, aunque para la mayoría esto no implique un cambio significativo, siempre se debe estar en control periódico.

Pre-exposure prophylaxis (PrEP) has emerged as a promising strategy for preventing the transmission of HIV. Although only one formulation is currently approved for PrEP, research into both new compounds and new delivery systems for PrEP regimens offer intriguing challenges from the perspective of pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling. This review aims to provide an overview the current modeling landscape for HIV PrEP, focused on PK/PD and QSP models relating to antiretroviral agents. Both current PrEP treatments and new compounds that show promise as PrEP agents are highlighted, as well as models of uncommon administration routes, predictions based on models of mechanism of action and viral

dynamics, and issues related to adherence to therapy. The spread of human immunodeficiency virus (HIV) remains one of the foremost global health concerns. In the absence of a vaccine, other prophylactic strategies have been developed to prevent HIV transmission. One approach, known as pre-exposure prophylaxis (PrEP), allows HIV-negative individuals who are at high risk of exposure to the virus, be it through an HIV-positive sexual partner or through the shared use of drug injection equipment, to substantially reduce the risk of developing an HIV infection. PrEP is a relatively recent approach to combating the HIV epidemic, with the only currently approved treatment being Truvada, a daily oral antiretroviral (ARV) therapy initially indicated in the treatment of active HIV-1 infections, but approved for HIV PrEP in 2012. Although PrEP therapy has consistently demonstrated high efficacy in preventing HIV infection, this efficacy is dependent on patient adherence to the prescribed treatment regimen. This can present a significant problem in low- and middle-income countries, which may lack the infrastructure to provide sufficient access to PrEP medication to maintain daily dosing regimens. Furthermore, while the conventional approach has generally been to advocate for continuous administration akin to regimens used for viral suppression in infected patients, there has been some discussion of whether a better treatment paradigm might be to push for PrEP therapy primarily during those known periods of heightened exposure risk, while relying on post-exposure prophylaxis regimens to prevent infection after unanticipated exposures during low-risk periods. These considerations have led to a push for the development of long-duration and on-demand PrEP formulations, including subdermal and subcutaneous implants, slow-release intramuscular depot injections, vaginal and rectal antimicrobial gels, and intravaginal rings and dissolving films. PrEP therapy is a quickly evolving field, with a variety of antiretroviral compounds and formulations under investigation. This review aims to report on notable drugs and formulations from a pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) modeling perspective. Given the nature of PrEP as a preventive therapy designed for long-term use, clinical trials for PrEP therapies can last for months or even years, particularly in the case of long-duration formulations. Furthermore, in contrast to antiretroviral trials in infected patients, pharmacodynamic endpoints in PrEP therapies are difficult to

quantify, as the primary endpoint for efficacy is generally the rate of seroconversion. Computational modeling approaches offer flexible and powerful tools to provide insight into drug behavior in clinical settings, and can ultimately reduce the time, expense, and patient burden incurred in the development of PrEP therapies. (Straubinger et al. 2020)

Este estudio se relaciona con la investigación planteada ya que habla de cómo se han ido desarrollando nuevas terapias para combatir el virus de la inmunodeficiencia humana, además da a conocer como la PreP reduce sustancialmente el riesgo de contraer VIH y de cómo su eficacia depende de la adherencia al tratamiento y que por ello se han implementado nuevos estudios sobre utilizar el PreP de una manera para que sea de larga duración, ya sea intramuscular, subdérmico, entre otras. Así que es de gran interés de este proyecto poder dar a conocer más a fondo sobre el uso del PreP convencional “cóctel” y sobre cómo se intenta avanzar en la elaboración de nuevos tratamientos.

Tenofovir (TFV) is a nucleotide reverse transcriptase inhibitor (NRTI), a nucleoside phosphonate analogue of the endogenous nucleoside monophosphate, or nucleotide, adenosine 5'-monophosphate, and was one of the first compounds identified as a potential candidate for HIV prophylaxis. A 1995 study demonstrated that subcutaneous injections of TFV could protect macaques from simian immunodeficiency virus (SIV). (Straubinger et al. 2020)

Tenofovir disopropil ha sido desde su descubrimiento un gran candidato para la profilaxis del VIH y es uno de los cuales se utiliza actualmente con el fin de ayudar a las personas de riesgo que así lo requieran.

Studies have demonstrated the efficacy of TDF with and without emtricitabine (FTC) in preventing HIV infection in a variety of populations, including men who have sex with men (MSM), transgender women, heterosexual men and women, and people who inject drugs. (Straubinger et al. 2020)

El artículo reafirma la eficacia del tenofovir y la emtricitabina para la prevención del VIH en varias poblaciones de riesgo como hombres que mantiene relaciones sexuales con hombres,

mujeres y hombres heterosexuales, mujeres transgéneros y personas que usan drogas inyectadas.

Preclinical testing revealed that TFV has low oral bioavailability due primarily to the ionic charges on its phosphonate group. The structure of TDF masks these charges, improving intestinal absorption and making an oral formulation feasible. After absorption in the intestine, TDF is converted into TFV through hydrolysis of its two ester groups. TFV is therefore the primary circulating compound in TDF-based treatments. After uptake into cells, TFV undergoes sequential phosphorylation by adenylate kinase and nucleoside diphosphate kinase into its active form, tenofovir diphosphate (TFV-DP). TFV-DP inhibits HIV-1 replication by competing with endogenous deoxyadenosine 5'-triphosphate (dATP), inhibiting HIV-1 activity and halting strand elongation when incorporated into viral DNA. (Straubinger et al. 2020)

Se menciona la farmacocinética y farmacodinámica que tiene el tenofovir y al dar a conocer esto, se explica el proceso mediante el cual inhibe el VIH. Una de ellas es que ayuda con la absorción intestinal lo cual lo hace un gran candidato para su formulación de vía oral y luego por medio de su forma activa, tenofovir difosfato inhibe la replicación del VIH.

Various long-duration formulations of TFV are being investigated for PrEP. Vaginal gel, ring, and film formulations have been developed with the goal of providing women in high-risk populations with multiple options for prophylaxis in an effort to improve adherence. More recently, there have been efforts to develop rectal topical TFV formulations, as receptive anal intercourse is a common route of exposure to HIV. (Straubinger et al. 2020)

Se hacen investigaciones y hay esfuerzo continuo para poder llevar el PrEP a uso de manera tópica, ya sea vaginal o anal, y que sea efectiva al tener algún tipo de contacto y de esta manera que exista más adherencia.

Emtricitabine (FTC) is a nucleoside reverse transcriptase inhibitor effective against HIV-1. In the context of PrEP, FTC is administered as a combination oral therapy with the NRTI tenofovir disoproxil fumarate. Like tenofovir, FTC undergoes

intracellular phosphorylation to its active form, emtricitabine 5'-triphosphate (FTC-TP), an analogue of deoxycytidine 5'-triphosphate (dCTP). Incorporation of FTC-TP into HIV-1 DNA during viral DNA replication terminates chain elongation. (Straubinger et al. 2020)

De igual forma que con el tenofovir, el artículo menciona la emtricitabina para que sea entendida su farmacocinética y farmacodinámica y cómo actúa en las cadenas de ADN y repercute en la replicación viral.

The HIV-1 epidemic remains an urgent global health concern. Young women are disproportionately at risk of acquiring the virus. A range of highly effective, female-controlled, discrete vaginal products therefore is needed to help curb the epidemic. Oral tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and emtricitabine (FTC) are effective in HIV-1 pre-exposure prophylaxis (PrEP) and form a promising basis for a vaginal product. Here, we evaluate TDF and FTC in combination with the broadly neutralizing antibody VRC01-N using a highly reproducible humanized mouse model. The agents were vaginally dosed individually and in combination, and the efficacy of HIV-1 prevention was analyzed using the established, rigorous median-effect model. Surprisingly, the triple combination showed a high degree of synergism, unprecedented for in vivo HIV-1 PrEP, leading to a possible fivefold dose reduction for some of the agents. Vaginal administration of the TDF-FTC-VRC01-N combination holds significant promise for HIV-1 PrEP. (Baum et al., 2020)

Traducción:

La epidemia del VIH-1 sigue siendo un problema de salud mundial urgente. Las mujeres jóvenes corren un riesgo desproporcionado de contraer el virus. Por lo tanto, se necesita una gama de productos vaginales discretos, controlados por mujeres y altamente efectivos para ayudar a frenar la epidemia. El tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y la emtricitabina (FTC) por vía oral son eficaces en la profilaxis previa a la exposición al VIH-1 (PrEP) y constituyen una base prometedora para un producto vaginal. Aquí evaluamos TDF y FTC en combinación con el anticuerpo ampliamente neutralizante VRC01-N utilizando un modelo de ratón humanizado altamente reproducible. Los agentes se dosificaron por vía vaginal de forma individual y en

combinación y la eficacia de la prevención del VIH-1 se analizó utilizando el modelo de efecto mediano riguroso establecido. Sorprendentemente, la combinación triple mostró un alto grado de sinergia, sin precedentes para la PrEP del VIH-1 in vivo, lo que llevó a una posible reducción de la dosis de cinco veces para algunos de los agentes. La administración vaginal de la combinación TDF-FTC-VRC01-N es muy prometedora para la PrEP del VIH-1” (Baum et al., 2020)

Este antecedente es de gran importancia ya que menciona un aspecto fundamental para la actual investigación y es cómo las mujeres tienen un riesgo alto de contraer el VIH y cómo se puede investigar sobre el PrEP para su uso de una manera más práctica, por ejemplo, vaginal y de esta manera que se transforme en una herramienta más fácil y atractiva para su uso.

“Pre-exposure prophylaxis (PrEP) against HIV-1 using an oral regimen of the antiretroviral (ARV) agents tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and emtricitabine (FTC) has been initiated in numerous countries around the world, but discontinuation is high in multiple populations” (Baum et al., 2020). Es importante conocer que a pesar de que el Truvada es un fármaco de gran prevención contra el VIH, uno de los mayores desafíos que se ha tenido desde su aprobación es la adherencia, ya que muchas poblaciones pueden verse beneficiadas, pero también lo descontinúan con el tiempo, lo cual afecta el rendimiento de este.

One of the most exciting developments in HIV research has been the ability to isolate and produce broadly neutralizing monoclonal antibodies (bNAbs) that neutralize nearly all of circulating virus strains from all clades. These human antibodies prevent acquisition of SHIV infection, in a dose dependent manner, in animal challenge models and when combinations of these antibodies are used in people living with HIV, strong antiviral activity has been demonstrated. The Antibody Mediated Protection (AMP) trials are currently evaluating VRC01, the CD4 binding site targeted bNAb, to determine the ability of this single antibody to prevent HIV infection in women in Southern Africa and MSM and transgender persons in the Americas. (Dieffenbach y Fauci., 2020)

Se han aislado anticuerpos monoclonales capaces de neutralizar casi todas las cepas de virus que existen de manera circulante.

Daily PrEP can be used continuously or for shorter periods of time, or on demand. According to French guidelines, two negative HIV tests performed 4 weeks apart without HIV risk behavior during these 4 weeks are required in order to avoid PrEP initiation during the HIV seroconversion period. (Lions et al., 2019)

En Francia se requieren, según sus directrices, dos pruebas negativas con periodos de 4 semanas de diferencia y que no exista algún comportamiento de riesgo en esas 4 semanas, ya que se debe evitar el inicio de esta profilaxis en periodo de seroconversión del VIH.

Approximately 200,000 of the estimated 1.1 million Americans who are at risk for HIV currently receive Truvada for PrEP. Broader usage among at-risk populations is hampered by significant social and structural barriers, such as HIV stigma, homophobia, limited awareness of PrEP among providers and patients, and overall lack of access to healthcare. (GILEAD, 2019)

En Estados Unidos, para el 2019, ya había más de un millón de personas recibiendo la profilaxis para el VIH, sin embargo, hay muchos obstáculos como barreras sociales y económicas para acceder a toda la población en riesgo y que estas puedan ser partícipes del uso de Truvada.

“In the U.S., Truvada is indicated in combination with safer sex practices for HIV PrEP to reduce the risk of sexually acquired HIV in at-risk individuals who are HIV-negative and weigh ≥ 35 kg” (GILEAD, 2019). Se utiliza Truvada como profilaxis, pero se debe implementar su uso en combinación con prácticas sexuales seguras y que esté prescrita para personas de 35 kilogramos de peso o más.

Truvada for PrEP must only be prescribed to individuals confirmed to be HIV-negative immediately prior to initiation and at least every 3 months during use. Drug-resistant HIV-1 variants have been identified with use of Truvada for PrEP following

undetected acute HIV-1 infection. Do not initiate if signs or symptoms of acute HIV-1 infection are present unless HIV-negative status is confirmed. Severe acute exacerbations of hepatitis B have been reported in HBV-infected patients who discontinued Truvada. Hepatic function should be monitored closely with both clinical and laboratory follow-up for at least several months in patients with HBV after discontinuing Truvada. If appropriate, initiation of anti-hepatitis B therapy may be warranted. (GILEAD, 2019)

Se debe dar seguimiento importante a las personas que consumen Truvada y que tienen Hepatitis B, ya que puede producir exacerbación. Es importante que los que la vayan a consumir sean VIH negativos justamente antes de iniciar el tratamiento.

La OMS recomienda ofrecer la profilaxis preexposición (PrEP) oral a las personas con un riesgo significativo de contraer el VIH como parte de la prevención integral de la infección por el VIH. La PrEP es el uso de fumarato de disoproxilo de tenofovir (TDF) oral o la fórmula combinada de TDF y emtricitabina (TDF/FTC) o TDF y lamivudina (TDF/3TC) en las personas seronegativas al VIH con el fin de evitar que contraigan esta infección. La PrEP ha demostrado su efectividad en diferentes grupos de población seronegativa al VIH. La OMS considera que la FTC y la 3TC son intercambiables tanto para el tratamiento como para la prevención de la infección por el VIH. Un número cada vez mayor de países está adoptando políticas que respaldan el uso de la PrEP para la prevención de la infección por el VIH. En un análisis de alcance mundial se encontró que, hacia fines del 2018, 40 países habían integrado la PrEP oral en sus políticas o directrices. (Salud, o.p., 2019)

La organización mundial de la salud (OMS) y la organización panamericana de la salud crean una actualización técnica sobre la PrEP específicamente para hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, ya que es uno de los grupos con mayor riesgo de contraer el virus.

In January 2016, the French Medicine Agency initiated a Temporary Recommendation for Use (TRU) to allow the use of oral intake of tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine for pre-exposure prophylaxis (PrEP) in adults at high risk of HIV” (Siguier, 2019). Artículo

que da a conocer el inicio de la PrEP en Francia, lo cual para esta investigación es de importancia considerando que es uno de los países tomados en cuenta en el presente trabajo.

The Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson today announced results from a Phase 1/2a study evaluating an investigational mosaic-based preventive vaccine regimen against HIV-1 infection. The study, ASCENT (HPX2003/HVTN 118), found that adding a bivalent soluble protein to the regimen (a combination of Clade C and Mosaic gp140) improved the breadth of immune responses to different HIV strains circulating worldwide. (Johnson-Johnson, 2019)

Para el 2019, J&J anuncia la investigación obtenida en fase 1 y 2 de la vacuna preventiva contra el VIH. Menciona como mejora las respuestas inmunes para las cepas de VIH.

“La presente norma fue reformada parcialmente y reproducido su texto de forma íntegra mediante la ley N° 9797 del 2 de diciembre del 2019, y publicada en el Alcance Digital N° 277 a La Gaceta N° 238 del 13 de diciembre del 2019” (Asamblea Legislativa, 2019). La ley tiene por objeto regular todas las acciones del Estado costarricense en lo que refiere a promover y garantizar una respuesta integral a la epidemia del VIH, en los ámbitos público y privado del país, la atención integral además de las acciones relacionadas con la prevención y educación del VIH/SIDA en la republica de Costa Rica.

El virus de la inmunodeficiencia humana realizó el salto Inter especie hace ya más de 100 años de los monos hacia los humanos, produciendo dos tipos de virus capaces de infectar al ser humano, el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 y el tipo 2. Estos se han diseminado desde África al resto del mundo por diversas vías, llegando a Costa Rica en los años 80. Y desde entonces se han producido con cada año que pasa más casos nuevos, siendo el número de personas infectadas cada vez mayor que en el año anterior estudiado, sin hasta el momento poder frenar la diseminación del virus a pesar de los métodos de prevención existentes. (Montero, 2018)

En Costa Rica el VIH llega alrededor de los años ochenta y desde su llegada año a año se ha visto un incremento sustancial en la cantidad de nuevos casos. A pesar de esfuerzos o

campañas incentivando a la población a utilizar métodos de prevención, estos no han logrado frenar la diseminación.

La profilaxis preexposición (PrEP) al VIH es una intervención biomédica para la prevención de la infección por VIH que está recomendada por la Organización Mundial de Salud y autorizada por la Comisión Europea tras la recomendación de la Agencia Europea del Medicamento en agosto de 2016. Es una indicación del medicamento denominado Truvada® de la empresa Gilead compuesto por tenofovir disoproxilo fumarato y emtricitabina. Siguiendo la pauta de adherencia, previene que una persona VIH negativa se infecte por VIH^{3,4}, demostrando ser una medida de prevención eficaz y coste-efectiva. (García et al., 2018)

La Organización mundial de la salud (OMS) y la Comisión Europea recomiendan el uso de Truvada (tenofovir disoproxilo fumarato y emtricitabina) la cual fue creada por Gilead, ya que ha demostrado ser una medida importante para prevenir el VIH.

A nivel administrativo estatal, el MSSSI publicó en enero de 2018 un documento de consenso sobre la PrEP en donde se recoge la evidencia científica y se fijan los criterios de selección, elegibilidad, dispensación y monitorización. Fue elaborado por un grupo de expertos compuesto por las administraciones, profesionales, las sociedades científicas y organizaciones de la sociedad civil. Asimismo, el MSSSI ha impulsado un estudio de factibilidad (DIR-TRU-2017-01) gracias a un convenio de colaboración firmado con la compañía farmacéutica Gilead que implica la cesión gratuita del medicamento Truvada®.

Dicho estudio busca evaluar el impacto económico y organizativo, así como posibles interferencias en los circuitos asistenciales de cara a una hipotética implementación de la PrEP en España. Dicho estudio fue formulado para la participación de las Comunidades Autónomas (CC. AA.). (García et al. 2018)

Se menciona cómo la farmacéutica Gilead en compañía del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) se unen para evaluar la organización y economía al implementar el PrEP en España.

Female sex workers (FSWs) are at substantial risk of HIV infection in low- and middle-income countries (LMICs) where their odds of infection are estimated to be 13.5 times those of reproductive-aged women. FSWs' vulnerability to HIV infection is often heightened by structural factors that limit their ability to negotiate condom use with male clients, including gender inequality, violence, poverty, social marginalization, and sex work criminalization. As such, user-controlled HIV prevention methods delivered in the context of comprehensive HIV prevention packages that also include behavioral and structural interventions could dramatically reduce HIV incidence among FSWs. (Pines et al., 2018)

Las trabajadoras del sexo son personas muy vulnerables a contraer VIH, esto se agrava ya que muchas tienen que negociar con sus clientes usar o no preservativo, aparte del traumatismo que aumenta ante violencia que reciben por algunos de estos.

PrEP product acceptability or desirability are crucial to adherence. While longer-acting systemic product formulations (e.g., oral, injectable) may be appealing to some potential users, others may prefer short-acting, non-systemic topical products (e.g., gels, douches, suppositories/tablets, films) that can be used on-demand before and after sex have argued that just as the introduction of more contraceptive methods provided women with more options to choose from and ultimately increased their use of contraception, the development and implementation of multiple PrEP product formulations may similarly enhance PrEP uptake and adherence, and thus maximize its potential impact on HIV incidence at the population-level. Therefore, as PrEP product development advances, acceptability research with diverse potential user populations must continue to inform the design of candidate products such that they are specific to potential users' needs and biology in order to facilitate uptake and adherence among those who could benefit most from their use. (Pines et al., 2018)

Se intenta potenciar el uso de PrEP tanto de acción corta como de acción prolongada y de esta manera maximizar la adherencia a la profilaxis y que así más personas la acepten y se beneficien de su uso.

Antiretroviral therapy (ART) has fundamentally altered the natural history of HIV/AIDS, sharply reducing HIV-related morbidity and prolonging longevity.

However, there seems to be a resurgence in HIV infection rates in some parts of the world that has prompted consideration of pre-exposure prophylaxis (pre-EP) and vaccination. Despite their good viral suppression profiles, most drugs used as part of ART also have unwanted adverse drug reactions/effects (ADRs). In this article we acknowledge the utility of pre-EP in combating HIV transmission, but we also highlight the need to prepare for management of other unexpected outcomes such as ADRs and viral resistance, to ensure the success of the programme. (Montjane et al., 2018).

Traducción:

La terapia antirretroviral (TAR) ha alterado fundamentalmente la historia natural del VIH/SIDA, reduciendo drásticamente la morbilidad relacionada con el VIH y prolongando la longevidad. Sin embargo, parece haber un resurgimiento en las tasas de infección por VIH en algunas partes del mundo que ha llevado a considerar la profilaxis previa a la exposición (PrEP) y la vacunación. A pesar de sus buenos perfiles de supresión viral, la mayoría de los medicamentos que se utilizan como parte del TAR también tienen reacciones/efectos farmacológicos adversos (RAM) no deseados. En este artículo reconocemos la utilidad de la PrEP para combatir la transmisión del VIH, pero también destacamos la necesidad de prepararse para el manejo de otros resultados inesperados como las RAM y la resistencia viral, para asegurar el éxito del programa. (Montjane et al., 2018)

Este artículo habla acerca de Truvada, la cual es una píldora antirretroviral que combina tenofovir y emtricitabina, la cual ayuda disminuir el riesgo de contraer el VIH, en este estudio se menciona como se ha implementado su uso para personas universitarias, ya que estas conforman un grupo que practica relaciones sexuales de manera no segura. Sin embargo, se menciona la preocupación por los posibles efectos a mediano plazo del uso de profilaxis preexposición (PreP) y se pide que al implementar su uso se logre concientizar sobre los riesgos y se logren mitigar. Por lo tanto, para este trabajo es muy importante conocer los pro y contras de la profilaxis contra VIH.

Preexposure prophylaxis (PrEP) with tenofovir/emtricitabine (slash indicates coformulation) is highly effective in preventing new HIV infections. PrEP efficacy is

strongly associated with adherence. In clinical trials, PrEP has been more effective in men who have sex with men and HIV-serodiscordant heterosexual couples than in women, likely reflecting pharmacokinetic differences between levels of tenofovir disoproxil fumarate in vaginal and rectal tissues, and poorer adherence in studies in women. Current guidelines recommend daily PrEP for men and women; however, PrEP taken at least 4 days per week for men may be as effective as daily PrEP, and women must take PrEP 6 to 7 days per week to maximize efficacy. Data are accumulating on the effectiveness of pericoital PrEP for men who have sex with men, but it is not yet recommended in the United States. (Buchbinder, 2018)

El artículo menciona la efectividad que esta terapia posee en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, y que aunque este prescrito para dosis diarias, en hombres se podría utilizar 4 veces y sería eficaz como si se tomara diariamente.

Human immunodeficiency virus (HIV) has infected 76 million people and killed an estimated 35 million. During its 40-year history, remarkable progress has been made on antiretroviral drugs. Progress toward a vaccine has also been made, although this has yet to deliver a licensed product. In 2007, I wrote a review, HIV AIDS Vaccines: 2007. This review, HIV AIDS Vaccines: 2018, focuses on the progress in the past 11 years. I begin with key challenges for the development of an AIDS vaccine and the lessons learned from the six completed efficacy trials, only one of which has met with some success. (Robinson, 2018)

Traducción:

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha infectado a 76 millones de personas y ha matado a unas 35 millones. Durante sus 40 años de historia, se han logrado progresos notables en materia de medicamentos antirretrovirales. También se ha avanzado hacia una vacuna, aunque aún no se ha logrado entregar un producto con licencia. En 2007, escribí una reseña, HIV AIDS Vaccines: 2007. Esta revisión, HIV AIDS Vaccines: 2018, se centra en el progreso en los últimos 11 años. Empiezo con los desafíos clave para el desarrollo de una vacuna contra el SIDA y las lecciones aprendidas de los seis ensayos de eficacia completados, solo uno de los cuales ha tenido cierto éxito. (Robinson, 2018)

Este antecedente habla de cómo el VIH ya va por su cuarta década y que con estos años vienen una serie de estudios, uno de estos son los ensayos clínicos de la vacuna que se han realizado hasta el 2018 y de cuáles son los desafíos que se han tenido a lo largo de la investigación y pruebas de la misma para poder encontrar una vacuna preventiva.

La activación inmune crónica constituye el desencadenante primario en la patogenia de la enfermedad por VIH. La activación inmune crónica conlleva un incremento en la expresión de marcadores de la actividad inmunológica, que se han utilizado como marcadores de la progresión de la enfermedad tales como el interferón alfa, factor de necrosis tumoral y CD4 activadas. La evidencia actual involucra al estado inflamatorio persistente, como el principal responsable de la inmunodepresión característica de la enfermedad. (Montero, 2018)

Según montero (2018) la inmunodepresión tiene como principal detonante el estado inflamatorio persistente, el cual se genera por una activación inmune crónica lo que a su vez desata un aumento en la expresión de marcadores inmunológicos tales como factor de necrosis tumoral (FNY), CD4 activado y el interferón alfa. Por toda esta cascada inmune crónica se le atribuye la patogenia de la enfermedad por VIH.

Transmisión sexual, en general el 42% de nuevos casos se da por contagio homosexual y el 33% corresponde a contagio heterosexual. Vía sanguínea por Transfusiones sanguíneas y trasplantes, y uso compartido de jeringas para drogas. Transmisión materno fetal, la probabilidad es de 23-30% antes del nacimiento, 50-65% durante este y de 12-20% durante la lactancia materna. Una cuarta vía de transmisión es la ocupacional, ligada a heridas punzocortantes en trabajadores de la salud, con un promedio de transmisión muy bajo de 0.3%. (Montero, 2018)

Para el año 2018, la mayor tasa de contagio era a nivel homosexual con un 42%, seguida a su vez con un 33% por las personas heterosexuales. Además, entre otros mecanismos de transmisión se encuentran el uso compartido de jeringas para drogas, transfusiones y trasplantes, como de igual manera la transmisión materno fetal con un porcentaje variable, el cual depende de que se transmita antes del nacimiento, durante o en lactancia materna, siendo el mas afectado con un 50-65% durante el embarazo. Se reconoce una cuarta vía de

transmisión llamada ocupacional y está ligada a trabajadores de salud cuando por manipulación de instrumentos o pacientes se producen heridas punzocortantes.

According to the latest data presented regarding the number of new HIV infections in >13-year-old patients, there has been a reduction in its overall incidence in the United States in the period from 2008 to 2014. However, when analyzing the different populations at risk of infection, it has been observed that there is an increase in new infections in the group of men who have sex with men (MSM) with ages between 25 and 34 years, as well as in those >55-year-old. In Spain, according to data by the Ministry of Health, 3,366 new cases of HIV infection were reported during 2014. After an estimation taking into account the current delay in the report of cases, it is calculated that in 2014 there were 9.34 new infections per 100,000 inhabitants, and 54% of them were in MSM. This represents an increase from previous years in the group of MSM population between 20 and 30 years of age” (Sanchez Conde, 2017)

Traducción:

Según los últimos datos presentados sobre el número de nuevos casos de VIH infecciones en pacientes > 13 años, ha habido una reducción en su incidencia en los Estados Unidos en el período de 2008 a 2014. Sin embargo, al analizar las diferentes poblaciones en riesgo de infección, se ha observado que hay un aumento de nuevas infecciones en el grupo de hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH) con edades comprendidas entre los 25 y los 34 años, así como en los > 55 años. En España, según datos del Ministerio de Sanidad, hubo 3 366 casos nuevos de infección por el VIH durante 2014. Después de una estimación teniendo en cuenta el retraso actual en el reporte de casos, se calcula que en 2014 se produjeron 9,34 nuevas infecciones por cada 100 000 habitantes, y el 54% de ellas estaban en HSH. Esto representa un aumento con respecto a años anteriores en el grupo de la población de HSH entre 20 y 30 años. (Sanchez Conde, 2017)

Este fragmento del artículo muestra que ha existido una tendencia al aumento de la infección del VIH en USA en grupos de hombres que tiene relaciones sexuales con hombres en edades que van de los 25 a los 34 años, así como en España, que en el año 2014 el mayor índice lo tenían de igual manera los hombres que mantienen sexo con hombres, llegando a un 54%, las cuales para ese entonces ya eran cifras en aumento en comparación con años anteriores.

Therefore, it is necessary to implement alternative preventive measures; one of the better valued options is Pre-Exposure Pharmacological Prophylaxis (PrEP). It must be highlighted that clinical trial outcomes have been replicated consistently in some of the places where it has been widely used in cases within the indication. Drug administration in order to prevent an infection or its clinical consequences is an already well-known strategy, and it has been applied in different medical scenarios, such as prevention of malaria by the administration of antimalarial treatment, or antibiotic administration as surgical prophylaxis. Similarly, the theoretical basis of PrEP consists in the administration of antiretrovirals before the sexual contact that could transmit the HIV infection. (Sanchez Conde, 2017)

Traducción:

Por tanto, es necesario implementar medidas preventivas alternativas; una de las opciones mejor valoradas es la profilaxis farmacológica previa a la exposición (PrEP). Debe ser resaltado que los resultados de los ensayos clínicos se han replicado consistentemente en algunos de los lugares donde ha sido ampliamente utilizado en casos dentro de la indicación.

La administración de medicamentos para prevenir una infección o sus consecuencias clínicas es una estrategia ya conocida, y se ha aplicado en diferentes escenarios médicos, como la prevención de la malaria por la administración del tratamiento antipalúdico, o la administración de antibióticos como profilaxis quirúrgica. Asimismo, la base teórica de la PrEP consiste en la administración de antirretrovirales antes del contacto sexual que podría transmitir la infección por VIH. (Sanchez Conde, 2017)

Es importante lo mencionado en el artículo anterior ya que debido al aumento de casos VIH se han tenido que tomar medidas serias ante dicho panorama y se ponen ejemplos de algunas enfermedades como la malaria y cómo para evitar esta se debió implementar el uso de antipalúdico. De esa misma manera es importante el uso del PrEP para prevenir la infección del VIH.

Since the start of antiretroviral therapy, we know that treatment with suboptimal therapies (monotherapy or dual) is associated with a high rate of development of resistance mutations. Their potential development during PrEP has been considered one of the major drawbacks that could appear. However, those studies conducted so far have not demonstrated an increase in resistance development with the use of PrEP. (Sanchez Conde, 2017)

Traducción:

Desde el inicio de la terapia antirretroviral, sabemos que el tratamiento con terapias subóptimas (monoterapia o dual) se asocia con una alta tasa de desarrollo de mutaciones de resistencia. Su desarrollo potencial durante la PrEP se ha considerado uno de los principales inconvenientes que podrían aparecer. Sin embargo, los estudios realizados hasta ahora no han demostrado un aumento en el desarrollo de resistencia con el uso de PrEP. (Sanchez Conde, 2017)

Se habla de cómo otras terapias generan algún tipo de resistencia, lo cual es uno de los factores que fomentan el temor en algunas poblaciones. Sin embargo, a pesar de varios estudios no han revelado que la PrEP genere esto.

En relación con la PreP, las cosas no son tan sencillas. Si bien existe una extensa evidencia proveniente de diversos ensayos clínicos sobre la eficacia de emtricitabina (FTC)/tenofovir disoproxil fumarato (TDF) (Truvada[®]) en reducir la probabilidad de adquisición del VIH, su efectividad se ha estimado entre el 51 y el 70% en función de la adherencia, similar a la del preservativo. Además, aparte de la monitorización clínica que requieren los usuarios de la PreP, el hecho de que su introducción vaya asociada a un aumento de las conductas de riesgo (compensación de riesgo) y por tanto de la incidencia del resto de infecciones de transmisión sexual (ITS), incluyendo la hepatitis C hace necesario planificar y gestionar correctamente las correspondientes necesidades asistenciales que de ello se derivan, así como los aspectos de comunicación relacionados con los potenciales efectos psicosociales de la introducción de la PreP. (Casabona, 2017)

Lo anterior hace referencia a que independientemente del estadio clínico de una persona, los antirretrovirales tomados de forma precoz son eficaces contra el VIH. Se hace hincapié en

que el PreP es de mucha eficacia. Sin embargo, hay que educar a la población sobre el riesgo que se tiene de adquirir otras enfermedades de transmisión sexual como la hepatitis C.

Pero no podemos olvidar que el impacto poblacional de las intervenciones biomédicas como el TxP y la PreP se reduce drásticamente si estas no van acompañadas de medidas clásicas de salud pública, como la promoción de la salud sexual en los jóvenes, las intervenciones conductuales orientadas a la reducción de riesgo, la promoción del preservativo, el diagnóstico y tratamiento precoces de las ITS y la notificación sistemática a los contactos, de forma sostenida y proporcional a la magnitud de la epidemia. (Casabona, 2017)

Se invita a hacer un llamado a que sigan utilizando medidas de protección como el preservativo para evitar otras enfermedades muy prevalentes, además se inculca a que siempre se tenga una atención primaria adecuada a pesar de recibir algún tratamiento preventivo.

In France, indications for pre-exposure prophylaxis (PrEP) for HIV prevention are based on individual-level risk factors for HIV infection. However, the risk of HIV infection may also depend on characteristics of sexual partnerships. Here we study how place-based selection of partners change transmission and the overall efficiency of PrEP. (Robineau et al., 2017)

Traducción:

En Francia, las indicaciones para la profilaxis previa a la exposición (PrEP) para la prevención del VIH se basan en factores de riesgo de infección por el VIH a nivel individual. Sin embargo, el riesgo de infección por el VIH también puede depender de las características de las parejas sexuales. (Robineau et al., 2017)

El artículo menciona que se deben estudiar las parejas sexuales y los factores de riesgo que poseen las personas de manera individual, para que se considere su uso y si existe alguna patología asociada dar seguimiento óptimo.

“The highly effective pre-exposure prophylaxis (PrEP) is prescribed to MSM with a HIV-positive sexual partner or recent bacterial STI or a high number of sex partners or a history of inconsistent condom use or in commercial sex workers” (Robineau et al., 2017). El mayor

aprovechamiento de la PrEP es en hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres, que tengan una pareja que sea VIH positivo o con antecedente de alguna enfermedad de transmisión sexual, además de cuando hay un uso riguroso del preservativo; también en trabajadoras del sexo.

Available evidence supports the efficacy of pre-exposure prophylaxis (PrEP) in decreasing the incidence of human immunodeficiency virus (HIV) infection among high-risk individuals, especially when used in combination with other behavioural preventive methods. Safety concerns about PrEP present challenges in the implementation and use of PrEP. (Tetteh et al., 2017)

Traducción:

La evidencia disponible respalda la eficacia de la profilaxis previa a la exposición (PrEP) para disminuir la incidencia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) entre las personas de alto riesgo, especialmente cuando se usa en combinación con otros métodos preventivos conductuales. Las preocupaciones de seguridad acerca de la PrEP presentan desafíos en la implementación y el uso de la PrEP. (Tetteh et al., 2017)

Se recomienda el uso de la PrEP en personas de alto riesgo, pero que además estas tengan una perspectiva adecuada de cómo se deben implementar aparte de esta profilaxis métodos conductuales que ayuden a la prevención.

The pharmacological intervention for PrEP was tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine in a combined form as Truvada® or tenofovir as a single entity. Both products are efficacious for PrEP and seem to have a good safety profile. Regular monitoring is recommended to prevent long-term toxic effects. The main adverse effects observed with PrEP are gastrointestinal related; basically mild to moderate nausea, vomiting and diarrhea. Other adverse drug effects worth monitoring are liver enzymes, renal function and bone mineral density. PrEP as an intervention to reduce HIV transmission appears to have a safe benefit-risk profile in clinical trials. It is recommended for widespread use but adherence monitoring and real-world safety surveillance are critical in the post-marketing phase to ensure that the benefits observed in clinical trials are maintained in real-world use. (Tetteh et al., 2017)

Traducción:

La intervención farmacológica para la PrEP fue tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina en una forma combinada como Truvada® o tenofovir como una sola entidad. Ambos productos son eficaces para la PrEP y parecen tener un buen perfil de seguridad. Se recomienda un control regular para prevenir efectos tóxicos a largo plazo. Los principales efectos adversos observados con PrEP están relacionados con el aparato digestivo; básicamente náuseas, vómitos y diarrea leves a moderados. Otros efectos adversos de los medicamentos que vale la pena controlar son las enzimas hepáticas, la función renal y la densidad mineral ósea. La PrEP como intervención para reducir la transmisión del VIH parece tener un perfil de riesgo-beneficio seguro en los ensayos clínicos. Se recomienda para un uso generalizado, pero el control de la adherencia y la vigilancia de la seguridad en el mundo real son fundamentales en la fase posterior a la comercialización para garantizar que los beneficios observados en los ensayos clínicos se mantengan en el uso en el mundo real. (Tetteh et al., 2017)

Por medio de este artículo se puede estudiar la eficacia y seguridad del tratamiento antirretroviral según algunos ensayos clínicos y cómo tiene que existir un acompañamiento gradual de los individuos que lo utilizan, además recuerda que es de gran importancia una vigilancia médica periódica para mantener controlados los posibles efectos adversos de la terapia.

The TDF/FTC (Truvada®) combination or TDF alone used for PrEP generally shows a tolerable profile. In most studies, the experienced side effects did not differ significantly from rates among participants taking placebo. The side effects or adverse events are basically of GIT origin and more prevalent at the start of use, but subside within a month of use. The GIT disturbances are generally upset abdominal pain, nausea, vomiting or diarrhoea. Other reported adverse events not of GIT origin are dizziness, headache, fatigue, weight loss, shortness of breath, cough, anxiety, fever or joint and muscle pain. In most studies, these side effects or adverse events did not differ significantly from rates among participants taking placebo. (Tetteh et al., 2017)

Traducción:

La combinación de TDF/FTC (Truvada®) o TDF solo utilizado para PrEP generalmente muestra un perfil tolerable. En la mayoría de los estudios, los efectos secundarios experimentados no difirieron significativamente de las tasas entre los participantes que tomaron placebo. Los efectos secundarios o eventos adversos son básicamente de origen GIT y son más frecuentes al inicio del uso, pero desaparecen dentro de un mes de uso. Las alteraciones del tracto gastrointestinal son generalmente dolor abdominal, náuseas, vómitos o diarrea. Otros acontecimientos adversos notificados que no son de origen gastrointestinal son mareos, dolor de cabeza, fatiga, pérdida de peso, dificultad para respirar, tos, ansiedad, fiebre o dolor articular y muscular. En la mayoría de los estudios, estos efectos secundarios o eventos adversos no difirieron significativamente de las tasas entre los participantes que tomaron placebo. (Tetteh et al., 2017)

Este artículo, por medio de estudios, da a conocer algunos de los efectos adversos del Truvada y recalca que en la mayoría tiene muy buena tolerancia, sin embargo, produce en mayor proporción de manera secundaria molestias a nivel gastrointestinal.

La respuesta nacional e integral al VIH y sida descrita en el presente Plan Estratégico Nacional del VIH 2016-2021 (PEN), responde al marco de acción acordado de manera participativa e intersectorial entre instituciones públicas, privadas y la sociedad civil, de esta forma, se brinda la base para coordinar el trabajo de todos los asociados, con la conducción del Consejo Nacional de Atención Integral al VIH y sida (CONASIDA). (Ministerio de Salud, 2016)

Se desarrolla un plan para poder combatir el VIH/SIDA y hay un compromiso gubernamental para que se cumpla y así poder combatir este mal para el 2030.

La respuesta efectiva y sostenible de un país al VIH y al sida requiere del compromiso e integración de todos los diferentes actores que en este confluyen. El ámbito laboral resulta un componente fundamental al referirse a esta integralidad como una amplia plataforma para la prevención y la generación de entornos favorables, pero además como un espacio para la protección de derechos de las personas con VIH y poblaciones más vulnerables ante este. Desde el 2010 el Consejo de Salud

Ocupacional (CSO) como organismo rector y técnico para la promoción de las mejores condiciones de Salud Ocupacional, reconoce el VIH y el SIDA como una problemática que afecta el mundo laboral y crea en Costa Rica la DIRECTRIZ PARA LA PREVENCIÓN Y EL ABORDAJE DEL VIH/SIDA EN EL MUNDO DEL TRABAJO. (Ministerio de Trabajo y Seguridad Social, 2014)

Se crea una guía para la prevención y el abordaje del VIH/SIDA en el mundo del trabajo (2014-2019) y así poder entender este padecimiento de diferentes enfoques para abordar a los pacientes de una manera adecuada.

Las recomendaciones para la vacunación del paciente pediátrico expuesto a VIH no son muy diferentes a la población general. En términos generales se debe evitar la exposición de este grupo de pacientes a la vacuna BCG en aquellos países con baja incidencia de tuberculosis, además se debe evitar la exposición a vacuna de polio por vía oral, siendo contraindicada la aplicación al niño y a su grupo familiar, dado el riesgo de polio paralítico en pacientes con infección por VIH.

La vacuna contra sarampión, rubéola y paperas, así como la vacuna de varicela está indicada en todo niño expuesto a VIH que tenga conteos superiores de células CD4+ al 15%. La mayoría de las vacunas inactivadas son efectivas en los pacientes infectados por VIH, sin embargo, para la mayoría de los antígenos inactivados se reportan títulos más bajos de anticuerpos, comparados a los que se obtienen en población no infectada por VIH, por lo cual se sugiere considerar dosis adicionales en aquellos pacientes que muestren reconstitución inmunológica con el uso de terapia antiretroviral altamente efectiva. No hay suficiente evidencia para recomendar la aplicación rutinaria de vacuna contra el rotavirus y contra el virus de papiloma humano. La vacuna contra la fiebre amarilla es segura pero ineficaz en pacientes infectados por VIH. (Páez, 2009)

Es importante conocer que toda persona expuesta a VIH debe tener su esquema de vacunación al día, sin embargo, la BCG y polio están contraindicadas porque pueden tener efectos adversos para un niño expuesto al VIH.

1.5.1. Cuadro de antecedentes

Documento de consulta	Título	Autor(es)	Fecha de publicación	Datos para realizar la referencia	Relación con el tema de investigación	País de publicación
The Brazilian journal of infectious diseases	Complicações do início da terapia antirretroviral em paciente com doença avançada por hiv-1	Giuliane Bogoni Daniel Soares de Sousa Dantas	2021	Complicações do início da terapia antirretroviral nos pacientes com hiv.	Relación entre las complicaciones que pueden existir al tomar la terapia	Brasil
Journal Plos One	Implementation of pre-exposure prophylaxis program in Spain. Feasibility of four different delivery models	Carlos Iniesta, Pep Coll, María Jesús Barberá, Miguel García Deltoro, Xavier Camino, Gabriela Fagúndez, Asunción Díaz, Rosa Polo,	2021	Implementation of pre-exposure prophylaxis in patients with HIV.	Efectividad de la PrEP para la prevención del VIH	España
The Brazilian Journal of infectious diseases	Anseios, motivações e dificuldades dos usuários de profilaxia pré-exposição	Milena Menezes de Santana, João Eduardo Andrade Tavares de Aguiar, Mariana Cunha de Sousa, Izabella Oliveira Costa,	2021	A profilaxia pré-exposição sexual (PrEP).	Importancia del uso de la PrEP de manera diaria para obtener mayor efectividad	Brasil

		Vinícius Pitanga Teles, Marcos Antônio Lima Carvalho, Barbara Rhayane Santos, Alexia Ferreira Rodríguez, Angela María da Silva, Ana Paula Lemos Vasconcelos				
MDPI	HIV mRNA Vaccines— Progress and Future Paths	Zekun Mu Barton F. Haynes Derek W. Cain	2021	Progress and Future Paths in patient with HIV.	Uso de antivirales han ayudado que el VIH sea una enfermedad manejable. Importancia de Apego al tratamiento	USA
Página Web: organización mundial de la salud	VIH/SIDA	Organización Mundial de la Salud (OMS)	2021	VIH	VIH como factor inquietante para encontrar una prevención	Países miembros de la OMS
Pubmed	Modeling HIV Pre-Exposure Prophylaxis	<u>Thomas Straubinger</u> , <u>Katherine Kay</u> , <u>Robert Bies</u>	2020	PrEP	Explica como la PrEP ayuda a las personas en riesgo a reducir la posibilidad de adquirir el virus	USA
Biblioteca de la universidad de Alcalá	Una vacuna preventiva frente al VIH. Situación actual y perspectivas	<u>Alcamí Pertejo, José</u>	2020	Vacuna preventiva a VIH.	Etapas y estrategias para conseguir una vacuna	España

Pubmed	Barriers to the Wider Use of Pre-exposure Prophylaxis in the United States: A Narrative Review	<u>Kenneth H Mayer</u> , <u>Allison Agwu</u> , <u>David Malebranche</u>	2020	PrEP in USA.	Identifica las barreras tanto individuales y sistémicas del uso de la PrEP en USA	USA
National Center for Biotechnology Information [NCBI])	The search for an HIV vaccine, the journey continues	<u>Carl W Dieffenbach</u> <u>Anthony S Fauci</u>	2020	HIV vaccine	Camino cercano al descubrimiento de la vacuna contra el VIH	USA
Pubmed	Prescribing pre-exposure prophylaxis for HIV	<u>Mark Bloch</u>	2020	Prophylaxis for HIV patients.	La formulación de tenofovir disoproxilato más emtricitabina es muy eficaz como profilaxis previa a la exposición para el VIH	Australia
Nature Journal	Highly synergistic drug combination prevents vaginal HIV infection in humanized mice	<u>Marc M. Baum</u> , <u>Christina M. Ramirez</u> , <u>John A. Moss</u> , <u>Manjula Gunawardana</u> <u>Michael Bobardt</u> <u>Philippe A. Gallay</u>	2020	HIV Synergistic drug.	Importancia de estudiar la PrEP no solo para su uso oral, sino también para las mujeres que tienen mucho riesgo que pueda ser de uso vaginal	USA

Pagina Web: World Health organization	¿Qué es el “2+1+1”? Profilaxis preexposición oral a demanda para prevenir la infección por el VIH en los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres: actualización de la recomendación de la OMS sobre la PrEP oral	Organización panamericana de la salud	2019	Profilaxi s oral para prevenir el HIV.	OMS recomienda el uso de la PrEP para personas VIH seronegativas	Estados Miembr os de la Organiz ación Paname ricana de la Salud
<i>Journal of Antimicrobial Chemotherap y</i>	First year of pre- exposure prophylaxis implementation in France with daily or on-demand tenofovir disoproxil fumarate/emtricit abine	M Siguier, R Mera, G Pialoux, M Ohayon, L Cotte, N Valin, J Ghosn, E Cua, C Pintado, J Chas, G Barriere, F Durand, J M Molina	2019	PrEP impleme ntation in France.	Agencia de medicamento s francesa en el 2016 aprueba el uso de la Truvada	Francia
Pubmed	Missed opportunities of HIV pre-exposure prophylaxis in France: a retrospective analysis in the French DAT'AIDS cohort	C Lions, O Cabras, L Cotte, T Huleux ⁴ , A Gagneux- Brugnon, A Makinson, A Cabié B Bonnet, C Duvivier, L Hocqueloux, E Cua, A Cheret, L Hustache- Mathieu, V	2019	Missed opportun ities of HIV pre- exposure prophyla xis in France.	Conocer sobre el implemento del uso de Truvada en Francia	Francia

		<u>Obry-Roguet, C</u> <u>Jacomet, I</u> <u>Poizot-</u> <u>Martin</u>				
Sitio web de Johnson & Johnson	Johnson & Johnson Announces New Clinical Data on Mosaic-based HIV Preventive Vaccine Regimen	The Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson	2019	HIV Vaccine	Compañía que está más cerca de encontrar la vacuna preventiva, con su estudio de mosaico	USA
Sitio web de Gilead	Gilead Sciences to Provide Free Truvada for PrEP® to Support U.S. Initiative to End the HIV Epidemic	Gilead	2019	Truvada	uso entre las poblaciones en riesgo se ve obstaculizado por importantes barreras sociales y estructurales	USA
Elsevier	HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) in Spain: Political and administrative situation	Luis Miguel García, Carlos Iniesta, Jorge Garrido, María José Fuster, Ferran Pujol, Michael Meulbroek, Toni Poveda Melchor Riera, Antonio Antela, Santiago Moreno, David	2019	HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) in Spain.	Iniciativas tomadas en España para el uso de la PrEP	España

		Dalmau, Antonio Rivero, Diego García, Ramón Espacio, Julia del Amo				
Sitio web: Sistema costarricense de información jurídica	Ley General sobre el VIH SIDA	Asamblea legislativa	2019	Ley general sobre VIH/SID A.	Guía que ayuda a que los pacientes con VIH tengan atención de manera integral en el ámbito público y privado	Costa Rica
SCIELO	Aspectos epidemiológicos del virus de inmunodeficiencia humana en costa rica	Pablo Rodríguez Montero	2018	HIV en Costa Rica.	Se mencionan aspectos históricos del VIH, mecanismo de acción	Costa Rica
Pubmed	Vaginal washing and lubrication among female sex workers in the Mexico-US border region: implications for the development of vaginal PrEP for HIV prevention	Heather A Pines, Shirley J Semple, Steff anie A Strathdee, Cr aig W Hendrix, Alic ia Harvey- Vera, Pamina M Gorbach, Car los Magis- Rodríguez, G ustavo Martinez, Th omas L Patterson	2018	PrEP Preventi on in female sex, vaginal washing.	Mujeres trabajadoras del sexo tienen un alto riesgo de contraer VIH, por eso la importancia de utilizar el PrEP	USA
Pubmed	Truvada (emtricitabine/ten ofovir) pre- exposure	K Montjane, S Dlamini, C Dandara	2018	Truvada pre- exposure prophyla	Reconocimie nto de PrEP en la lucha contra el VIH	Sur Africa

	prophylaxis roll-out among South African university students: Lots of positives, but let us keep an eye on possible surprises			xis roll-out among South African.		
Pagina web: online library American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics!	HIV/AIDS Vaccines: 2018	Harriet L. Robinson	2018	Vaccine HIV	Desafíos del desarrollo de una vacuna preventiva del VIH	USA
Pubmed	Maximizing the Benefits of HIV Preexposure Prophylaxis	Susan P Buchbinder	2018	Benefits of HIV Preexposure Prophylaxis	Se explica como la Eficacia de la PrEP aumenta con la adherencia al tratamiento	USA
Pubmed	Pre-Exposure Prophylaxis for HIV Prevention: Safety Concerns	Raymond A Tetteh, Barbara A Yankey, Edmund T Nartey, Margaret Lartey, Hubert G M Leufkens Alexander N O Doodoo	2017	Pre-Exposure Prophylaxis for HIV Prevention.	Respalda como el PrEP debe utilizarse con métodos preventivos conductuales	USA
Pubmed	Pre-exposure prophylaxis (PrEP) against HIV: efficacy, safety and uncertainty	Matilde Sanchez Conde, María Jesús Vivancos Gallego, Santiago Moreno Guillen	2017	Efficacy, safety in PrEP.	Se evalúa a la PrEP como una de las mejores opciones para la prevención del VIH. Aumento de infecciones por el virus en hombres que	España

					mantienen relaciones sexuales con hombres	
Pagina web: Plos One	HIV transmission and pre-exposure prophylaxis in a high risk MSM population: A simulation study of location-based selection of sexual partners	Olivier Robineau, Annie Velter, Francis Barin, Pierre-Yves Boelle	2017	High risk in HIV patients.	Uno de los países de interés es Francia, en este artículo se mencionan las indicaciones para utilizar la profilaxis	Francia
Journal of the International AIDS Society	High pre-exposure prophylaxis uptake and early adherence among men who have sex with men and transgender women at risk for HIV Infection: the PrEP Brasil demonstration project.	Hoagland B Moreura R De Boni RB Kallas EG Madruga JV Vasconcelos R Goulart S Torres TS Marins LMS Anderson PL Luz PM Costa Leite ID Liu AY Velooso VG Grinsztejn B	2017	AIDS alto riesgo nos pacientes con HIV.	Brasil es uno de los países de interés en este trabajo y se menciona a las personas de riesgo en este país y por ende la importancia	Brasil
ELSEVIER	Profilaxis pre-exposición del VIH: que el árbol no impida ver el bosque	<u>Jordi Casabona</u>	2017	Profilaxis pre-exposición del VIH: que el árbol no impida ver el bosque	Importancia de adherencia a la PrEP para obtener mejores resultados	España

Pubmed	PrEP in Europe - expectations, opportunities and barriers	Sheena Mary McCormack, Verónica Nosedá, Jean-Michel Molina	2016	PrEP in Europe.	Se menciona a Francia como uno de los primeros países de Europa en obtener el PrEP, uno de los países de interés para la actual investigación	Londres
Página Web: ministerio de salud	Plan estratégico nacional (pen) en VIH y sida, 2016-2021	Ministerio de Salud	2016	Plan estratégico nacional VIH.	Documento para que Costa Rica cumpla acuerdos por los Estados miembros de las Naciones Unidas	Costa Rica
Sitio Web: ministerio de trabajo y seguridad social	Política para la prevención y abordaje del VIH y el sida. 2014-2019	Ministerio de Trabajo y Seguridad Social de Costa Rica	2014	Abordaje del VIH y SIDA en Costa Rica.	La política de prevención y abordaje del VIH, es de suma importancia ya que incita a entender el abordaje integral del paciente en CR	Costa Rica
SciELO	Vacunación en el paciente expuesto al Virus de la Inmunodeficiencia Humana	Gustavo Lazo-Páez	2009	Vacunación al paciente con VIH.	Estudio para dar a conocer la importancia de un esquema completo para personas con VIH	Costa Rica
Elsevier	Introducción. Una breve historia del sida	José Alcamí	2008	Historia del SIDA.	Se menciona historia del VIH/SIDA	España

Scielo	Actualización para el médico no especialista en el tratamiento del VIH	José Castro Danós, Raúl Gutiérrez, Juan Villena Vizcarra	2007	Actualización para el médico no especialista en el tratamiento del VIH	Orígenes del VIH y sus antirretrovirales	perú
Sociedad Británica de Inmunología	Vacunas contra el VIH-1	Shokouh Makvandi-Nejad	S. F.	Vacunas contra el VIH-1	Menciona las distintas travesías por encontrar la Vacuna contra el VIH	España

1.6. Proyecciones

La importancia del trabajo de la actual investigación se encuentra en comprender el uso del tratamiento farmacológico convencional “Truvada” como profilaxis preexposición en el virus de la inmunodeficiencia humana, vs. nuevos estudios sobre la vacuna preventiva con sus perspectivas.

- Describir Truvada como tratamiento más utilizado en la profilaxis de los países de dicho estudio.
- Identificar los beneficios y perjuicios que esta terapia profiláctica posee.
- Generar perspectivas sobre las más recientes investigaciones y avances sobre la vacuna preventiva.
- La siguiente revisión bibliográfica además tiene como fin ser usada como guía informativa en Costa Rica para sensibilizar a entes del sector salud y que estos empiecen a ver a Costa Rica como un país que pertenece al mundo y de esta manera hacer saber sobre técnicas que se utilizan.
- Evidenciar por medio de estudios cuál método preventivo promete ser más eficaz en el tratamiento del VIH.
- Inducir por medio de este proyecto investigativo a la Caja Costarricense del Seguro social a tomar en cuenta las terapias que pueden generar cambios en el país.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEORICO

2.1. Antecedentes históricos

“Although there has been a decline in the incidence of HIV in recent years in Spain, 3244 new HIV diagnoses were reported in 2018, 56.4% of which were gay, bisexual or other men who have sex with men (GBMSM)” (Iniesta et al. 2021). En España en los últimos años ha sido notoria una disminución en la incidencia del VIH. Se menciona la notificación de 3244 casos aconteció para el 2018 y que de estos más de la mitad del porcentaje (56,4%) son hombres bisexuales u otros que mantienen relaciones sexuales con hombres.

“In 2016, the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS) approved the commercial combination of tenofovir and emtricitabine for PrEP indication as part of a comprehensive prevention programme” (Iniesta et al. 2021). Se aprobó en España la combinación del tenofovir y emtricitabina (Truvada) como profilaxis preposición PrEP en el 2016 por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), esto con el fin de que formara parte de un plan de prevención integral

“Finally, daily PrEP with tenofovir disoproxil/emtricitabine, free of charge, was included in the National Health System (NHS) in November 2019 for GBMSM and female sex workers over eighteen years old.” (Iniesta et al. 2021). Para noviembre del 2019 se aprueba la PrEP para ser tomada diariamente y de forma gratuita al ser incluida en el Sistema Nacional de Salud (NHS) de España, con el fin de que se utilice en hombres que tiene relaciones con otros hombres y las trabajadoras del sexo mayores de 18 años.

Antiretroviral pre-exposure prophylaxis (PrEP) to prevent HIV transmission was first approved by the US Food and Drug Administration in 2012. Despite correlations of decreases in new HIV infections being greatest where PrEP has been deployed, the uptake of PrEP is lagging, particularly among populations with disproportionate HIV burden. A comprehensive search of recent literature uncovered a complex array of structural, social, clinical, and behavioral barriers, including knowledge/awareness of

PrEP, perception of HIV risk, stigma from healthcare providers or family/partners/friends, distrust of healthcare providers/systems, access to PrEP, costs of PrEP, and concerns around PrEP side effects/medication interactions. Importantly, these barriers may have different effects on specific populations at risk. The full potential of PrEP for HIV prevention will not be realized until these issues are addressed. Strategies to achieve this goal should include educational interventions, innovative approaches to delivery of HIV care, financial support, and destigmatization of PrEP and PrEP users. Until then, PrEP uptake will continue to be suboptimal, particularly among those who need it most. (Mayer et al., 2020)

En el año 2012 se aprobó en Estados Unidos por primera vez la PrEP (profilaxis preexposición) por la FDA (Food and Drug administration), desde entonces en los lugares donde se ha implementado la PrEP se ha visto una disminución significativa, sin embargo, aun esta retrasado su uso. Se han descubierto una serie de obstáculos a nivel social, clínico, de comportamiento y estructural, ya que no existe percepción del riesgo del VIH, tampoco se tiene un conocimiento importante de la PrEP en la población, existen preocupaciones por los efectos secundarios que este pueda presentar o generar alguna interacción con otros medicamentos. Se considera fundamental abarcar todo lo anterior para así poder dar un máximo aprovechamiento a esta terapia y por esto es importante educar, apoyar y desestigmatizar todo lo que engloba al VIH y la profilaxis ya que si esto no se logra los que más la necesitan la seguirán calificando como insatisfactoria.

“PrEP was first evaluated in France with the ANRS Ipergay trial who was initiated in July 2014 among 6 clinical centers in France.” (Lions et al., 2019). Con el ensayo de Ipergay el cual fue realizado en Francia y tuvo inicio en julio del 2014, se logró evaluar por primera vez el uso de la PrEP y se tomaron en cuenta para estos seis centros clínicos en este mismo país.

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV), se aisló e identificó en 1983 por un grupo de científicos franceses liderados por Françoise Barre-Sinoussi y Luc Montagnier del Instituto Pasteur en París”. (Montero, 2018) Según Montero (2018), los franceses Françoise Barre-Sinoussi y Luc Montagnier aislaron el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en 1983, en el instituto Pasteur en París.

El primer caso de SIDA en Costa Rica ocurrió en 1983, en el grupo de pacientes hemofílicos, y en 1986 se detectaron los primeros casos de sida en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y bisexuales. La epidemia de HIV en Costa Rica se concentra en las áreas metropolitanas de la meseta central, donde en San José se concentran el 65% de los casos. (Montero, 2018)

Para Costa Rica existió un cambio cuando se descubren los primeros casos de síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA), 2 años después de su descubrimiento de la enfermedad infecciosa, este descubrimiento inicial se logra identificar en pacientes hemofílicos, para 3 años más tarde detectar el sida en bisexuales y en hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres.

As of December 2016, no country in Latin America had implemented PrEP as a public health policy. In Brazil, specifically, PrEP can only be obtained in the context of research or through a commercial vendor. The HIV epidemic in Brazil persists unabated in the MSM and TGW populations. While HIV prevalence among the general population is 0.6%, in MSM it reaches 14.2%. TGW represent a smaller population than MSM, nevertheless they have extremely elevated HIV infection rates. (Hoagland, et al., 2017)

Según Hoagland et al. (2017), para ese entonces en Brasil la PrEP se podía obtener a través de algún proveedor o solamente para alguna investigación. En este país la epidemia persiste en grupos de riesgo como lo son transgénero o hombres que mantienen sexo con hombres. Estos últimos son los que tiene tasas de infección por VIH muy elevadas. Cabe recalcar que hasta diciembre del 2016 en América Latina no había algún país que hubiera implementado la PrEP para promover la salud pública.

The French authorities approved Truvada[®] (TDF/FTC) under a recommendation for temporary use, effective from 4 January 2016. Truvada is fully covered by the healthcare system but visits and tests will be covered at the usual rate, which is 60% of costs reimbursed. This process is independent of the European Medicines Agency (EMA), was initiated under pressure from civil society and was supported by the Minister of Health for France, who agreed to fully reimburse the costs for drug.” (McCormack et al., 2016)

En el 2016 en Francia se aprueba Truvada para uso temporal. Esta profilaxis estaría cubierta de forma total, esto sería aparte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), ya que contó con ayuda del Ministerio de Sanidad de Francia y se llegó al acuerdo de devolver el dinero completo de los costos del medicamento.

En 1981 los CDC alertan de la existencia de una nueva enfermedad infecciosa que afecta a pacientes varones y jóvenes homosexuales.

En 1982 los datos epidemiológicos definen que el contagio se produce por vía sexual, sanguínea y materno-fetal. En 1983 se aísla por primera vez el agente causal del sida en el Instituto Pasteur de París.

En 1985, 2 grupos americanos confirman estos hallazgos. En 1984 se desarrolla y comercializa el primer test diagnóstico de infección por el VIH mediante la detección de anticuerpos por ELISA. También en ese año se identifica la molécula de CD4 como el receptor principal del VIH y el linfocito CD4 como su diana celular. En 1984-1985 se secuencian de forma completa el virus del sida y se caracterizan sus genes estructurales y reguladores.

El hecho central de que la epidemia se detecta inicialmente en países desarrollados, especialmente en Estados Unidos. La aparición del sida origina una gran alarma y una movilización de la sociedad civil que contribuyen de manera decisiva a poner en marcha grandes inversiones en investigación.

En 1995 se optimiza la cuantificación directa del VIH en plasma. La carga viral se revela como un parámetro esencial en el pronóstico, el seguimiento y la valoración de la eficacia terapéutica en pacientes seropositivos.

En 1984 se dispone del primer inhibidor de la transcriptasa inversa (TI), la zidovudina, que es aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 1987. (Alcami, 2008)

Este artículo habla de los descubrimientos del VIH, se inicia en 1981 cuando se descubre una enfermedad infecciosa que afecta a los hombres y a los jóvenes homosexuales, ya para el año siguiente 1982 hay conocimiento de que esta enfermedad se contagia vía sexual, sanguínea y por vía materno fetal. Por primera vez se aísla el agente causal del sida en 1983, es de gran importancia el avance para el año 1984 ya que se detectan el VIH por medio de los anticuerpos mediante la prueba de ELISA. En ese mismo año sale a relucir la molécula y el

linfocito CD4 como principales protagonistas en el virus y se logra tener de una manera completa la secuencia del agente causal, una cuantificación directa en plasma para 1995 abre paso para poder dar un adecuado seguimiento, pronóstico y vigilar la eficacia de la terapia para los pacientes seropositivos.

En 1987 hubo gran entusiasmo ya que por primera vez se emplearon tratamientos dirigidos específicamente contra el VIH. Fue durante estos años, entre 1987 y 1990, que la era antirretroviral comenzó. El primer tratamiento disponible contra el VIH fue la monoterapia con zidovudina o AZT. (Castro et al., 2007)

La era antirretroviral vino a marcarse entre los años 1987 y 1990, esto generó exaltación ya que era el inicio del uso de tratamientos específicos contra el VIH, el primero de ellos fue la zidovudina.

El vector Vaccinia, que expresa gp160, fue la primera vacuna contra el VIH que se probó en un ensayo clínico en humanos. Sin embargo, éste finalizó debido a problemas éticos. En 1987, otra vacuna, que se desarrolló expresando gp160 en un sistema de expresión basados en baculovirus, se probó en un ensayo clínico. Aunque demostró ser segura, la inducción de anticuerpos neutralizantes no fue significativa. Se realizaron muchas más vacunas y ensayos clínicos entre 1988 y 2003, y los resultados demostraron ser seguros e inmunogénicos. Sin embargo, todas las probadas en los años 80 y principios de los 90 mostraron capacidad de inducir respuesta de anticuerpos neutralizantes frente a las cepas de laboratorio del VIH, pero no para los virus aislados en la clínica. (Makvandi, s.f.)

El primer ensayo clínico aprobado en humanos fue una vacuna contra el VIH que utiliza el vector Vaccinia que expresa el gp160, pero esto llegó a su fin por problemas de carácter ético. En 1987 en otro ensayo la vacuna evidenció ser segura pero no fue significativa en inducción de anticuerpos neutralizantes. En los años posteriores 1988 y 2003 hubo respuesta en estos anticuerpos en cepas de laboratorio, no con la misma suerte para los virus aislados en la clínica.

En 2004, se probó en dos ensayos clínicos una vacuna consistente en un vector de adenovirus 5 (Ad5), que expresaba los genes gag, pol y nef del VIH. Sin embargo,

ambos ensayos se suspendieron, cuando la revisión de uno de ellos reveló que esta vacuna no era protectora y, de hecho, se asoció con un aumento en el riesgo de adquisición del virus en voluntarios vacunados que tenían inmunidad preexistente contra Ad5. (Makvandi, s.f.)

Una vacuna que consistía en un vector de adenovirus 5 (Ad5), la cual se prueba en ensayos clínicos para el año 2004 revela que esta vacuna no generaba ningún tipo de protección y los voluntarios vacunados tenían un riesgo aumentado de adquirir el virus.

Debido al fracaso de los anteriores ensayos clínicos, las investigaciones se centraron en explorar la combinación de las dos respuestas inmunitarias adaptativas: la humoral y la celular. Cada vez hay más evidencias que sugieren que la respuesta inmune humoral es la fuerza crítica para prevenir la infección por VIH, mientras que la respuesta citotóxica es crucial para controlar la replicación del virus en individuos vacunados que posteriormente se infectan. En 2009, el ensayo RV144 mostró algunos resultados prometedores. En este ensayo se usó una combinación de dos vacunas: un vector recombinante canarypox-VIH, seguido de una proteína gp120 recombinante. Los resultados mostraron una eficacia del 31,2% en la prevención de la infección por VIH. Se detectó un alto nivel de anticuerpos IgA *específicos* de la envoltura viral en individuos vacunados, lo que indica que desarrollaron inmunidad. Sin embargo, no se observó la presencia de anticuerpos neutralizantes, por lo que la atención se centró más en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA). (Makvandi, s.f.)

En las respuestas inmunitarias adaptativas la humoral y la celular se centraron las investigaciones debido a los fracasos de los años anteriores, se cree por evidencias que la respuesta inmune humoral es donde se deben centrar las investigaciones para prevenir la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y la respuesta citotóxica es decisiva para tener un control de la replicación del virus. El ensayo RV144 en el 2009 muestra resultados muy esperanzadores, ya que la eficacia que se generó fue del 31,2% en la prevención del VIH, sin embargo, los anticuerpos neutralizantes no estaban presentes.

2.2. Antecedentes internacionales

A Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) mostra-se muito eficaz quando utilizada diariamente, chegando a 99% de redução do risco de contrair HIV, ou quatro vezes na semana, alcançando 96% de redução do risco. Entretanto, a pesar de ser um método profilático aprovado e que apresentou bons resultados, pode haver o surgimento de efeitos adversos, principalmente no início do tratamento. (Santana, et al., 2021)

Traducción:

La profilaxis Pre-Exposica (PrEP) es muy efectiva cuando se usa diariamente, pues alcanza el 99% de reducción del riesgo de contraer el VIH, o cuatro veces a la semana, manera en que alcanza el 96% de la reducción del riesgo. Sin embargo, a pesar de ser un método profilático aprobado que presentó buenos resultados, pueden aparecer efectos adversos, principalmente al inicio del tratamiento (Santana et al., 2021). Se habla de la gran efectividad que tiene la profilaxis Preexposición (PrEP) al ser usada diariamente o 4 veces a la semana, siendo el beneficio de ambas formas de uso de mas del 90% de efectividad para prevenir el VIH.

Different barriers have operated along the pathway towards PrEP implementation. First, Spanish territory is divided into autonomous regions (CCAA) with their own health systems, which means that decisions on the implementation of new strategies at a national level must be agreed with them. Furthermore, the HIV epidemic is heterogeneous across CCAA, with the majority of new diagnoses concentrated in Madrid and Catalonia and fewer cases in other regions. Lastly, antiretrovirals are regulated as drugs for hospital use, and therefore can only be delivered in hospital pharmacies. (Iniesta, et al., 2021)

Traducción:

Diferentes barreras han operado a lo largo del camino hacia la implementación de PrEP. En primer lugar, el territorio español se divide en comunidades autónomas (CCAA) con sistemas sanitarios propios, lo que supone que las decisiones sobre la implantación de nuevas estrategias a nivel nacional deben ser consensuado con ellos. Además, la epidemia del VIH es heterogénea en las CCAA, con la mayoría de los nuevos diagnósticos concentrados en Madrid y Cataluña y menos casos en otras

regiones. Por último, los antirretrovirales están regulados como medicamentos de uso hospitalario y, por lo tanto, solo pueden administrarse en farmacias hospitalarias. (Iniesta et al. 2021)

En España existen comunidades autónomas con sus sistemas sanitarios propios por ende la implantación de nuevas estrategias a nivel nacional también debe ser aprobado por ellos, es por esto que la implementación de la PrEP ha tenido que derribar barreras a lo largo del tiempo para ser aceptada.

The SARS-CoV-2 pandemic introduced the world to a new type of vaccine based on mRNA encapsulated in lipid nanoparticles (LNPs). Instead of delivering antigenic proteins directly, an mRNA-based vaccine relies on the host's cells to manufacture protein immunogens which, in turn, are targets for antibody and cytotoxic T cell responses. mRNA-based vaccines have been the subject of research for over three decades as a platform to protect against or treat a variety of cancers, amyloidosis and infectious diseases. (Mu et al., 2021)

Traducción:

La pandemia de SARS-CoV-2 presentó al mundo un nuevo tipo de vacuna basada en ARNm encapsulado en nanopartículas lipídicas (LNP). En lugar de administrar proteínas antigénicas directamente, la vacuna basada en ARNm se basa en las células del huésped para fabricar proteínas inmunógenas que, a su vez, son dianas para las respuestas de anticuerpos y células T citotóxicas. Las vacunas basadas en ARNm han sido el tema de investigación durante más de tres décadas como una plataforma para proteger o tratar una variedad de cánceres, amiloidosis y enfermedades infecciosas. (Mu et al., 2021)

El interés por conocer la evolución de la vacuna preventiva siempre ha estado como una prioridad a nivel mundial, es por eso que el presente trabajo quiere dar a conocer avances y perspectivas sobre esta.

O início da terapia antirretroviral, pode ter complicações, especialmente em pacientes com imunossupressão grave causada pelo vírus da imunodeficiência humana. A síndrome de reconstituição imune pode acontecer nos primeiros seis a doze meses

após a introdução dos antirretrovirais. Frequentemente está associada com tuberculose e a principal manifestação clínica é febre. O diagnóstico é clínico e desafiador pois não existem exames complementares que comprovem a hipótese. O tratamento pode ser sintomático para os casos leves, ou com uso de corticosteroides nos casos mais graves. (Giuliane, & Daniel, 2021)

Traducción:

El inicio de la terapia antirretroviral puede tener complicaciones, especialmente en pacientes con inmunosupresión severa causada por el virus de la inmunodeficiencia humana. El síndrome de reconstitución inmune puede ocurrir dentro de los primeros seis a doce meses después de la introducción de antirretrovirales. A menudo se asocia con la tuberculosis y la principal manifestación clínica es la fiebre. La diagnosis es clínica y desafiadora porque no hay pruebas complementarias para probar la hipótesis. El tratamiento puede ser sintomático para los casos leves o con corticosteroides en los casos más graves. (Giuliane, & Daniel, 2021)

Es importante tener en cuenta que toda terapia tiene sus efectos secundarios, en este caso la PrEP tiene algunos y es importante tener en cuenta a la hora de aceptar estas terapias y ponerse en contacto con algún profesional de la salud para la valoración periódica adecuada.

Since the first clinical observation of AIDS and the subsequent isolation of the causing retrovirus HIV in the early 1980s, the HIV/AIDS epidemic continues to be one of the major global health threats despite four decades of intense research. In 2019, there were 1.7 million new infections and 690,000 AIDS-related deaths globally; in 2020, 38 million people were living with HIV. Current prevention and treatment strategies for HIV/AIDS include the use of antiretroviral drugs for pre-exposure prophylaxis (PrEP) and antiretroviral therapy (ART), which have helped transform AIDS from a life-threatening illness to a manageable chronic disease. However, the medications are expensive, require strict adherence to dosing regimens for efficacy and cause side effects. Moreover, some HIV- infected individuals develop drug resistance, requiring changes in medications. Most importantly, access to treatment remains a substantial barrier, particularly in low- and medium-income nations, as evidenced by persistently high rates of new infections over the last ten

years. Thus, a prophylactic vaccine remains a central component of a multi-pronged strategy to end the epidemic. Developing an effective HIV vaccine, however, has proven to be extraordinarily difficult. As the epidemic enters its fifth decade, there have been no approved vaccines for HIV and only one promising clinical trial (the RV144 “Thai” trial) that demonstrated a modest 31% efficacy. An ideal HIV vaccine will evoke both humoral and cell-based immunity. Antibodies that neutralize the virus would provide the first layer of defense, preventing infection of host cells upon virus entry into the body.” (Mu et al., 2021)

Traducción:

Desde la primera observación clínica del SIDA y el posterior aislamiento del retrovirus causante del VIH a principios de la década de 1980, la epidemia de VIH/SIDA sigue siendo una de las principales amenazas para la salud mundial a pesar de cuatro décadas de intensa investigación. En 2019, hubo 1,7 millones de nuevas infecciones y 690.000 muertes relacionadas con el sida en todo el mundo; en 2020, 38 millones de personas vivían con el VIH. Las estrategias actuales de prevención y tratamiento del VIH/SIDA incluyen el uso de medicamentos antirretrovirales para la profilaxis previa a la exposición (PrEP) y la terapia antirretroviral (TARV), que han ayudado a transformar el sida de una enfermedad potencialmente mortal en una enfermedad crónica manejable. Sin embargo, los medicamentos son caros, requieren un estricto cumplimiento de los regímenes de dosificación para la eficacia y causan efectos secundarios. Además, algunos individuos infectados por el VIH desarrollan resistencia a los medicamentos, lo que requiere cambios en los medicamentos. Lo que es más importante, el acceso al tratamiento sigue siendo una barrera sustancial, particularmente en las naciones de ingresos bajos y medios, como lo demuestran las tasas persistentemente altas de nuevas infecciones en los últimos diez años. Por lo tanto, una vacuna profiláctica sigue siendo un componente central de una estrategia multifacética para poner fin a la epidemia. Sin embargo, el desarrollo de una vacuna eficaz contra el VIH ha demostrado ser extraordinariamente difícil. A medida que la epidemia entra en su quinta década, no ha habido vacunas aprobadas para el VIH y solo un ensayo clínico prometedor (el ensayo "tailandés" RV144) que demostró una modesta eficacia del 31%.

Una vacuna ideal contra el VIH evocará inmunidad tanto humoral como basada en células. Los anticuerpos que neutralizan el virus proporcionarían la primera capa de defensa, previniendo la infección de las células huésped al entrar el virus en el cuerpo. (Mu et al., 2021)

Desde que se conoce la enfermedad hace muchos años, el VIH/SIDA ha existido como una gran amenaza para la salud a nivel mundial, y año a año se mantiene este gran mal, cobrando una gran cantidad de vidas. A pesar de la implementación de estrategias como el PreP y terapias antirretrovirales, se tienen contras y estos abarcan desde el costo hasta algunos efectos secundarios, esto limita que algunos países puedan adquirirlos y crea una gran brecha; es por esto que la vacuna sigue siendo una estrategia a finalizar y la cual ha sido por muchos años todo un reto para los científicos de todo el mundo.

An ideal HIV vaccine will evoke both humoral and cell-based immunity. Antibodies that neutralize the virus would provide the first layer of defense, preventing infection of host cells upon virus entry into the body. In the event that some virions elude neutralizing antibodies, cytotoxic CD8+ T cells would provide a secondary layer of defense, eliminating the earliest infected cells, preventing establishment of a latent reservoir of HIV-infected cells. Indeed, in the rhesus macaque Simian Immunodeficiency Virus (SIV) infection model, immunization with a modified rhesus cytomegalovirus vector expressing SIV genes induces potent CD8+ cytotoxic T cells that recognize SIV infected CD4+ T cells in the context of MHC-E and eliminates infected cells completely in 50% of macaques. Thus, CD8+ T cells can indeed theoretically be a target of an effective vaccine. However, efforts to design vaccines that elicit neutralizing antibodies have encountered both viral and immunological roadblocks that must be overcome for a broadly reactive HIV vaccine to be efficacious. (Mu et al., 2021)

Se menciona la farmacodinámica y farmacocinética de lo que realmente busca realizar una vacuna idea y se cree que los CD8 pueden ser un objetivo especial para que se pueda lograr la vacuna de una forma efectiva.

Current HIV vaccine efforts have primarily focused on inducing antibodies that prevent the virus from infecting host cells. Much of the work in this area has been based on protein subunit vaccines, an approach utilizing recombinant viral protein as a target immunogen. The primary roadblocks to HIV bnAb vaccine development include the role of tolerance mechanisms in limiting bnAb B cell precursor development, peripheral anergy and the requirement that bnAbs have very unusual traits to neutralize HIV. Moreover, since HIV mutates rapidly and integrates into host genes, high levels of long-lasting antibodies against multiple bnAb Env epitopes must be present at the time of infection to prevent virus escape and provide sterilizing immunity. Thus, the task for induction of protective bnAb-mediated immunity is to induce high titers of long-lasting neutralizing antibodies to multiple Env epitopes. It has been suggested that adding a CD8+ T cell inducing immunogen or platform to a bnAb vaccine may lower the titers of bnAbs needed for protection. (Mu et al., 2021)

Entre los esfuerzos por encontrar la vacuna que cure la pandemia del VIH se encuentra el intento de crear antígenos que detecten el virus y de esa forma no infecten las células huésped y cumplan su función ante este. Se sugiere que los CD8 pueden ayudar para crear una protección.

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) fue identificado en 1981 y en 1983 se aisló el agente causal, el VIH, en el Instituto Pasteur de París. Han transcurrido casi 40 años desde entonces y, a pesar de del intenso esfuerzo de investigación realizado, todavía no disponemos de una vacuna preventiva frente a la infección por el VIH. La pregunta recurrente en todos los medios y conferencias de prensa en todas las reuniones científicas es: “¿Cuándo tendremos una vacuna frente al VIH?”. Desde 1984 numerosos investigadores han puesto plazo y fecha a esta pregunta y todos sin excepción se han equivocado. Porque la pregunta, incluso en el momento actual, no es: “¿Cuándo tendremos una vacuna frente al VIH?” sino “¿Es posible una vacuna frente al VIH?”. Y la única respuesta que puede dar la ciencia es: “No lo sabemos”. (Pertejo, 2020)

Según Pertejo (2020), es importante conocer cuando fue identificado el sida y su agente VIH, desde entonces ha existido una labor imparable por investigarlo y buscar la mejor manera de prevenirlo, en este artículo se mencionan preguntas que se han querido contestar através de los años y de como se quisiera avanzar con la ciencia para poder dar respuestas favorables.

Pre-exposure prophylaxis (PrEP) is a way of preventing HIV. By taking a daily pill, which contains two medicines, HIV can be stopped before it causes an infection. PrEP is prescribed for people at risk of HIV infection. However, many people who are at risk do not use PrEP. We explored the reasons for this. We found that many individuals at risk had not heard of PrEP, so would be unable to ask their doctors for it. Even among healthcare providers themselves, some were not aware of PrEP or how it should be used. For individuals who have heard of PrEP, unfortunately a stigma remains around HIV that deters some people from seeking the treatment. Furthermore, many individuals at risk have experienced bias at the hands of healthcare providers, deepening distrust of the medical establishment. Many individuals at risk also experience poverty and although there are multiple financial assistance options for PrEP, these can be difficult to access without support. Public education and training of healthcare providers may address many of the barriers we found, but deep-rooted issues such as racism and bias will require significant changes within the healthcare system. (Mayer et al., 2020)

Traducción:

La profilaxis preposición (PrEP) es una forma de prevenir el VIH. Al tomar una píldora diaria, que contiene dos medicamentos, el VIH se puede suspender antes de que cause una infección. La PrEP se prescribe para personas en riesgo de infección por el VIH. Sin embargo, muchas personas que están en riesgo no usan PrEP. Exploramos las razones de esto. Se encontró que muchas personas en riesgo no habían oído hablar de prEP, por lo que no podrían pedírsela a sus médicos. Incluso entre los propios proveedores de atención médica, algunos no estaban al tanto de la PrEP o de cómo debería usarse. Para las personas que han oído hablar de prEP, desafortunadamente sigue existiendo un estigma en torno al VIH que disuade a algunas personas de buscar el tratamiento. Además, muchas personas en riesgo han

experimentado sesgos a manos de los proveedores de atención médica, lo que profundiza la desconfianza en el establecimiento médico. Muchas personas en riesgo también experimentan pobreza y aunque hay múltiples opciones de asistencia financiera para PrEP, estas pueden ser de difícil acceso sin apoyo. La educación pública y la capacitación de los proveedores de atención médica pueden abordar muchas de las barreras que encontramos, pero cuestiones profundamente arraigadas como el racismo y los prejuicios requerirán cambios significativos dentro del sistema de salud. (Mayer et al., 2020)

Se menciona cómo la PrEP ayuda a prevenir el VIH con una píldora diaria la cual contiene medicamentos. Esta profilaxis se utiliza para personas con riesgo de infectarse por este virus, sin embargo, se exploran razones por que muchas de estas no lo utilizan. Algunas personas no habían escuchado acerca de esta terapia, también muchas de estas que si logran saber que es PrEP tienen estigmas sobre este. Existe un motivo muy importante y es el factor económico, no todos tienen acceso a adquirir algún plan de pago para obtenerlo.

Age may be a factor in PrEP uptake; young individuals at risk have lower levels of PrEP use relative to their need. In an analysis of 2017 prescription-level data, PrEP use in those under 24 years of age was 15.2 per 100,000 persons, with a PrEP-to-need ratio (PnR; ratio of PrEP users to new HIV diagnoses) of 0.9. In comparison, among those aged 24–35 years, PrEP use was 61.5 per 100,000 persons, and the PnR was 2.0. Finally, geography may also contribute to disparity in rates of PrEP use. For instance, although men and women in the South accounted for 52% of US HIV diagnoses in 2017, only 27% of PrEP users were in the South (from 2016 data). (Mayer et al., 2020)

Traducción:

La edad puede ser un factor en la absorción de PrEP. Los individuos jóvenes en riesgo tienen niveles más bajos de uso de PrEP en relación con su necesidad. En un análisis de los datos a nivel de prescripción de 2017, el uso de PrEP en menores de 24 años fue de 15,2 por cada 100.000 personas, con una relación prEP-necesidad (PnR; relación entre usuarios de PrEP y nuevos diagnósticos de VIH) de 0,9. En comparación, entre las personas de 24 a 35 años de edad, el uso de PrEP fue de 61,5

por 100.000 personas, y la PnR fue de 2,0. Por último, la geografía también puede contribuir a la disparidad en las tasas de uso de PrEP. Por ejemplo, aunque los hombres y las mujeres en el sur representaron el 52% de los diagnósticos de VIH de ee. UU. en 2017, solo el 27% de los usuarios de PrEP estaban en el sur (de los datos de 2016). (Mayer et al., 2020)

En un estudio que se realizó en el 2017 se encontró que las personas jóvenes de menos de 24 años tienen niveles mucho más bajos de uso de PrEP en comparación con los mayores de 24 a 35 años los cuales tienen un uso de 4 veces más.

Before any other factors influencing PrEP uptake come into play, both individuals at risk and healthcare providers need to be aware of the existence of PrEP as a preventive option. Nationally, in the general population, awareness of PrEP is low. (Mayer et al., 2020)

Traducción:

Antes de que entren en juego otros factores que influyen en la adopción de La PrEP, tanto las personas en riesgo como los proveedores de atención médica deben ser conscientes de la existencia de la PrEP como una opción preventiva. A nivel nacional, en la población general, el conocimiento de la PrEP es bajo. (Mayer et al., 2020)

A pesar de esfuerzos por promover el conocimiento de la PrEP en personas de riesgo y en proveedores de atención médica, en Estados Unidos el conocimiento de esta profilaxis preventiva es baja.

It is suitable for men who have sex with men, for heterosexual sex and for people who use intravenous drugs when there is a risk of HIV infection. Pre-exposure prophylaxis is one pill per day and can be prescribed by all medical practitioners and nurse practitioners via the Pharmaceutical Benefits Scheme. It is best prescribed in a three-monthly program with regular monitoring for patient adherence, safety, HIV and other sexually transmitted infections. Prophylaxis is well tolerated but requires monitoring for kidney toxicity and low bone density. (Bloch, 2020)

Traducción:

Es adecuado para hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, para relaciones heterosexuales y para personas que usan drogas intravenosas cuando existe

un riesgo de infección por VIH. La profilaxis preexposición es una píldora por día y puede ser prescrita por todos los médicos y enfermeras practicantes a través del Plan de Beneficios Farmacéuticos. Se prescribe mejor en un programa de tres meses con monitoreo regular para la adherencia del paciente, la seguridad, el VIH y otras infecciones de transmisión sexual. La profilaxis es bien tolerada, pero requiere monitoreo de la toxicidad renal y la baja densidad ósea. (Bloch, 2020)

Según Bloch (2020) las personas de riesgo como hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres, para heterosexuales y para las personas que hacen uso de drogas intravenosas, existe un riesgo de VIH y deberían usar esta píldora profiláctica la cual puede ser prescrita por médicos y enfermeras. Esta prescripción se da en un lapso de 3 meses y debe ser monitoreada la función renal y la densidad ósea.

At the initial visit, patients should be advised that while PrEP is highly effective in preventing HIV infection, it does not protect against other sexually transmitted infections and condom use is encouraged. PrEP is not recommended if the estimated glomerular filtration rate (eGFR) is less than 60 mL/min/1.73 m² so kidney function should be measured at baseline. Patients with an eGFR below 60 mL/min/1.73 m² should be referred to a specialist for management. Other potential issues such as low bone density should also be assessed. The use of concomitant drugs that could potentiate toxicity such as non-steroidal anti-inflammatory drugs should be avoided, as well as pre-existing HIV infection (by fourth generation HIV antibody/antigen blood testing) and other sexually transmitted infections. Some practitioners may elect to review the patient after one month to assess any issues related to PrEP adherence, toxicity, and re-test for HIV infection. (Bloch, 2020)

Traducción:

En la visita inicial, se debe informar a los pacientes que, si bien la PrEP es altamente efectiva para prevenir la infección por el VIH, no protege contra otras infecciones de transmisión sexual y se fomenta el uso del condón. No se recomienda la PrEP si la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) es inferior a 60 ml/1.73 m², por lo que la función renal debe medirse al inicio del estudio. Los pacientes con una eGFR inferior a 60 mL/min/1,73 m² deben ser derivados a un especialista para su

tratamiento. También se deben evaluar otros problemas potenciales, como la baja densidad ósea. Se debe evitar el uso de fármacos concomitantes que podrían potenciar la toxicidad, como los antiinflamatorios no esteroideos, así como la infección preexistente por VIH (mediante pruebas de sangre de anticuerpos/antígenos del VIH de cuarta generación) y otras infecciones de transmisión sexual. Algunos profesionales pueden optar por revisar al paciente después de un mes para evaluar cualquier problema relacionado con el cumplimiento de la PrEP, la toxicidad y la nueva prueba de infección por VIH. (Bloch, 2020)

Se debe educar a los pacientes sobre que la PrEP es muy efectiva pero que no lo es para otras infecciones de transmisión sexual y por ende es de suma importancia no olvidar el uso del condón, revisar la función renal es vital al inicio del estudio, y además su densidad ósea.

PrEP taken daily reduces HIV infection via sexual transmission by 99%.² Lower adherence reduces PrEP effectiveness – if four pills are taken per week, effectiveness is reduced to 96% and falls rapidly after that as adherence drops. Transmission via intravenous drug use was reduced by 74% in those with detectable tenofovir levels. Tenofovir disoproxil/emtricitabine is highly effective as PrEP because high drug concentrations are rapidly achieved in rectal tissue. This is less so in vaginal tissue and to maintain optimal drug concentrations in women, daily adherence should be emphasised. Steady state drug concentrations of tenofovir disoproxil are achieved in genital and rectal tissues by one week, and in blood by 20 days. For men who have sex with men, a loading dose of two pills with subsequent daily dosing will enable effectiveness of PrEP from two hours after first administration. For men and women practising at-risk heterosexual sex and for those who are transgender, PrEP is effective after seven days of daily dosing. (Bloch, 2020)

Traducción:

La PrEP que se toma diariamente reduce la infección por VIH a través de la transmisión sexual en un 99%. Una menor adherencia reduce la efectividad de la PrEP: si se toman cuatro píldoras por semana, la efectividad se reduce al 96% y disminuye rápidamente después de eso a medida que disminuye la adherencia. La transmisión vía uso intravenoso de la droga fue reducida por el 74% en esos con los

niveles perceptibles del tenofovir. Tenofovir disoproxil/emtricitabina es altamente eficaz como PrEP porque las altas concentraciones de la droga se alcanzan rápidamente en tejido rectal. Esto es menos cierto en el tejido vaginal y para mantener las concentraciones óptimas de fármacos en las mujeres se debe enfatizar la adherencia diaria. Las concentraciones de fármacos en estado estacionario de tenofovir disoproxil se logran en los tejidos genitales y rectales por una semana y en la sangre por 20 días. Para los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, una dosis de carga de dos píldoras con la posterior dosificación diaria permitirá la efectividad de la PrEP a partir de las dos horas después de la primera administración. Para los hombres y las mujeres que practican relaciones sexuales heterosexuales en riesgo y para aquellas que son transgénero, la PrEP es efectiva después de siete días de dosificación diaria. (Bloch, 2020)

En hombres el Truvada es altamente efectivo ya que alcanza concentraciones rápidamente en tejido rectal: si se toma 1 vez al día tiene una eficacia del 99%, se puede usar en tratamientos de 4 veces a la semana y de esta forma se reduciría su efectividad al 96%. En las mujeres las concentraciones vaginales son menores por eso deben apegarse al tratamiento de 1 vez al día.

Illicit drug use may affect adherence to PrEP, and drug and alcohol issues may need to be addressed. Adherence can be supported with increased knowledge about PrEP and its effectiveness as well as dealing with adverse effects and concerns about toxicity. Patients may take PrEP for periods of time at risk and then stop if they enter into a monogamous relationship. For men who have sex with men, stopping PrEP is safe after they have taken a 24- and 48-hour dose following the last sexual exposure. For men and women engaging in heterosexual sex and people who use intravenous drugs, it is recommended to continue PrEP for 28 days after their last exposure. Adolescents and young adults taking PrEP are more likely to discontinue PrEP so may require more frequent monitoring to support adherence. (Bloch, 2020)

Traducción:

El consumo de drogas ilícitas puede afectar la adherencia a la PrEP y los problemas de drogas y alcohol pueden necesitar ser abordados. La adherencia se puede apoyar

con un mayor conocimiento sobre la PrEP y su efectividad, así como con el tratamiento de los efectos adversos y las preocupaciones sobre la toxicidad. Los pacientes pueden tomar PrEP durante períodos de tiempo en riesgo y luego dejar de tomar si entran en una relación monógama. Para los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, suspender la PrEP es seguro después de haber tomado una dosis de 24 y 48 horas después de la última exposición sexual. Para los hombres y las mujeres que tienen relaciones heterosexuales y las personas que usan drogas intravenosas, se recomienda continuar con la PrEP durante 28 días después de su última exposición. Los adolescentes y adultos jóvenes que toman PrEP tienen más probabilidades de interrumpir la PrEP, por lo que pueden requerir un monitoreo más frecuente para apoyar la adherencia. (Bloch, 2020)

Si se logra explicar a las personas sobre la PrEP y que establezcan más conocimiento sobre esta profilaxis, se aumenta la adherencia al tratamiento, además se puede explicar cómo es posible que los pacientes tomen el tratamiento en momentos de riesgo y luego lo pueden dejar de tomar si entran en una relación monógama.

It is rare for PrEP to be stopped because of adverse events. Initial adverse effects tend to be transient and include gastrointestinal (e.g. nausea and diarrhoea) and central nervous system events (e.g. headache lasting a week or slightly longer). Kidney and liver toxicity are rare but regular monitoring is required. Patients aged over 40 years with eGFR less than 90 mL/min/1.73 m², hypertension or diabetes or taking concomitant nephrotoxic drugs should have three-monthly renal assessment. Tenofovir disoproxil and emtricitabine are renally excreted via glomerular filtration and tubular secretion. There are potential drug–drug interactions that can adversely affect renal function. These can occur with concomitant use of renally excreted drugs such as non-steroidal anti-inflammatory drugs, aminoglycosides, aciclovir and valaciclovir. Characteristically, renal complications involve proximal tubular damage, leading to acute kidney injury, Fanconi syndrome or chronic kidney disease. There can also be a milder ‘creatinine creep’ with gradually increasing creatinine and decreasing eGFR over time. (Bloch, 2020)

Existen efectos adversos, los cuales son transitorios. Entre los principales están los gastrointestinales y del sistema nervioso. Pacientes que consumen algún fármaco nefrotóxico deben ser evaluados de manera mensual, ya que el tenofovir y la emtricitabina se excretan vía renal por medio de la filtración glomerular.

Tenofovir disoproxil is associated with reduced bone density of 3–4% in the first year of treatment. This plateaus out to normal bone density loss of 1% per year (after the age of 30 years). For the majority of PrEP users, this bone density reduction is not clinically significant. However, for those over 40 years of age who are at risk of low bone density, bone density can be assessed using the FRAX fracture risk assessment score, or dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) scanning. (Bloch, 2020)

Para los usuarios de la PrEP se puede generar una disminución de la densidad ósea del 1% después de tener 30 años, aunque para la mayoría esto no implique un cambio significativo, siempre se debe estar en control periódico.

Pre-exposure prophylaxis (PrEP) has emerged as a promising strategy for preventing the transmission of HIV. Although only one formulation is currently approved for PrEP, research into both new compounds and new delivery systems for PrEP regimens offer intriguing challenges from the perspective of pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling. This review aims to provide an overview the current modeling landscape for HIV PrEP, focused on PK/PD and QSP models relating to antiretroviral agents. Both current PrEP treatments and new compounds that show promise as PrEP agents are highlighted, as well as models of uncommon administration routes, predictions based on models of mechanism of action and viral dynamics, and issues related to adherence to therapy. The spread of human immunodeficiency virus (HIV) remains one of the foremost global health concerns. In the absence of a vaccine, other prophylactic strategies have been developed to prevent HIV transmission. One approach, known as pre-exposure prophylaxis (PrEP), allows HIV-negative individuals who are at high risk of exposure to the virus, be it through an HIV-positive sexual partner or through the shared use of drug injection equipment, to substantially reduce the risk of developing an HIV infection. PrEP is a

relatively recent approach to combating the HIV epidemic, with the only currently approved treatment being Truvada, a daily oral antiretroviral (ARV) therapy initially indicated in the treatment of active HIV-1 infections, but approved for HIV PrEP in 2012. Although PrEP therapy has consistently demonstrated high efficacy in preventing HIV infection, this efficacy is dependent on patient adherence to the prescribed treatment regimen. This can present a significant problem in low- and middle-income countries, which may lack the infrastructure to provide sufficient access to PrEP medication to maintain daily dosing regimens. Furthermore, while the conventional approach has generally been to advocate for continuous administration akin to regimens used for viral suppression in infected patients, there has been some discussion of whether a better treatment paradigm might be to push for PrEP therapy primarily during those known periods of heightened exposure risk, while relying on post-exposure prophylaxis regimens to prevent infection after unanticipated exposures during low-risk periods. These considerations have led to a push for the development of long-duration and on-demand PrEP formulations, including subdermal and subcutaneous implants, slow-release intramuscular depot injections, vaginal and rectal antimicrobial gels, and intravaginal rings and dissolving films. PrEP therapy is a quickly evolving field, with a variety of antiretroviral compounds and formulations under investigation. This review aims to report on notable drugs and formulations from a pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) modeling perspective. Given the nature of PrEP as a preventive therapy designed for long-term use, clinical trials for PrEP therapies can last for months or even years, particularly in the case of long-duration formulations. Furthermore, in contrast to antiretroviral trials in infected patients, pharmacodynamic endpoints in PrEP therapies are difficult to quantify, as the primary endpoint for efficacy is generally the rate of seroconversion. Computational modeling approaches offer flexible and powerful tools to provide insight into drug behavior in clinical settings, and can ultimately reduce the time, expense, and patient burden incurred in the development of PrEP therapies. (Straubinger et al. 2020)

Este estudio se relaciona con la investigación planteada ya que habla de cómo se han ido desarrollando nuevas terapias para combatir el virus de la inmunodeficiencia humana,

además da a conocer cómo la PreP reduce sustancialmente el riesgo de contraer VIH y cómo su eficacia depende de la adherencia al tratamiento y que por ello se han implementado nuevos estudios sobre utilizar el PreP de una manera para que sea de larga duración ya sea intramuscular, subdérmica, entre otras. Así que es de gran interés de este proyecto poder dar a conocer más a fondo sobre el uso del PreP convencional “cóctel”, y sobre cómo se intenta avanzar en la elaboración de nuevos tratamientos.

“Tenofovir (TFV) is a nucleotide reverse transcriptase inhibitor (NRTI), a nucleoside phosphonate analogue of the endogenous nucleoside monophosphate, or nucleotide, adenosine 5'-monophosphate, and was one of the first compounds identified as a potential candidate for HIV prophylaxis. A 1995 study demonstrated that subcutaneous injections of TFV could protect macaques from simian immunodeficiency virus (SIV)” (Straubinger, T., Kay, K., & Bies, R.; 2020).

Tenofovir disoproxil ha sido desde su descubrimiento un gran candidato para la profilaxis del VIH, y es uno de los cuales se utiliza actualmente con el fin de ayudar a las personas de riesgo que así lo requieran.

Studies have demonstrated the efficacy of TDF with and without emtricitabine (FTC) in preventing HIV infection in a variety of populations, including men who have sex with men (MSM), transgender women, heterosexual men and women, and people who inject drugs. (Straubinger et al. 2020)

El artículo reafirma la eficacia del tenofovir y la emtricitabina para la prevención del VIH en varias poblaciones de riesgo como hombres que mantiene relaciones sexuales con hombres, mujeres y hombres heterosexuales, mujeres transgéneros y personas que usan drogas inyectadas.

Preclinical testing revealed that TFV has low oral bioavailability due primarily to the ionic charges on its phosphonate group. The structure of TDF masks these charges, improving intestinal absorption and making an oral formulation feasible. After absorption in the intestine, TDF is converted into TFV through hydrolysis of its two ester groups. TFV is therefore the primary circulating compound in TDF-based treatments. After uptake into cells, TFV undergoes sequential phosphorylation by

adenylate kinase and nucleoside diphosphate kinase into its active form, tenofovir diphosphate (TFV-DP). TFV-DP inhibits HIV-1 replication by competing with endogenous deoxyadenosine 5'-triphosphate (dATP), inhibiting HIV-1 activity and halting strand elongation when incorporated into viral DNA. (Straubinger et al. 2020)

Se menciona la farmacocinética y farmacodinámica que tiene el tenofovir y al dar a conocer esto, se explica el proceso mediante el cual inhibe el VIH. Una de ellas es que ayuda con la absorción intestinal lo cual lo hace un gran candidato para su formulación de vía oral y luego por medio de su forma activa, tenofovir difosfato inhibe la replicación del VIH.

Various long-duration formulations of TFV are being investigated for PrEP. Vaginal gel, ring, and film formulations have been developed with the goal of providing women in high-risk populations with multiple options for prophylaxis in an effort to improve adherence. More recently, there have been efforts to develop rectal topical TFV formulations, as receptive anal intercourse is a common route of exposure to HIV. (Straubinger et al. 2020)

Se hacen investigaciones y hay esfuerzo continuo para poder llevar el PreP a uso de manera tópica, ya sea vaginal o anal, y que sea efectiva al tener algún tipo de contacto y de esta manera que exista más adherencia.

Emtricitabine (FTC) is a nucleoside reverse transcriptase inhibitor effective against HIV-1. In the context of PrEP, FTC is administered as a combination oral therapy with the NRTI tenofovir disoproxil fumarate. Like tenofovir, FTC undergoes intracellular phosphorylation to its active form, emtricitabine 5'-triphosphate (FTC-TP), an analogue of deoxycytidine 5'-triphosphate (dCTP). Incorporation of FTC-TP into HIV-1 DNA during viral DNA replication terminates chain elongation. (Straubinger et al. 2020)

De igual forma que con el tenofovir, el artículo menciona la emtricitabina para que sea entendida su farmacocinética y farmacodinámica y cómo actúa en las cadenas de ADN y repercute en la replicación viral.

The HIV-1 epidemic remains an urgent global health concern. Young women are disproportionately at risk of acquiring the virus. A range of highly effective, female-controlled, discrete vaginal products therefore is needed to help curb the epidemic. Oral tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and emtricitabine (FTC) are effective in HIV-1 pre-exposure prophylaxis (PrEP) and form a promising basis for a vaginal product. Here, we evaluate TDF and FTC in combination with the broadly neutralizing antibody VRC01-N using a highly reproducible humanized mouse model. The agents were vaginally dosed individually and in combination, and the efficacy of HIV-1 prevention was analyzed using the established, rigorous median-effect model. Surprisingly, the triple combination showed a high degree of synergism, unprecedented for in vivo HIV-1 PrEP, leading to a possible fivefold dose reduction for some of the agents. Vaginal administration of the TDF-FTC-VRC01-N combination holds significant promise for HIV-1 PrEP. (Baum et al., 2020)

Traducción:

La epidemia del VIH-1 sigue siendo un problema de salud mundial urgente. Las mujeres jóvenes corren un riesgo desproporcionado de contraer el virus. Por lo tanto, se necesita una gama de productos vaginales discretos, controlados por mujeres y altamente efectivos para ayudar a frenar la epidemia. El tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y la emtricitabina (FTC) por vía oral son eficaces en la profilaxis previa a la exposición al VIH-1 (PrEP) y constituyen una base prometedora para un producto vaginal. Aquí evaluamos TDF y FTC en combinación con el anticuerpo ampliamente neutralizante VRC01-N utilizando un modelo de ratón humanizado altamente reproducible. Los agentes se dosificaron por vía vaginal de forma individual y en combinación y la eficacia de la prevención del VIH-1 se analizó utilizando el modelo de efecto mediano riguroso establecido. Sorprendentemente, la combinación triple mostró un alto grado de sinergia, sin precedentes para la PrEP del VIH-1 in vivo, lo que llevó a una posible reducción de la dosis de cinco veces para algunos de los agentes. La administración vaginal de la combinación TDF-FTC-VRC01-N es muy prometedora para la PrEP del VIH-1” (Baum et al., 2020)

Este antecedente es de gran importancia ya que menciona un aspecto fundamental para la actual investigación y es cómo las mujeres tienen un riesgo alto de contraer el VIH y cómo

se puede investigar sobre el PrEP para su uso de una manera más práctica, por ejemplo, vaginal y de esta manera que se transforme en una herramienta más fácil y atractiva para su uso.

“Pre-exposure prophylaxis (PrEP) against HIV-1 using an oral regimen of the antiretroviral (ARV) agents tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and emtricitabine (FTC) has been initiated in numerous countries around the world⁵, but discontinuation is high in multiple populations” (Baum et al., 2020). Es importante conocer que a pesar de que el Truvada es un fármaco de gran prevención contra el VIH, uno de los mayores desafíos que se ha tenido desde su aprobación es la adherencia, ya que muchas poblaciones pueden verse beneficiadas, pero también lo discontinúan con el tiempo, lo cual afecta el rendimiento de este.

One of the most exciting developments in HIV research has been the ability to isolate and produce broadly neutralizing monoclonal antibodies (bNAbs) that neutralize nearly all of circulating virus strains from all clades. These human antibodies prevent acquisition of SHIV infection, in a dose dependent manner, in animal challenge models and when combinations of these antibodies are used in people living with HIV, strong antiviral activity has been demonstrated. The Antibody Mediated Protection (AMP) trials are currently evaluating VRC01, the CD4 binding site targeted bNAb, to determine the ability of this single antibody to prevent HIV infection in women in Southern Africa and MSM and transgender persons in the Americas. (Dieffenbach y Fauci., 2020)

Se han aislado anticuerpos monoclonales capaces de neutralizar casi todas las cepas de virus que existen de manera circulante.

Daily PrEP can be used continuously or for shorter periods of time, or on demand. According to French guidelines, two negative HIV tests performed 4 weeks apart without HIV risk behavior during these 4 weeks are required in order to avoid PrEP initiation during the HIV seroconversion period. (Lions et al., 2019)

En Francia se requieren, según sus directrices, dos pruebas negativas con periodos de 4 semanas de diferencia y que no exista algún comportamiento de riesgo en esas 4 semanas, ya que se debe evitar el inicio de esta profilaxis en periodo de seroconversión del VIH.

Approximately 200,000 of the estimated 1.1 million Americans who are at risk for HIV currently receive Truvada for PrEP. Broader usage among at-risk populations is hampered by significant social and structural barriers, such as HIV stigma, homophobia, limited awareness of PrEP among providers and patients, and overall lack of access to healthcare. (GILEAD, 2019)

En Estados Unidos, para el 2019, ya había más de un millón de personas recibiendo la profilaxis para el VIH, sin embargo, hay muchos obstáculos como barreras sociales y económicas para acceder a toda la población en riesgo y que estas puedan ser partícipes del uso de Truvada.

“In the U.S., Truvada is indicated in combination with safer sex practices for HIV PrEP to reduce the risk of sexually acquired HIV in at-risk individuals who are HIV-negative and weigh ≥ 35 kg” (GILEAD, 2019). Se utiliza Truvada como profilaxis, pero se debe implementar su uso en combinación con prácticas sexuales seguras y que esté prescrita para personas de 35 kilogramos de peso o más.

Truvada for PrEP must only be prescribed to individuals confirmed to be HIV-negative immediately prior to initiation and at least every 3 months during use. Drug-resistant HIV-1 variants have been identified with use of Truvada for PrEP following undetected acute HIV-1 infection. Do not initiate if signs or symptoms of acute HIV-1 infection are present unless HIV-negative status is confirmed. Severe acute exacerbations of hepatitis B have been reported in HBV-infected patients who discontinued Truvada. Hepatic function should be monitored closely with both clinical and laboratory follow-up for at least several months in patients with HBV after discontinuing Truvada. If appropriate, initiation of anti-hepatitis B therapy may be warranted. (GILEAD, 2019)

Se debe dar seguimiento importante a las personas que consumen Truvada y que tienen Hepatitis B, ya que puede producir exacerbación. Es importante que los que la vayan a consumir sean VIH negativos justamente antes de iniciar el tratamiento.

La OMS recomienda ofrecer la profilaxis preexposición (PrEP) oral a las personas con un riesgo significativo de contraer el VIH como parte de la prevención integral de la infección por el VIH. La PrEP es el uso de fumarato de disoproxilo de tenofovir (TDF) oral o la fórmula combinada de TDF y emtricitabina (TDF/FTC) o TDF y lamivudina (TDF/3TC) en las personas seronegativas al VIH con el fin de evitar que contraigan esta infección. La PrEP ha demostrado su efectividad en diferentes grupos de población seronegativa al VIH. La OMS considera que la FTC y la 3TC son intercambiables tanto para el tratamiento como para la prevención de la infección por el VIH. Un número cada vez mayor de países está adoptando políticas que respaldan el uso de la PrEP para la prevención de la infección por el VIH. En un análisis de alcance mundial se encontró que, hacia fines del 2018, 40 países habían integrado la PrEP oral en sus políticas o directrices. (Salud, o.p., 2019)

La organización mundial de la salud (OMS) y la organización panamericana de la salud crean una actualización técnica sobre la prEP específicamente para hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, ya que es uno de los grupos con mayor riesgo de contraer el virus.

In January 2016, the French Medicine Agency initiated a Temporary Recommendation for Use (TRU) to allow the use of oral intake of tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine for pre-exposure prophylaxis (PrEP) in adults at high risk of HIV” (Siguier, 2019). Artículo que da a conocer el inicio de la prEP en Francia, lo cual para esta investigación es de importancia considerando que es uno de los países tomados en cuenta en el presente trabajo.

The Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson today announced results from a Phase 1/2a study evaluating an investigational mosaic-based preventive vaccine regimen against HIV-1 infection. The study, ASCENT (HPX2003/HVTN 118), found that adding a bivalent soluble protein to the regimen (a combination of

Clade C and Mosaic gp140) improved the breadth of immune responses to different HIV strains circulating worldwide. (Johnson-Johnson, 2019)

Para el 2019, J&J anuncia la investigación obtenida en fase 1 y 2 de la vacuna preventiva contra el VIH. Menciona como mejora las respuestas inmunes para las cepas de VIH.

La profilaxis preexposición (PrEP) al VIH es una intervención biomédica para la prevención de la infección por VIH que está recomendada por la Organización Mundial de Salud y autorizada por la Comisión Europea tras la recomendación de la Agencia Europea del Medicamento en agosto de 2016. Es una indicación del medicamento denominado Truvada® de la empresa Gilead compuesto por tenofovir disoproxilo fumarato y emtricitabina. Siguiendo la pauta de adherencia, previene que una persona VIH negativa se infecte por VIH3,4, demostrando ser una medida de prevención eficaz y coste-efectiva. (García et al., 2018)

La Organización mundial de la salud (OMS) y la Comisión Europea recomiendan el uso de Truvada (tenofovir disoproxilo fumarato y emtricitabina) la cual fue creada por Gilead, ya que ha demostrado ser una medida importante para prevenir el VIH.

A nivel administrativo estatal, el MSSSI publicó en enero de 2018 un documento de consenso sobre la PrEP en donde se recoge la evidencia científica y se fijan los criterios de selección, elegibilidad, dispensación y monitorización. Fue elaborado por un grupo de expertos compuesto por las administraciones, profesionales, las sociedades científicas y organizaciones de la sociedad civil. Asimismo, el MSSSI ha impulsado un estudio de factibilidad (DIR-TRU-2017-01) gracias a un convenio de colaboración firmado con la compañía farmacéutica Gilead que implica la cesión gratuita del medicamento Truvada®.

Dicho estudio busca evaluar el impacto económico y organizativo, así como posibles interferencias en los circuitos asistenciales de cara a una hipotética implementación de la PrEP en España. Dicho estudio fue formulado para la participación de las Comunidades Autónomas (CC. AA.). (García et al. 2018)

Se menciona cómo la farmacéutica Gilead en compañía del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) se unen para evaluar la organización y economía al implementar el PrEP en España.

Female sex workers (FSWs) are at substantial risk of HIV infection in low- and middle-income countries (LMICs) where their odds of infection are estimated to be 13.5 times those of reproductive-aged women. FSWs' vulnerability to HIV infection is often heightened by structural factors that limit their ability to negotiate condom use with male clients, including gender inequality, violence, poverty, social marginalization, and sex work criminalization. As such, user-controlled HIV prevention methods delivered in the context of comprehensive HIV prevention packages that also include behavioral and structural interventions could dramatically reduce HIV incidence among FSWs. (Pines et al., 2018)

Las trabajadoras del sexo son personas muy vulnerables a contraer VIH, esto se agrava ya que muchas tienen que negociar con sus clientes usar o no preservativo, aparte del traumatismo que aumenta ante violencia que reciben por algunos de estos.

PrEP product acceptability or desirability are crucial to adherence. While longer-acting systemic product formulations (e.g., oral, injectable) may be appealing to some potential users, others may prefer short-acting, non-systemic topical products (e.g., gels, douches, suppositories/tablets, films) that can be used on-demand before and after sex have argued that just as the introduction of more contraceptive methods provided women with more options to choose from and ultimately increased their use of contraception, the development and implementation of multiple PrEP product formulations may similarly enhance PrEP uptake and adherence, and thus maximize its potential impact on HIV incidence at the population-level. Therefore, as PrEP product development advances, acceptability research with diverse potential user populations must continue to inform the design of candidate products such that they are specific to potential users' needs and biology in order to facilitate uptake and adherence among those who could benefit most from their use. (Pines et al., 2018)

Se intenta potenciar el uso de PrEP tanto de acción corta como de acción prolongada y de esta manera maximizar la adherencia a la profilaxis y que así más personas la acepten y se beneficien de su uso.

Antiretroviral therapy (ART) has fundamentally altered the natural history of HIV/AIDS, sharply reducing HIV-related morbidity and prolonging longevity. However, there seems to be a resurgence in HIV infection rates in some parts of the world that has prompted consideration of pre-exposure prophylaxis (pre-EP) and vaccination. Despite their good viral suppression profiles, most drugs used as part of ART also have unwanted adverse drug reactions/effects (ADRs). In this article we acknowledge the utility of pre-EP in combating HIV transmission, but we also highlight the need to prepare for management of other unexpected outcomes such as ADRs and viral resistance, to ensure the success of the programme. (Montjane et al., 2018).

Traducción:

La terapia antirretroviral (TAR) ha alterado fundamentalmente la historia natural del VIH/SIDA, reduciendo drásticamente la morbilidad relacionada con el VIH y prolongando la longevidad. Sin embargo, parece haber un resurgimiento en las tasas de infección por VIH en algunas partes del mundo que ha llevado a considerar la profilaxis previa a la exposición (pre-EP) y la vacunación. A pesar de sus buenos perfiles de supresión viral, la mayoría de los medicamentos que se utilizan como parte del TAR también tienen reacciones/efectos farmacológicos adversos (RAM) no deseados. En este artículo reconocemos la utilidad de la pre-EP para combatir la transmisión del VIH, pero también destacamos la necesidad de prepararse para el manejo de otros resultados inesperados como las RAM y la resistencia viral, para asegurar el éxito del programa. (Montjane et al., 2018)

Este artículo habla acerca de Truvada, la cual es una píldora antirretroviral que combina tenofovir y entricitabina, la cual ayuda disminuir el riesgo de contraer el VIH, en este estudio se menciona como se ha implementado su uso para personas universitarias, ya que estas conforman un grupo que practica relaciones sexuales de manera no segura. Sin embargo, se menciona la preocupación por los posibles efectos a mediano plazo del uso de profilaxis preexposición (PreP) y se pide que al implementar su uso se logre concientizar sobre los

riesgos y se logren mitigar. Por lo tanto, para este trabajo es muy importante conocer los pro y contras de la profilaxis contra VIH.

Preexposure prophylaxis (PrEP) with tenofovir/emtricitabine (slash indicates coformulation) is highly effective in preventing new HIV infections. PrEP efficacy is strongly associated with adherence. In clinical trials, PrEP has been more effective in men who have sex with men and HIV-serodiscordant heterosexual couples than in women, likely reflecting pharmacokinetic differences between levels of tenofovir disoproxil fumarate in vaginal and rectal tissues, and poorer adherence in studies in women. Current guidelines recommend daily PrEP for men and women; however, PrEP taken at least 4 days per week for men may be as effective as daily PrEP, and women must take PrEP 6 to 7 days per week to maximize efficacy. Data are accumulating on the effectiveness of pericoital PrEP for men who have sex with men, but it is not yet recommended in the United States. (Buchbinder, 2018)

El artículo menciona la efectividad que esta posee en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, y que aunque este prescrito para dosis diarias, en hombres se podría utilizar 4 veces y sería eficaz como si se tomara diariamente.

Human immunodeficiency virus (HIV) has infected 76 million people and killed an estimated 35 million. During its 40-year history, remarkable progress has been made on antiretroviral drugs. Progress toward a vaccine has also been made, although this has yet to deliver a licensed product. In 2007, I wrote a review, HIV AIDS Vaccines: 2007. This review, HIV AIDS Vaccines: 2018, focuses on the progress in the past 11 years. I begin with key challenges for the development of an AIDS vaccine and the lessons learned from the six completed efficacy trials, only one of which has met with some success. (Robinson, 2018)

Traducción:

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha infectado a 76 millones de personas y ha matado a unas 35 millones. Durante sus 40 años de historia, se han logrado progresos notables en materia de medicamentos antirretrovirales. También se ha avanzado hacia una vacuna, aunque aún no se ha logrado entregar un producto con

licencia. En 2007, escribí una reseña, HIV AIDS Vaccines: 2007. Esta revisión, HIV AIDS Vaccines: 2018, se centra en el progreso en los últimos 11 años. Empiezo con los desafíos clave para el desarrollo de una vacuna contra el sida y las lecciones aprendidas de los seis ensayos de eficacia completados, solo uno de los cuales ha tenido cierto éxito. (Robinson, 2018)

Este antecedente habla de cómo el VIH ya va por su cuarta década y que con estos años vienen una serie de estudios, uno de estos son los ensayos clínicos de la vacuna que se han realizado hasta el 2018 y de cuáles son los desafíos que se han tenido a lo largo de la investigación y pruebas de la misma para poder encontrar una vacuna preventiva.

La activación inmune crónica constituye el desencadenante primario en la patogenia de la enfermedad por VIH. La activación inmune crónica conlleva un incremento en la expresión de marcadores de la actividad inmunológica, que se han utilizado como marcadores de la progresión de la enfermedad tales como el interferón alfa, factor de necrosis tumoral y CD4 activadas. La evidencia actual involucra al estado inflamatorio persistente, como el principal responsable de la inmunodepresión característica de la enfermedad. (Montero, 2018)

Según montero (2018) la inmunodepresión tiene como principal detonante el estado inflamatorio persistente, el cual se genera por una activación inmune crónica lo que a su vez desata un aumento en la expresión de marcadores inmunológicos tales como factor de necrosis tumoral (FNY), CD4 activado y el interferón alfa. Por toda esta cascada inmune crónica se le atribuye la patogenia de la enfermedad por VIH.

Transmisión sexual, en general el 42% de nuevos casos se da por contagio homosexual y el 33% corresponde a contagio heterosexual. Vía sanguínea por Transfusiones sanguíneas y trasplantes, y uso compartido de jeringas para drogas. Transmisión materno fetal, la probabilidad es de 23-30% antes del nacimiento, 50-65% durante este y de 12-20% durante la lactancia materna. Una cuarta vía de transmisión es la ocupacional, ligada a heridas punzocortantes en trabajadores de la salud, con un promedio de transmisión muy bajo de 0.3%. (Montero, 2018)

Para el año 2018, la mayor tasa de contagio era a nivel homosexual con un 42%, seguida a su vez con un 33% por las personas heterosexuales. Además, entre otros mecanismos de transmisión se encuentran el uso compartido de jeringas para drogas, transfusiones y trasplantes, como de igual manera la transmisión materno fetal con un porcentaje variable, el cual depende de que se transmita antes del nacimiento, durante o en lactancia materna, siendo el más afectado con un 50-65% durante el embarazo. Se reconoce una cuarta vía de transmisión llamada ocupacional y está ligada a trabajadores de salud cuando por manipulación de instrumentos o pacientes se producen heridas punzocortantes.

According to the latest data presented regarding the number of new HIV infections in >13-year-old patients, there has been a reduction in its overall incidence in the United States in the period from 2008 to 2014. However, when analyzing the different populations at risk of infection, it has been observed that there is an increase in new infections in the group of men who have sex with men (MSM) with ages between 25 and 34 years, as well as in those >55-year-old. In Spain, according to data by the Ministry of Health, 3,366 new cases of HIV infection were reported during 2014. After an estimation taking into account the current delay in the report of cases, it is calculated that in 2014 there were 9.34 new infections per 100,000 inhabitants, and 54% of them were in MSM. This represents an increase from previous years in the group of MSM population between 20 and 30 years of age” (Sanchez Conde, 2017)

Traducción:

Según los últimos datos presentados sobre el número de nuevos casos de VIH infecciones en pacientes > 13 años, ha habido una reducción en su incidencia en los Estados Unidos en el período de 2008 a 2014. Sin embargo, al analizar las diferentes poblaciones en riesgo de infección, se ha observado que hay un aumento de nuevas infecciones en el grupo de hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH) con edades comprendidas entre los 25 y los 34 años, así como en los > 55 años. En España, según datos del Ministerio de Sanidad, hubo 3 366 casos nuevos de infección por el VIH durante 2014. Después de una estimación teniendo en cuenta el retraso actual en el reporte de casos, se calcula que en 2014 se produjeron 9,34 nuevas infecciones por cada 100 000 habitantes, y el 54% de ellas estaban en HSH. Esto

representa un aumento con respecto a años anteriores en el grupo de la población de HSH entre 20 y 30 años. (Sanchez Conde, 2017)

Este fragmento del artículo muestra que ha existido una tendencia al aumento de la infección del VIH en USA en grupos de hombres que tiene relaciones sexuales con hombres en edades que van de los 25 a los 34 años, así como en España, que en el año 2014 el mayor índice lo tenían de igual manera los hombres que mantienen sexo con hombres, llegando a un 54%, las cuales para ese entonces ya eran cifras en aumento en comparación con años anteriores.

Therefore, it is necessary to implement alternative preventive measures; one of the better valued options is Pre-Exposure Pharmacological Prophylaxis (PrEP). It must be highlighted that clinical trial outcomes have been replicated consistently in some of the places where it has been widely used in cases within the indication. Drug administration in order to prevent an infection or its clinical consequences is an already well-known strategy, and it has been applied in different medical scenarios, such as prevention of malaria by the administration of antimalarial treatment, or antibiotic administration as surgical prophylaxis. Similarly, the theoretical basis of PrEP consists in the administration of antiretrovirals before the sexual contact that could transmit the HIV infection. (Sanchez Conde, 2017)

Traducción:

Por tanto, es necesario implementar medidas preventivas alternativas; una de las opciones mejor valoradas es la profilaxis farmacológica previa a la exposición (PrEP). Debe ser resaltado que los resultados de los ensayos clínicos se han replicado consistentemente en algunos de los lugares donde ha sido ampliamente utilizado en casos dentro de la indicación.

La administración de medicamentos para prevenir una infección o sus consecuencias clínicas es una estrategia ya conocida, y se ha aplicado en diferentes escenarios médicos, como la prevención de la malaria por la administración del tratamiento antipalúdico, o la administración de antibióticos como profilaxis quirúrgica. Asimismo, la base teórica de la PrEP consiste en la administración de antirretrovirales antes del contacto sexual que podría transmitir la infección por VIH. (Sanchez Conde, 2017)

Es importante lo mencionado en el artículo anterior ya que debido al aumento de casos VIH se han tenido que tomar medidas serias ante dicho panorama y se ponen ejemplos de algunas enfermedades como la malaria y cómo para evitar esta se debió implementar el uso de antipalúdico. De esa misma manera es importante el uso del PrEP para prevenir la infección del VIH.

Since the start of antiretroviral therapy, we know that treatment with suboptimal therapies (monotherapy or dual) is associated with a high rate of development of resistance mutations. Their potential development during PrEP has been considered one of the major drawbacks that could appear. However, those studies conducted so far have not demonstrated an increase in resistance development with the use of PrEP. (Sanchez Conde, 2017)

Traducción:

Desde el inicio de la terapia antirretroviral, sabemos que el tratamiento con terapias subóptimas (monoterapia o dual) se asocia con una alta tasa de desarrollo de mutaciones de resistencia. Su desarrollo potencial durante la PrEP se ha considerado uno de los principales inconvenientes que podrían aparecer. Sin embargo, los estudios realizados hasta ahora no han demostrado un aumento en el desarrollo de resistencia con el uso de PrEP. (Sanchez Conde, 2017)

Se habla de cómo otras terapias generan algún tipo de resistencia, lo cual es uno de los factores que fomentan el temor en algunas poblaciones. Sin embargo, a pesar de varios estudios no han revelado que la PrEP genere esto.

En relación con la PrEP, las cosas no son tan sencillas. Si bien existe una extensa evidencia proveniente de diversos ensayos clínicos sobre la eficacia de emtricitabina (FTC)/tenofovir disoproxil fumarato (TDF) (Truvada®) en reducir la probabilidad de adquisición del VIH, su efectividad se ha estimado entre el 51 y el 70% en función de la adherencia, similar a la del preservativo. Además, aparte de la monitorización clínica que requieren los usuarios de la PrEP, el hecho de que su introducción vaya asociada a un aumento de las conductas de riesgo (compensación de riesgo) y por tanto de la incidencia del resto de infecciones de transmisión sexual (ITS), incluyendo

la hepatitis C hace necesario planificar y gestionar correctamente las correspondientes necesidades asistenciales que de ello se derivan, así como los aspectos de comunicación relacionados con los potenciales efectos psicosociales de la introducción de la PreP. (Casabona, 2017)

Lo anterior hace referencia a que independientemente del estadio clínico de una persona, los antirretrovirales tomados de forma precoz son eficaces contra el VIH. Se hace hincapié en que el PreP es de mucha eficacia. Sin embargo, hay que educar a la población sobre el riesgo que se tiene de adquirir otras enfermedades de transmisión sexual como la hepatitis C.

Pero no podemos olvidar que el impacto poblacional de las intervenciones biomédicas como el TxP y la PreP se reduce drásticamente si estas no van acompañadas de medidas clásicas de salud pública, como la promoción de la salud sexual en los jóvenes, las intervenciones conductuales orientadas a la reducción de riesgo, la promoción del preservativo, el diagnóstico y tratamiento precoces de las ITS y la notificación sistemática a los contactos, de forma sostenida y proporcional a la magnitud de la epidemia. (Casabona, 2017)

Se invita a hacer un llamado a que sigan utilizando medidas de protección como el preservativo para evitar otras enfermedades muy prevalentes, además se inculca a que siempre se tenga una atención primaria adecuada a pesar de recibir algún tratamiento preventivo.

In France, indications for pre-exposure prophylaxis (PrEP) for HIV prevention are based on individual-level risk factors for HIV infection. However, the risk of HIV infection may also depend on characteristics of sexual partnerships. Here we study how place-based selection of partners change transmission and the overall efficiency of PrEP. (Robineau et al., 2017)

Traducción:

En Francia, las indicaciones para la profilaxis previa a la exposición (PrEP) para la prevención del VIH se basan en factores de riesgo de infección por el VIH a nivel individual. Sin embargo, el riesgo de infección por el VIH también puede depender de las características de las parejas sexuales. (Robineau et al., 2017)

El artículo menciona que se deben estudiar las parejas sexuales y los factores de riesgo que poseen las personas de manera individual, para que se considere su uso y si existe alguna patología asociada dar seguimiento óptimo.

“The highly effective pre-exposure prophylaxis (PrEP) is prescribed to MSM with a HIV-positive sexual partner or recent bacterial STI or a high number of sex partners or a history of inconsistent condom use or in commercial sex workers” (Robineau et al., 2017). El mayor aprovechamiento de la PrEP es en hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres, que tengan una pareja que sea VIH positivo o con antecedente de alguna enfermedad de transmisión sexual, además de cuando hay un uso riguroso del preservativo; también en trabajadoras del sexo.

Available evidence supports the efficacy of pre-exposure prophylaxis (PrEP) in decreasing the incidence of human immunodeficiency virus (HIV) infection among high-risk individuals, especially when used in combination with other behavioural preventive methods. Safety concerns about PrEP present challenges in the implementation and use of PrEP. (Tetteh et al., 2017)

Traducción:

La evidencia disponible respalda la eficacia de la profilaxis previa a la exposición (PrEP) para disminuir la incidencia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) entre las personas de alto riesgo, especialmente cuando se usa en combinación con otros métodos preventivos conductuales. Las preocupaciones de seguridad acerca de la PrEP presentan desafíos en la implementación y el uso de la PrEP. (Tetteh et al., 2017)

Se recomienda el uso de la PrEP en personas de alto riesgo, pero que además estas tengan una perspectiva adecuada de cómo se deben implementar aparte de esta profilaxis métodos conductuales que ayuden a la prevención.

The pharmacological intervention for PrEP was tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine in a combined form as Truvada® or tenofovir as a single entity. Both products are efficacious for PrEP and seem to have a good safety profile. Regular monitoring is recommended to prevent long-term toxic effects. The main

adverse effects observed with PrEP are gastrointestinal related; basically mild to moderate nausea, vomiting and diarrhea. Other adverse drug effects worth monitoring are liver enzymes, renal function and bone mineral density. PrEP as an intervention to reduce HIV transmission appears to have a safe benefit-risk profile in clinical trials. It is recommended for widespread use but adherence monitoring and real-world safety surveillance are critical in the post-marketing phase to ensure that the benefits observed in clinical trials are maintained in real-world use. (Tetteh et al., 2017)

Traducción:

La intervención farmacológica para la PrEP fue tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina en una forma combinada como Truvada® o tenofovir como una sola entidad. Ambos productos son eficaces para la PrEP y parecen tener un buen perfil de seguridad. Se recomienda un control regular para prevenir efectos tóxicos a largo plazo. Los principales efectos adversos observados con PrEP están relacionados con el aparato digestivo; básicamente náuseas, vómitos y diarrea leves a moderados. Otros efectos adversos de los medicamentos que vale la pena controlar son las enzimas hepáticas, la función renal y la densidad mineral ósea. La PrEP como intervención para reducir la transmisión del VIH parece tener un perfil de riesgo-beneficio seguro en los ensayos clínicos. Se recomienda para un uso generalizado, pero el control de la adherencia y la vigilancia de la seguridad en el mundo real son fundamentales en la fase posterior a la comercialización para garantizar que los beneficios observados en los ensayos clínicos se mantengan en el uso en el mundo real. (Tetteh et al., 2017)

Por medio de este artículo se puede estudiar la eficacia y seguridad del tratamiento antirretroviral según algunos ensayos clínicos y cómo tiene que existir un acompañamiento gradual de los individuos que lo utilizan, además recuerda que es de gran importancia una vigilancia médica periódica para mantener controlados los posibles efectos adversos de la terapia.

The TDF/FTC (Truvada®) combination or TDF alone used for PrEP generally shows a tolerable profile. In most studies, the experienced side effects did not differ significantly from rates among participants taking placebo. The side effects or adverse events are basically of GIT origin and more prevalent at the start of use, but subside

within a month of use. The GIT disturbances are generally upset abdominal pain, nausea, vomiting or diarrhoea. Other reported adverse events not of GIT origin are dizziness, headache, fatigue, weight loss, shortness of breath, cough, anxiety, fever or joint and muscle pain. In most studies, these side effects or adverse events did not differ significantly from rates among participants taking placebo. (Tetteh et al., 2017)

Traducción:

La combinación de TDF/FTC (Truvada®) o TDF solo utilizado para PrEP generalmente muestra un perfil tolerable. En la mayoría de los estudios, los efectos secundarios experimentados no difirieron significativamente de las tasas entre los participantes que tomaron placebo. Los efectos secundarios o eventos adversos son básicamente de origen GIT y son más frecuentes al inicio del uso, pero desaparecen dentro de un mes de uso. Las alteraciones del tracto gastrointestinal son generalmente dolor abdominal, náuseas, vómitos o diarrea. Otros acontecimientos adversos notificados que no son de origen gastrointestinal son mareos, dolor de cabeza, fatiga, pérdida de peso, dificultad para respirar, tos, ansiedad, fiebre o dolor articular y muscular. En la mayoría de los estudios, estos efectos secundarios o eventos adversos no difirieron significativamente de las tasas entre los participantes que tomaron placebo. (Tetteh et al., 2017)

Este artículo, por medio de estudios, da a conocer algunos de los efectos adversos del Truvada y recalca que en la mayoría tiene muy buena tolerancia, sin embargo, produce en mayor proporción de manera secundaria molestias a nivel gastrointestinal.

2.3. Antecedentes nacionales

“La presente norma fue reformada parcialmente y reproducido su texto de forma íntegra mediante la ley N° 9797 del 2 de diciembre del 2019, y publicada en el Alcance Digital N° 277 a La Gaceta N° 238 del 13 de diciembre del 2019” (Asamblea Legislativa, 2019). La ley tiene por objeto regular todas las acciones del Estado costarricense en lo que refiere a promover y garantizar una respuesta integral a la epidemia del VIH, en los ámbitos público y privado del país, la atención integral además de las acciones relacionadas con la prevención y educación del VIH/SIDA en la republica de Costa Rica.

El virus de la inmunodeficiencia humana realizó el salto Inter especie hace ya más de 100 años de los monos hacia los humanos, produciendo dos tipos de virus capaces de infectar al ser humano, el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 y el tipo 2. Estos se han diseminado desde África al resto del mundo por diversas vías, llegando a Costa Rica en los años 80. Y desde entonces se han producido con cada año que pasa más casos nuevos, siendo el número de personas infectadas cada vez mayor que en el año anterior estudiado, sin hasta el momento poder frenar la diseminación del virus a pesar de los métodos de prevención existentes. (Montero, 2018)

En Costa Rica el VIH llega alrededor de los años ochenta y desde su llegada año a año se ha visto un incremento sustancial en la cantidad de nuevos casos. A pesar de esfuerzos o campañas incentivando a la población a utilizar métodos de prevención, estos no han logrado frenar la diseminación.

La respuesta nacional e integral al VIH y sida descrita en el presente Plan Estratégico Nacional del VIH 2016-2021 (PEN), responde al marco de acción acordado de manera participativa e intersectorial entre instituciones públicas, privadas y la sociedad civil, de esta forma, se brinda la base para coordinar el trabajo de todos los asociados, con la conducción del Consejo Nacional de Atención Integral al VIH y sida (CONASIDA). (Ministerio de Salud, 2016)

Se desarrolla un plan para poder combatir el VIH/SIDA y hay un compromiso gubernamental para que se cumpla y así poder combatir este mal para el 2030.

La respuesta efectiva y sostenible de un país al VIH y al sida requiere del compromiso e integración de todos los diferentes actores que en este confluyen. El ámbito laboral resulta un componente fundamental al referirse a esta integralidad como una amplia plataforma para la prevención y la generación de entornos favorables, pero además como un espacio para la protección de derechos de las personas con VIH y poblaciones más vulnerables ante este. Desde el 2010 el Consejo de Salud Ocupacional (CSO) como organismo rector y técnico para la promoción de las mejores condiciones de Salud Ocupacional, reconoce el VIH y el sida como una

problemática que afecta el mundo laboral y crea en Costa Rica la DIRECTRIZ PARA LA PREVENCIÓN Y EL ABORDAJE DEL VIH/SIDA EN EL MUNDO DEL TRABAJO. (Ministerio de Trabajo y Seguridad Social, 2014)

Se crea una guía para la prevención y el abordaje del VIH/SIDA en el mundo del trabajo (2014-2019) y así poder entender este padecimiento de diferentes enfoques para abordar a los pacientes de una manera adecuada.

Las recomendaciones para la vacunación del paciente pediátrico expuesto a VIH no son muy diferentes a la población general. En términos generales se debe evitar la exposición de este grupo de pacientes a la vacuna BCG en aquellos países con baja incidencia de tuberculosis, además se debe evitar la exposición a vacuna de polio por vía oral, siendo contraindicada la aplicación al niño y a su grupo familiar, dado el riesgo de polio paralítico en pacientes con infección por VIH.

La vacuna contra sarampión, rubéola y paperas, así como la vacuna de varicela está indicada en todo niño expuesto a VIH que tenga conteos superiores de células CD4+ al 15%. La mayoría de las vacunas inactivadas son efectivas en los pacientes infectados por VIH, sin embargo, para la mayoría de los antígenos inactivados se reportan títulos más bajos de anticuerpos, comparados a los que se obtienen en población no infectada por VIH, por lo cual se sugiere considerar dosis adicionales en aquellos pacientes que muestren reconstitución inmunológica con el uso de terapia antiretroviral altamente efectiva. No hay suficiente evidencia para recomendar la aplicación rutinaria de vacuna contra el rotavirus y contra el virus de papiloma humano. La vacuna contra la fiebre amarilla es segura pero ineficaz en pacientes infectados por VIH. (Páez, 2009)

Es importante conocer que toda persona expuesta a VIH debe tener su esquema de vacunación al día, sin embargo, la BCG y polio están contraindicadas porque pueden tener efectos adversos para un niño expuesto al VIH.

2.4. Definición de inmunoterapia

La inmunoterapia, bioterapia, terapia MRB, terapia modificadora de la respuesta biológica, terapia biológica o terapia MRB, en el área de la salud, hace referencia al conjunto de estrategias de tratamiento para estimular o reponer el sistema inmunitario frente al cáncer, infecciones u otras enfermedades así como para aminorar los efectos secundarios de tratamientos muy agresivos usados contra el cáncer. El pilar puede ser profiláctico (preventivo) o terapéutico (curativo o de mantenimiento). Dentro de los tratamientos biológicos están los anticuerpos monoclonales, las vacunas y los denominados factores de crecimiento (NIH, 2020).

Las moléculas activas implicadas en la inmunoterapia se denominan inmunomoduladores. La mayor parte son citoquinas, que se describen como pequeñas proteínas cruciales para controlar el crecimiento y la actividad de otras células del sistema inmunitario y las células sanguíneas y algunas de ellas, como por ejemplo el factor estimulante de colonias de granulocitos (Bonilla, 2012).

La inmunoterapia activa o vacunación terapéutica contra el VIH se basa en la administración de sustancias, generalmente inocuas pero parecidas al virus, con capacidad de inducir, estimular y/o reforzar la respuesta inmunitaria del organismo frente al VIH con el fin de controlar mejor la infección a largo plazo.

Se han investigado distintos tipos de terapias inmunomediadas, entre ellas:

- La inmunoterapia pasiva
- La utilización de citocinas
- Las interrupciones estructuradas de tratamiento
- La utilización de inmunosupresores
- Las vacunas terapéuticas.

Como base en esta investigación en el estudio de las terapias inmunomediadas por vacunas terapéuticas. Por consiguiente, los todavía limitados conocimientos de que se dispone acerca de los mecanismos inmunológicos capaces de controlar la replicación viral del VIH y de las

causas del deterioro de la inmunidad celular y humoral han producido modestos beneficios de las terapias inmunomediadas obtenidos hasta la actualidad (Peakman, 2011).

La disponibilidad de una óptima vacuna terapéutica sería un gran avance científico, comparable a la llegada de los inhibidores de la proteasa a la práctica clínica, por lo que actualmente debe ser una línea prioritaria de investigación (Peakman, 2011).

2.5. Definición de inmunoprofilaxis

Las vacunas vienen ayudando y poniendo fin a muchas enfermedades desde hace algunos años. Por el tiempo que ha pasado desde entonces, la experiencia que esto conlleva y los avances de la ciencia aplicada a la seguridad de los fármacos, hoy por hoy, se cuenta con una gran variedad de vacunas seguras y efectivas para los seres humanos.

Es importante educar a la población con suministro científico que las vacunas no desarrollan ninguna enfermedad y que con la aplicación se disminuye la utilización, por ejemplo, de antibióticos, lo que tiene varios efectos positivos, como la disminución de la posibilidad que los microorganismos adquieran resistencia, diagnóstico y tratamiento.

Existe una palabrita difícil, inmunoprofilaxis, que significa prevención de la enfermedad a través de la protección inmune que nos queda por la administración de sueros o vacunas. Para que la inmunoprofilaxis sea exitosa debemos conocer qué son las vacunas, como actúan y qué recaudos debemos tener para lograr este objetivo (Lu et al., 2017).

2.6. ¿Qué es una vacuna?

Es una preparación biológica que se inyecta en las personas para generar protección contra una enfermedad en particular. Las vacunas son sustancias hechas con los mismos microbios, muertos o debilitados que causan la enfermedad. A estas sustancias se les llama anticuerpos. Cada virus y bacteria debilitado hace que el cuerpo produzca su propio anticuerpo. Estos anticuerpos le permiten a la persona defenderse de enfermedades, permaneciendo dentro del cuerpo de los seres humanos por mucho tiempo evitando que se generen. Con el paso del

tiempo la cantidad de algunos anticuerpos disminuye, por lo que se debe volver a vacunar a las personas, o sea, se les aplica refuerzo (Ministerio de Salud, 2018).

2.7. ¿Qué contiene una vacuna?

Básicamente contiene una forma inofensiva del agente causal de la enfermedad a prevenir, este microorganismo esta atenuado o muerto, o se utilizan solo una parte del mismo y a veces solamente su toxina inactivada (National Library of Medicine, 2020).

2.8. ¿Cuál es la función de las vacunas?

Este agente inocuo e inofensivo que conforma la vacuna al ser inyectado en un ser humano no causa enfermedad, pero es reconocido por el sistema inmune del individuo como algo extraño, lo que lleva a una destrucción, procediendo a dejar memoria de este primer contacto. La memoria que deja la vacuna es la responsable que el individuo esté preparado para cuando contacte con el microorganismo patógeno (del griego, que genera dolencia), que está acechando en el medio ambiente con toda su capacidad de causar daño o muerte (Organización Panamericana de la salud, 2010).

2.9. ¿Cuál vacuna es la que en estos momentos esta en investigación?

Se llama 'Mosaico' y ha sido desarrollada por Janssen, la filial de Johnson & Johnson que ha desarrollado la vacuna contra el coronavirus. De hecho, la tecnología que está detrás de 'Mosaico' es muy parecida a la vacuna contra el SARS-CoV-2. Se trata de un adenovirus especialmente modificado para portar proteínas características del virus y hacer que el sistema inmunitario genere anticuerpos específicos. O, más concretamente, de dos (uno codificado con tres proteínas y otro con cuatro).

La idea es tratar de cubrir el máximo espectro de mutaciones posibles (en este caso, las distintas variantes de las proteínas gag, pol y env del virus) para tratar de limitar las posibilidades el "escape vacunal". Algo que en un virus tan escurridizo como este es realmente complicado. La última vacuna que llegó a Fase III tuvo que guardarse en un cajón porque solo evitaba el 30% de los contagios.

¿Pero será que después de muchos años estas buenas noticias, logren prevenir el virus? Queda lo más difícil por venir. "Mosaico" ya ha superado las fases previas demostrando su seguridad y eficacia. Los estudios encontraron anticuerpos en el 97% de los que recibieron la vacuna. Pero, ahora, viene la hora de la verdad: un ensayo que durará de 24 a 36 meses e implicará a casi 4000 personas de todo el mundo (280 de ellos en España coordinados por el Hospital General Universitario de Valencia) (Garcia et al., 2005).

Una epidemia que se volvió casi invisible. Para la opinión pública occidental. Porque aunque aquellas cinco neumonías por *Pneumocystis carinii* que recogía el CDC norteamericano en 1981 fueron solo el principio de una pandemia que cambió radicalmente la sociedad de finales de siglo XX y durante mucho tiempo la idea de "encontrar la cura del sida" se convirtió en el paradigma de objetivo científico-social, hoy es un problema que no recibe toda la atención que debería (Johnson and Johnson, 2021).

Por otra parte, los Institutos Nacionales de Salud (NIH) en Estados Unidos, la Red de Ensayos de Vacunas contra el VIH (HVTN) y el Comando de Investigación y Desarrollo Médico del Ejército de los Estados Unidos (USAMRDC) unen esfuerzos con Johnson & Johnson para avanzar en la investigación de la vacuna global para prevenir la infección por VIH-1

La vacuna de mosaico de Janssen está diseñada como una vacuna global que busca prevenir infecciones de un amplio rango de cepas virales responsables de la pandemia del virus de la inmunodeficiencia humana (Johnson & Johnson, 2021)

2.10. Evolución de la fase III Mosaico:

Mosaico (HPX3002/HVTN 706) tendrá un enrolamiento objetivo de 3800 individuos en ocho países en Norteamérica, Sudamérica y Europa, incluyendo Argentina. Realizado en aproximadamente 55 sitios de investigación clínica alrededor del mundo. ¿Qué evaluará? Evaluará la vacuna contra el VIH basada en mosaico de Janssen en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH) y en personas transgénero.

La búsqueda constante de una vacuna comenzó en el momento en que se identificó por primera vez al VIH hace más de 35 años, pero ha habido muchos desafíos en el camino debido a las propiedades únicas de este virus, incluyendo su diversidad genética global, por lo tanto "Mosaico" será el segundo y más gran de estudio de eficacia para la vacuna en investigación contra el VIH de Janssen. Los hallazgos iniciales de Mosaico se esperan para finales de 2021 y 2023, respectivamente (Johnson & Johnson, 2021).

2.11. Datos clínicos sobre el régimen de vacunación preventiva contra el VIH basado en mosaicos

Janssen, compañía farmacéutica de Johnson & Johnson, anunció los resultados del estudio ASCENT (HPX2003/HVTN 118) de Fase 1/2a que evalúa un régimen de vacunas preventivas basado en mosaicos en investigación contra la infección por VIH-1. El estudio encontró que la adición de una proteína soluble bivalente al régimen (una combinación de Clade C + Mosaic1 gp140) mejoró la amplitud de las respuestas inmunitarias a diferentes cepas de VIH que circulan a nivel global.

La vacuna candidata basada en mosaico de Janssen contiene inmunógenos de mosaico (moléculas capaces de inducir una respuesta inmune) que se han creado utilizando genes de una amplia variedad de subtipos de VIH-1 con el objetivo de administrar una vacuna global que se pueda implementar en cualquier parte del mundo.

El régimen de vacunación preventiva contra el VIH de Janssen incluye cuatro vacunas administradas durante un año. Las primeras dos vacunas incluyen un vector de serotipo 26 de adenovirus basado en mosaico tetravalente (Ad26.Mos4.HIV) y las dos últimas suman, además, la inyección de una proteína trimérica soluble gp140 acompañado por fosfato de aluminio.

En el ensayo ASCENT se evaluó la inmunogenicidad de una combinación bivalente de Clase C + Mosaic1 gp140 en comparación con Clase C de una sola valencia. En el estudio, ambos regímenes indujeron altas respuestas inmunitarias contra una amplia gama de subtipos de VIH-1. Además, el estudio descubrió que la gp140 bivalente mejoraba las respuestas inmunes

a Clase B, el subtipo predominante en las Américas, Europa occidental, Australia y Asia. Esto se logró sin disminuir las respuestas inmunes a Clase C, que es el subtipo de VIH prevalente en el sur de África, el cuerno de África y la India (Johnson & Johnson, 2021).

2.12. Perspectivas de la vacuna

Para algunos pacientes, hoy en día la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se está convirtiendo (al menos temporalmente) en una condición médica manejable, debido a las nuevas y potentes combinaciones de medicamentos antiretrovirales, que incluye inhibidores de proteasa. Sin embargo, estas nuevas combinaciones están muy lejos de resolver el problema tanto a nivel individual como de salud pública, debido a que estas asociaciones no van a ser exitosas en todos los casos, porque es difícil el cumplimiento de una terapia que incluye la administración de varias decenas de pastillas al día y finalmente porque el costo está lejos de estar al alcance de la mayoría de pacientes.

A pesar de que la educación para modificar las conductas de riesgo para evitar el contagio es un pilar básico en el control de esta pandemia, la historia nos ha enseñado que una vacuna es la forma más efectiva de tratar con una enfermedad de esta magnitud (cerca de 7500 adultos y 1000 niños se infectan cada día con el VIH) Con una tasa tan alta de expansión, la prevención es siempre menos costosa que el tratamiento. Las intervenciones en educación sexual y uso del condón han tenido un éxito considerable, pero no han logrado detener la diseminación del VIH. La abstinencia sexual o el uso de métodos de barrera resultan impracticables para muchas personas, más ún en sociedades como la nuestra donde existe una gran proporción de la población con conductas socialmente aceptadas y que son reconocidas como conductas de riesgo.

La vacuna ideal, por el contrario, sería eficiente, de fácil administración y brindaría protección duradera. Comúnmente pensamos en vacunas como preventivas de infección, producido una inmunidad "esterilizante". Sin embargo, no todas las vacunas funcionan bajo esta mecánica y de hecho relativamente pocas vacunas previenen la infección en las células del hospedero.

2.13. Definición tratamiento

Conjunto de medios que se emplean para curar o aliviar una enfermedad. No se debe confundir con terapéutica, que es la rama de las ciencias de la salud que se ocupa de los medios empleados y su forma de aplicarlos en el tratamiento de las enfermedades, con el fin de aliviar los síntomas o de producir la curación.

2.14. Definición farmacodinamia

La farmacodinamia estudia la acción de un fármaco en el organismo humano. La farmacodinámica describe las siguientes propiedades de los fármacos:

- Efectos terapéuticos (como el alivio del dolor y la disminución de la presión arterial).
- Efectos secundarios
- En qué lugar actúa el fármaco sobre el organismo
- Cómo actúa el fármaco sobre el organismo (mecanismo de acción)

Los efectos de un fármaco sobre el organismo pueden estar influenciados por muchos factores, como

- La edad de la persona
- Composición genética
- La presencia de otras afecciones médicas además de la que está siendo tratada.

2.15. Definición farmacodinamia

Para producir sus efectos, un fármaco debe tener la concentración apropiada en los sitios de acción. Dicha concentración está en función de la dosis administrada del fármaco activo

(libre). La fracción libre (no unida a proteínas) también depende del grado de absorción, distribución que refleja la unión relativa a proteínas plasmáticas y tisulares, metabolismo (biotransformación) y excreción.

2.16. Definición de farmacocinética:

Se refiere a las acciones de un fármaco en el cuerpo e incluye interacciones con el receptor, fenómenos de dosis-respuesta, así como los mecanismos del efecto terapéutico y tóxico. Un receptor es el componente del sistema biológico con el cual interactúa el fármaco para obtener un cambio en la función del sistema. En resumida cuenta, se refiere a la acción del cuerpo sobre el fármaco e incluye absorción, distribución, metabolismo y excreción.

2.17. ¿Qué es Truvada y para qué sirve?

En el año 2012 fue aprobado su uso por la Agencia de la Alimentación y el Medicamento de EE. UU. (FDA, en sus siglas en inglés) como profilaxis preexposición en ese país. La aprobación se basó en los resultados de dos ensayos, iPrEX y Partner PrEP. En el ensayo iPrEX tomaron parte 2499 hombres que practican sexo con hombres (HSH) y mujeres transexuales que tomaron un comprimido diario del fármaco como profilaxis preexposición (Grant RM, 2010). Truvada es una pastilla que contiene dos medicamentos antirretrovirales (emtricitabina y tenofovir DF) para tratar la infección por VIH. Los medicamentos anti-VIH actualmente disponibles se dividen en varias familias y truvada pertenece al grupo farmacológico de los agentes inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y nucleótidos (NRTI).

Truvada contiene dos inhibidores de la transcriptasa inversa, uno análogo de nucleósido (emtricitabina) y otro análogo de nucleótido (tenofovir DF) en una sola pastilla. Ambos fármacos están también disponibles por separado. Es un comprimido (con 200 mg de emtricitabina y 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato) una vez al día, por vía oral con o sin alimentos.

Tenofovir disoproxil fumarato es un profármaco que se transforma “in vivo” en Tenofovir, el cual es un análogo de nucleótido adenina (adenosina monofosfato), mientras que la Emtricitabina es un análogo del nucleótido de citidina (citosina monofosfato). Teniendo en

cuenta que un nucleótido es un nucleósido monofosfato. Ambos compuestos son activos frente a los VIH tipos 1 y 2; así como frente al virus de la hepatitis-B. (FDA; 2013)

2.18. Mecanismo de acción de la Truvada

Cuando Truvada consigue penetrar en el interior de las células, ambos principios activos son fosforilados en las células para formar los derivados trifosfatados. Como tales, se convierten en falsos sustratos para la polimerasa vírica (transcriptasa inversa o retrotranscriptasa), bloqueándose así la síntesis del ADN vírico. Entonces, Emtricitabina y Tenofovir trifosfatados consiguen inhibir exitosamente pero muy débilmente las polimerasas de los mamíferos (Ministerio de Salud de Costa Rica, 2016).

2.19. Beneficios de la truvada

El objetivo principal del tratamiento con antirretrovirales (TARG) es mantener y llevar la carga viral por debajo de los niveles de detección y aumentar el número de linfocitos CD4 a fin de restablecer la inmunidad y reducir el riesgo de desarrollar infecciones oportunistas. De esta forma, puede mejorarse el estado general de salud del individuo.

Se ha documentado que el medicamento ha disminuido significativamente la morbilidad y mortalidad asociada a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), incluso en aquellos pacientes afectados de trastornos definitorios de sida. Este beneficio se alcanza por un incremento del número absoluto de linfocitos T CD4 circulantes vírgenes, una concomitante reducción de los linfocitos T con marcadores de activación, y una restauración de respuesta a antígenos de recuerdo (Ministerio de Salud de Costa Rica, 2016).

2.20. Bases patogénicas para el diseño de estrategias inmunomediadas

La principal pregunta a responder es si el sistema inmunológico es capaz de contener la replicación viral. Aunque sea por períodos de tiempo limitados en ausencia de TARGA. Dicha hipótesis surge de las siguientes evidencias:

1. Aunque en la mayoría de individuos infectados la replicación del VIH-1 causa la destrucción progresiva del sistema inmunológico y evoluciona fatalmente hacia el sida, hay una pequeña proporción de individuos inmunológicamente "privilegiados", no progresores

de larga duración (LTNP, de *Long term non progressors*), caracterizados por presentar una potente y sostenida respuesta de células T *helper* (Th) y CTL anti-VIH-1 y anticuerpos anti-VIH-1 neutralizantes y ello asociado con un control de la replicación viral y presencia de concentraciones de virus en plasma, en ausencia de TARGA, muy bajas o indetectables (García et al., 2005).

2. La respuesta citotóxica (CTL) anti-VIH-1 se detecta en todos los casos estudiados durante la fase aguda de la infección y se cree que su actividad es la que causa el declive del fuerte pico de carga viral (CV) plasmática que la caracteriza, hasta llegar al llamado nivel de estabilización (*setpoint*) de la CV plasmática, que se establece al final de dicha fase aguda de la infección. Datos directos acerca del papel crítico que tiene la respuesta CTL en el control de la replicación viral se han obtenido tanto en el modelo de infección en macacos desprovistos de linfocitos T CD8+, como en el modelo del ratón inmunodeficiente (García et al., 2005).

3. Existe una clara evidencia de que una respuesta Th específica frente al VIH es crucial para conseguir una óptima respuesta CTL específica frente al virus, capaz de controlar la replicación viral, tanto en seres humanos como en modelos animales. Este concepto es consistente con otros datos recientemente aportados en infecciones virales crónicas en el modelo murino.

4. Estudios en modelos de primates y murinos muestran que concentraciones elevadas de anticuerpos neutralizantes son capaces de bloquear la infección, con independencia de la ruta de exposición al virus.

A pesar de la importancia que tiene la respuesta inmunológica ante una infección, esta no es capaz de contener la replicación viral. Tienen que existir alteraciones del sistema inmunitario que permitan explicar esta incapacidad o disfunción. Aunque se pueden encontrar células CD4+ y CD8+ capaces de secretar interferón gamma (IFN- γ) en la mayoría de los pacientes infectados por VIH, las respuestas proliferativas de CD4 están normalmente ausentes y las células CD8+ son defectivas en cuanto a su actividad citolítica. Una de las explicaciones de estos déficits funcionales de las respuestas CD4 y CD8 sería que las funciones presentadoras

de antígeno de las células dendríticas podrían estar deterioradas en estos pacientes y esto podría contribuir a los defectos funcionales observados en las respuestas celulares Th1 y CTL^{31,32}. Es posible que la ausencia de una correcta proliferación y expansión de las respuestas CD4+ influya, a su vez, en la falta de actividad citolítica de las células CD8+. En los modelos animales existe un déficit claro en la secreción de citocinas por las células CD4+ que se instaura en el momento del pico de CV plasmática en la infección primaria. Por último, la infección selectiva de las células CD4+ específicas del VIH en individuos infectados explicaría por qué estas respuestas se pierden pronto en la infección por el VIH (García et al., 2005).

Por lo tanto, parece claro que las respuestas celulares y humorales, así como la interrelación entre ellas, son vitales para un correcto funcionamiento del sistema inmunológico. Los defectos vendrían dados por alteraciones de estas respuestas antes que por un escape viral. Se han ensayado distintos tipos de terapias inmunomediadas para intentar solucionar estos problemas, entre ellas la inmunoterapia pasiva, la utilización de citocinas, las interrupciones estructuradas de tratamiento, utilización de inmunosupresores y las vacunas terapéuticas (tabla 1). En esta revisión se trata de dar una visión resumida de todas estas aproximaciones (García et al., 2005).

2.21. Plan piloto del uso de la profilaxis pre exposición al VIH en Costa Rica

El sistema de salud costarricense, su ente rector el Ministerio de Salud, implementa los nuevos lineamientos de la Profilaxis preexposición al VIH en sus siglas PrEP. Mediante el análisis del contenido bibliográfico, ensayos clínicos y estudios observacionales con respuestas positivas ante el uso del medicamento.

Hasta el 30 de junio de 2020 se estimaba que 662 706 personas a nivel mundial habían iniciado PrEP (partiendo de 102 446 hacia septiembre de 2016), con mayor concentración de uso en Estados Unidos (el mayor usuario a nivel mundial), Sudáfrica y Kenia (AIDS Vaccine Advocacy Coalition, 2020).

En este escenario, Costa Rica ha suscrito los compromisos internacionales relativos a las metas globales 90 90 90 y los objetivos de desarrollo sostenible e implementa la Prevención

Combinada del VIH, en concordancia con el planteamiento de ONUSIDA. Esta última se basa en los pilares fundamentales de derechos humanos, evidencia más actualizada y comunidad, combinando tres tipos de intervenciones: biomédicas, comportamentales y estructurales (Ministerio de Salud, 2020).

Consiste en fortalecer la prevención ante la epidemia del VIH en poblaciones de hombres que tienen sexo con hombres (HSH), heterosexuales serodiscordantes y mujeres trans, intentando como estrategia combinada reducir la epidemia y la mayoría de los contagios, no dejando atrás el refuerzo en la educación al individuo el uso del preservativo, llevando la correcta formación, consejo asistido y el tratamiento adecuado de las personas infectadas. Estas son el músculo en la lucha contra el VIH.

El presente lineamiento busca fortalecer esta estrategia, al incorporar la Profilaxis Pre-Exposición al VIH como un elemento más dentro de ella, como una herramienta adicional a las medidas ya existentes.

2.22. Población objetivo para servicios de PrEP

Para efectos de este lineamiento, se considerarán candidatos para recibir terapia PrEP las personas pertenecientes a las siguientes poblaciones clave, basadas en las recomendaciones de la OMS:

- Hombres que tiene sexo con hombres (HSH)
- Mujeres trans (MTrans)
- Parejas serodiscordantes
- Otras poblaciones con incidencia de VIH mayor a 3/100 personas-año.

Al interior de estos grupos, se utilizarán como criterios de inclusión para la elegibilidad de personas que desean utilizar PrEP los siguientes:

- Ser mayor de 18 años
- No presentar contraindicaciones para el uso del medicamento
- La persona debe contar con un resultado de prueba de VIH negativo, así como ausencia de sospecha de infección aguda por el VIH

- Comprometerse a cumplir de modo regular las recomendaciones y a adherirse a un programa de seguimiento en el tiempo.

Por sus características, la persona debe poseer un riesgo significativo de contraer la infección por el VIH, por ejemplo:

- Personas sexualmente activas en un grupo poblacional con alta incidencia o prevalencia de la infección por el VIH
- Personas que viven en una zona geográfica donde la prevalencia es alta

Personas que han presentado en los últimos 6 meses conductas de riesgo como:

- Relaciones sexuales vaginales y/o anales sin preservativos con más de una pareja
- Relaciones sexuales vaginales y/o anales sin preservativo con una pareja con estado serológico desconocido o positivo
- Relaciones sexuales con influencia de alcohol u otras drogas
- Relaciones sexuales en el contexto de la actividad sexual remunerada.

En el caso de las parejas serodiscordante, se consideran criterios de elegibilidad:

- Cuando recién se inicia el tratamiento de la pareja seropositiva y no se ha logrado la supresión de la carga viral con el TAR.
- Cuando la adhesión al tratamiento de la pareja no ha sido adecuada o no existe una comunicación franca en lo que respecta a la adhesión al tratamiento y los resultados de los análisis de la carga viral.
- Cuando tiene otras parejas además de su pareja seropositiva que está recibiendo tratamiento.

2.23. Establecimientos de salud donde se ofrece PrEP



2.24. Esquema de PrEP

El medicamento a utilizar es tenofovir disoproxil fumarato 300mg y emtricitabina 200mg en una sola tableta. El organismo rector Ministerio de Salud de Costa Rica establece dos lineamientos, el cual puede brindarse la PrEP mediante dos esquemas:

PrEP diario, en la que se toma una pastilla diariamente o PrEP por evento o demanda, en la que se toman 2 comprimidos 2 a 24 horas antes de la relación sexual de riesgo, seguido de dos dosis únicas 24 y 48 horas después de la primera toma (Ministerio de Salud, 2020).

2.25. ¿Cuáles son las combinaciones aprobadas?

Las combinaciones aprobadas por los entes de salud son las siguientes:

- Tenofovir disoproxil fumarato 300mg y emtricitabina 200mg tabletas: aprobado para PrEP diaria y PrEP por evento
- Tenofovir alafenamida 25 mg y emtricitabina 200 mg tabletas: aprobado para PrEP diaria solamente. La indicación no está aprobada en mujeres que

practican el sexo vaginal receptivo, ya que no hay estudios suficientes en esta población.

2.26. Exámenes de laboratorio a realizar en cada individuo:

- Prueba de VIH. Tener presente que el paciente puede estar en un período de ventana. (inicio del medicamento y cada 3 meses)
- Creatinina. (inicio del uso de la PrEP y luego cada 6 meses)
- Enzimas hepáticas. (Inicio del uso del medicamento)
- Hepatitis B y C. (Uso inmediato)
- VDRL. (Cada 3 a 6 meses)
- Otras pruebas de ITS según se considere necesario (manejo por cuadro clínico/sindrómico).

2.27. Definición de VIH

La CDC (2021) define el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) como un virus que ataca el sistema inmune del cuerpo y que, si no se utiliza tratamiento, puede causar sida (síndrome de inmunodeficiencia adquirida). (parr.2) “El VIH es un retrovirus perteneciente a la subfamilia de los lentivirus” (Santana, 2003, parr. 1).

2.28. Definición de retrovirus

En el 2015 Kasper et al. establecen que los retrovirus forman una familia extensa llamada Retroviridae. Estos virus tienen un ciclo de replicación selectivo en el que su información genética está codificada por ARN, en lugar de ADN. Los retrovirus tienen un ADN polimerasa dependiente de ARN (una transcriptasa inversa) la cual se encarga de dirigir la síntesis de una forma de ADN del genoma viral luego de la infección de una célula hospedadora. Denominar un *retrovirus* indica que la información en forma de ARN se transcribe a ADN en la célula huésped, lo que indica que se forma una secuencia inversa en la cual la información pasa de manera unidireccional del ADN al ARN a la proteína.

2.29. Definición de sida

La CDC, afirma que el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) “Es la etapa más avanzada de la infección con el VIH, es el virus como tal, quien causa que una persona desarrolle SIDA eventualmente” (American Cancer Society, 2014). “El sistema inmunitario de estas personas está tan dañado que comienzan a tener una mayor cantidad de enfermedades graves que se les denomina infecciones oportunistas” (CDC, 2021).

2.30. Estructura del VIH

Los virus tienen proteínas que los protegen y adoptan diferentes formas desde las más simples, hasta las más complejas. En el 2003, Santana et al mencionan que:

El VIH consta de una bicapa lipídica externa, como envoltura, donde se han descubierto diferentes proteínas de membrana del huésped, además se han visto glicoproteínas virales asociadas en trímeros o tetrameros. La glicoproteína de superficie gp120 está unida de forma no covalente a la glicoproteína transmembranal gp41. Estos oligómeros son importantes para la actividad biológica del virión ya que permiten la interacción y fusión con las células blanco, además de incrementar el tamaño del virus hasta en 10 nanómetros (nm), por esta razón, son fáciles de identificar por microscopía electrónica (Fig.1).

Por debajo de la envoltura, la proteína miristilada MA forma la matriz viral de estructura icosaédrica. En el centro, se encuentra la cápside que asemeja a un cono y está constituida por la proteína viral más abundante en la partícula, CA. A excepción de los desoxirribonucleótidos, dentro del cono se encuentra todo el material necesario para armar el provirus: las proteínas virales PR, RT, IN, NC, LI, más las dos cadenas idénticas de ARN y un par de iniciadores de ARN transferente (ARNtLys). Como los otros retrovirus, el VIH, posee un genoma de ARN de cadena simple (ss) que depende de una sola enzima, la retrotranscriptasa, para convertir su ARN genómico en ADN (provirus) que es posteriormente integrado en el genoma celular. Este provirus posee aproximadamente 9.8 Kb de longitud.

Al igual que el resto de retrovirus, en su genoma encontramos tres regiones codificantes, gag, pol y env, que codifican las proteínas de la cápside (Gag), las enzimas necesarias para la replicación (Pol) y la glicoproteína externa (Env), responsable de la infectividad de la partícula viral a través de la unión a receptores específicos de la célula. Las enzimas virales codificadas por pol son la transcriptasa inversa (RT), la integrasa (IN) y la proteasa (PR). Como la mayoría de los retrovirus, el VIH posee un promotor y un sitio de poliadenilación dentro de la región larga terminal (LTR) y expresa un solo transcrito primario.

Las proteínas adicionales expresadas por el VIH son parte de la partícula viral (Vif, Vpr, Vpx), regulan directamente la expresión génica viral (Tat, Rev) o interactúan con la maquinaria celular para facilitar la propagación del virus (Vpu, Nef). Estas proteínas adicionales incrementan la complejidad de la organización y expresión del VIH. Se ha propuesto que los lentivirus deben incluirse en un subgrupo de los retrovirus denominado retrovirus complejos. La característica distintiva de este subgrupo es la habilidad para regular su propia expresión vía factores proteicos codificados por el virus. Es esta propiedad la que permite a los virus que la poseen, como el VIH, permanecer durante largos periodos en la célula infectada, generando con ello infecciones crónicas activas (Santana et al, 2003).

2.31. Definición de inmunología

Es el estudio de los mecanismos fisiológicos que los seres humanos y otros animales emplean para defenderse de la invasión de otros organismos (Parham, 2005, p. 1). La inmunología es, en la actualidad, una ciencia autónoma y madura, pero sus orígenes han estado estrechamente ligados a la microbiología. Su objeto consiste en el estudio de las respuestas de la defensa que han desarrollado los animales frente a la invasión por microorganismos o partículas extrañas, aunque su interés se ha volcado especialmente sobre aquellos mecanismos altamente evolucionados e integrados, dotados de especificidad y de memoria, frente a agentes por el cuerpo como no propios, así como de su neutralización y degradación.

2.32. ¿Qué es el sistema inmunitario?

Es el sistema encargado de reconocer microorganismos invasores, ayuda a impedir que se diseminen y los elimina del cuerpo. Esto solo funciona cuando millones de células de diferentes tipos tienen una interacción con el agente infeccioso y entre ellas mismas para lograr combatir los agentes externos que están causando algún tipo de reacción en el cuerpo (Parham, 2005, p. 1).

El sistema inmunológico es constituido por una compleja red de células y moléculas que están dispersas por todo el organismo y se caracteriza biológicamente por la capacidad de reconocer específicamente determinadas estructuras moleculares o antígenos, los cuales desencadenan una respuesta efectora mediante estímulos, provocando su destrucción o inactivación.

2.33. Anatomía, clasificación y composición del sistema inmunitario

Los órganos del sistema inmunitario se dividen en: **órganos linfoides primarios** (médula ósea y timo), siendo estos los lugares de desarrollo y la maduración de las células inmunitarias, y **secundarios**: ganglios linfáticos, bazo, tejido linfoide asociado a mucosa (MALT) y tejido linfoide asociado al intestino (GALT) cuyas funciones son: ser la residencia de diversas células linfoides, constituir una “trampa” para el antígeno, que es el material frente al que se suscitan las respuestas inmunitarias, y ser el lugar donde estas se inician. Los leucocitos se especializan aún más en los órganos secundarios y los linfocitos recirculan a través de la sangre, los órganos linfoides secundarios y los vasos linfáticos en un proceso de vigilancia inmunitaria organizada. Si el ganglio linfático es un filtro para el antígeno en diversos tejidos, el bazo lo es para los antígenos de la sangre. Sus cualidades son similares a las de una esponja y hacen que el tráfico sanguíneo de células y proteínas pueda hacerse más lento para inspeccionarlas en particular con respecto a los agentes infecciosos y a los complejos antígeno-anticuerpo, que inducen una respuesta inmunitaria activa. En la pulpa roja del bazo se eliminan los eritrocitos y leucocitos envejecidos o defectuosos, que son fagocitados por los macrófagos residentes (Peakman, 2011).

El sistema inmunitario, aunque trabaje en conjunto se puede dividir para una mejor comprensión.

Menciona Toche (2012) la división de manera funcional:

1. El sistema inmune innato activa el sistema inmune adquirido en respuesta a las infecciones.
2. El sistema inmune adquirido utiliza los mecanismos efectores de la inmunidad innata para eliminar los microorganismos.

El sistema inmunológico se compone de una red de células, tejidos y órganos que trabajan en conjunto para proteger al cuerpo. Las células mencionadas son glóbulos blancos (leucocitos) de dos tipos básicos, que se combinan para encontrar y destruir las sustancias u organismos que causan las enfermedades (Fig. 2).

En el cuerpo, los leucocitos circulan desde y hacia los órganos y los ganglios por medio de vasos linfáticos y vasos sanguíneos. De esta manera, el sistema inmunológico funciona de forma coordinada para controlar el cuerpo en busca de gérmenes o sustancias que puedan ocasionar problemas.

Los dos tipos básicos de leucocitos son:

1. los **fagocitos**, que son células que destruyen a los organismos invasores y
2. los **linfocitos**, que son células que permiten al cuerpo recordar y reconocer a los invasores anteriores y lo ayudan a destruirlos.

Los fagocitos incluyen varias células diferentes. El tipo más común son los **neutrófilos**, que principalmente atacan a las bacterias. Los otros tipos de fagocitos tienen funciones específicas para garantizar que el cuerpo reaccione adecuadamente a un determinado tipo de invasor.

Los dos tipos de linfocitos son los **linfocitos B** y los **linfocitos T**. Los linfocitos se originan en la médula ósea y, o bien se quedan allí y se convierten en células B, o se dirigen a la glándula del timo, donde se convierten en células T. Los linfocitos B y los linfocitos T tienen funciones diferentes: los linfocitos B funcionan como el sistema de inteligencia militar del cuerpo, ya que localizan el objetivo y envían defensas para atraparlo. Las células T se asemejan a los soldados: destruyen a los invasores que el sistema de inteligencia identifica.

Todas estas células y componentes especializados del sistema inmunológico protegen al cuerpo de las enfermedades. Esta protección se denomina inmunidad.

2.34. Ciclo biológico del VIH

El VIH consta de fases para poder infectar el cuerpo del ser humano. Es un evento complejo y debe ir completando cada una de ellas hasta finalizar.

2.34.1 Entrada viral

Interacción con moléculas diferentes de los receptores en la membrana celular. El primer fenómeno en el proceso de entrada consiste en la unión del virus a moléculas de membrana en determinados tipos celulares. Estas moléculas interaccionan con la envuelta y «anclan» las partículas virales a la superficie de la célula. Algunas de estas interacciones son inespecíficas y tienen una baja afinidad por el VIH, como es el caso de estructuras de tipo glucosa minoglucano presentes en muchos tipos celulares (Alcami, 2008).

2.34.2 Interacción con los receptores y entrada del virus en la célula

La entrada del VIH en la célula se produce mediante la interacción con dos tipos de receptores. Por una parte, hay un receptor común a todos los subtipos del VIH, la molécula de CD4 y por otra, se ha caracterizado una serie de correceptores del VIH que corresponden a distintos receptores de quimiocinas. Las quimiocinas constituyen

una familia de proteínas de bajo peso molecular que incluye al menos 70 proteínas que se clasifican en 4 subfamilias: C, CXXXXC, CXC y CC (Alcami, 2008).

Estas proteínas son mediadores solubles que actúan en los fenómenos de respuesta inflamatoria atrayendo a los leucocitos a los focos de inflamación. Además de esta función, las quimiocinas están implicadas en otros procesos como la angiogénesis, el desarrollo embrionario, la migración y diferenciación de precursores hematopoyéticos y la formación de metástasis.

La interacción específica entre el receptor CD4 y la envuelta viral (SU) produce un cambio conformacional en la glucoproteína que permite su posterior interacción con los receptores de quimiocinas, CXCR4 o CCR5. Esta interacción de SU con el correceptor probablemente promueve un nuevo cambio conformacional en el oligómero SU/TM que conduce a la exposición del dominio de fusión de la glucoproteína TM. Esta se inserta en la membrana plasmática y promueve la fusión entre la membrana del virus y la célula con lo que se produce permite la internalización de la nucleocápside viral (Alcami, 2008).

2.34.3. Internalización de la cápside y liberación del ARN genómico viral

El proceso de descapsidación del ARN genómico viral se origina en el citosol y para que este fenómeno se produzca los retrovirus tienen que escapar al bloqueo que genera una serie de proteínas de la célula hospedadora y que son específicas de especie. Así, por ejemplo, las células humanas no se infectan por el virus de la anemia equina porque el retrovirus es inhibido en el proceso de descapsidación por un factor celular y así ocurre en las infecciones cruzadas de retrovirus con otras especies. La caracterización de estos factores de restricción ha demostrado que todos ellos son variantes de la proteína TRIM5 descrita recientemente y que bloquea la apertura de la cápside viral y con ello la salida del ARN genómico viral al citosol (Alcami, 2008).

2.34.4. Retro transcripción, transporte e integración

Una vez realizada la descapsidación del genoma viral se produce en el citosol el proceso de retro transcripción del ARN viral mediante la acción de la enzima transcriptasa inversa (TI) que es transportada en el propio virión. La retro transcripción supone un complejo proceso que se produce en el citoplasma celular mediante el cual la TI genera una doble hebra de ADN que duplica los LTR que se sitúan en ambas extremidades del genoma proviral (Alcami, 2008).

Una vez sintetizado el ADN es transportado al núcleo y se integra en el genoma celular mediante la acción de la integrasa viral constituyendo lo que se denomina la forma "proviral" del VIH. En el proceso de transporte participan activamente proteínas virales como Vpr y la proteína de la matriz viral p17. Se ha descrito que la proteína Nef, que es transportada también en el virión, aumenta la eficiencia de retro transcripción (Alcami, 2008).

Asimismo, se ha demostrado que el proceso de retro transcripción e integración es dependiente no sólo de factores virales, sino también de factores celulares inducidos en el curso de procesos de activación celular. En linfocitos CD4 en reposo, una vez internalizado, el genoma viral es retrotranscrito de forma incompleta y no se produce la finalización de la retro transcripción y la integración a menos que la célula sea activada (Alcami, 2008).

De hecho, se ha demostrado en linfocitos de sangre periférica de pacientes seropositivos la existencia de ADN proviral no integrado que es susceptible de integración y replicación si dichas células son activadas. Estas formas provirales no integradas pueden permanecer en el citosol celular hasta una semana y constituyen tanto un reservorio potencial del VIH como un marcador de infección celular reciente (Alcami, 2008).

2.34.5. Replicación del VIH

Una vez integrado el VIH en el genoma de la célula infectada, este puede seguir un comportamiento variable: permanecer latente, replicarse de forma controlada o experimentar una replicación masiva con el consiguiente efecto citopático en la célula infectada.

Según Alcami (2008), la replicación del VIH es un proceso secuencial que depende de la acción de factores celulares y virales y que puede sistematizarse en los siguientes pasos:

Iniciación de la transcripción: La iniciación de la transcripción supone el comienzo de la síntesis del ARN mensajero del VIH a partir del ADN proviral integrado en el genoma celular. El paso de la situación de «silencio» a la de «actividad» transcripcional no depende de proteínas virales, sino de factores celulares que interaccionan con las secuencias reguladoras localizadas en el LTR viral.

Estos factores que actúan en las secuencias de regulación genética enhancer y promotor del VIH permiten la formación del complejo transcripcional primario (ARN polimerasa II y factores asociados) que realiza la transcripción génica. Entre estos factores, NF-B representa el principal elemento regulador de la transcripción del VIH en linfocitos CD4 a partir de su estado de latencia.

Transcripción completa del genoma viral: La transcripción completa del genoma viral requiere de la participación de la proteína viral Tat que actúa aumentando del orden de 10-10 veces la tasa de transcripción del genoma del VIH y permite la síntesis de la totalidad del ARN viral. Tat actúa esencialmente como un enhancer ARN que permite la elongación completa del ARN viral. En ausencia de Tat no hay elongación completa del ARN viral. Tat puede actuar también como un transactivador directo de la transcripción en cooperación con otros factores celulares, en especial NF-kB y Sp1.

Procesamiento del ARN mensajero: El ARNm del VIH se sintetiza en forma de un único transcrito que debe ser transportado al citosol y procesado en transcritos de distintos tamaños. Tanto el procesamiento y el transporte del ARNm son realizados fundamentalmente por la proteína reguladora viral, Rev, que tiene una localización preferentemente nuclear. En ausencia de Rev, el ARNm del VIH se acumula en el núcleo y no es procesado en sus diferentes transcritos. Rev participa asimismo en el proceso de ensamblaje de los ARNm con la maquinaria de síntesis proteínica y acelera la síntesis de las proteínas virales por los polisomas.

2.34.6. Formación y maduración de viriones

El paso de la situación de «silencio» a la de “actividad” transcripcional no depende de proteínas virales, sino de factores celulares que interactúan con las secuencias reguladoras localizadas en el LTR viral. Estos factores que actúan en las secuencias de regulación genética enhancer y promotor del VIH permiten la formación del complejo transcripcional primario (ARN polimerasa II y factores asociados) que realiza la transcripción génica. Entre estos factores, NF-B representa el principal elemento regulador de la transcripción del VIH en linfocitos CD4 a partir de su estado de Latencia (Alcami, 2008).

La proteasa viral desempeña una función importante en la producción de partículas virales maduras al procesar los precursores proteínicos Gag y Gag-pol en las proteínas de la nucleocápside, la transcriptasa inversa del virus y la propia proteasa viral. Por el contrario, el procesamiento del precursor proteínico de las proteínas de la envuelta (gp160) en sus productos (SU/gp120 y TM/gp41) lo realiza una proteasa celular. La maduración final de los viriones y el ensamblaje correcto de las proteínas virales se produce en el momento final del ciclo infeccioso, durante el proceso de gemación de los virus a través de la membrana celular y permite constituir una partícula viral madura (Fig.3) (Alcami, 2008).

2.35. Factores inmunológicos de la infección

El VIH-1 es un virus que, desde que se aisló, ha dejado perplejos a los investigadores en más de una ocasión. Las estrategias vacunales habituales, como la inducción de anticuerpos, resultan ser inútiles contra este patógeno. Esto es debido a que el VIH-1 cuenta con diversos factores virológicos que le permiten burlar las defensas inmunitarias y, por tanto, obstaculizar el desarrollo de vacunas: (I) durante su ciclo viral puede quedar integrado como provirus latente en el DNA celular. Incluso el propio virión puede volverse latente en vacuolas dentro del hospedador. En ambos casos se establece un reservorio en el que el virus permanece invisible al SI, pudiendo persistir fundamentalmente en LT CD4⁺ de memoria en estado de reposo; (II) la retrotranscriptasa suele introducir numerosos errores en el genoma, lo que se traduce en una alta tasa de mutaciones antigénicas de las proteínas víricas. En consecuencia, el SI tiene que intentar adaptarse en todo momento a las continuas variantes del VIH-1, haciéndose más difícil su eliminación; y (III) el virus se desplaza directamente de una célula infectada a una sana al establecer sinapsis virológicas. Se produce prácticamente una fusión entre ambas células que permite a los viriones evitar la exposición a los anticuerpos neutralizantes (Fig.4).

La glicoproteína Env también es un elemento muy importante de evasión del SI. La subunidad gp120 presenta en su zona exterior 5 regiones hipervariables (V1-V5) que confieren a la envoltura gran versatilidad. También se encuentra altamente glicosilada, formando un escudo de glucanos que impide la unión de los anticuerpos a los epítomos neutralizantes. Además, una de las regiones más vulnerables de Env, el sitio de unión con los correceptores, está oculta conformacionalmente. Es decir, no se expone este dominio en la glicoproteína superficial hasta que no interacciona gp120 con CD4 y sufre una reorganización espacial, lo que dificulta mucho la acción humoral.

El VIH-1 también cuenta con la ayuda de sus proteínas virales. Aquí entran en juego Vif, Vpu y Nef. La proteína Vif es capaz de anular APOBEC3G, un elemento de defensa antiviral innata, mientras que Vpu disminuye la expresión del factor de restricción Tetherina, cuyo papel es tratar de impedir la liberación de las partículas víricas formadas en el ciclo viral. Nef

reduce la actividad MHC clase I en la superficie de células infectadas, evitando en consecuencia el ataque de los LT CD8 citotóxicas. Por otro lado, durante la infección del virus, se ha descubierto que hay una secuencia peptídica en gp41 responsable de la expresión del ligando NKp44L en LT CD4⁺ (sanos o no), el cual puede ser reconocido por las células Natural Killer (NK), que presentan su receptor (NKp44), provocando la lisis del linfocito. Nef puede bloquear esa expresión de NKp44L en los + 12 LT CD4 infectados, haciéndolos resistentes a la lisis por las células NK.

2.36. Diagnostico

El VIH puede ser diagnosticado a través de pruebas de sangre o saliva. Las pruebas disponibles incluyen pruebas de antígenos y anticuerpos. Estas pruebas suelen implicar la extracción de sangre de una vena (Organización Mundial de la Salud, 2020).

2.37. Riesgo/beneficio de ambas terapias

El poder seguir la pauta prescrita de los medicamentos es uno de los mayores problemas de los medicamentos anti-VIH. Debido al riesgo de aparición de virus resistentes, por lo cual conveniente tomar los medicamentos siempre de una forma regular. Sin embargo, aun a pesar de la eficacia clínica del TARGA, este tratamiento por sí mismo es incapaz de erradicar la infección incluso si se administrara durante más de 60 años. Esta limitación se debe principalmente a que la terapia no puede eliminar el VIH-1 latente en forma de ADN proviral integrado, así como por la existencia de niveles crípticos y bajos de replicación viral incluso que permite la infección célula-célula. Además, el TARGA es incapaz de restaurar la respuesta inmunespecífica frente al VIH, de hecho provoca un descenso de la respuesta de los linfocitos T citotóxicos (CTL) específica frente al VIH por la falta de exposición antigénica y, recientemente, se ha descrito que la respuesta proliferativa helper frente a antígeno p24 del VIH que presentan algunos pacientes con TARGA, no refleja una mejoría en el inmunofenotipo o función ni de células CD4 ni de CD8, sino que es secundario a los pequeños incrementos en viremia típicamente observados en pacientes con TARGA. Todo esto explicaría el rápido "rebote" de la carga que ocurre tras la suspensión de TARGA, en cuestión de días o semanas, incluso tras varios años de terapia efectiva. Dicho rebote ocurre

incluso si el TARGA se instaura en pacientes infectados por VIH-1 en estadios muy tempranos de la infección, cuando el sistema inmunitario está todavía teóricamente muy preservado (linfocitos T CD4+ circulantes > 500 cél./ml; carga viral plasmática [CVP]: 5.000-10,000 copias/ml). De igual manera, esta dinámica viral ocurre incluso al alcanzar una restauración inmunitaria prácticamente completa en términos de homeostasia de los linfocitos T y sus subpoblaciones, y de la capacidad de respuesta a estímulos policlonales y antígenos de recuerdo con el TARGA (García et al, 2005).

Estos hallazgos refuerzan la necesidad de tratamiento a largo plazo y de manera adecuada. El desarrollo de resistencia a la medicación, la aparición de efectos adversos a medio y largo plazo y el elevado coste económico constituyen importantes limitaciones para el cumplimiento de por vida de esta terapia. Ante esta preocupante situación, es urgente evaluar nuevas estrategias terapéuticas. Las dos posibilidades que se están investigando actualmente son la simplificación de los tratamientos y la combinación de TARGA con inmunoterapia, capaces de restaurar y/o potenciar tales respuestas con el objetivo principal de controlar la replicación viral en ausencia de TARGA. La idea es que los períodos de tiempo sin TARGA serían más prolongados si se utilizan estrategias previas a la retirada del TARGA encaminadas a estimular el sistema inmunológico con el objetivo de controlar parcialmente la replicación viral tras la retirada del TARGA (García et al., 2005).

CAPÍTULO III

3. Marco Metodológico

3.1. Enfoque de la investigación

Para efectos de la presente investigación se utiliza un enfoque cualitativo. Cauas Daniel (2015) define el enfoque cualitativo como aquel “que utiliza preferente o exclusivamente información de tipo cualitativo y cuyo análisis se dirige a lograr descripciones detalladas de los fenómenos estudiados. La mayoría de estas investigaciones pone el acento en la utilización práctica de la investigación” (p.2).

3.2. Diseño de la investigación

Con base en el enfoque de la investigación, la presente revisión está dirigida de forma cualitativa. El diseño de la investigación se realizó exclusivamente bajo la normativa mundial estandarizada para el diseño elegido.

Teoría fundamentada: se describe que el tratamiento Truvada es muy efectivo en los países estudiados en la actual investigación con una adherencia correcta, además se destaca la importancia de los nuevos estudios y fase en la que se encuentra la vacuna preventiva, además de su progreso a través del tiempo, conllevando al objetivo de concluirla con éxito, cambiando por completo los panoramas en medicina y en su historia.

La tendencia de investigación-acción determinan como dichas investigaciones hechas por los autores de esas publicaciones internacionales demuestran que efectivamente la Truvada como tratamiento profiláctico para el VIH es muy eficaz al ser utilizado de manera correcta, que logra minimizar el riesgo de contraer dicha infección. Logra obtener una gran impresión en lo que a la vacuna preventiva respecta, ya que se encuentra en una fase de estudio muy avanzada y prometedora para poder utilizarse en un futuro cercano e intentar seguir disminuyendo la prevalencia del mismo.

El diseño narrativo se describe como cuatro décadas después de que iniciara la epidemia del VIH, se obtiene una esperanza para evitar nuevos contagios del mismo, esta sería la Truvada

de Gilead, que fue aprobada hasta el año 2012 por la FDA y de como la fase 3 de la vacuna preventiva llega por primera vez a dar esperanza, luego de más de 10 años de constante estudio e investigación para erradicar la pandemia que actualmente se vive.

3.3. Elaboración de las fuentes de información

La investigación se basó en la búsqueda en diferentes sitios de revisión bibliográfica y dentro de ellos se encuentran:

Documento de consulta	Título	Autor(es)	Fecha de publicación	Datos para realizar la referencia	Relación con el tema de investigación	País de publicación
The Brazilian journal of infectious diseases	Complicações do início da terapia antirretroviral em paciente com doença avançada por hiv-1	Giuliane Bogoni Daniel Soares de Sousa Dantas	2021	Complicações do início da terapia antirretroviral nos pacientes com hiv.	Relación entre las complicaciones que pueden existir al tomar la terapia	Brasil
Journal Plos One	Implementation of pre-exposure prophylaxis program in Spain. Feasibility of four different delivery models	Carlos Iniesta, Pep Coll, María Jesús Barberá, Miguel García Deltoro, Xavier Camino, Gabriela Fagúndez, Asunción Díaz, Rosa Polo,	2021	Implementation of pre-exposure prophylaxis in patients with HIV.	Efectividad de la PrEP para la prevención del VIH	España
The Brazilian Journal of infectious diseases	Anseios, motivações e dificuldades dos usuários de profilaxia pré-exposição	Milena Menezes de Santana, João Eduardo Andrade Tavares de Aguiar, Mariana Cunha de	2021	A profilaxia pré-exposição sexual (PrEP).	Importancia del uso de la PrEP de manera diaria para obtener mayor efectividad	Brasil

		Sousa, Izabella Oliveira Costa, Vinícius Pitanga Teles, Marcos Antônio Lima Carvalho, Barbara Rhayane Santos, Alexia Ferreira Rodrigues, Angela Maria da Silva, Ana Paula Lemos Vasconcelos				
MDPI	HIV mRNA Vaccines— Progress and Future Paths	Zekun Mu Barton F. Haynes Derek W. Cain	2021	Progress and Future Paths in patient with HIV.	Uso de antivirales han ayudado que el VIH sea una enfermedad manejeable. Importancia de Apego al tratamiento	USA
Página Web: organización mundial de la salud	VIH/SIDA	Organización Mundial de la Salud (OMS)	2021	VIH	VIH como factor inquietante para encontrar una prevención	Países miembros de la OMS
Pubmed	Modeling HIV Pre-Exposure Prophylaxis	Thomas Straubinger, Katherine Kay, Robert Bies	2020	PrEP	Explica como la PrEP ayuda a las personas en riesgo a reducir la posibilidad de adquirir el virus	USA

Biblioteca de la universidad de Alcalá	Una vacuna preventiva frente al VIH. Situación actual y perspectivas	Alcamí Pertejo, José	2020	Vacuna preventiva a VIH.	Etapas y estrategias para conseguir una vacuna	España
Pubmed	Barriers to the Wider Use of Pre-exposure Prophylaxis in the United States: A Narrative Review	Kenneth H Mayer, Allison Agwu, David Malebranche	2020	PrEP in USA.	Identifica las barreras tanto individuales y sistémicas del uso de la PrEP en USA	USA
National Center for Biotechnology y Information [NCBI])	The search for an HIV vaccine, the journey continues	Carl W Dieffenbach Anthony S Fauci	2020	HIV vaccine	Camino cercano al descubrimiento de la vacuna contra el VIH	USA
Pubmed	Prescribing pre-exposure prophylaxis for HIV	Mark Bloch	2020	Prophylaxis for HIV patients.	La formulación de tenofovir disoproxilo más emtricitabina es muy eficaz como profilaxis previa a la exposición para el VIH	Australia
Nature Journal	Highly synergistic drug combination prevents vaginal HIV infection in humanized mice	Marc M. Baum, Christina M. Ramirez, John A. Moss, Manjula Gunawardana Michael Bobardt Philippe A. Gallay	2020	HIV Synergistic drug.	Importancia de estudiar la PrEP no solo para su uso oral, sino también para las mujeres que tienen mucho riesgo que pueda ser de uso vaginal	USA

Pagina Web: World Health organization	¿Qué es el “2+1+1”? Profilaxis preexposición oral a demanda para prevenir la infección por el VIH en los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres: actualización de la recomendación de la OMS sobre la PrEP oral	Organización panamericana de la salud	2019	Profilaxi s oral para prevenir el HIV.	OMS recomienda el uso de la PrEP para personas VIH seronegativas	Estados Miembros de la Organizació n Panamerica na de la Salud
<i>Journal of Antimicrobial Chemotherap y</i>	First year of pre- exposure prophylaxis implementation in France with daily or on-demand tenofovir disoproxil fumarate/emtricit abine	M Siguier, R Mera, G Pialoux, M Ohayon, L Cotte, N Valin, J Ghosn, E Cua, C Pintado, J Chas, G Barriere, F Durand, J M Molina	2019	PrEP impleme ntation in France.	Agencia de medicamento s francesa en el 2016 aprueba el uso de la Truvada	Francia
Pubmed	Missed opportunities of HIV pre-exposure prophylaxis in France: a retrospective analysis in the French DAT'AIDS cohort	<u>C Lions</u> , <u>O Cabras</u> , <u>L Cotte</u> , <u>T Huleux</u> ⁴ , <u>A Gagneux- Brugnon</u> , <u>A Makinson</u> , <u>A Cabié</u> <u>B Bonnet</u> , <u>C Duvivier</u> , <u>L Hocqueloux</u> , <u>E Cua</u> , <u>A Cheret</u> , <u>L Hustache- Mathieu</u> , <u>V</u>	2019	Missed opportun ities of HIV pre- exposure prophyla xis in France.	Conocer sobre el implemento del uso de Truvada en Francia	Francia

		<u>Obry-</u> <u>Roguet , C</u> <u>Jacomet , I</u> <u>Poizot-</u> <u>Martin</u>				
Sitio web de Johnson & Johnson	Johnson & Johnson Announces New Clinical Data on Mosaic-based HIV Preventive Vaccine Regimen	The Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson	2019	HIV Vaccine	Compañía que está más cerca de encontrar la vacuna preventiva, con su estudio de mosaico	USA
Sitio web de Gilead	Gilead Sciences to Provide Free Truvada for PrEP® to Support U.S. Initiative to End the HIV Epidemic	Gilead	2019	Truvada	uso entre las poblaciones en riesgo se ve obstaculizado por importantes barreras sociales y estructurales	USA
Elsevier	HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) in Spain: Political and administrative situation	Luis Miguel García, Carlos Iniesta, Jorge Garrido, María José Fuster, Ferran Pujol, Michael Meulbroek, Toni Poveda Melchor Riera, Antonio Antela, Santiago Moreno, David	2019	HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) in Spain.	Iniciativas tomadas en España para el uso de la PrEP	España

		Dalmau, Antonio Rivero, Diego García, Ramón Espacio, Julia del Amo				
Sitio web: Sistema costarricense de información jurídica	Ley General sobre el VIH SIDA	Asamblea legislativa	2019	Ley general sobre VIH/SIDA.	Guía que ayuda a que los pacientes con VIH tengan atención de manera integral en el ámbito público y privado	Costa Rica
SCIELO	Aspectos epidemiológicos del virus de inmunodeficiencia humana en Costa Rica	Pablo Rodríguez Montero	2018	HIV en Costa Rica.	Se mencionan aspectos históricos del VIH, mecanismo de acción	Costa Rica
Pubmed	Vaginal washing and lubrication among female sex workers in the Mexico-US border region: implications for the development of vaginal PrEP for HIV prevention	Heather A Pines, Shirley J Semple, Steffanie A Strathdee, Craig W Hendrix, Alicia Harvey-Vera, Pamina M Gorbach, Carlos Magis-Rodríguez, Gustavo Martinez, Thomas L Patterson	2018	PrEP Prevention in female sex, vaginal washing.	Mujeres trabajadoras del sexo tienen un alto riesgo de contraer VIH, por eso la importancia de utilizar el PrEP	USA
Pubmed	Truvada (emtricitabine/tenofovir) pre-exposure	K Montjane, S Dlamini, C Dandara	2018	Truvada pre-exposure prophylaxis	Reconocimiento de PrEP en la lucha contra el VIH	Sur Africa

	prophylaxis roll-out among South African university students: Lots of positives, but let us keep an eye on possible surprises			xis roll-out among South African.		
Pagina web: online library American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics	HIV/AIDS Vaccines: 2018	Harriet L. Robinson	2018	Vaccine HIV	Desafíos del desarrollo de una vacuna preventiva del VIH	USA
Pubmed	Maximizing the Benefits of HIV Preexposure Prophylaxis	<u>Susan P Buchbinder</u>	2018	Benefits of HIV Preexposure Prophylaxis	Se explica como la Eficacia de la PrEP aumenta con la adherencia al tratamiento	USA
Pubmed	Pre-Exposure Prophylaxis for HIV Prevention: Safety Concerns	Raymond A Tetteh, Barbara A Yankey, Edmund T Nartey, Margaret Lartey, Hubert G M Leufkens Alexander N O Doodoo	2017	Pre-Exposure Prophylaxis for HIV Prevention.	Respalda como el PrEP debe utilizarse con métodos preventivos conductuales	USA
Pubmed	Pre-exposure prophylaxis (PrEP) against HIV: efficacy, safety and uncertainty	Matilde Sanchez Conde, María Jesús Vivancos Gallego, Santiago Moreno Guillen	2017	Efficacy, safety in PrEP.	Se evalúa a la PrEP como una de las mejores opciones para la prevención del VIH. Aumento de infecciones por el virus en hombres que	España

					mantienen relaciones sexuales con hombres	
Página web: Plos One	HIV transmission and pre-exposure prophylaxis in a high risk MSM population: A simulation study of location-based selection of sexual partners	Olivier Robineau, Annie Velter, Francis Barin, Pierre-Yves Boelle	2017	High risk in HIV patients.	Uno de los países de interés es Francia, en este artículo se mencionan las indicaciones para utilizar la profilaxis	Francia
Journal of the International AIDS Society	High pre-exposure prophylaxis uptake and early adherence among men who have sex with men and transgender women at risk for HIV Infection: the PrEP Brasil demonstration project.	Hoagland B Moreura R De Boni RB Kallas EG Madruza JV Vasconcelos R Goulart S Torres TS Marins LMS Anderson PL Luz PM Costa Leite ID Liu AY Velooso VG Grinsztejn B	2017	AIDS alto riesgo nos pacientes con HIV.	Brasil es uno de los países de interés en este trabajo y se menciona a las personas de riesgo en este país y por ende la importancia	Brasil
ELSEVIER	Profilaxis pre-exposición del VIH: que el árbol no impida ver el bosque	<u>Jordi Casabona</u>	2017	Profilaxis pre-exposición del VIH: que el árbol no impida ver el bosque	Importancia de adherencia a la PrEP para obtener mejores resultados	España
Pubmed	PrEP in Europe - expectations, opportunities and barriers	Sheena Mary McCormack, Veronica Noseda, Jean-Michel Molina	2016	PrEP in Europe.	Se menciona a Francia como uno de los primeros países de Europa en	Londres

					obtener el PrEP, uno de los países de interés para la actual investigación	
Página Web: ministerio de salud	Plan estratégico nacional (pen) en VIH y sida, 2016-2021	Ministerio de Salud	2016	Plan estratégico nacional VIH.	Documento para que Costa Rica cumpla acuerdos por los Estados miembros de las Naciones Unidas	Costa Rica
Sitio Web: ministerio de trabajo y seguridad social	Política para la prevención y abordaje del VIH y el sida. 2014-2019	Ministerio de Trabajo y Seguridad Social de Costa Rica	2014	Abordaje del VIH y SIDA en Costa Rica.	La política de prevención y abordaje del VIH, es de suma importancia ya que incita a entender el abordaje integral del paciente en CR	Costa Rica
Scielo	Vacunación en el paciente expuesto al Virus de la Inmunodeficiencia Humana	Gustavo Lazo-Páez	2009	Vacunación al paciente con VIH.	Estudio para dar a conocer la importancia de un esquema completo para personas con VIH	Costa Rica
Elsevier	Introducción. Una breve historia del SIDA.	José Alcamí	2008	Historia del SIDA.	Se menciona historia del VIH/SIDA	España
Scielo	Actualización para el médico no especialista en el tratamiento del VIH	José Castro Danós, Raúl Gutiérrez Rrodríguez, Juan Villena Vizcarra	2007	Actualización para el médico no especialista en el	Orígenes del VIH y sus antirretrovirales	Perú

				tratamiento del VIH		
Sociedad Británica de Inmunología	Vacunas contra el VIH-1	Shokouh Makvandi-Nejad	S,f	Vacunas contra el VIH-1	Menciona las distintas travesías por encontrar la Vacuna contra el VIH	España

3.4. Muestreo cualitativo

En el caso del presente proyecto, este está orientado con un enfoque investigativo de tipo cualitativo, incluye muestras diversas provenientes de publicaciones de importancia a nivel internacional y nacional que describen de manera teórica cada uno de los casos del título registrado en la presente investigación y confirman que Truvada con un adecuado uso es muy eficaz como tratamiento profiláctico, sin dejar por un lado el gran avance para la medicina, el estudio en progreso de la vacuna preventiva, esta promete poner fin a la pandemia del VIH, ya que se podría utilizar de una manera eficaz, sencilla y profiláctica como objetivo final poner fin al virus y mejorar calidad de vida a quien posea la infección, siendo así que por conveniencia fueron utilizados 35 artículos en la siguiente tesis de revisión.

Según Hernández et al. (2014) en ciertos estudios es necesaria la opinión de expertos en un tema. Estas muestras son frecuentes en estudios cualitativos y exploratorios para generar hipótesis más precisas o la materia prima del diseño de cuestionarios (p. 387). Por lo anterior se requieren en este estudio un muestreo de tipo experto.

3.5. Criterios de inclusión y exclusión

3.5.1. Criterios de inclusión

- Personas mayores de 18 años y de cualquier preferencia sexual.
- La comparativa se basa principalmente en estudio de fenómenos descriptivos, mecanismos de acción, complicaciones, riesgos, beneficios y perspectivas de ambas terapias de enfoque en la investigación.
- Países de Norte América como Estados Unidos.
- Países de Sur América como Brasil.
- Países de Europa como España y Francia.
- Personas que pesen al menos 35 kilos para uso de Truvada.
- Personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Riesgo/beneficio del uso de PrEP.
- Nuevos estudios de la vacuna preventiva.
- Farmacodinamia y farmacocinética de Truvada.

3.5.2. Criterios de exclusión

- Se excluyen otros países por la poca experiencia en el uso de Truvada y los cuales no son de uso de experimentación de la vacuna preventiva.
- No hay comparaciones bioestadísticas por ser mezclas heterogéneas, ya que no se han finalizado las fases de estudio de la vacuna preventiva.
- Falta de información de Costa Rica sobre la vacuna preventiva y la PrEP.

3.6. Unidad de análisis

La unidad de análisis que se utiliza para esta revisión bibliográfica es de tipo cualitativa.

3.6.1. Matriz de codificación de investigación con enfoque cualitativo:

Objetivo	Categoría de Análisis	Subcategorías	Definición Conceptual	Instrumento	Ítem
Describir las múltiples estrategias, propuestas hasta el momento, de inmunoterapia e inmunoprofilaxis.	Descripción de las múltiples estrategias propuestas hasta el momento, de inmunoterapia e inmunoprofilaxis.	Dar a conocer los avances y las perspectivas de la nueva vacuna fase III de la Johnson & Johnson.	El tratamiento convencional Farmacológico Truvada es un medicamento completo para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y usado como inmunoprofilaxis, versus la nueva vacuna preventiva en etapas finales de investigación para inmunomodular al paciente.	Estudios ya realizados por la farmacéutica Johnson & Johnson y GILEAD.	A
Conocer los nuevos avances en la vacunología frente al VIH/SIDA, su perspectiva hacia la profilaxis preexposición de la enfermedad.	Conocer cuales son los nuevos avances y sus perspectivas en el desarrollo de la vacuna preventiva en estudio.	Dar a conocer los avances médicos farmacológicos en la inmunoprofilaxis mediante el desarrollo de la vacuna preventiva.	Las vacunas se usan con carácter profiláctico, es decir, para prevenir o aminorar los efectos de una futura infección por algún patógeno natural,	Artículo Científico obtenido mediante revisión bibliográfica Revistas científicas medicas de	B

			el cual se conoce como infección por el VIH.	los países referentes.	
Definir el mecanismo de acción tanto de la truvada "PrEP" como profilaxis pre exposición versus la nueva vacuna preventiva en estudio.	Descripción el mecanismo de acción de ambas terapias, su administración en el paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana, como prevención.	Conocer el mecanismo de acción desde su ingreso al cuerpo hasta su riesgo en el mismo.	En el ámbito de la medicina, este término se usa para describir la manera en que un medicamento u otra sustancia produce un efecto en el cuerpo.	Artículo Científico obtenido mediante revisión bibliográfica Documento informativo del Ministerio de salud de Costa Rica. Libros de ciencias de la salud referente al tema.	C
Describir lo investigado en ambas terapias tanto de la truvada como de la vacuna preventiva en los	Describir lo actualmente investigado sobre ambas terapias en los países de USA, Brasil y España	Dar a conocer mediante esta investigación lo mas reciente y estudiado en los países de	Describir información reciente de los múltiples artículos sobre los avances farmacológicos de	Artículo Científico obtenido mediante revisión bibliográfica	D

países USA, Brasil, España.		enfoque USA, Brasil, España.	las terapias farmacológicas.		
Mencionar el riesgo/beneficio que podría traer al sujeto con el uso de las terapias para la prevención del VIH/SIDA.	Identificación de los riesgos que trae en el paciente el uso de Truvada y que se pretende con la nueva vacuna.	Dar a conocer mediante esta investigación cual sería la relación beneficio/riesgo de ambas terapias de enfoque en esta revisión bibliográfica.	Relación beneficio/riesgo, son los beneficios y los riesgos que presenta el empleo de un medicamento; sirve para expresar un criterio sobre la función del medicamento en la práctica médica, basado en datos acerca de su eficacia e inocuidad y en consideraciones sobre su posible uso inadecuado, la gravedad y el pronóstico de una enfermedad, etc. El concepto puede aplicarse a un solo medicamento o a las comparaciones entre 2 o más medicamentos empleados para una misma indicación.	Artículo Científico obtenido mediante revisión bibliográfica	E

Explicar la inmunopatogenesis, los factores inmunológicos clave en la infección del VIH-1 en la población.	Explicación del proceso de la enfermedad del virus de la inmunodeficiencia humana, síndrome inmunodeficiencia adquirida, sintomatología, sus factores inmunológicos clave en el paciente infectado.	Dar a conocer mediante información segura y reciente sobre el desarrollo de la enfermedad y los factores inmunológicos, víricos que afecta a esta población.	La inmunopatología es una rama de la medicina que se ocupa de las respuestas inmunológicas asociadas a las enfermedades. Incluye el estudio de la patología de un organismo, sistema orgánico o enfermedad, con respecto al sistema inmunológico, la inmunidad y las respuestas inmunológicas.	Artículo Científico obtenido mediante revisión bibliográfica Documento informativo del Ministerio de salud de Costa Rica. Libros referentes al tema de ciencias de la salud.	F
--	---	--	--	--	---

3.7. Procedimiento de recolección y análisis de datos

El proyecto de investigación de forma cualitativa, el procedimiento de recolección de datos se realizó de la siguiente manera:

- **Pubmed**, base de datos, de acceso libre y especializada en ciencias de la salud.
- **BINASSS**, Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social

- **Journal of Brasil**, revista medica.
- **SCIELO**, Scientific Electronic Library Online
- **MDPI**, Multidisciplinary Digital Publishing Institute
- **OMS**, Organización Mundial de la salud
- **Jhonson & Jhonson**, empresa multinacional estadounidense, fabricante de dispositivos médicos, productos farmacéuticos, de cuidado personal, perfumes y para bebés fundada en 1886.
- **GILEAD**, **Gilead Sciences** es una compañía biotecnológica estadounidense dedicada a investigar, descubrir, desarrollar y comercializar fármacos para tratar enfermedades
- **ELSEVIER**, editorial de libros de medicina y literatura científica del mundo.
- **Sistema costarricense de información jurídica**, El SCIJ de la Procuraduría General de la República permite la consulta de normas (leyes, decretos ejecutivos, reglamentos, acuerdos, etc), pronunciamientos (dictámenes, opiniones legales o judiciales) y asuntos constitucionales.
- **Sociedad Británica de inmunología**, sociedad que brinda información sobre la especialidad inmunología de las diferentes patologías existentes.
- **Ministerio de Salud de Costa Rica**, es el ministerio de gobierno encargado de dirigir a los actores sociales para el desarrollo de acciones que protejan y mejoren el estado de la salud pública.
- **CONASIDA, Ministerio de Salud de Costa Rica**, instancia adscrita al Ministerio de Salud, como máxima instancia en el nivel nacional encargada de recomendar las políticas y los programas de acción de todo el sector público, relacionados con los asuntos concernientes al Virus de Inmunodeficiencia Humana y al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

3.8. Procedimiento de análisis de datos:

Los análisis de datos de este trabajo de investigación se van a desarrollar de una manera cualitativa, comparando ambas terapias. No se compara datos estadísticos de la información obtenida.

CAPITULO IV

4. Análisis de resultados

- El virus de la inmunodeficiencia humana, por sus siglas VIH, y sus tipos I y II han sido los causantes de numerosas muertes, lo que lo convierte en uno de los mayores problemas para la salud pública mundial. Se ha cobrado 36,3 millones (27,2 - 47,8 millones) de vidas. Desde el 2016, la OMS recomienda proporcionar TAR de por vida para todas las personas con el VIH desde los niños, adolescentes, adultos y mujeres gestantes o en periodo de lactancia, con independencia de su estado clínico y conteo de CD4 en sangre. Fue hasta el 2021 adoptada esa recomendación por 187 países, lo que abarca casi el 99% de las personas infectadas a nivel mundial. A comienzos del año 2005 por parte de la Comisión Europea y, en la actualidad, Truvada es el antirretroviral prescrito con mayor frecuencia en Europa.
- La Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los Estados Unidos ha aprobado un medicamento contra la infección por el VIH, a saber, Truvada para su uso como PrEP. Es más eficaz cuando se toma continuamente cada día. Esto se da bajo sólidas y múltiples investigaciones y estudio del ciclo del virus del VIH, cuando fue aprobado en Estados Unidos el uso de medicamentos como Profilaxis preexposición en el año 2004, que significa que las personas que no tienen el VIH pero que corren riesgo de contraerlo toman medicamentos contra el VIH los siete días de la semana, o sea todos los días, para prevenir la infección por este virus. La PrEP la usan las personas sin el VIH que corren el riesgo de exponerse al virus a través del sexo o el uso de drogas inyectables.
- Los primeros tratamientos efectivos para el VIH, desarrollados hace 10 años, requerían tres fármacos. Pero en la práctica eran más de 10 comprimidos diarios. Por eso se los conocieron como “cóctel”. Actualmente, el desarrollo de los medicamentos avanzó en forma muy importante. Hoy se puede conseguir el mismo resultado con solo 1 o 2 pastillas al día que combinan diferentes fármacos y que tienen muy poca toxicidad. Los tratamientos antirretrovirales bloquean la multiplicación del VIH y evitan que destruya el sistema de defensas. De esta forma, permiten que el organismo

se recupere inmunológicamente y evita que aparezcan las complicaciones trayendo consigo beneficios en tres esferas como físico, salud, y emocional.

- En Costa Rica se ha aprobado en el año 2021 y es ofrecida por la CCSS y el sector privado de salud en dos esquemas: uno diario y uno a demanda. Hasta el 30 de junio de 2020 se estimaba que 662 706 personas a nivel mundial habían iniciado PrEP (partiendo de 102 446 hacia septiembre de 2016) con mayor concentración de uso en Estados Unidos (el mayor usuario a nivel mundial), Sudáfrica y Kenia. (AIDS Vaccine Advocacy Coalition, 2020). El mayor usuario es Brasil y hacia mediados de 2020, su uso parece estarse ampliando con un impulso mayor, pues 8 países lo tienen como política pública y 6 como proyecto entre sus planes de política pública, 13 en el sector privado y 5 a través del internet.
- Los resultados de los diferentes estudios han demostrado que todas las personas con virus de la inmunodeficiencia humana tienen que recibir tratamiento lo antes posible y no solo los inmunosupresos, o sea, aquellos con las defensas bajas principalmente por dos razones: para evitar el riesgo de presentar complicaciones, efectos secundarios, y para reducir la posibilidad de transmitirlo. Hoy por hoy lamentablemente, todavía no existe una cura radical para esta enfermedad y erradicarla, pero tomando la medicación todos los días y haciendo los controles periódicos se puede tener una expectativa de vida similar a la de una persona sana, junto con una vida física y emocional saludable que le permita al sujeto sobrellevar su enfermedad, sin dejar por fuera que se sigue trabajando arduamente y con muy buenas perspectivas en el estudio "MOSAICO" para obtener una vacuna para prevención.

CAPITULO V

5. Conclusiones

Las conclusiones que se han obtenido tras esta revisión bibliográfica son las siguientes:

- A través de los años el ser humano ha puesto su interés en múltiples estrategias para la prevención de las diferentes enfermedades de transmisión sexual existentes como de importancia y revisión en este trabajo, como lo es el virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida. Esto conllevó a la investigación de estrategias de inmunoterapias, entre esas la activa o vacunación terapéutica contra el VIH, la cual se basa en la administración vía intramuscular de proteínas, o sea, antígenos que generalmente son inofensivos pero similares al virus que tienen capacidad de estimular y reforzar la respuesta inmunitaria del organismo frente a la infección con el fin de controlar mejor la infección a largo plazo. La implementación de la inmunoprofilaxis en este caso preexposición conocida como "PrEP" es aquella que se realiza antes del contacto con el microorganismo patógeno, no es solo una mezcla de dos fármacos antivirales inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa del VIH: tenofovir y emtricitabina en una píldora administrada vía oral los siete días de la semana para la prevención de la actual catalogada pandemia de los últimos años.
- Actualmente, se dispone de un estudio llamado "MOSAICO", llevado a cabo por la farmacéutica Janssen Vaccines & Prevention B. V y todos los demás centros de investigación que participan en el estudio como: HVNT (HIV Vaccines Trials Network) ante la prevención, pero no la cura del Virus de la Inmunodeficiencia humana en sus siglas VIH. Es un estudio que evalúa un régimen experimental de vacunas basándose en la combinación de varias proteínas del virus VIH que se agregan genéticamente a un vector viral (el adenovirus 26) que es inofensivo para los humanos, pero que es efectivo para generar inmunidad específica contra los diferentes subtipos de VIH. Actualmente "MOSAICO" se encuentra en Fase III, una etapa que desarrolla ensayos a gran escala e involucra a miles de personas en todo el mundo, donde 3800 sujetos hombres cisgénero y personas transgénero se pondrán en clínica

localizados tanto en Argentina, Brasil, Italia, México, Italia, Perú, Polonia, como España y los Estados Unidos de América. Esta fase es definitiva para determinar si se aprueba o no una medicación o vacuna para su comercialización. Previo a esto, el estudio atravesó satisfactoriamente estudios de laboratorio y con animales, así como también evaluaciones de seguridad y eficacia en cientos de humanos sin VIH.

- Las estrategias para obtener una vacuna efectiva como muchas de las ya implementadas con múltiples enfermedades infecciosas se caracterizan en emplear virus vivos atenuados, lo que quiere decir que son formas debilitadas, con un fin de emplear protección al sistema inmunológico del hospedero. Uno de los retos más grandes de las industrias farmacéuticas y centros de investigación es la creación de una vacuna efectiva contra el VIH/SIDA ya que el virus muta con rapidez, evadiendo múltiples respuestas inmunitarias de muchas personas, dificultando estudios. Sin embargo, en este caso existen sólidos enfoques y análisis científicos como lo es el estudio en fase III "MOSAICO" que genera buenas expectativas ante la prevención de la infección en personas VIH-Negativo o sanas. Perspectivas que hacen que la ciencia y los estudios lleguen con éxito al objetivo ante varias investigaciones ante años contra el virus de la inmunodeficiencia humana. Los estudios con primates no humanos evidencian que es posible prevenir por completo la infección. Estas sólidas pruebas en humanos y animales invitan a pensar a los expertos que una vacuna es posible. Esto es un gran esfuerzo mundial dirigido a la investigación en vacunas contra el VIH, educación a la población y fortalecimiento del uso de métodos de barrera, ya conocidos. La implicación activa de partes interesadas, como los artífices de políticas y los grupos de la sociedad civil, constituye una parte integral del mantenimiento de los compromisos políticos, sociales y económicos en este campo, a nivel local, nacional y mundial.
- Entre los mecanismos de acción de las diferentes familias antirretrovirales ante la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana la investigación se centra tanto en la truvada como PrEP, ambos compuestos por tenofovir y emtricitabina disoproxilo. Truvada contiene dos principios activos: la emtricitabina, un inhibidor

nucleosídico de la retrotranscriptasa, y el tenofovir disoproxilo, un profármaco de tenofovir; es decir, se convierte tenofovir una vez se encuentra en el organismo. Tanto la emtricitabina como el tenofovir actúan de forma parecida, bloqueando la actividad de la retrotranscriptasa, una enzima producida por el VIH que le permite infectar las células y producir/replicar más virus. Ingerido en combinación con al menos otro medicamento contra el VIH, reduce la cantidad de virus en sangre, manteniendo los valores bajos. Cabe recalcar que no cura la infección por el VIH ni el SIDA, pero sí puede inhibe el deterioro al sistema inmunitario del sujeto, además de aparición de nuevas infecciones y enfermedades asociadas al Síndrome de la Inmunodeficiencia Humana. Para la profilaxis de la infección por el VIH-1 previa a la exposición se espera que, una vez en la sangre, Truvada impida que el virus se multiplique y se propague desde el lugar de la infección en caso de que la persona se vea expuesta al virus. Teniendo un mecanismo de acción parecido con beneficios similares al uso de la PrEP versus las perspectivas actuales de la nueva vacuna en proceso fase III contra la prevención de esta infección de transmisión sexual.

- El riesgo y el beneficio que puede o no otorgar una terapia dependerán de factores como la edad, hábitos saludables, adherencia al tratamiento y/o comorbilidades que puedan o no adquirirse. Los beneficios concluyentes en los diferentes estudios propuestos son sólidos pues le generan al paciente una carga viral más baja en sangre, además del fortalecimiento de su sistema inmune ante las infecciones oportunistas que debilitan y pueden llevar al debilitamiento general físico y mental del sujeto. Como bien se sabe los efectos secundarios ligados al uso de los tratamientos expuestos dependerán de cada individuo y su tolerabilidad, pero el beneficio es mayor que el riesgo.
- Teniendo en cuenta la relevancia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y su consecuente inmunosupresión al individuo causada por la progresión y replicación viral, he ahí los desafíos en entender el mecanismo tanto de la infección como de los tratamientos propuestos para evitar la proliferación. El virus VIH después de inocular su material genético en las células mediante la interacción de

proteínas específicas con su molécula de ARN convertida en ADN por la acción de la transcriptasa reversa, el virus comienza a usar el esqueleto genético de los linfocitos T CD4⁺. Para la replicación de las proteínas virales, las cuales serán utilizadas para la misma síntesis de nuevos virus. El mecanismo de acción de tratamientos utilizados como en el “cóctel” ante la replicación del virus, posee en su mayoría, como principal función la inhibición de la síntesis de nuevos virus a través de diferentes puntos específicos del ciclo viral.

- El VIH es una enfermedad infectocontagiosa clasificada como una infección de transmisión sexual (IST), causada por los virus tipo I y tipo II, los cuales presentan un gran y elevado tropismo por los linfocitos T auxiliares o linfocitos T CD4⁺, siendo atacados y provocando la inmunosupresión ligada a la reducción en el conteo de ese tipo de células.

6. Recomendaciones

- Entre las recomendaciones a la población en general tanto heterosexuales, homosexuales, transgénero como transexuales están reforzar el uso de los diferentes métodos de barrera, nuevos estudios de medicación oral como la truvada y la PrEP según criterios médicos, además de la educación continua, siendo la única manera 100% garantizada de evitar una enfermedad de transmisión sexual entre esas motivo de la investigación el virus de la inmunodeficiencia humana, evitando toda clase de contacto sexual, ya sea sexo vaginal, anal u oral, y contacto genital de piel con piel con otra persona con síntomas de alarma, conocido infectado o la poligamia sin protección.
- Respetar las instrucciones medicas del uso del medicamento PrEP y su esquema brindado según características del paciente, en el cual se deben consumir vía oral los siete días de la semana junto el uso de condones, el cual le proporcionara una

protección adicional contra el VIH al sujeto, así como protección contra la mayoría de las enfermedades de transmisión sexual y embarazos no deseados.

- Educar al paciente en el uso correcto de la medicación y en no doblar la dosis recomendada si fuese el caso de haber olvidado la dosis correspondiente diaria. Que su medicamento es personal y no deberá compartirlo, que lo mantendrá bien cerrado, guardado en temperatura ambiente y alejado del calor, siendo sumamente importante que lo mantenga fuera del alcance de algún menor de edad.
- En esta era tecnológica con la existencia de diversas aplicaciones gratuitas como la de los CDC (de sus siglas en inglés, Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades) encontrada en los sistemas de iTunes y Google Play llamada **Every Dose, Every Day** para recordar la toma a la misma hora del medicamento día a día y sus citas control o bien el uso del calendario del celular o físico.
- El paciente debe comprometerse a sus chequeos médicos de rutina y realización de exámenes de laboratorio que solicite el personal de salud. Como toda droga que sea externa ingerida al organismo puede que genere algún efecto no deseado, entre ese malestar estomacal, vómitos, cefaleas, pérdida del apetito entre otros que serán debidamente explicados al paciente. Si presentase alguno de los antes mencionados o mencionados en consulta deberá comunicarse al centro de salud más cercano para ser estudiado, si no desapareciera o es intenso.

CAPÍTULO VI

7. Referencias bibliográficas

Alcami, J. (2008). Unidad de Inmunopatología del Sida. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España. <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X0876556X>

Alcami, J (2008). Unidad de Inmunopatología del Sida. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España. Ciclo replicativo del VIH. Dianas terapéuticas consolidadas y dianas potenciales. <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X08765662>

American Cancer Society (2014). <https://www.cancer.org/es/cancer/causas-del-cancer/agentes-infecciosos/infeccion-con-vih-sida/que-es-vih-y-sida.html#referencias>

Autran, B., Carcelain, G., Li, T. S., Blanc, C., Mathez, D., Tubiana, R., Katlama, C., Debré, P., & Leibowitch, J. (1997). Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science (New York, N.Y.)*, 277(5322), 112–116.

Asamblea Legislativa (2019). *Ley general sobre VIH/SIDA, N° 7771*. Sistema costarricense de información jurídica. http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=44302&nValor3=0&strTipM=TC

Baum, M. M., Ramirez, C. M., Moss, J. A., Gunawardana, M., Bobardt, M., & Gallay, P. A. (2020). Highly synergistic drug combination prevents vaginal HIV infection in humanized mice. *Scientific reports*, 10(1), 12995. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69937-5>

- Bloch, M. (2020). Prescribing pre-exposure prophylaxis for HIV. *Australian prescriber*, 43(6), 200–203. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2020.057>
- Boza, R. (2016). *Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR – HSJD*, 6(IV). www.revistaclinicahsjd.ucr.ac.cr 27 febrero 2015 Orígenes del VIH/SIDA [file:///C:/Users/Usuario/Downloads/26927-Texto%20del%20art%C3%ADculo-72058-1-10-20161111%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Usuario/Downloads/26927-Texto%20del%20art%C3%ADculo-72058-1-10-20161111%20(1).pdf)
- Buchbinder S. P. (2018). Maximizing the Benefits of HIV Preexposure Prophylaxis. *Topics in antiviral medicine*, 25(4), 138–142.
- Cámara Costarricense de la Salud. (2022). Protocolo para la aplicación de la profilaxis PreP en el sector privado: la salud en Costa Rica.
- Carl W Dieffenbach, Anthony S Fauci, J Int AIDS Soc. (2020). 23(5): e25506. Published online 2020 May 16. doi: 10.1002/jia2.25506 PMID: PMC7230133
- Casabona J. (2017). Profilaxis pre-exposición del VIH: que el árbol no impida ver el bosque [HIV pre-exposure prophylaxis (PreP): The three should not prevent seeing the forest]. *Atencion primaria*, 49(6), 317–318. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2017.03.005>
- Castro, J. et al. (2007). Actualización para el médico no especialista en el tratamiento del VIH José Castro Danós¹ , Raúl Gutiérrez Rodríguez² , Juan Villena Vizcarra^{3,4}
Update for the General Physician in the treatment of the HIV
- Cauas, D. (2015) Definición de las variables, enfoque y tipo de investigación. <https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/36805674/1-Variables.pdf?1425133203=&response-content>

CDC. (2021). Centros para el control y prevención de enfermedades. Acerca del VIH <https://www.cdc.gov/hiv/spanish/basics/whatishiv.html>

Garcia, L. et al. (2019). HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) in Spain: Political and administrative situation . *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* (English ed.), Volume 37, Issue 10, December 2019, Pages 656-660
file:///C:/Users/Usuario/Downloads/2019%20Profilaxis%20preexposici%C3%B3n%20al%20VIH%20en%20Espa%C3%B1a%20situaci%C3%B3n%20pol%C3%ADtica%20y%20administrativa.pdf

Gilead Sciences to Provide Free Truvada for PrEP® to Support U.S. Initiative to End the HIV Epidemic May 9, 2019.

Giuliane, B., Daniel, S. (2021). COMPLICAÇÕES DO INÍCIO DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM PACIENTE COM DOENÇA AVANÇADA POR HIV-1. instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo, SP, Brasil. *The Brazilian journals of infectious diseases*.

Harriet L. Robinson (2018). (hrobinson@geovax.com) GeoVax, Inc., Smyrna, Georgia, USA
HIV/AIDS Vaccines: 2018. CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS | VOLUME 104 NUMBER 6 | DECEMBER 2018

Hernández, F., et al. (2014). *Metodología de la investigación*. Mcgraw-Hill
<https://www.uca.ac.cr/wp-content/uploads/2017/10/Investigacion.pdf>

Hoagland, B., Moreira, R.I., De Boni, R.B., Kallas, E.G., Madruga, J.V., Vasconcelos, R., Goulart, S., Torres, T.S., Marins, L.M.S., Anderson, P.L., Luz, P.M., Costa Leite, I.d., Liu, A.Y., Veloso, V.G., Grinsztejn, B. and (2017), High pre-exposure prophylaxis uptake and early adherence among men who have sex with men and transgender women at risk for HIV Infection: the PrEP Brasil demonstration project. *Journal of the International AIDS Society*, 20: 21472. <https://doi.org/10.7448/IAS.20.1.21472>

Iniesta C, Coll P, Barberá MJ, García Deltoro M, Camino X, Fagúndez G, et al. (2021) Implementation of pre-exposure prophylaxis programme in Spain. Feasibility of four different delivery models. *PLoS ONE* 16(2). e0246129. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246129>

Johnson & Johnson. (2019). Announces New Clinical Data on Mosaic-based HIV Preventive Vaccine Regimen. <https://www.jnj.com/johnson-johnson-announces-new-clinical-data-on-mosaic-based-hiv-preventive-vaccine-regimen>
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02935686>

Kasper, D. et al. (2015). Harrison. Principios de Medicina Interna, 19e J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo. los retrovirus humanos,

Lions, C., Cabras, O., Cotte, L., Huleux, T., Gagneux-Brugnon, A., Makinson, A., Cabié, A., Bonnet, B., Duvivier, C., Hocqueloux, L., Cua, E., Cheret, A., Hustache-Mathieu, L., Obry-Roguet, V., Jacomet, C., Poizot-Martin, I., & DAT'AIDS STUDY GROUP. (2019). Missed opportunities of HIV pre-exposure prophylaxis in France: a retrospective analysis in the French DAT'AIDS cohort. *BMC infectious diseases*, 19(1), 278. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3915-5>

Makvandi, N. (s. f.) Shokouh Makvandi-Nejad, Universidad de Oxford, Reino Unido <https://www.immunology.org/es/public-information/bitesized-immunology/vaccines-and-therapeutics/vacunas-contra-el-vih-1>

Mayer, K., Agwu, A., & Malebranche, D. (2020). Barriers to the Wider Use of Pre-exposure Prophylaxis in the United States: A Narrative Review. *Advances in therapy*, 37(5), 1778–1811. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01295-0>

- McCormack, S. M., Nosedá, V., & Molina, J. M. (2016). PrEP in Europe - expectations, opportunities and barriers. *Journal of the International AIDS Society*, 19(7(Suppl 6)), 21103. <https://doi.org/10.7448/IAS.19.7.21103>
- Milena, M., João Eduardo, T., Mariana C., Izabell, O., Vinícius, P., Marcos Antônio, L., Barbara, R., Alexia, F., Angela, S., Ana Paula, L. (2021). ANSEIOS, MOTIVAÇÕES E DIFICULDADES DOS USUÁRIOS DE PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO. Sociedade Brasileira de infectologia, *The Brazilian journals of infectious diseases*.
- Ministerio de Salud (2016). *Plan Estratégico Nacional (PEN) en VIH y sida 2016 – 2021*. San José, Costa Rica: Dirección de Planificación Estratégica y Evaluación de las Acciones en Salud.
- Ministerio de Trabajo y Seguridad Social. (2014). *Guía para la prevención y el abordaje del VIH/SIDA en el mundo del trabajo (2014-2019)*.
- Ministerio de Salud. (2022). Lineamiento para la profilaxis pre- exposición al VIH en Costa Rica.
- Montero, P. (2018). Aspectos epidemiológicos del virus de la inmunodeficiencia humana en Costa Rica. *Rev. Costarricense de Salud Pública* 27(2), 118-126. <https://www.scielo.sa.cr/pdf/rcsp/v27n2/1409-1429-rcsp-27-02-118.pdf>.
- Montjane, K., Dlamini, S., & Dandara, C. (2018). Truvada (emtricitabine/tenofovir) pre-exposure prophylaxis roll-out among South African university students: Lots of positives, but let us keep an eye on possible surprises. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*, 108(2), 79–81. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2017.v108i2.13035>.

Mu, Z., Haynes, B., & Cain, D. (2021). HIV mRNA Vaccines—Progress and Future Paths. *Vaccines*, 9(2), 134. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines9020134>

ONUSIDA. (2021). HOJA IN FORMATIVA 2021. Estimaciones epidemiológicas preliminares de ONUSIDA para 2021. ESTADÍSTICAS MUNDIALES SOBRE EL VIH.

https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf

Organización Mundial de la Salud. (2021). <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>

Páez, L. (2009). Vacunación en el paciente expuesto al Virus de la Inmunodeficiencia Humana (Vaccination in patients exposed to the Human Immunodeficiency Virus) Gustavo Lazo-Páez. *Acta Pediátrica Costarricense*, ©2009 Asociación Costarricense de Pediatría.

Pertejo, (2020). Una vacuna preventiva frente al VIH. Situación actual y perspectivas José Alcamí Pertejo Profesor de Investigación. Instituto de Salud Carlos III, Director Científico; Unidad VIH, Hospital Clinic. Barcelona; ppalcami@isciii.es; <https://orcid.org/0000-0003-0023-7377> DOI: <https://doi.org/10.37536/RIECS.2020.5.2.235> .

Pines, H. A., Semple, S. J., Strathdee, S. A. et al. (2018). Vaginal washing and lubrication among female sex workers in the Mexico-US border region: implications for the development of vaginal PrEP for HIV prevention. *BMC Public Health* 18, 1009. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5946-z>.

Parham, P. (2005) editorial medica panamericana, España, segunda edición. *Inmunología*.(p1.)

- Robineau, O., Velter, A., Barin, F., & Boelle, P. Y. (2017). HIV transmission and pre-exposure prophylaxis in a high risk MSM population: A simulation study of location-based selection of sexual partners. *PloS one*, *12*(11), e0189002. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189002>).
- Sanchez Conde, M., Vivancos Gallego, M. J., & Moreno Guillen, S. (2017). Pre-exposure prophylaxis (PrEP) against HIV: efficacy, safety and uncertainties. Profilaxis preexposición (PrEP) frente al VIH: eficacia, seguridad e incertidumbres. *Farmacia hospitalaria: organo oficial de expresion cientifica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria*, *41*(5), 630–637. <https://doi.org/10.7399/fh.10821> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28847253/>.
- Santana, A., Domínguez, C., Lemes, A., Molero, T., Salido, E. (2003) Biología celular y molecular del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-79732003000100001
- Siguier, M., Mera, R., Pialoux, G., Ohayon, M., Cotte, L., Valin, N., Ghosn, J., Cua, E., Pintado, E., Chas, J., Barriere, G., Durand, F., Molina, J. (2019). On behalf of the French RTU Group, First year of pre-exposure prophylaxis implementation in France with daily or on-demand tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 74, Issue 9, September 2019, Pages 2752–2758.
- Straubinger, T., Kay, K., & Bies, R. (2020). Modeling HIV Pre-Exposure Prophylaxis. *Frontiers in pharmacology*, *10*, 1514. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01514>).
- Palella, F. J., Jr, Deloria-Knoll, M., Chmiel, J. S., Moorman, A. C., Wood, K. C., Greenberg, A. E., Holmberg, S. D., & HIV Outpatient Study Investigators (2003). Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell

strata. *Annals of internal medicine*, 138(8), 620–626. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-8-200304150-00007>

Tetteh, R. A., Yankey, B. A., Nartey, E. T., Lartey, M., Leufkens, H. G., & Dodoo, A. N. (2017). Pre-Exposure Prophylaxis for HIV Prevention: Safety Concerns. *Drug safety*, 40(4), 273–283. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0505-6>.

Toche, P. (2012). Visión Panorámica del sistema inmune. *Revista médica clínica Las Condes*, 23. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(12\)70335-8](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(12)70335-8)

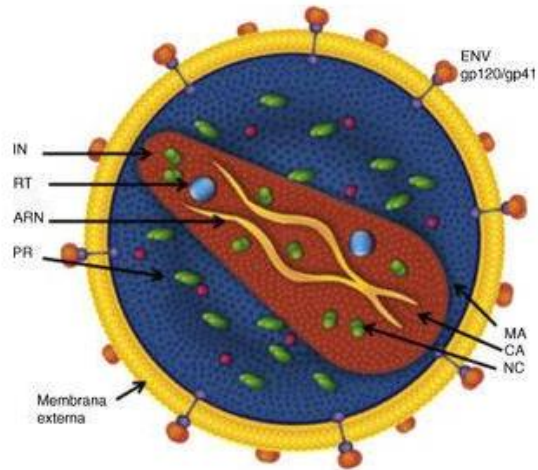
UNAIDS (2019) Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) 2019, https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-UNAIDS-data_en.pdf

World Health Organization., Salud, o.p. (2019). WHO/CDS/HIV/19.8 Versión oficial en español de la obra original en inglés What's the 2+1+1? Event-driven oral pre-exposure prophylaxis to prevent HIV for men who have sex with men: Update to WHO's recommendation on oral PrEP. © https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51795/opscde19017_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

8. ANEXOS

Anexo 1:

Imagen de representación de la estructura de la partícula VIH 1



Fuente: Delgado, R.; (2011). Características Viroológicas del VIH

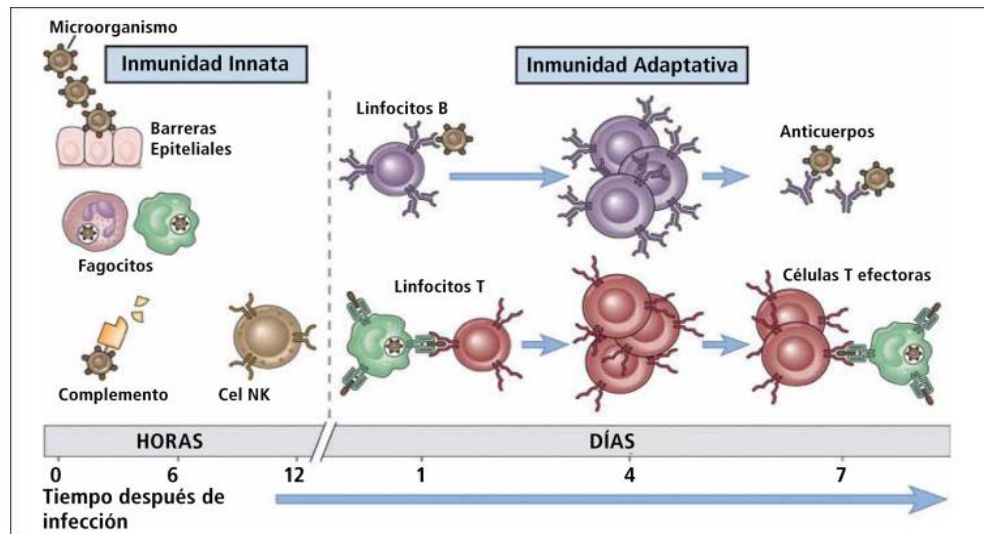
<https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-caracteristicas-virologicas-del-vih-S0213005X10004040>

Siglas: ENV: Envoltura, MA: Matriz, CA: Cápside, NC: Nucleocápside, IN: Integrasa, RT: Retrotranscriptasa, PR, Proteasa, ARN: Genoma del virus.

VIH con una forma esférica de aproximadamente 100-120nm, compuesto por una bicapa lipídica, además con glicoproteínas de gran importancia que forman parte de esta estructura, estas envolturas son claves para interacciones con receptores celulares.

Anexo 2

Imagen de representación de sistema inmune innato y adquirido



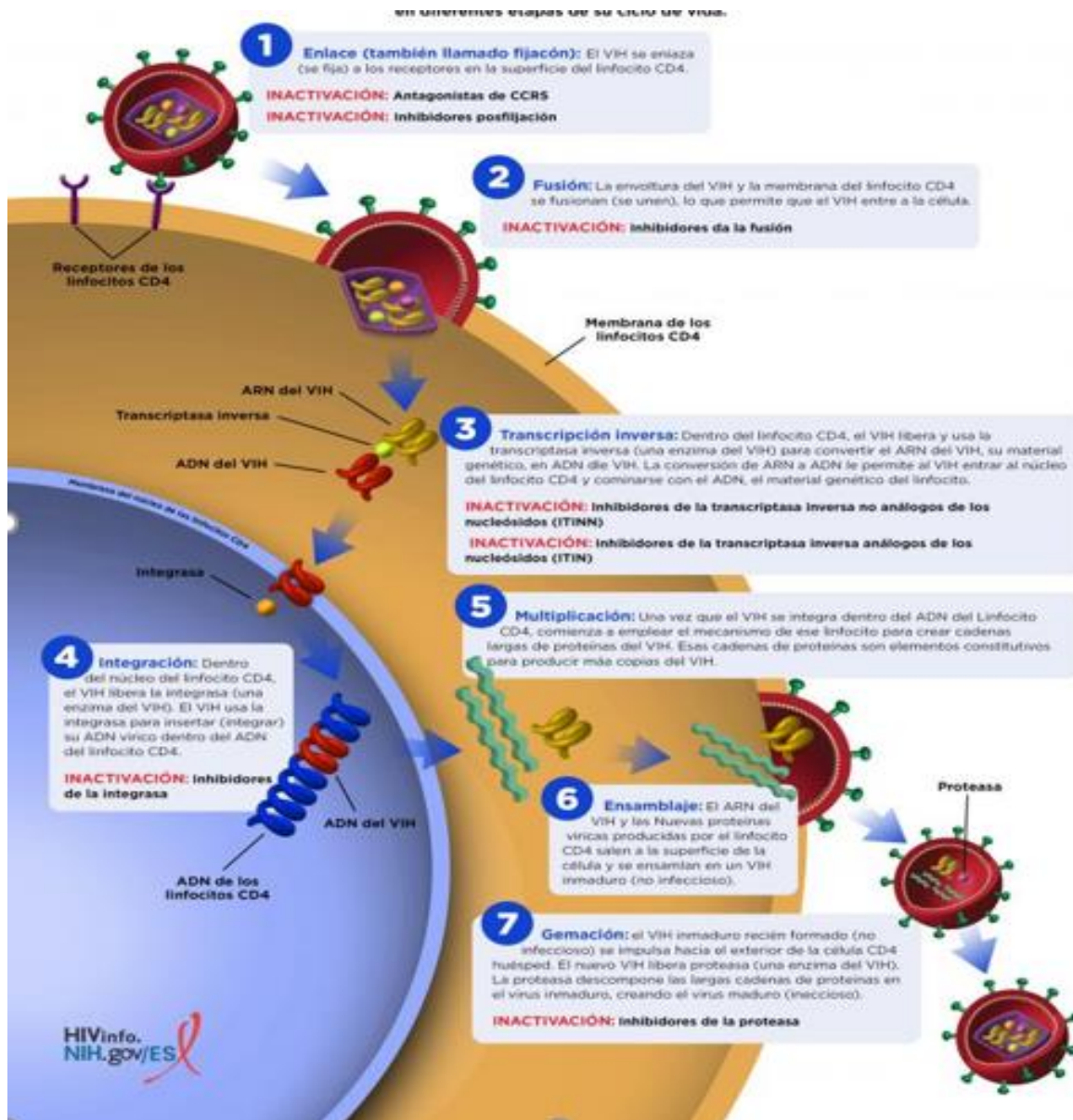
Fuente: Toche, P.; (2012) Visión Panorámica del sistema inmune. Revista médica clínica Las Condes. Vol 23 [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(12\)70335-8](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(12)70335-8)

El sistema inmune Innato es la primera línea de defensa, está compuesto de barreras epiteliales, células fagocíticas, células naturales killer (NK), sistema del complemento y citoquinas. (0 a 12 horas)

El sistema inmune adaptativo se caracteriza por mejorar la capacidad de defensa ante exposiciones sucesivas, contiene 2 principales elementos, los linfocitos B y T. (1 a 7 días)

Anexo 3

Figura representativa del ciclo biológico del VIH



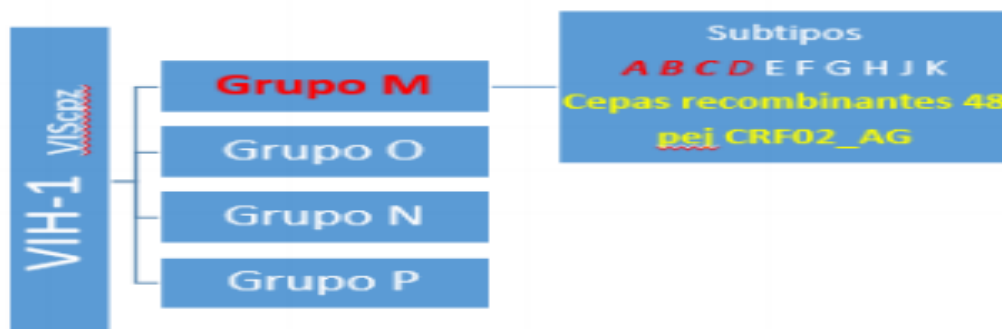
Fuente: National Institutes of Health, (2020) El ciclo de vida del VIH

<https://hivinfo.nih.gov/es/understanding-hiv/fact-sheets/el-ciclo-de-vida-del-vih>

El VIH debe realizar todas las etapas para infectar el cuerpo humano y multiplicarse. Lo hace específicamente con los CD4, se representa en la imagen anterior cada una de ellas con sus respectivos componentes.

Anexo 4

Imagen que representa los tipos de VIH 1



Fuente: Boza, R (2016) Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR – HSJD Año 2016
Vol 6 No IV I 48 Rev CI EMed UCR www.revistaclinicahsjd.ucr.ac.cr 27 febrero 2015
Orígenes del VIH/SIDA [file:///C:/Users/Usuario/Downloads/26927-
Texto%20del%20art%C3%ADculo-72058-1-10-20161111%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Usuario/Downloads/26927-Texto%20del%20art%C3%ADculo-72058-1-10-20161111%20(1).pdf)

El grupo M (main o principal), corresponde al 99% de los casos de la actual pandemia, O (outlier o “atípico”), N (ni M ni O) y P (solo encontrado en África)

El grupo M se divide en nueve subtipos: A B C D F G J H K.

Anexo 5

Exámenes de laboratorio clínico recomendados al inicio y durante las fases del seguimiento del tratamiento (Protocolo del Ministerio de Salud):

Laboratorial	Enrolamiento	30-dias	Trimestral
Prueba rápida VIH	X	X	X
Creatinina	X		B
Hepatitis B	X		A
Hepatitis C	X		A
Prueba de sífilis	X		X
Pruebas para otras ITS (gonorrea, clamidia, tricomonas en mujeres)	X		X
Prueba molecular clamidia	X		A

Nota: A: Anual, B: Bianual

Fuente: Protocolo de Dispensación de Profilaxis Pre-Exposición al VIH (Versión 1.0). Ministerio de Salud de Costa Rica y Fundación HIVOS. 5 de octubre 2020.

Fuente: Cámara costarricense de la salud (2022) protocolo para la aplicación de la profilaxis PrEP en el sector privado : la salud en Costa Rica.

Anexo 6

De los dos esquemas disponibles de la PrEP el diario siendo los siete días de la semana, también se tiene disponible a demanda ilustrado próximamente en la imagen.



Fuente: www.conasida.go.cr

Anexo 7

Estrategia de Prevención Combinada en Costa Rica



Biomédicas

Métodos clínicos como uso de preservativos, pruebas de VIH, antirretrovirales, etc.



Estructurales

Promueven un ambiente propicio, como leyes para proteger los derechos humanos o reducir el estigma y la discriminación.



Educativas

Promueven un comportamiento saludable, como asesoramiento y educación sexual integral.

Fuente: www.conasida.go.cr

Anexo 8

Aplicación de la CDC (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades) llamado Every Dose, Every Day.



Fuente: <https://npin.cdc.gov/pages/new-resource-every-dose-every-day-e2d2-toolkit-and-app>. Visit the iTunes store or Google Marketplace to download the [free mobile app](#).